



RRPG88B0054 (25.F)

計畫編號：CCMP88-RD-017

行政院衛生署八十八年度科技研究發展計畫

川芎嗪對氣喘動物模式治療之探討

委託研究報告

計畫委託機關：私立中國醫藥學院

計畫主持人：高尚德

研究人員：朱康初 謝長奇

執行期間：87年7月1日至88年6月30日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見

計畫編號：CCMP88-RD-017

各機關研究計畫基本資料庫之計畫編號：PG88BO-0054

行政院衛生署八十八年度科技研究發展計畫

川芎嗪對氣喘動物模式治療之探討

委託研究報告

計畫委託機關私立中國醫藥學院

計畫主持人：高尚德

研究人員：朱康初 謝長奇

執行期間：87年7月1日至88年6月30日

編號：CCMP88-RD-017

行政院衛生署中醫藥委員會八十八年度
委託研究計畫成果報告

川芎嗪對氣喘動物模式治療之探討

執行機構：中國醫藥學院

計畫主持人：高尚德

研究人員：朱康初、謝長奇

執行期限：87/07/01-88/06/30

目 錄

	頁 碼
封面	
目錄	(1)
摘要	(2)
本文	
(壹) 前言	(4)
(貳) 材料與方法	(7)
(參) 結果	(10)
(肆) 討論與建議	(12)
(伍) 參考文獻	(14)
(陸) 圖	(17)

編號：CCMP88-RD-017

川芎嗪對氣喘動物模式治療之探討

高尚德

中國醫藥學院 學士後中醫學系

摘要

過敏性氣喘 (Allergic Asthma) 為臨床最常見小兒過敏性疾病之一，本實驗利用 *Dermatophagoides pteronyssinus* 致敏激發天竺鼠氣喘模式來探討川芎重要成分-川芎嗪對氣喘天竺鼠呼吸道阻力及肺部發炎細胞 (嗜中性白血球、嗜酸性白血球、巨噬細胞、淋巴球) 之影響。我們比較對照組、實驗組一 (激發前 15 min 腹腔注射 80 mg/kg 之川芎嗪)、實驗組二 (激發後 6 hr 腹腔注射 80 mg/kg 之川芎嗪)、實驗組三 (激發前 15 min 與激發後 6hr 腹腔注射 80 mg/kg 之川芎嗪)，各組間的差異。其結果顯示：

一、川芎嗪降低氣喘天竺鼠呼吸道阻力。

實驗組一：與對照組比較，川芎嗪於激發後 15 分鐘、1、2 小時 ($p<0.001$)，4、24、48 小時 ($p<0.01$)，6、12、72 小時 ($p<0.05$) 顯著降低氣喘天竺鼠呼吸道阻力。實驗組二：川芎嗪有意義降低致敏天竺鼠激發後 12 小時 ($p<0.01$)，24、48 小時 ($p<0.05$) 之呼吸道阻力。實驗組三：川芎嗪激發後 15 分鐘、1、2、4、8、12、24、72 小時 ($p<0.001$)，6 小時 ($p<0.05$) 皆能有意義降低氣喘天竺鼠之呼吸道阻力。

二、川芎嗪減少氣喘天竺鼠氣管肺泡沖洗液中發炎細胞數目。

實驗組一：與對照組比較，川芎嗪顯著減少過敏原激發後 6 小時 ($p<0.01$)，24 小時 ($p<0.01$) 氣喘天竺鼠氣管肺泡沖洗液之發炎細胞總數。顯著減少致敏天竺鼠激發後 6、24 小時 ($p<0.01$) 之淋巴球數目，6、24 小時 ($p<0.01$) 之吞噬細胞數目，6、24、48 小時 ($p<0.01$) 之嗜中性白血球數目，6、24 小時 ($p<0.01$) 之嗜伊紅性白血球數目。實驗組二：川芎嗪有意義減少過敏原激發後 6、24、48 小時 ($p<0.01$) 氣喘天竺鼠氣管肺泡沖洗液之發炎細胞總數，有意義減少致敏天竺鼠激發後 6、24、48、72 小時 ($p<0.01$) 之淋巴球數目，6、24、48 小時 ($p<0.01$) 之吞噬細胞數目，6、24、48 小時 ($p<0.01$) 之嗜中性白血球數目，6、24、48 小時 ($p<0.01$) 之嗜伊紅性白血球數目。實驗組三：激發前 15 分鐘及激發後 6 小時各腹腔注射川芎嗪，明顯減少過敏原激發後 6、24、48 小時 ($p<0.01$) 氣喘天竺鼠氣管肺泡沖洗液之發炎細胞總數。明顯減少致敏天竺鼠激發後 6、24、48、72 小時 ($p<0.01$) 之淋巴球數目，6、24、48 小時 ($p<0.01$) 之吞噬細胞數目，6、24、48、72 小時 ($p<0.01$) 之嗜中性白血球數目，6、24、48、72 小時 ($p<0.01$) 之嗜伊紅性白血球數目。

綜合以上結果我們認為川芎嗪具治療氣喘之療效，其抗氣喘之機轉主要來自於降低呼吸道阻力及減少呼吸道發炎之作用。

關鍵詞：川芎嗪、過敏性氣喘、呼吸道阻力、呼吸道發炎

The Study of Tetramethylpyrazine on Experimental Animal Model

Shung-Te Kao
China Medical College

ABSTRACT

The Ho-Xve-Hua-Yu drugs, have been used in treatment of the many kinds of disease in Chinese medicines for several centuries. However, the therapeutic mechanisms of these Chinese medicines in bronchial asthma are still far from clear. Tetramethylpyrazine (TMP) is one of the active component of *Ligusticum chuanxiong* Hort. To understand the mechanism of antiasthmatic property of TMP. A guinea pig model of allergic asthma was used to investigate the effects of TMP on *Dermatophagoides pteronyssinus*-induced early and late asthmatic responses and airway inflammation. We had used three different protocols in Der P sensitized guinea pigs by administrating intraperitoneal injection 80 mg/kg of TMP to sensitized guinea pigs 15 min before antigen challenge (group I), 6hr after antigen challenge (group II) and both 15 min before and 6 hr after antigen challenge (group III). Our result showed that administration of TMP significantly inhibited the antigen induced late asthmatic responses (LAR) in group II and inhibited both immediate asthmatic responses and LAR in actively sensitized guinea pig in group I group III. Furthermore, examination of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) revealed that TMP significantly inhibited the increase in the inflammatory cell count (macrophage, neutrophil, lymphocyte, eosinophil) in the airway after antigen challenge. These results suggest that the antiasthmatic effect of TMP is mainly due to its bronchodilatation effect and its ability to inhibit the airway inflammation. The precise mechanism of action of TMP in asthma remains to be elucidated.

Key word: Tetremethylpyrazin, asthma, respirarory resistence, airway inflammation

壹、前言

隨著工商業的進步使得空氣污染日益嚴重，再加上台灣地處亞熱帶地區氣候潮濕，過敏疾病例如：氣喘、過敏性鼻炎、濕疹等，有明年增加的趨勢。尤其是兒童、老人等，免疫能力較差的族群更易罹患過敏性疾病。根據調查台北地區學童氣喘流行率，無論男女都有顯著增加，民國 63 至 83 年，20 年間學童氣喘流行率增加八倍^{1,2}。由此可見，對氣喘治療與預防的重要性。過敏性氣喘 (allergic Asthma) 為臨床最常見小兒過敏性疾病之一。根據研究，超過 90% 孩童對家塵 (House Dust Mites, HDM) 有皮膚陽性反應；其中又有超過 80% 對家塵過敏的孩童呈現 *Der.p I* (*Dermatophagoides pteronyssinus group I*) 抗原皮膚陽性反應。因此一般認為 *Der.p* 是家塵引起氣喘來源的主要品系，而 *Der.p I* 則被認為是台灣地區引發小兒氣喘的過敏原之一^{1,2}。

過敏性氣喘主要是經由呼吸道吸入過敏原後，不僅引起支氣管平滑肌收縮，而且有許多炎症細胞與炎症介質 (如 Histamine, LTC₄, PGE₂ 等) 的參與，同時呼吸道發炎能誘發與持續支氣管的過度反應和不同程度呼吸道阻塞³。炎症細胞 (嗜中性白血球、嗜伊紅性白血球、巨噬細胞、淋巴球)、炎症介質、呼吸道平滑肌及其神經性調節之相互作用，被認為是氣喘致病機轉的理論基礎。因此，氣喘是一種慢性發炎反應所引起的疾病^{4,5,6}。炎症細胞中最重要是嗜酸性白血球與淋巴球，其中 CD4⁺ T 淋巴球依所分泌淋巴激素不同，可分為 Th1 與 Th2 細胞⁷。Th1 與媒介細胞免疫上有關，而 Th2 細胞與體液免疫反應

的產生有關，且兩者間有相互拮抗作用。即 Th1 細胞所分泌的 IFN- γ 可抑制 Th2 細胞的發展；Th2 細胞所分泌的 IL-10 則可抑制 Th1 細胞的分化。氣喘病人 Th2 細胞增多的趨勢⁸，乃因 Th2 細胞可經由 IL-4、IL-5 的分泌協助 IgE 的合成及活化肥胖細胞、嗜酸性白血球。故認為 CD4⁺ T 淋巴球是參與氣喘發炎而引發一連串的病理變化的主要角色。氣喘患者的活體解剖，所獲得的細胞顯示，有 IL-2 受體的表現，被認為是活化的表徵，而活化的 T 淋巴球總數，似乎和活化的嗜酸性白血球總數與氣喘的嚴重程度有關^{9,10}。

另一方面過敏性氣喘發作期反應可分為立即性氣喘反應（Early asthmatic reaction, EAR）與遲發性氣喘反應（Late asthmatic reaction, LAR）。立即性發生於呼吸道吸入過敏原後，立刻產生氣管收縮、呼吸道阻力增加。通常在激發後 15-30 分鐘達高峰，而且會持續兩小時之久。在 6-12 小時後則會發生遲發性反應，更遲的反應會以輕微程度延續 2-3 天之久，即遲發性後期反應（Later Late asthmatic reaction, LLAR）^{11,12,13}。立即性氣喘反應可被色甘酸鈉（Sodium cromoglycate）和乙二型腎上腺受體致效劑（ β 2-adrenoceptor agonist）阻斷^{14,15}；而不被皮質腎上腺類固醇（corticosteroid）所阻斷。然而遲發性反應及相關的過度反應可被 sodium cromoglycate 和 corticosteroid 阻斷，而不被 β 2-adrenoceptor agonist 阻斷。經由支氣管肺泡沖洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）的觀察得知：氣喘病患比正常人有較高的嗜中性白血球與嗜酸性白血球存在於呼吸道管腔中¹⁶。巨噬細胞亦比正常人有較高的活性¹⁷。呼吸道黏膜活體切片檢

查，也發現表皮細胞（特別是纖毛細胞型態）的破壞，黏膜下層嗜酸性白血球的浸潤及持續而低度的呼吸道發炎反應¹⁴。

有一些氣喘動物模型已被開發出來，山羊和兔子兩者被過敏原激發後會誘發出現立即性與遲發性反應^{18,19}。天竺鼠氣喘模式被激發後會出現立即性與遲發性反應此反應與人類頗為相似^{20,21}。中醫理論認為：哮喘日久，肺氣虛損，不能貫心脈而朝百脈，輔心行血，致使心脈不暢、瘀血內停；或宿痰伏肺，氣機郁滯，升降失常，一則津液不得輸布，凝聚成痰，一則氣郁化火灼津為痰，致氣郁痰滯，影響血液運行，致使痰瘀交阻，出現瘀血證候。採用血液流變學、甲皺微循環等技術證實，多數哮喘病人尤其是久咳或急性發作缺氧嚴重者，明顯存在血瘀現象，提供了活血化瘀治療哮喘病之了理論基礎。臨床上，運用活血化瘀方藥治療難治性氣喘是重要的治療方法，其中川芎是常用藥物²²，川芎嗪（Tetramethylpyrazin; TMP）是川芎之重要成分，川芎嗪能抑制血小板的聚集和釋放，對氣喘發作有防治作用^{23,24}，川芎嗪對 LTC₄、LTD₄、Histamine、PGF_{1α} 所致豚鼠離體氣管條的收縮作用均有一定作用²⁵，川芎嗪亦是鈣離子拮抗劑²⁶⁻²⁸，具免疫調節功能³¹。本研究利用塵蟎（*Dermatophagoides pteronopsinus*）純化液誘發天竺鼠致敏之動物模式，探討川芎嗪對致敏天竺鼠之呼吸道阻力、氣管肺泡沖洗液中發炎細胞之影響，評估其療效並探討其治療機轉。

貳、材料與方法

一、實驗動物：

本研究以無特別致病原、雄性、體重 350 至 450 克的 Dunkin-Hartley 天竺鼠實驗動物。

二、塵蟎之製備

1. 取淨重 1gm 的 crude extract mites (購自 Allergon)。
2. 加 100ml diethyl ether 攪拌一天。
3. 再加 100ml cold PBS (4°C)，並在 ice bath 中研磨。
4. 再加 100ml cold PBS 在 4°C 下，攪拌 48 小時。
5. 高速冷凍離心，12000rpm，30min，4°C。
6. 取上清液置於透析膜中 (cut off point 12-14KD)。以去掉小分子雜質。
7. 在 10L 的逆滲透 dist. water 在 4°C 下，透析二天。
8. 取出透析物，離心 (4°C，10min，3000rpm) 以去除懸浮物。
9. 準備 8 個冷凍乾燥瓶，先稱其重，再將透析物分裝其中。
10. 將冷凍乾燥瓶置於冷動搖滾機中，使透析物乾燥於瓶壁上。
11. 將冷凍乾燥瓶密封，並保存於 -20°C 下。

三、以腹腔注射純化塵蟎萃取液致敏天竺鼠模式之建立及研究項目：

本研究以無特別致病原、雄性、體重 350 至 400 克的 Dunkin-Hartley 天竺鼠為實驗動物。天竺鼠致敏方式為

1. 以 I.P. 方式，在第 0 天、第 7 天，注射 100 μ g 的 Mite extract solu. 各一次。
2. 注射時以 "固定器" 固定以利注射。
3. 注射佐劑為 Al(OH)₃，(以 4mg 溶入 0.8ml 之 normal saline 中)。

4. 在第21天激發，以1 mg/ml之塵璜萃取液用噴霧器使天竺鼠吸入10分鐘。
5. 分別於刺激後的5分鐘、1、2、4、6、8、12、24、48、72小時測量天竺鼠之肺功能及肺部病理組織檢查。

四、肺功能的測定：利用日本 Shizume Medical Company Ltd 製造之呼吸阻抗裝置儀器，以身體體積量法測量天竺鼠之呼吸道阻力。

1. 各組天竺鼠在未致敏前先測量三次呼吸道阻力之P/V值（A）。
2. 激發後分別於5分鐘、1、2、4、6、8、12、24、48、72小時測量三次呼吸道阻力之P/V值（B）
3. 若B/A比值大於1.5以上則表示致敏成功。

五、氣管肺泡沖洗液分析：

第1、6、24、48、72小時各六隻天竺鼠於測量肺功能後，進行B.A.L（bronchoalveolar lavage）分析。

1. 以5ml/kg Somantol I.P.麻醉，切開氣管並插入靜脈置留針。
2. 經由靜脈置留針打入12.5 ml PBS（Phosphate-buffered saline）。
3. 夾緊靜脈置留針，胸部按摩5秒，收集第一次灌流液。
4. 再打入12.5 ml PBS，收集第二次灌流液。
5. 將收集第一、二次灌流液合併（約25ml/隻），離心並急速冷凍上清液。
6. 取Cell pellet並懸浮於1 ml PBS/1%Fetal bovine serum。
7. 以血液計數器計算細胞數目，以劉氏染色法計數分類。

六、實驗分組：

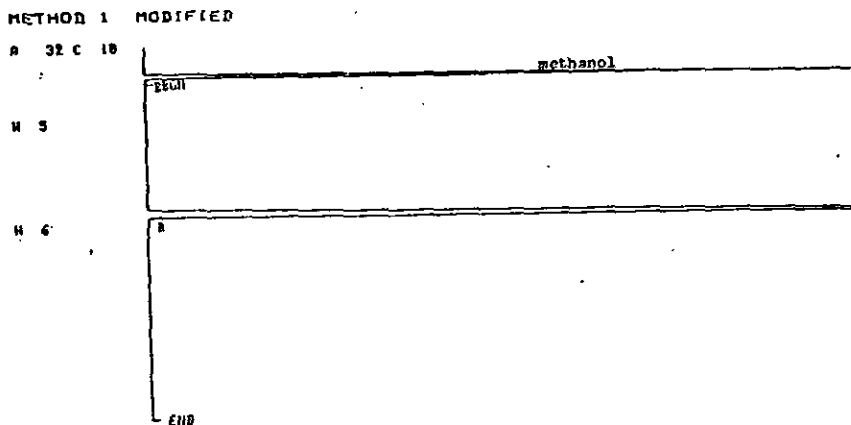
整個實驗分為實驗組1、實驗組2、實驗組3及對照組共4組，每組30隻天竺鼠，共120隻天竺鼠。

1. 實驗組 1：激發前 15 分鐘腹腔注射川芎嗪 80mg/kg。
2. 實驗組 2：激發後 6 小時腹腔注射川芎嗪 80mg/kg。
3. 實驗組 3：激發前 15 分鐘及激發後 6 小時各腹腔注射川芎嗪 80mg/kg。
4. 對照組：致敏激發，不予川芎嗪。

七、中藥成份tetramethylpyrazin之取得

向EXTRASYNTHÈSE公司購得，本品以GC方式純化。

2,3,5,6-tetramethylpyrazin之分析圖如下：



八、統計方法

利用unpaired t test 作統計分析。比較各組間之差異。

參、結果

川芎嗪降低氣喘天竺鼠呼吸道阻力。(圖一)

致敏天竺鼠腹腔注射川芎嗪 80mg/kg 後，呼吸道阻力明顯上升，在激發後 1 小時達到高峰（立即性氣喘反應期），然後呼吸道阻力降低至 8 小時再上升，於 24 小時達到第二高峰（遲發性氣喘反應期）。實驗組一：與對照組比較，激發前 15 分鐘腹腔注射川芎嗪，於激發後 15 分鐘 1、2 小時 ($p<0.001$)，4、24、48 小時 ($p<0.01$)，6、12、72 小時 ($p<0.05$) 顯著降低氣喘天竺鼠呼吸道阻力。實驗組二：與對照組比較，激發後 6 小時腹腔注射川芎嗪，有意義降低致敏天竺鼠激發後 12 小時 ($p<0.01$)，24、48 小時 ($p<0.05$) 之呼吸道阻力。實驗組三：與對照組比較，激發前 15 分鐘及激發後 6 小時各腹腔注射川芎嗪在 15 分鐘、1、2、4、8、12、24、72 小時 ($p<0.001$)，6 小時 ($p<0.05$) 皆能有意義降低氣喘天竺鼠之呼吸道阻力。

川芎嗪減少氣喘天竺鼠氣管肺泡沖洗液中發炎細胞浸潤 (圖二至圖六)。

實驗組一：與對照組比較，激發前 15 分鐘腹腔注射川芎嗪，顯著減少過敏原激發後 6 小時 ($p<0.01$)，24 小時 ($p<0.01$) 氣喘天竺鼠氣管肺泡沖洗液之發炎細胞總數。顯著減少致敏天竺鼠激發後 6、24 小時 ($p<0.01$) 之淋巴球數目，6、24 小時 ($p<0.01$) 之吞噬細胞數目，6、24、48 小時 ($p<0.01$) 之嗜中性白血球數目，6、24 小時 ($p<0.01$) 之嗜伊紅性白血球數目。實驗組二：與對照組比較，激發後 6 小時腹腔注射川芎嗪，有意義減少過敏原激發後 6、24、48 小時 ($p<0.01$)

氣喘天竺鼠氣管肺泡沖洗液之發炎細胞總數，有意義減少致敏天竺鼠激發後 6、24、48、72 小時 ($p<0.01$) 之淋巴球數目，6、24、48 小時 ($p<0.01$) 之吞噬細胞數目，6、24、48 小時 ($p<0.01$) 之嗜中性白血球數目，6、24、48 小時 ($p<0.01$) 之嗜伊紅性白血球數目。實驗組三：與對照組比較，激發前 15 分鐘及激發後 6 小時各腹腔注射川芎嗪，明顯減少過敏原激發後 6、24、48 小時 ($p<0.01$) 氣喘天竺鼠氣管肺泡沖洗液之發炎細胞總數。明顯減少致敏天竺鼠激發後 6、24、48、72 小時 ($p<0.01$) 之淋巴球數目，6、24、48 小時 ($p<0.01$) 之吞噬細胞數目，6、24、48、72 小時 ($p<0.01$) 之嗜中性白血球數目，6、24、48、72 小時 ($p<0.01$) 之嗜伊紅性白血球數目。

肆、討論與建議

Hutson¹³ 等人利用卵白蛋白誘發天竺鼠產生實驗性氣喘的動物模型研究發現經過敏原致敏與激發的天竺鼠，其呼吸道阻力有顯著的增高，並呈現出雙高峰的現象，第一次高峰在激發後 5 分鐘至 2 小時，激發後 6 小時降到最低，之後再逐漸增加，到激發後 17 小時達到第二次高峰，然後再逐漸下降。

Haruhito Sugiyama 等人對實驗性氣喘天竺鼠支氣管肺泡沖洗液中發炎細胞的研究發現，利用塵蟎致敏與激發的氣喘天竺鼠，其支氣管肺泡沖洗液中嗜伊紅性白血球所佔的比率在遲發性氣喘反應時會顯著增高，嗜中性白血球則在立即性氣喘反應時會顯著增高。本實驗控制組利用塵蟎致敏與激發同樣能顯著提高天竺鼠的呼吸道阻力，並呈現雙高峰的現象，而支氣管肺泡沖洗液發炎細胞的研究也顯示立即性氣喘反應時嗜中性白血球比率會增高，遲發性氣喘反應時嗜伊紅性白血球比率會增高，顯示能成功的誘發天竺鼠產生實驗性的氣喘。

從川芎嗪研究結果的比較發現，川芎嗪可以降低氣喘天竺鼠的呼吸道阻力和支氣管肺泡沖洗液中發炎細胞浸潤，川芎嗪對塵蟎誘發之天竺鼠氣喘呼吸道阻力與發炎之降低確實有效。

氣喘與支氣管過度反應性、呼吸道炎症，呼吸道上皮損傷，血液高凝狀態，血小板活化因子(PAF)，鈣離子阻滯劑有密切關係。呼吸道過度反應性是氣管-支氣管對各種刺激的過敏反應，目前已知鈣離子作為細胞內第二信使，在這些細胞的刺激-反應耦聯中有重要作用，鈣通道阻滯劑可阻斷細胞鈣離子通道，干擾細胞收縮時膜的去極化所致的鈣離子內流。近年活血化癥法在支氣管氣喘方面的治療作用日益受到重視，且隨著對血小板結構與生理化學等基礎研究的不斷深入，認識到其與支氣管哮喘的發病有密切關係。過敏原刺激會造成血小板

異常，氣喘患者之血小板呈現異常之聚集形態，血小板聚集之異常與環境中過敏原濃度有關，血小板在IgE-mediated過敏性氣喘可能扮演一角色。過敏原激發後在氣喘患者遲發性反應期之肺微細血管網有血小板聚集現象，其血小板大小、數目、凝塊與出血時間皆增加，同時氣喘患者在肺組織發現：活化之血小板在呼吸道微細血管網之gap-junction有diapedesis現象，呼吸道上皮表面及氣管肺泡沖洗液中有血小板存在，且血小板可移行至血管外。氣喘動物模式研究顯示，若以抗體誘發血小板減少，則氣管肺泡沖洗液中嗜伊紅白血球明顯減少，降低氣喘遲發性反應，降低呼吸道過度反應。動物實驗亦發現：選擇性耗損循環中的血小板能減少過敏原與血小板活化因子誘發之嗜伊紅性白血球浸潤與呼吸道過度反應。

川芎嗪具抗血小板作用其對ADP、膠原、凝血酶誘導血小板聚集均有明顯的抑制作用，並對以聚集的血小板有解聚作用，能降低血小板對ADP的敏感性，抑制血小板聚集，降低血小板表面活性³²，抑制體外循環中的血小板活化^{33,34}，對抗凝血酶誘導的單核球和血小板之間的聚集。川芎嗪治療支氣管哮喘的機轉可經由研究文獻報告探討，川芎嗪具有抑制血小板聚集和釋放，減輕炎症反應，提高cAMP/cGMP比值³⁵，抑制Ca²⁺內流和TXA₂合成酶^{36,37}，併能促進PGI₂生成等作用，可緩解支氣管痙攣、防止支氣管氣喘發作。臨床使用川芎嗪治療支氣管氣喘之報導不多，有研究報告以川芎嗪150mg靜脈滴注可提高PEFR及降低TXB₂，改善支氣管氣喘患者通氣功能³⁸，我們研究顯示川芎嗪治療氣喘之機轉來自於降低呼吸道阻力及抗呼吸道發炎作用，其治療支氣管氣喘值得進一步研究與應用。

建議：

因經費有限，發炎介質 Histamine、PGE₂、LTC₄ 之檢查無法進行，當另行申請經費完成。

伍、參考文獻

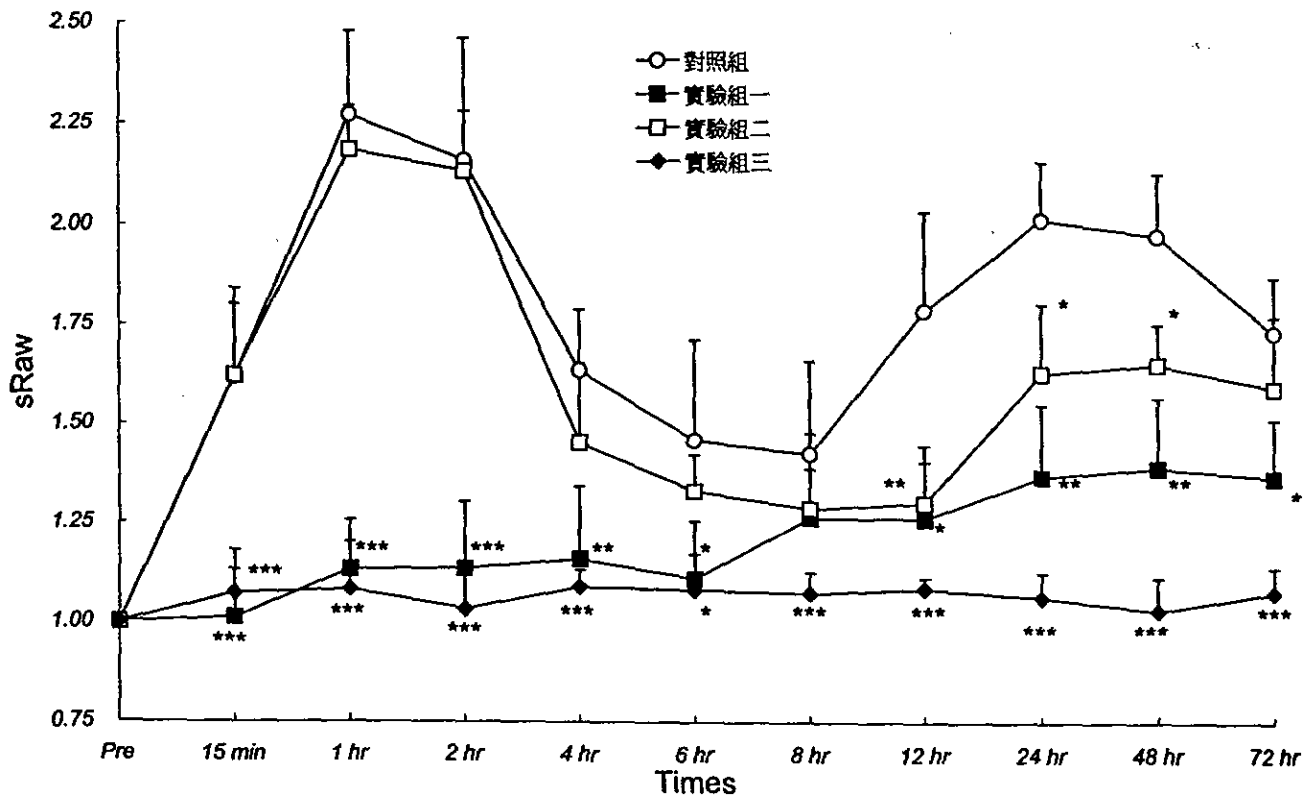
1. Chang Y.C., Hsieh K.H., The study of house mite in Taiwan. *Annals of Allergy* 62:101-106,1989.
2. Li C.S, Hwa G. W, Hsiung K. et al. Seasonal variation of house dust mite allergen(Der P 1) in a subtropical climate. *J Allergy clin Immunol* 94:131-134,1994.
3. Chung K.F., Role of inflammation in hyperractivity of the airway in asthma. *Thorax*.41:657,1986.
4. Stites D.P., Terr AI .Basic and Clinical Immunology. Prentice-Hall International Inc.1991.
5. Roitt I., Brotoff J., Male D., Immunology,4th edition Gower Medical publishing.London,1996.
6. Kuby J., Immunology,W.H. Freeman company.New York ,1994.
7. Chiang B.L., Ding H.J.,Chou C.C., Hsieh K.H., Isolation of type 1 and type 2 cloned mite allergen-specific T cells from an asthmatic child, *Pediatric Allergy & Immunology*. 7(4):193-8, 1996 Nov.
8. Seder R.A., Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cell , *J Allergy clin Immunol*. 94(6):1195-1196,1994.
9. Corrigan C.J., Hartnell A.Kay AB. T-lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet* 1:1129-1131.1988.
10. 何權瀛.支氣管高反應性者就是支氣管喘鳴.中華結核和呼吸雜誌.17(4):199-201.1994.
11. Pepys J.,Hutchcroft B.J., Bronchial provocation test in etilogic diagnosis and analysis of asthma. *Am Rev Respir Dis*.112:829-859.1975.
12. Hargreave P.E.,Dolovich J.,Robertson D.G.,Kerigan A.T.,The late asthmatic responses. *Can Med Assoc J*. 110:415-421.1974.
13. Hutson P.A., Holgate S.T., Church M.K. . The effect of Cromolyn Sodium and Albuterol on Early and late phase broncho-constriction and Airway Leukocyte after allergen challenge of non-anesthetized guinea pig. *Am Rev Respir Dis*, 138:1157-1163, 1988.

14. Booij Noord H, Orië NGM, De Vries K., Immediate and late bronchial obstructive reactions to inhalation of house dust and protective effects of disodium cromoglycate and prednisolone. *J Allergy Clin Immunol.* 48:344-354, 1971.
15. Hegardt B., Pauwels R., Van Der Straeten M., Inhibitory effect of KWD2131, Terbutaline, and DSCG on the immediate and late allergen-induced bronchoconstriction.
16. Kay A.B., Corrigan C.J.,嗜酸性白血球 e and Neutrophile. *Asthma* 48(1):51-59, 1992.
17. Fuller R.W., Macrophages. *Asthma* 48(1):65-69, 1992.
18. Metzger W.J., Richerson HB, Worden K, Monick M, Hunninghake GW. Bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic patients following allergen provocation. *Chest.* 89:477-483, 1986.
19. De Monchy JGR, Kauffman HF, Venge P, et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reaction. *Am Rev Respir Dis.* 131:373-376.
20. Hsiue T.R., Lei H.Y., Hsieh A.L., Wang T.Y., Chang H.Y. and Chen C.R. Mite-induced allergic airway inflammation in guinea pigs. *International archives of allergy and Immunology.* 112: 295-302, 1997
21. (清)吳謙，醫宗金鑑、金匱要略，新文豐出版公司，PP.60，144-145，245
22. 張克儉、張育軒，川芎嗪治療呼吸系統疾病研究進展，中西醫結合雜誌，15(10):638-640，1995。
23. 于化鵬、府軍、李平升，過敏性哮喘中血小板功能變化及川芎嗪對哮喘防治作用的研究，中西醫結合雜誌，11(5):291，1991。
24. Lin S Y., Sylvester D M.: Antiplatelet activity of Tetramethylpyrazine. *Tbromb. Res.*, 75, 51-62, 1994.
25. 張瑞祥、張勁農、陶曉南等，川芎嗪對幾種致喘介質所致離體豚鼠氣管條收縮作用的影響，中國藥理學通報，6(3):187，1990。
26. Wang Y.L., BA T.K.,: Pharmacological and electrophysiological actions of lignostrazine on cardiovascular tissues-a new "Ca⁺⁺-channel blocker" *Chin.J.Integr.Trad.West.Med.*, 5:291-294, 1985.
27. Kwan C.Y., Daniel E.E. and Chen M.C., Inhibition of vasoconstriction by tetramethylpyrazine: does it act by blocking the voltage dependent Ca Channel J. *Cardiovasc Pharmacol*, 15:157-162, 1990.

28. Pang P K, Shan J J, Chiu K W : Tetramethylpyrazine, a calcium antagonist. *Planta Medica*, 62(5):431-435,1996.
29. Liu J, Qian W. Yes: Effects of tetramethylpyrazine on lymphocytes proliferation response of murine splenocytes. *Journal of West China University of Medical Sciences*, 6 (2):177-179, 1995.
30. 陳可冀主編，血瘀症與活血化瘀研究，上海科學技術出版社，上海，509，1990。
31. 馬海濤、徐五音，川芎嗪抑制體外循環中血小板活化的實驗研究，蘇州醫學院學報 15(1):9，1995。
32. 吳國新、吳錦昌、馬海濤，四甲基比嗪對大體外循環中血小板及動脈血栓形成的抑制作用。中國藥理學報。13(4):330，1990。
33. 吳國貞、馮軍，川芎嗪、咪唑對離體大鼠心肌保護作用的實驗研究，河南醫科大學學報，25(1):100，1990。
34. 中醫研究院西苑學院內科，川芎一號鹼對冠心病患者血小板影響的電子顯微鏡觀，中華內科雜誌，2:89，1976。
35. 王碩仁、郭自強、廖家禎，六類十八種中藥對血栓素 A2 和前列腺素合成的影響，中國中西醫結合雜誌，13(3):167，1993。
36. 邵花榮，川芎嗪靜脈滴注治療發作期支氣管哮喘，上海中醫藥雜誌，8:18，1990。

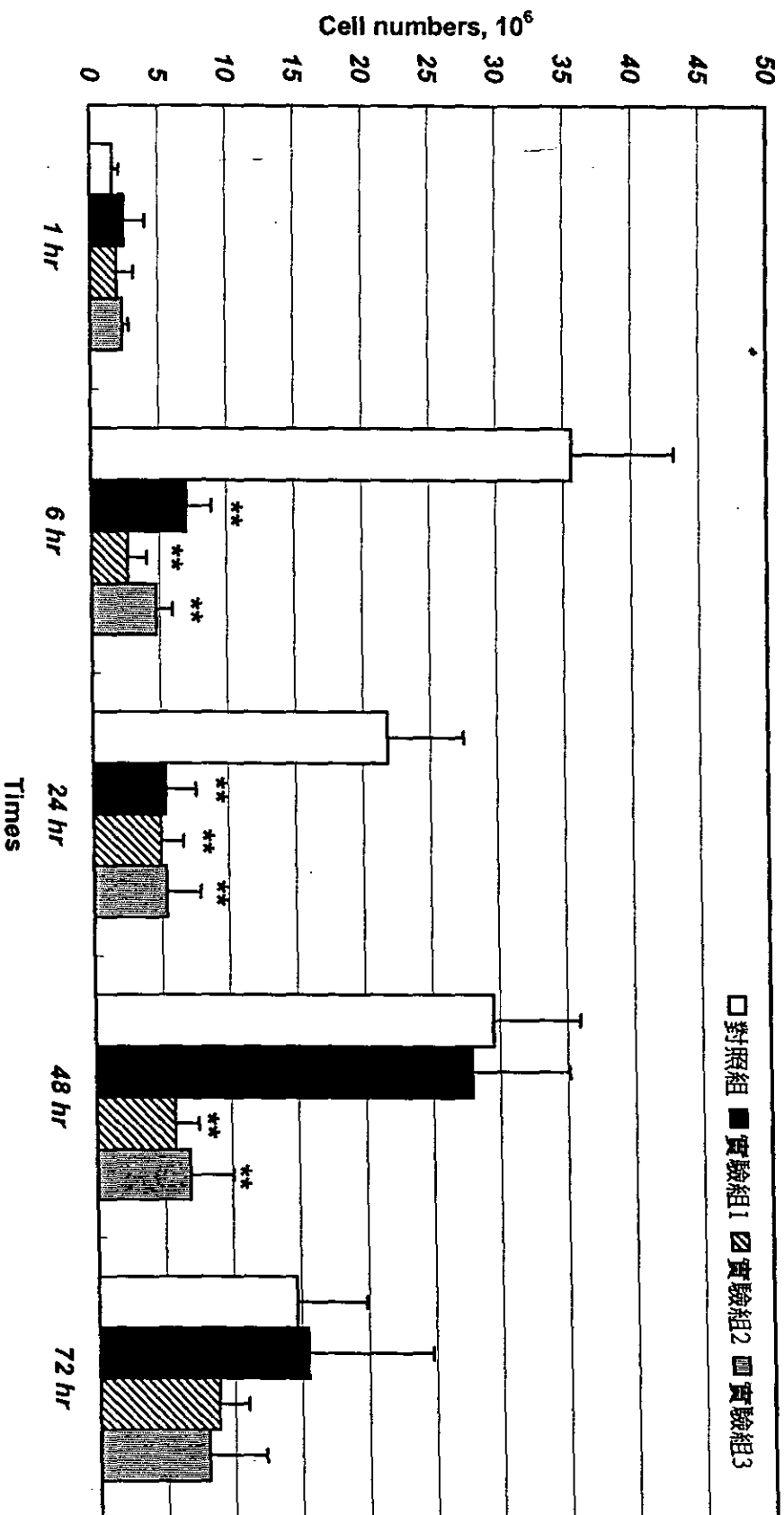
陸、圖一

Fig.1 川芎嗪對塵蟎激發各組氣喘天竺鼠呼吸道阻力之影響



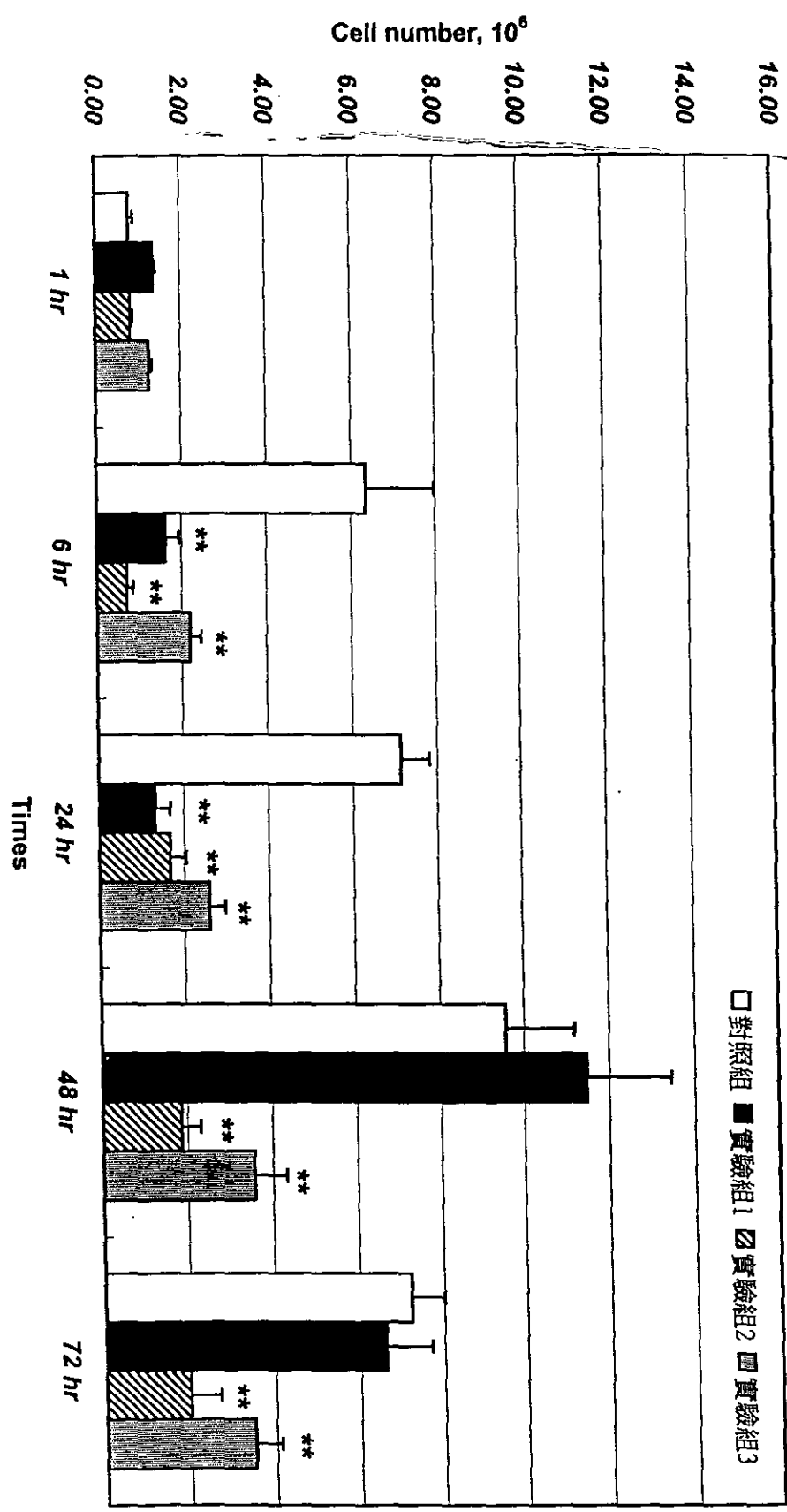
與對照組比較： * p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001

圖二、川芎嗪對塵蟎誘發氣喘天竺鼠BALB中發炎細胞總數之影響



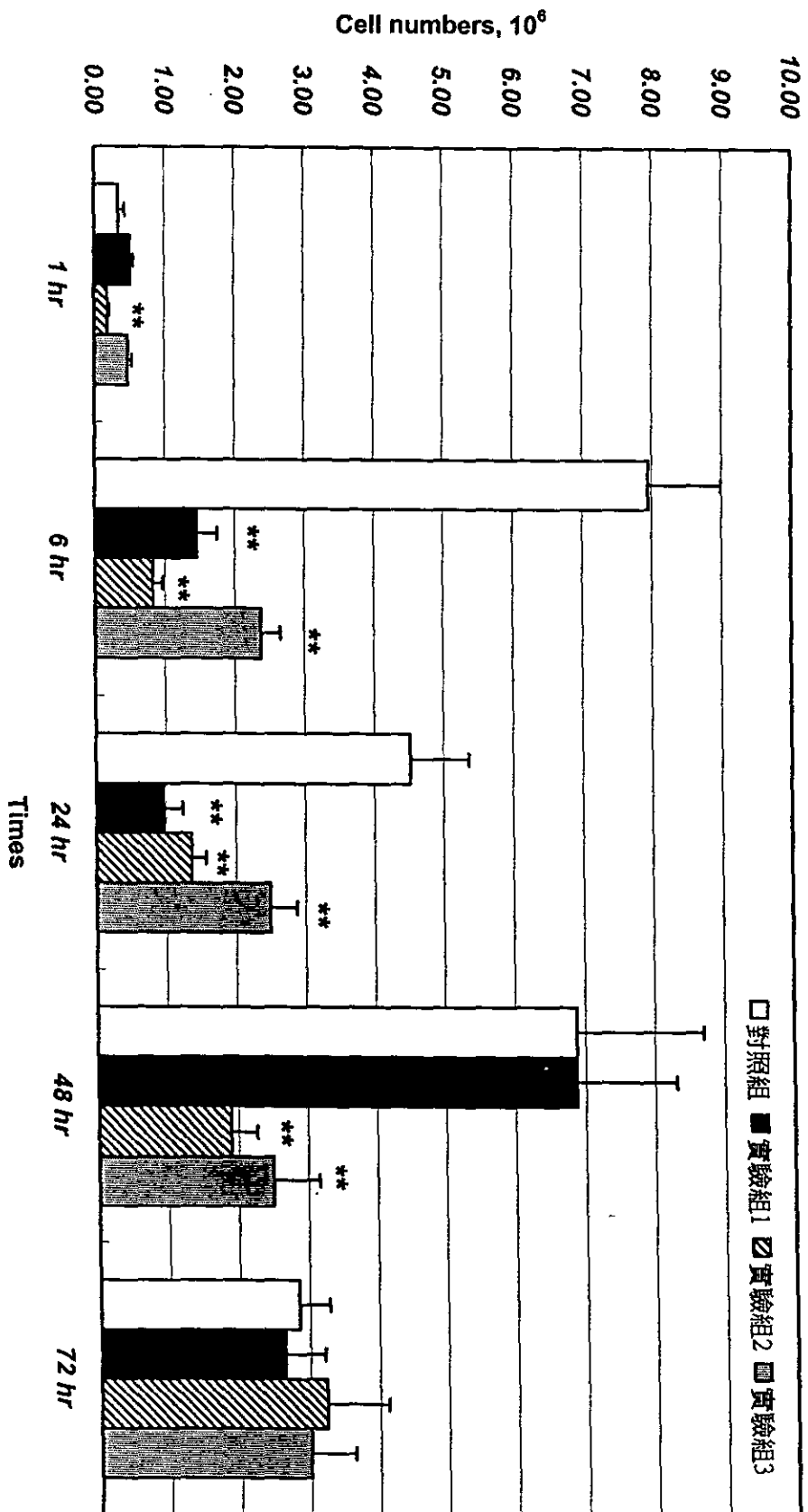
** : 與對照組比較 p<0.01

圖三、川芎嗪對塵蟎誘發氣喘天空鼠BALB中淋巴球數目之影響



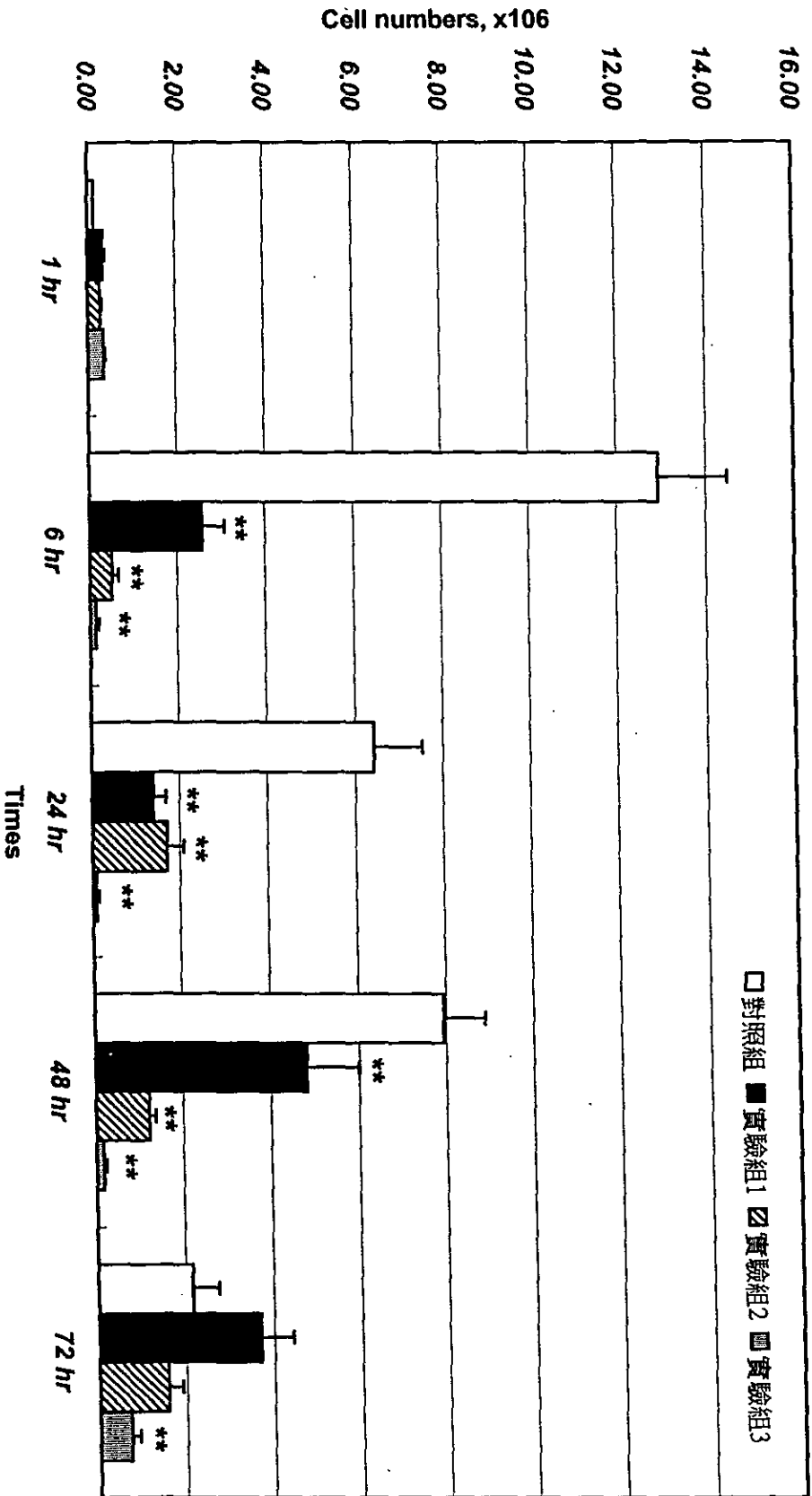
** : 與對照組比較 p<0.01

圖四、川芎嗪對塵蟎誘發氣喘小鼠BALF中巨噬細胞數目之影響



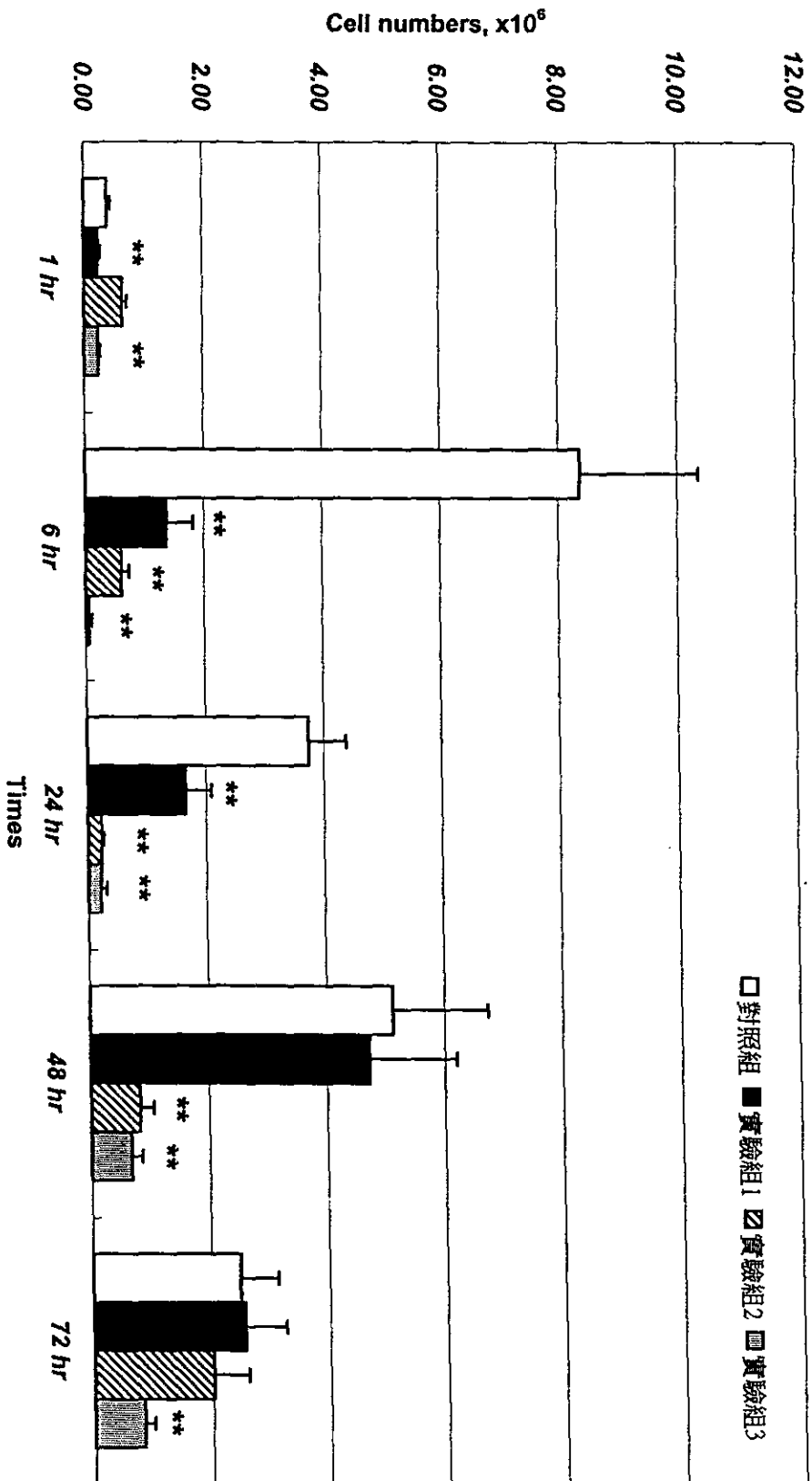
** : 與對照組比較 $p < 0.01$

圖五、川芎嗪對塵蟎誘發氣喘天竺鼠BALB中嗜中性白血球數目之影響



** : 與對照組比較 p<0.01

圖六、川芎嗪對塵蟎誘發氣喘天空鼠BALB中嗜伊紅性白血球數目之影響



*** : 與對照組比較