



從過敏研究與國際接軌 中醫兒科已經上路

攝影／盧秀禎

文／中國醫藥大學助理教授 中醫兒科代主任 張東迪

過敏性疾病在全球不僅盛行率一直上升，發作時的嚴重度及死亡率也不斷升高，愈來愈多的病人對中醫藥寄予厚望。但是，傳統中醫要成爲一條新的醫學道路，必須仰賴現代生命科學的高科技，借助分子生物學的理論和實驗技術，並以中醫藥理論爲基礎，擴展思路，突破中西醫溝通的瓶頸，進行整合，才能真正造福病人。

近年來，中醫藥除了傳統考據路線以外，中醫藥應用於治療疾病在國際上已有一些令人欣喜的成果。1992年，Sheehan等人在*Lancet*發表名爲「Zymaphyte」的中草藥複方，針對40位異位性皮膚炎成年患者，進行5個月臨床雙盲安慰劑控制交叉試驗，結果證明Zymaphyte可以有效且安全的改善皮膚症狀。

1994年，Latchman等人進一步從分子機轉探討，證明此方能作用於單核球CD23（low-affinity immunoglobulin E receptor）。1995年，Sheehan等人再發表一篇服中藥1年

以及服藥者停藥後的追蹤評估，報告中顯示服用1年Zymaphyte的大多數病患，臨床症狀得到改善，且無明顯不良反應，中斷服藥者亦未出現反彈現象，症狀沒有比未服藥前嚴重。

1997年至今，多位學者更深入探討本方抗發炎的免疫調節機制，從事本方對CD23、抗原呈現細胞樹突細胞、第二型輔助T淋巴細胞反應與間白素-10的調控機轉的進一步研究。在這裡，我們看到的是一種鍥而不捨的精神，以及揭開中草藥分子機轉面紗的企圖心。

另一個以對花生過敏者爲對象的複方研究亦復如此。據估計，大約有150萬名美國人對花生過敏，每年因花生過敏而掛急診者約有15000人次。2001年，大陸學者以烏梅丸與靈芝等11味藥組成的「FAHF-1」複方進行動物試驗，結果顯示FAHF-1能完全阻斷花生引起的過敏症狀，明顯降低肥大細胞之脫顆粒組織胺的釋放，以及降低花生特異

性血清免疫球蛋白的濃度，並且停藥後，效果仍能持續4週。也就是說，本方能抑制花生所誘發Th2細胞素如IL-4、IL-5與IL-13增高的現象，但不影響干擾素，對Th1/Th2失衡能發揮免疫調控功效。

2005年，此團隊再發表名為FAHF-2之精簡方的報告，此方乃由FAHF-1去除細辛與製附子而成。FAHF-2能有效抑制過敏反應，降低血中組織胺濃度，抑制IgE濃度，效果可持續至停藥後5週，因有效抑制IL-4、IL-5與IL-13等Th2相關之細胞素合成，而能增進IFN- γ 的製造。

另一組北京研究人員，於2000年發表加味三子湯（MSSM-002）治療氣喘的研究，這是由紫蘇子與靈芝等14味中藥組成的複方，已廣泛應用於臨床。從過敏性氣喘的動物實驗發現，此方可消除呼吸道的過度反應，降低呼吸道發炎細胞的浸潤，尤其是嗜伊紅性白血球，病理切片顯示能降低呼吸道發炎與黏液的分泌。其作用與dexamethasone的效應相當，能降低抗原特異性IgE、IL-4、IL-5與IL-13的濃度，但不影響IgG2a與IFN- γ 的合成，亦即可調整與氣喘可能相關的Th1/Th2失衡狀態。

2004年，此團隊再發表簡化剩下靈芝、苦參與甘草3味藥的複方研究，用於過敏性氣喘老鼠，發現能抑制呼吸道過度反應，改善肺功能與呼吸道的重塑，同時調降Th2反應與降低支氣管平滑肌的收縮。在臨床研究方面，也顯示用於病患可抑制Th2細胞素的產生。

2005年，他們設計針對91位中重度持續性氣喘受試者的隨機雙盲試驗，並與服用類固醇組作對照。結果顯示，可明顯增加病患肺功能瞬間一秒呼氣容積與尖端呼氣流數值，臨床症狀指數下降， β_2 -bronchodilators使用量、周邊嗜伊紅性白血球數量與IgE皆明顯下降，並且對腎功能無不良影響，具有一定安全性。以上中藥研究均發表於國際上數一數二的國際過敏相關期刊。

本院中醫兒科近年來對於中藥應用於氣喘的研究也有傑出成果，例如2005年，以含5味中藥的傳統複方麥門冬湯加減方，設計雙盲安慰劑對照控制臨床試驗，結果顯示治療組FEV1呈現明顯上升，大多數受試者的肺功能明顯改善。更重要的是，咳嗽、喘鳴與呼吸困難等症狀的嚴重度均獲得緩解，治療組血中總IgE則呈下降趨勢。並且，應用此方劑治療氣喘，受試者前後的肝腎功能與血液常規檢查均無異常。這篇論文已發表於世界著名兒科過敏免疫學雜誌（*Pediatric Allergy and Immunology*）。

2006年5月，我們將先前以傳統複方六味地黃丸與麥門冬湯合方所設計的雙盲安慰劑對照控制臨床試驗結果，發表於植物治療研究雜誌（*Phytotherapy Research*），報告中依現代醫學評估氣喘的指標如肺功能、臨床症狀、血中總IgE、Der p 5-specific IgE濃度以及類固醇用量等進行監測，結果顯示此方能改善輕中度氣喘患者的臨床症狀，增進患者肺功能，降低類固醇用量，並抑制患者血清總IgE與Der p 5-specific IgE的合成。

2006年11月，我們以此方進行塵蟎導致的過敏性氣喘動物實驗，評估中藥複方對氣喘的抗發炎效果。結果發現中藥複方能明顯降低小白鼠D p 5-specific IgE的合成，以及降低嗜中性白血球、嗜伊紅性白血球的呼吸道浸潤，降低過敏原引起的呼吸道過度反應。並且，實驗鼠在投以16倍臨床劑量的情況下，依然存活，且無明顯外觀及活動的異常。這篇研究結果也投稿於免疫藥理與免疫毒理學雜誌（*Immunopharmacology and Immunotoxicology*）。由上所述，可見本院中醫兒科在過敏的研究上已漸與國際接軌。

台灣在中醫藥與過敏的相關研究，尚有許多傑出表現。例如1993至1994年間，謝貴雄教授帶領多家醫學中心的大型中藥臨床試驗，經過辨證論治得出3種處方；1996年發現六味地黃丸等中藥複方治療氣喘，不管在動物實驗或體外實驗上，都能發揮免疫調節的作用。又如本校張永賢副校長等報導杞菊地黃丸對乾眼症的療效；曹永昌醫師等報導加味逍遙散對改善更年期症狀的臨床研究；高尚德主任等對三拗湯、麻杏石甘湯、小青龍湯與定喘湯做了深入的免疫機轉研究；中醫所許清祥博士等以加味麥門冬湯成功地發展氣喘治療的模式；另外尚有長庚沈建中等人對柴朴湯與定喘湯的基礎研究等，發表於國外重要期刊。

根據學者Yuan等人的見解，一個複雜的中草藥處方，要確認其效果有幾個工作要嚴謹的進行，包括藥物製備、組成標準化、生物評估、動物試驗，最重要的是合乎隨機雙盲安慰劑控制的臨床評估。西方醫學對藥

物的研究很少違背此一準則，也唯有據此標準衍生出來的研究結果才會被世人接受，因此中醫藥研究人員從這個角度設計中藥方的動物試驗、臨床評估與利用分子生物學來驗證，絕對有必要。

氣喘是慢性呼吸道發炎疾病，其中有許多過敏細胞與細胞相關的元素參與，如肥大細胞、嗜伊紅性白血球、T淋巴球、嗜中性白血球、上皮細胞與巨大細胞等，皆扮演重要角色，氣喘的氣管發炎反應也使得支氣管容易受到刺激而過度反應。現今對氣喘的治療並不令人滿意，以治療氣喘常用的類固醇為例，若長期使用可能引起不良副作用，因此吸引西方國家嘗試用中藥治療氣喘，並探討其對氣喘的作用，但就目前看來，以科學精神所做的療效評估仍嫌不足。

本院中醫兒科往後將進一步探討中藥對分子與基因的調控機制，初期我們選擇與過敏關係相當密切的嗜伊紅性白血球顆粒蛋白（ECP）進行研究。ECP通常被認為代表嗜伊紅性白血球被活化的指標之一，我們以人類白血病的細胞株模擬嗜伊紅性白血球，並以即時反轉錄多鏈酶反應來監測基因表現，最後希望能將ECP的驅動子（promoter）基因接合報導基因（reporter），轉殖到HL-60 Clone 15，建立新且穩定的轉基因細胞，再由此建立能快速篩選與探討中藥免疫機制的體外模型，作為嗜伊紅性白血球顆粒蛋白表現的生物感應器。

藉著學術研究將本院中醫兒科推向國際舞臺，與國際接軌，這是我們持續努力的目標之一。在這條路上，吾道不孤。