

編號：CCMP93-RD-003

抗敏合方對過敏性鼻炎臨床療效之研究 (2-1)

戴志展

中國醫藥大學

摘 要

過敏性鼻炎是一種非常常見的疾病，據估計，在美國影響近 1/10 的美國人。台灣處於亞熱帶地區，因氣候潮濕，罹患過敏性疾病甚多，其中以過敏性鼻炎與氣喘最為常見。近年來，環境污染日益嚴重，過敏性疾病如支氣管氣喘、過敏性鼻炎、濕疹，呈現增加的趨勢，根據調查，20 年間（民國 63 年至 83 年）台北地區學童過敏性鼻炎之罹患率顯著增加，民國 83 年達 33.53%，由此可見對過敏性鼻炎治療與預防的重要性。

從細胞激素之調控來看，過敏性鼻炎呈現 Th2 細胞增多的趨勢，Th2 所分泌的細胞激素中 IL-4 能抑制 Th1 活性，刺激 B 細胞產生 IgE，刺激肥大細胞生長、發育、誘導血管內皮細胞 VCAM-1 表現及嗜酸性白血球過多症，相對的，Th1 細胞-細胞激素 INF- γ 對 Th2 細胞具負迴饋反應。調節 Th1/Th2 細胞的平衡以使 Th2 比例減少而 Th1 比例增加，被認為是治療 Th2 細胞產生的過敏疾病，因而 Th1/Th2 免疫調節劑之發展乃為近年來研究對過敏性鼻炎預防與治療之重點之一，免疫療法即是將 Th2 反應轉向 Th1 反應，經由其他途徑之免疫療法曾被研究過，經由口腔途徑投與者並沒有成功，因此尋找 Th1/Th2 細胞平衡的口服藥物是值得開發的方向，抗敏合方（小柴胡湯、逍遙散、六味地黃丸加減），是中醫臨床治療過敏性鼻炎具明顯療效方劑之一，尤其適合台灣地區過敏性鼻炎證型，但對其詳細之臨床療效評估，與其免疫調節機轉探討一直闕如。本研究擬探討抗敏合方對過敏性鼻炎患者臨床症狀、鼻氣流阻力、鼻腔內空間血清中 IgE、過敏原特異性 IgE，過敏原特異性 IgG4 及細胞激素（IL-4、IL-5、IL-12、INF- γ ）之影響，這是二年之研究計

畫，至 93 年 11 月已有 35 位患者進入研究，男 20 位，平均 26 歲，女 15 位，平均 23 歲，待明年研究完成，解碼後才會有研究結果。

關鍵詞：過敏性鼻炎、抗敏合方、細胞激素

Number:CCMP93-RD-003

Clinical Evaluation of Kang-Min-he-Fang in the Treatment of Allergic Rhinitis(2-1)

Chih-Jaan Tai

China Medical University

ABSTRACT

Allergic rhinitis is a common disease that is estimated to affect nearly one tenth of the U.S. population. It is caused by cascade of inflammatory mediators, initiated after contact of the nasopharynx with allergens such as grass, tree pollen, and animal dander. The disease is characterized by chronic nasal symptoms of obstruction, rhinorrhea, sneezing, and itching. Components of inhaled dust, such as mites and molds, or animal dander cause an intranasal IgE-mediated response in atopic individuals. These perennial allergens active mast cells induce the release of potent chemical mediators that attract inflammatory cells such as eosinophils and basophils, and ultimately produce the signs and symptoms of allergic rhinitis.

There are detailed descriptions of the clinical experiences and prescriptions of allergic rhinitis in traditional Chinese medicine. Kang-Min- He-Fang (KMHF) is one of the Chinese herbal medicines used to treat allergic rhinitis . In this study we will evaluate the effect of KMHF on clinical symptoms, serum total IgE, allergen specific IgE, allergen specific IgG4 and cytokines (IL-4、IL-5、IL-12、INF- γ) in the treatment of allergic rhinitis.

This is the first year of two-year period study,there are 35 patients involved in this clinical trial till now,we will have the result at the end of this study.

Keywords : allergic rhinitis, Kang-Min-He-Fang (KMHF), Cytokine

壹、前言

過敏性鼻炎是一種非常常見的疾病，據估計，在美國影響近 1/10 的美國人 (1)。台灣處於亞熱帶地區，因氣候潮濕，罹患過敏性疾病甚多，其中以過敏性鼻炎與氣喘最為常見。近年來，環境污染日益嚴重，過敏性疾病如支氣管氣喘、過敏性鼻炎、濕疹，呈現增加的趨勢，根據調查，近 20 年間 (民國 63 年至 83 年) 台北地區學童過敏性鼻炎之罹患率顯著增加，民國 83 年達 33.53% (2-3) 由此可見對過敏性鼻炎治療與預防的重要性。

過敏性鼻炎第一次發病常在孩童期間，根據研究，非季節性過敏性鼻炎平均發作年齡約在 9.1 歲 (4)，環境因素與遺傳因子相互作用導致了首次發病和症狀表現之廣大差異 (5)，過敏性鼻炎在城市之發生率是鄉村的兩倍，空氣污染可能扮演一重要角色。上呼吸道感染尤其是鼻病毒感染是孩童過敏性鼻炎重要的促進因子之一，過敏性鼻炎通常持續很多年，其復原率在女性約 5%，男性約 10%，影響復原率之因素包含疾病之病程與性別，四季型過敏性鼻炎較其他類型過敏性鼻炎消失率低 (6)。

要造成鼻炎，空氣中的過敏原必須接觸呼吸道黏膜，空氣中過敏原的數量與鼻炎症狀呈正相關關係，這些水溶性的過敏原接觸上及下呼吸道黏膜，導致宿主形成特異性 IgE 抗體 (7-8)，過敏原與在表層黏膜或鼻腔中攜帶特異性 IgE 抗體的肥大細胞 (mast cell) 與嗜鹼性細胞 (basophil) 相接觸而引起脫顆粒作用 (9)，肥大細胞釋放出來的化學介質，可能是已形成且作用迅速的一如組織胺，已形成由顆粒基質慢慢流出來的一如 heparin 或 trypsin，或新形成釋放的一如白三烯素 (leukotriene) 及前列腺素 (prostaglandin)。當化學介質發揮作用時，一立即快速反應可能引起持久的發炎反應，化學介質造成靶的組織的症狀，引起血管通透性增加，組織水腫及細胞返流。由肥大細胞媒介緩慢釋出的介質其效應直到肥大細胞活化 4-24 小時後才出現，這遲發性反應因發炎細胞浸潤造成鼻塞症狀 (10)，其對抗組織胺 (antihistamine) 與去充血劑 (decongestant) 反應不佳，利用人類鼻激發模型可以了解到過敏性鼻炎重要的病理形成機轉，Ragweed pollen 鼻道激發後，鼻道沖洗液中之組織胺、LTC₄、LTD₄、LTE₄、PGD₂、Kinin、Kininogenase、tosyl-L-arginine methyl ester (TAME) esterase 明顯增加，PGD₂ 主要由肥大細胞釋放，而不是嗜鹼性細胞，這意味著嗜鹼性細胞在遲發性反應扮演一重要角色 (12)，白三烯素是鼻發炎的介質 (13)，引發症狀所需之過敏原量在一年之不同時期不一樣，例如對花粉過敏的人，在非花粉產生季節引發過敏性鼻炎症狀所需之過敏原量較花粉產生季節時為高，從臨床觀察得知，這與鼻道激發位置發

炎細胞聚集有關 (14)。

從細胞激素之調控來看，過敏性鼻炎患者呈現 Th2 細胞增多的趨勢 (15)，Th2 所分泌之細胞激素中 IL-4 能抑制 Th1 之活性，並能刺激 B 細胞產生 IgG1、IgE 抑制 IgG2a，調節 Th1 與 Th2 之間的平衡影響免疫過敏反應的程度，也影響過敏反應中淋巴球之浸潤族群與細胞激素的分泌調節。因此，IL4 除了在 Th2 細胞分化上極為重要外，它在過敏性呼吸道疾病發生過程中還具有誘導 IgE 生成 (16)，刺激肥大細胞的生長與發育 (17) 及誘導血管內皮細胞 VCMA-1 的表現 (18)。同時，研究顯示暴露於過敏原時 IL-4 媒介組織的嗜酸性白血球過多症。相對的 Th1 細胞激素 IFN- γ 、IL-10 對 Th2 細胞具負迴饋反應活性，調降特異性 IgE 生成 (19-21)。

在 IL-10 對免疫細胞之調控方面，人類的 Th1 與 Th2 細胞皆可分泌 IL-10，但是血液中的單核球及組織中的巨噬細胞可能是它最重要的來源。IL-10 可抑制 Th1 細胞產生非特異性前發炎細胞激素如 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2。此外，透過產生上述細胞激素，能有效的抑制單核吞噬細胞與自然殺手細胞；IL-10 可刺激 Th2 細胞產生過敏發炎有關的細胞激素，如 IL-4、IL-5 的形成。有研究報告指出，IL-10 能增加 T-細胞對過敏原的耐受性、延長嗜酸性白血球存活與 IgE 的合成 (22-23)。此外，在 cytokine、chemokine 與發炎細胞之間的相互影響中，人類 Th2 細胞除了選擇性製造 IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13 外，並表現優先釋放 macrophage-derived chemokine (MDC) (24)，MDC 可能會促進過敏性發炎 (25)，進而使 Th2 細胞表現 CD30、CCR4、CCR8、及 CRTH2，這些 chemokine receptor 和 Th2 細胞趨化並聚集於標的組織 (recruitment & homing) 有關 (26)，最近幾年，影響特異性免疫反應導致 Th1 或 Th2 路徑的因子已廣泛被發現，Th1 及 Th2 細胞是由相同之 T 輔助性細胞前驅者於抗原呈現時在環境與遺傳因素雙重影響下發展出來的。Th1/Th2 分化主要是調節一群 contact-dependent factors (CDF) 與特定細胞激素在佔支配地位。CDF 中最重要的為 (1) TCR ligation (27)，(2) OX40L-OX40 及 B7-CD28 相互反應所釋放的信息，OX40 共同刺激增強 IL-4 在引導及促進原始 CD4 T 細胞分化成高 IL-4 製造作用器之表達 (28)。雖然 B7-CD28 相互作用複雜且尚無定論，但是原始 T 細胞製造 IL-4 似乎高度依賴 B7 分子 (29) 若 IL-4 誘生效應超越其他細胞激素，一旦 IL-4 濃度達到必需閾值，T 輔助性細胞分化成 Th2 之基因表型於是產生。另一方面，若早期由樹突細胞 (dendritic cell) 產生的 IL-12、IL-18、及 IFN (IFN- α 、IFN- γ) 於反應性 Th 細胞微環境中大量表現，則 Th0 會發展成 Th1 細胞，尤其是 IL-12 (30-33)。

在過敏性發炎反應中，Th2 細胞的角色不僅僅限於它能誘導 B 細胞製造過敏原特異性 IgE，它亦能促進靶的組織嗜酸性白血球浸潤，IL-4、IL-5 及 IL-13 能直接或間接解釋過敏患者大部份的病理生理上的症狀，IL-4 不但負責 IgE isotype switching 同時亦負責循環中嗜酸性白血球粘附於內皮細胞 (33)，嗜酸性白血球在 IL-5 及 eotaxin 的影響下被吸引至靶的組織 (34)，在 Th1 和 Th2 細胞之間的平衡關係中，研究顯示調節 Th1/Th2 細胞的平衡以使 Th2 比例減少而 Th1 比例增加，被認為是治療由 Th2 細胞為主的過敏疾病，因而 Th1/Th2 之免疫調節劑之發展乃為近年來研究對過敏性鼻炎預防與治療之重點之一，Th1/Th2 平衡而改變疾病癒後的研究中發現，IL-12 在某些情況下可將已建立之 Th2 反應轉變為 Th1 反應優勢，被認為其可能用於治療過敏 (35-36)。免疫療法即是將 Th2 反應轉向 Th1 反應 (37)，因此尋找能調節 Th1/Th2 細胞平衡的口服藥物是值得開發的方向。Th2 細胞分泌的細胞激素，經由活化嗜酸性白血球，促進肥大細胞發育，調整 IgE 轉合成及調解黏附分子的表現而媒介過敏發炎反應，近來，in vivo 及 in vitro 證據顯示免疫療法可改變 T-細胞之細胞激素而抑制過敏發炎反應。

抗敏合方 (生脉散小柴胡湯、逍遙散、六味地黃丸)，是中國醫藥大學馬光亞教授治療過敏性鼻炎非常著名與有效的方劑 (38)，馬教授于臨床教學及書籍出版後，台灣很多中醫師臨床參考馬教授之治療觀念與處方，在臨床上亦獲得很好的療效，我們曾就馬教授治療調整過敏體質之方劑-養陰克敏方應用於支氣管氣喘患者之臨床研究 (39)，我們研究發現其具有免疫調節作用。在本研究中，我們將評估抗敏合方對過敏性鼻炎患者鼻氣流阻力、鼻腔內空間、臨床症狀、生活品質、血中 IgE、allergen specific-IgE、allergen specific-IgG4、ECP、IL-4、IL-5、IL-12、TNF- γ 之影響。

貳、材料與方法

一、患者之篩選

在中國醫藥大學附設醫院耳鼻喉科及中醫內科過敏性鼻炎特別門診選擇 80 名常年性過敏性鼻炎患者，每位患者作詳細病歷記錄。

(一) 入組標準

1. 過敏性鼻炎病史至少 6 個月以上。
2. Radio-allergo-immunosorbent test 陽性。
3. 年齡介於 13-40 歲。
4. 具過敏性鼻炎症狀，症狀評分 ≥ 6 分。
5. 中醫辨證屬於陰虛肝肺熱證型。
6. 具填寫症狀評分表能力。
7. 無其他重大疾病者。
8. 經說明後願意簽立同意書，且願意至少 12 星期參與計畫，接受各項評估者。

(二) 出組標準

1. 6 週內接受過 sodium cromolyn 或 nedocromil sodium 口服或鼻噴劑治療者。
2. 1 年內接受過免疫療法者。
3. 2 個月內曾服用抗敏合方。
4. 6 週內接受過鼻手術者。
5. 患者是阻塞性鼻瘻肉或明顯鼻中隔彎曲者。
6. 鼻竇炎患者。
7. 近 3 星期罹患肺炎者。
8. Rhinitis Medicamentosa
9. 治療中因其他疾病（如感冒）需中斷原有藥物治療者。
10. 罹患重大疾病者。
11. 懷孕婦女。

(三) 陰虛肝肺熱症診斷標準

臨床症候

主 證：清晨易嚏、鼻目癢、鼻塞、流鼻水、口干咽燥稍苦。

主 舌：舌質紅少津、舌苔薄少或黃。

主 脈：脈細數

或見證：乾咳無痰、咳嗆陣作、煩熱汗出、咳痰不爽、形體消瘦、面色潮紅、頭暈、咽喉澀痛、小便短赤、大便乾。

或見舌：苔薄黃少津，舌絳無苔、剝苔、舌苔薄白而乾。

或見脈：脈沉細數，脈弦細數，脈數無力。

診斷標準

1. 符合主證、主舌、主脈者。
2. 主證三個症候，並見主舌、主脈者。
3. 主證三個症候，以及或見證一個症候，並見本證任何一種舌象和脈象者。
4. 主證二個症候，以及或見證三個症候，並見本證任何舌象和脈象者。
5. 主證一個症候，以及或見證三個症候，並見主舌和主脈者。

(四) 已服用藥物之 washout period

進行研究前，服用下列藥物者必須有 washout period 同時在進入研究時期，不得服用下列藥物：

Medication	Washout Period
Nassal or inhaled cromolyn sodium or nedoctomil	2 weeks
Corticosteroids nasal, ocular, oral, inhaled, intravenous or rectal	1 month
Corticosteroids intramuscular or intra-articular	3 months
Antihistamines short acting (eg, chlorpheniramine)	12 hours
Clemastines short acting (eg, chlorpheniramine)	48 hours
Long-acting antihistamines (cetirizine, terfenadine, fexofenadie,	10 days
Astemizole, hydroxyzine)	10 days
Loratadine	10 days
Accolate	10 days

Singylair	10 days
Pseudoephedrine	24 hours
Pseudoephedrine	3 days
Nasal. Oral, or ocular decongestants	1 week
Nasal atropine or ipratopium bromide	2 weels
Systemic antibiotics (unless on a stable dose)	12 hours
Nasal saline	3 days
Ocular levocabastine	6 days
Erythromycin	6 days
Ketoconazole	6 days
Itraconazole	6days
Quinine	

實驗分二組，依亂數表，簡單隨機分派法分組，雙盲試驗，二組分析族群在性別年齡、患者病齡、嚴重程度上應無明顯差異。

A 組—實驗組：每日服用抗敏合方 9 克，一日三次，飯後服用。

B 組—對照組：每日服用安慰劑 9 克，一日三次，飯後服用。

二組皆服用十二星期。

三、症狀評分及生活品質評估

(一) 二組治療時患者每天填症狀評分表，症狀評分表內容如下 (患者填的症狀評分表為中文症狀評分表)：

The Scoring Standard of Symptoms.

Nasal Blockage (stiffness) on Waking

0 = Breathing through the nose freely and easily

1 = Slight difficulty breathing through the nose

2 = Moderate difficulty breathing through the nose

3 = Breathing through the nose is very difficult/impossible

Nasal Blockage (Stiffness) -Rest of Day

0 = Breathing through the nose freely and easily

1 = Slight difficulty breathing through the nose

2 = Moderating difficulty breathing through the nose

3 = Breathing through the nose is very difficult/impossible

Sneezing

0 = Absent

1 = Occasionally present (less than 5 episodes per day)

2 = Troublesome episodes of sneezing during the day (5-10)

3 = Frequent, troublesome episodes of sneezing throughout the day (more than 10 episodes per day)

Rhinorrhoea (Runny Nose)

0 = Absent

1 = Present, mostly unaware of it

2 = Present, but not a persistent distraction

3 = Present, a persistent distraction

Nasal Itching/Nose Rubbing

0 = Absent

1 = Present, mostly unaware of it

2 = Present, but not a persistent distraction

3 = Present, a persistent distraction

(二) 生活品質量表 (SF-36) 評估：二組於治療前及治療後，各做一次生活品質量表。

四、鼻氣流阻力檢查：運用鼻阻力機檢查鼻氣流阻力。

二組治療前及治療後各做一次鼻阻力檢查。

五、鼻腔內空間測量：

運用鼻聲反射檢查，二組治療前及治療後各做一次鼻腔內空間測量。

六、實驗室檢查

二組於治療前及治療後抽血檢測血清 total IgE，過敏原特異性 IgE，(Dermatophagoides pteronyssinus、Dermatophagoides farinae 蟑螂、煙角麴菌、狗毛)，過敏原特異性 IgG4 (Dermatophagoides pteronyssinns、Dermatophagoides farinae、、蟑螂、煙角麴菌、狗毛)、ECP 及細胞激素 (IL-4、IL-5、IL-12、IFN- γ)。

七、周邊血液單核球細胞懸浮液的製備

- (一) 由肘正中皮靜脈抽取 10ml 的血液，分別加入 3 支容量為 7ml 內含有 Heparin 粉末的試管中，輕輕地混合。
- (二) 將 6 支容量為 10ml 的試管中，加入 3ml 的 Ficoll-Prep™ 1.077。
- (三) 將等量的血緩慢加入含有 Ficoll-Prep™ 1.077 的試管中，使之分層清晰，液面不得混合。
- (四) 試管放入離心機中，以室溫 450 ×g 離心 30 分鐘。
- (五) 離心完成之後，將上層血清吸去，只取中間層的血液單核球細胞 (mononuclear cell, MNC)，待收集完成後，將 MNC 部份再分別加入 3 支試管中。
- (六) 以 8ml 的 RPMI 1640 培養液加入含 MNC 的試管中，混合均勻。
- (七) 試管放入離心機中，以室溫 400g 離心 10 分鐘，抽去上清液。
- (八) 重覆《6、7》步驟清洗 MNC 兩次。
- (九) 用含有 penicillin (50 IU/ml)，streptomycin (50 g/ml) 及 amphotericin B (0.5 g/ml) 的 RPMI 1640 培養液，將 MNC 調成細胞數為 1×10^6 cells/ml 的懸浮液備用。

八、細胞培養

- (一) 將 1ml 已製備好的 MNC 懸浮液，加入 24 孔培養盤內，再各別加入 200 μ l 的 FBS。
- (二) 以 lipopolysaccharide (LPS) 終濃度 10 g/ml 或 ConA 終濃度 5 g/ml 為對照刺激組。
- (三) 在分別加了不同濃度的對照培養液之後，將培養盤放入 37°C

的 CO₂ 培養箱中，設定培養時間為 1，16，24 小時。

(四) 當培養時間到，將培養盤拿出離心之後，分別收集上清液 (supernatant)，置於 -20°C 之冷凍狀態下，待欲測定 cytokines 時，再置於室溫解凍後測定之。

九、IL-4, IL-5, IL-12 與 IFN- γ 的定量測定

利用 ELISA Sandwich 法之原理以定量 IL-4, IL-5, IL-12 與 IFN- γ 。其測定法乃是用已經表面塗佈專一性單株抗體之 96 孔測定盤，將已解凍 supernatant 定量分別注於 96 孔測定盤中。經培養作專一性結合後，將未結合之抗原沖洗乾淨，再加入帶有酵素活性之高力價多株抗體或單株抗體與抗原結合，經於室溫培養抗原抗體結合反應後以緩衝液沖洗未完成結合之專一性抗體。之後加入受質，待酵素反應完成呈色後，由 ELISA 記錄器掃描記錄之。其結果經與陽性與陰性對照互相比較後定量出 IL-4, IL-5, IL-12 與 IFN- γ 。

十、血清 IgE 使用免疫酵素分析法，過敏原特異性 IgE、過敏原特異性 IgG4 採用 pharmavia CAP system 螢光酵素聯結免疫吸附分析 (fluorescence enzyme-linked immunosorbent assay)。

十一、方劑之組成與製備

(一) 抗敏合方之組成與比例

西洋參 2	麥冬 2.5	五味子 0.5	丹皮 1.5	山茱萸 2
山藥 2	澤瀉 1.5	茯苓 1.5	生地 4	當歸 1
炒白芍 1	薄荷 0.5	土炒白朮 1	生草 0.7	蛤粉 1
枇杷葉 2	阿膠 2	黃芩 2	柴胡 2	

(二) 抗敏合方請中國醫藥大學附設醫院中藥局鑑定中藥基原，由 GMP 藥廠—科達製藥有限公司製備成濃縮藥粉提供研究。
(抗敏合方之原料、成品檢驗規格及指標成份鑑別及含量測定如附件)

十二、療效指標

primary end point :

1. 臨床症狀改善 €
2. 鼻氣流阻力、鼻腔內空間改善

secondary end point :

1. 血清 IgE，allergen specific-IgE 降低，allergen specific-IgG4 升高
2. IL-4、IL-5 濃度降低
3. IL-12、IFN- γ 濃度升高

十三、統計方法

- (一) 以重覆測量變異數分析 (Repeated Measurement ANOVA) 探討組內各時間對過敏性鼻炎症狀評分之變化。
- (二) 以 T-test 探討二組間鼻氣流阻力、鼻腔內空間血清 IgE、過敏原特異性 IgE、過敏原特異性 IgG4、ECP、IL-4、IL-5、IL-12、INF- γ 之變化。

十四、副作用處理

在研究期間若發現不良反應，立即停藥。並將症狀或體徵、發現日期，停止日期、嚴重度、處理經過，及與藥物關連性等記錄下來。關連性的判斷分為：1.有關；2.可能有關；3.不可能有關；4.無關；5.不能確定。

十五、綜合評價

根據出現副作用的程度和藥物之關連性，按下列等級判定。

- (一) 使用安全，無不良反應。
- (二) 不良反應較微，不影響用藥。
- (三) 停止用藥，不良反應消失。
- (四) 停止用藥，不良反應仍存在。
- (五) 停止用藥，不良反應必須給予治療。
- (六) 不能判定。

十六、dropout 及 missing values

- (一) dropout 之患者需詳細記錄其原因。
- (二) 追蹤患者，觀察其是否為不良副作用所造成。
- (三) dropout 之患者，不再補充。
- (四) 論文發表時，詳細說明 dropout 患者數與原因。
- (五) 試驗期間，謹慎積極，儘量避免 missing values。
- (六) 若有 missing values，則追蹤其原因並詳細記錄。
- (七) 試驗結束統計時，視 missing values 情況，與統計學者詳細討論處理方法。

十七、不良反應事件之評估與報告

- (一) 患者出現新症狀或原症狀惡化。
- (二) 任何不良反應皆需詳細記錄。
- (三) 不良反應之出現時間、消失時間、嚴重度、持續的時間與試驗用藥之關係及是否有給予其他藥物治療此不良反應皆需詳細記錄。
- (四) 不良反應嚴重度與治療之相關性
 - 1. 輕微：意識到症狀、症候，但不嚴重，容易忍受。
 - 2. 中等程度：不舒適足以影響日常活動。
 - 3. 嚴重：無法日常活動，明顯影響臨床情況。
 - 4. 生命威脅：有立即生命危險。
- (五) 患者之不良反應需與相關臨床症狀、實驗室檢查密切追蹤監視。
- (六) 評估不良反應與試驗用藥之關係。
 - 0：unlikely。
 - 1：possible-temporal association，其他因素可能是原因，但是試驗用藥不能被排除。
 - 2：probable-temporal association，其他因素是可能原因，但是不可能。
- (七) 不良反應之追蹤

有不良反應者其相關臨床症狀與實驗室檢查應追蹤監視，直至圓滿解決或不良反應穩定為止。

十八、嚴重不良反應

(一) 定義

1. 致命的
2. 生命威脅的：患者有死亡的立即威脅。
3. 明顯或永遠的傷殘。
4. 需要住院或延長住院。
5. 先天性異常或生產缺陷。

(二) 通報

1. 嚴重不良反應須由試驗研究者或設計者在 24 小時內（親自或用電話）通知計畫監督者或贊助者。
2. 嚴重不良反應之報告亦需交付人體試驗委員會。

十九、保險

依臨床試驗規範執行。

二十、研究流程依病史、臨床症狀、鼻腔檢查篩選過敏性鼻炎患者

↓

1. 做 phadiatop 檢查
2. 填寫過敏性鼻炎症狀評分表
3. 中醫證型診斷

↓

- | | |
|-------------------|--------------------|
| 1. phadiatop 檢驗陽性 | 2. 過敏性鼻炎症狀評分 ≥ 6 分 |
| 3. 符合中醫陰虛肝肺熱證型患者 | 4. 符合入組標準條件 |

↓

進入研究群



- 服藥前一週：
1. 填寫過敏性鼻炎症狀評分日記卡
 2. 填寫生活品質量表 (SF-36)
 3. 做鼻氣流阻力、鼻腔內空間測量
 4. 抽血檢驗 ECP、total IgE、allergen specific IgE、allergen specific IgG₄、cytokines



開始服藥



開始服藥後，每二星期回診一次



回診時交付過敏性鼻炎症狀評分日記卡



連續服藥十二星期完成



1. 做鼻氣流阻力、鼻腔內空間測量
2. 填寫生活品質量表 (SF-36)
3. 抽血檢驗 ECP、total IgE、allergen specific IgE、allergen specific IgG₄、cytokines



整理分析、統計資料



書寫報告

參、結果

目前有 35 名患者進入研究，男 20 位，平均 26 歲，女 15 位，平均 23 歲，符合研究進度，患者數目仍在持續增加中，7 位患者完成十二星期療程，需待研究結束時，方知二組之比較結果，目前尚不知初步成果，但研究流程順利，尚無研究對象退出研究，僅有二名患者於服藥時有微胃脹之感覺，囑咐其在飯後 30 分後再服藥後，再無胃脹情形發生。

肆、討論

研究順利進行中，相關之免疫指標實驗室檢測，為避免誤差，等研究完成後一起檢測，因此，此方面數據闕如，待研究結束解碼時才能整理做統計分析。

伍、結論與建議

研究尚在進行中，流程尚稱順利，待研究結束解碼時才能做統計分析。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會，計畫編號 CCMP93-RD-003 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. Zeiger Rs, Allergic and nonallergic rhinitis: classification and pathogenesis. 1. Allergic rhinitis. Am J Rhinol 1989; 3:21-47.
2. 呂克垣，謝貴雄，台北市兒童過敏病 11 年間之變化，中兒醫誌，1988，29；104。
3. 呂克垣，謝貴雄，過去 20 年台灣過敏罹患率之增加，中兒醫誌，1995，36；151。
4. Settipane GA: Allergic rhinitis: update. Otolaryngol Head Neck Surg 94: 470, 1986.
5. Ownby D; Environmental factors versus genetic determinants of childhood inhalant allergies, J Allerg Clin Immunol 86: 279, 1990.
6. Broder I, Higgins MW, Mathews KP, et al: Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan, J Allergy Clin Immunol 54: 100, 1974.
7. Habenicht HA, Burge HA, Muilenberg ML, etal: Allergen carriage by atmospheric aerosol. II. Ragweed-pollen determinants in submicronic atmospheric fractions, J Allergy Clin Immunol 74: 64, 1984.
8. Agarwal MK, Swanson MC, Reed CE, et al: Airborne ragweed pollen with particle sizes and short ragweed plant parts, J Allergy Clin Immunol 74: 687-689.
9. Schleimer RP, MacGlashan DW Jr, Peters SP, et al: Inflammatory mediators and mechanisms of release from purified human basophils and mast cells, JAllergy Clin Immunol 74: 473, 1984.
10. Dvoracek JE, Yunginger JW, Kern EB. et al: Induction of nasal late-phase reaction by insufflation of ragweed-pollen extract. J Allergy Clin Immunol 73:363, 1984.
11. Creticos PS, Peters SP, Askinson NF Jr, et al: Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed, N Engl J Med 310: 1626, 1984.
12. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, et al: Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis, New Engl J Med 313: 65, 1985.
13. Knapp HR, Murray JJ: Leukotrienes as mediators of nasal inflammation Adr Prostaglandin Thromboxane Leukot Res 22:279-288, 1994.

14. Connell JT: Quantitative intranasal pollen challenges. III. The primig effect in allergic rhinitis, *J Allergy* 43: 33, 1969.
15. Kay AB, Ying S, Durham SR: Phenotype of cells positive for interleukin-4 and interleukin-5 mRNA in allergic tissue reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 107: 208-210, 1995.
16. Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C. Macrophage deactivation by interleukin 10. *J Exp Med* 1991, 174:1549-55.
17. D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Vaiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon- γ production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med* 1993, 178:1041-8.
18. Hsu D-H, Moore KW, Spits H. Differential effects of interleukin-4 and -10 on interleukin-2 induced interferon- γ synthesis and lymphokine-activated killer activity. *Int. Immunol* 1992, 4:563-9.
19. Wanidworanun C, Strober W. Predominant role of tumor necrosis factor- α in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* 1993, 151:6853-6
20. de Waal Malefyt R. Abrams J. Bennett B. Figdor CG. de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *Journal of Experimental Medicine*. 174 (5) : 1209-20, 1991.
21. Wanidworanun C. Strober W. Predominant role of tumor necrosis factor- α in human monocyte IL-10 synthesis. *Journal of Immunology*. 151 (12) : 6853-61, 1993
22. Bogdan C. Vodovotz Y. Nathan C. Macrophage deactivation by interleukin 10. *Journal of Experimental Medicine*. 174 (6) : 1549-55, 1991.
23. Hsu DH. Moore KW. Spits H. Differential effects of IL-4 and IL-10 on IL-2-induced IFN- γ synthesis and lymphokine-activated killer activity. *International Immunology*. 4 (5) : 563-9, 1992.
24. Enk AH. Angeloni VL. Udey MC. Katz SI. Inhibition of Langerhans cell antigen-presenting function by IL-10. A role for IL-10 in induction of tolerance. *Journal of Immunology*. 151 (5) : 2390-8, 1993.
25. Takanaski S. Nonaka R. Xing Z. O'Byrne P. Dolovich J. Jordana M. Interleukin 10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophils. *Journal of Experimental Medicine*. 180 (2) : 711-5, 1994.

26. Punnonen J. de Waal Malefyt R. van Vlasselaer P. Gauchat JF. de Vries JE. IL-10 and viral IL-10 prevent IL-4-induced IgE synthesis by inhibiting the accessory cell function of monocytes. *Journal of Immunology*. 151(3): 1280-9, 1993.
27. Finkelman FD. Katona IM. Urban JF Jr. Holmes J. Ohara J. Tung AS. Sample JV. Paul WE. IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *Journal of Immunology*. 141 (7) : 2335-41, 1988.
28. Madden KB. Urban JF Jr. Ziltener HJ. Schrader JW. Finkelman FD. Katona IM. Antibodies to IL-3 and IL-4 suppress helminth-induced intestinal mastocytosis. *Journal of Immunology*. 147 (4) : 1387-91, 1991.
29. Schleimer RP. Sterbinsky SA. Kaiser J. Bickel CA. Klunk DA. Tomioka K. Newman W. Luscinskas FW. Gimbrone MA Jr. McIntyre BW. et al. IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. Association with expression of VCAM-1. *Journal of Immunology*. 148 (4) : 1086-92, 1992.
30. Brusselle GG. Kips JC. Tavernier JH. Van der Heyden JG. Cuvelier CA. Pauwels RA. Bluethmann H. Attenuation of allergic airway inflammation in IL-4 deficient mice. *Clinical & Experimental Allergy*. 24 (1) : 73-80, 1994.
31. Galli G. Chantry D. Annunziato F. Romagnani P. Cosmi L. Lazzeri E. Manetti R. Maggi E. Gray PW. Romagnani S. Macrophage-derived chemokine production by activated human T cells in vitro and in vivo: preferential association with the production of type 2 cytokines. *European Journal of Immunology*. 30 (1) : 204-10, 2000.
32. Bonecchi R. Sozzani S. Stine JT. Luini W. D'Amico G. Allavena P. Chantry D. Mantovani A. Divergent effects of interleukin-4 and interferon-gamma on macrophage-derived chemokine production: an amplification circuit of polarized T helper 2 responses. *Blood*. 92 (8) :
33. Romagnani S. Regulation of the development of type 2 T-helper cells in allergy. *Current Opinion in Immunology*. 6 (6) : 838-46, 1994
34. Hogan SP. Mould A. Kikutani H. Ramsay AJ. Foster PS. Aeroallergen-induced eosinophilic inflammation, lung damage, and airways hyperreactivity in mice can occur independently of IL-4 and allergen-specific immunoglobulins. *Journal of Clinical Investigation*. 99 (6) : 1329-39, 1997.
35. Sempowski GD. Beckmann MP. Derdak S. Phipps RP. Subsets of murine lung fibroblasts express membrane-bound and soluble IL-4 receptors. Role of IL-4

- in enhancing fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Journal of Immunology*. 152 (7) : 3606-14, 1994.
36. Doucet C. Brouty-Boye D. Pottin-Clemenceau C. Canonica GW. Jasmin C. Azzarone B. Interleukin (IL) 4 and IL-13 act on human lung fibroblasts. Implication in asthma. *Journal of Clinical Investigation*. 101 (10) : 2129-39, 1998.
37. Durham SR, Ying S, Varney VA, et al: Grass pollen immunotherapy inhibit allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma, *J Allergy Clin Immunol* 97:1356-1365, 1996
38. 馬光亞著，台北臨床三十年，世界書局，1981。
39. Shung-Te Kao, Chang-Hai Tsai, Chung-Tei Chou, Wei-San Huang, Chien-Chung Ma., 1999 The effect of Yang-Ying-Keh-Min-Fang in asthmatic children. *J Chin Med*, 10 (2) :89-99.

