

編號：CCMP92-RD-004

# 中藥麥門冬湯與西藥併用治療氣喘之交 互作用研究

游明謙

中國醫藥大學附設醫院

## 摘 要

國人的求醫行為常常混合中西醫的治療模式，對常見的慢性病如過敏性氣喘的治療更是如此。然而盲目併用中西藥不但不能得到最佳的協同療效，甚至可能引發不良的副作用，或相互拮抗彼此的療效。因為近年來國內氣喘病的流行病學多次調查都顯示氣喘的罹病率和嚴重度正逐年增加，如目前學齡兒童即有近 10% 患有氣喘。然而當前對如何結合中西藥治療氣喘的研究十分缺乏，尤其缺乏中西平喘方藥交互作用的研究資料，因此如何建立正確的中西醫結合治療氣喘的臨床指引，誠為當務之急。

本研究利用本實驗室已建立的塵蟎過敏原特異性動物模式，先研究傳統中醫治療氣喘方劑麥門冬湯的作用機轉，中藥麥門冬湯可以降低氣喘小鼠血中 Der p specific IgE、改善肺功能及下降小鼠肺泡沖洗液中之細胞激素濃度，表示麥門冬湯在小鼠動物模式中可以治療氣喘。進一步建立 Wistar 大鼠動物中西藥交互作用的模式，評估常用西藥茶鹼與中藥麥門冬湯併用時的藥物動力學和藥效學機轉，希望了解併用中藥時是否改變茶鹼之代謝，由本實驗中發現，中西藥同時給藥會影響到藥物的吸收及代謝，中藥麥門冬湯可以延長西藥茶鹼作用的時間及血中的最高濃度，顯示中藥與西藥間有交互作用，尤其是中藥先餵食一個小時後，再給西藥茶鹼時，所造成的影響最大，尤其在前 3 小時侯影響較大，因此必須同時注意是否也會造成茶鹼的中毒，然而超過 8 小時就沒有其它影響了，顯示若有足夠的間隔時間，中西藥的交互作用就會減低甚至消失，

即使2倍濃度的中藥也沒有影響。

由本研究證實，中西藥間所存在交互作用的問題，是相當重要的課題，值得進一步進行更多的基礎及臨床試驗來加以證實。

關鍵詞：麥門冬湯、過敏性氣喘、交互作用、呼吸道過度收縮

CCMP-92-004

# **The study of interaction between Mai Men Dong Tang and modern anti-asthma drug**

Yu Min-Chien

China Medical University Hospital

## **ABSTRACT**

Health seeking behavior in Taiwan is a mixture of traditional oriental medicine and modern medicine. Most of the patients take the modern medicine and traditional herbs at the same time nowadays. However, the interactions between modern medicine and traditional herbs are mostly unknown. We didn't know whether the two different kinds of medicine have synergic effect or side effect while taken together. So, it becomes important to know the interaction between modern medicine and traditional herbs. The prevalence of children asthma was rising in the past decades. More and more patients receive both modern medicine and traditional herbs together. But it lack of study to clarify whether such kind of combination therapy provide better effect in treating asthma or increase side effect.

Our studies used Der-p5 sensitized balb/c mice to induce bronchial asthma and tried to find out the mechanism of tradition polypharmacy Mai Men Dong Tang (MMDT) in treating asthma. The results show MMDT could attenuated the serum Der-p specific IgE level, improve lung function and decrease cytokine concentration in the bronchial alveolar lavage fluid. Furthermore, we tried to set up the model of interaction between aminophylline and MMDT by Wistar rats. The results show MMDT can increase the peak concentration of aminophylline especially given MMDP one hour before aminophylline. It suggests that MMDP will prolong the effect of aminophylline. However the effect last no longer than 8

hours. However, there is no interaction, even double the MMDP dose, if there is enough time-interval between aminophylline and MMDP. Our study suggests that there is interaction between MMDP and aminophylline. It is worth to have further study to set up the model between practice of modern medicine and traditional herbs.

Key Words: Mai-Men-Dong-Tang, allergic asthma, interaction, Bronchial hyper responsiveness

## 壹、前言

國人的求醫行為常常混合中西醫的治療模式，對常見的慢性病如過敏性氣喘的治療更是如此。然而盲目併用中西藥不但不能得到最佳的協同療效，甚至可能引發不良的副作用，或相互拮抗彼此的療效。因為近年來國內氣喘病的流行病學多次調查都顯示氣喘的罹病率和嚴重度正逐年增加，如目前學齡兒童即有近 10% 患有氣喘。然而當前對如何結合中西藥治療氣喘的研究十分缺乏，尤其缺乏中西平喘方藥交互作用的研究資料，因此如何建立正確的中西醫結合治療氣喘的臨床指引，誠為當務之急。

本研究希望利用本實驗室已建立的塵蟎過敏原特異性動物模式，先研究傳統中醫治療氣喘方劑麥門冬湯的作用機轉，再進一步評估常用西藥茶鹼與中藥併用時的藥物動力學（包括吸收、排泄、分佈）和藥效學機轉，希望了解併用中藥時是否改變茶鹼之代謝，另外將研究與過敏性氣喘的若干免疫學指標和細胞內訊息傳導變化的研究，至少應包括觀察記錄過敏原特異性 IgE 的生成，呼吸道阻力的變化，發炎病理分析，發炎前導介質分析，嗜伊紅血球陽性離子蛋白濃度變化和第一型、第二型 CD4 陽性 T 淋巴球釋放細胞間白素 4 和干擾素的關係，都將在本研究內獲得進一步的釐清。這些研究結果將有助於進一步應用於中西醫結合治療氣喘臨床試驗的設計，我們深信我們團隊有能力可以完成此一研究，對過敏性氣喘的中西醫結合治療作出重大貢獻。

## 貳、材料與方法

### part I：麥門冬湯治療氣喘動物模式之建立及療效評估

#### 1. 過敏原 Der p 5 之純化：

利用 PGEX-2T 質體在大腸桿菌（*Escherichia coli*）菌體內表現 Der p 5-Glutathion S-transferase 蛋白質（*Dermatophagoides pteronyssinus* group 5 allergen；Der p 5），此融合蛋白質的分子量約為 42 KD（Der p 5 分子量約為 15 KD，GST 分子量約為 27 KD），再以麩氨基硫（Glutathione）洋菜膠結合性管

柱純化。將此菌種以含抗生素 Ampicillin (100  $\mu$ g/ml) 的培養基進行篩選，進行單一菌株 (Single colony) 的純化。隔天用接種環挑一個單一菌株至含 Ampicillin 的 LB broth 中培養，誘發菌種產生表現之結合型蛋白質後，以離心方式儘快地收集菌體，倒掉上清液，將菌體以 TBS (pH 7.5) 沖洗，收集在離心管中，立即加入 0.1 M PMSF (Phenylmethylsulfonyl Fluoride) 至菌液中。之後分別加入 Dnase I、Tween 20、lysozyme，並利用冷凍、解凍方式使細胞破碎，得到含 Der p 5+GST 蛋白質的上清液，加入 EDTA 到細胞的溶解液，離心以去除殘渣，將上清液通過一個再水化的 glutathione 洋菜膠吸附性管柱，則含 Der p 5+GST 的蛋白質就吸附在管柱填充物上，此管柱先以 TBS 緩衝液在 4  $^{\circ}$ C 下沖洗，然後再用還原型的 glutathione 在 Tris-base (pH8.0) 下沖洗使得融合蛋白與管柱填充物分開。此種融合蛋白質以 SDS-PAGE 進行純度確認，再以 Bio-Rad protein assay kit 定量所純化融合蛋白質的濃度。

## 2. 氣喘動物模式建立：

### (1) 致敏反應 (Sensitization)：

將塵蟎抗原 Der p 5 與氫氧化鋁以 10  $\mu$ g 比 4 mg 比例充分混合均勻後，以腹腔注射方式打入小白鼠體內來誘發過敏性免疫反應。首次免疫注射後隔三週再追加注射一次。二次免疫注射期間，以中藥制劑治療小鼠。每批小鼠於進行第二次免疫後的隔天自其鼠尾動脈採血 50  $\mu$ l，所採得的血液於室溫下靜置一小時後將之離心，取其血清冰存 -80 $^{\circ}$ C，再進行酵素連結免疫分析法 (ELISA) 測定血中特定抗體的效價。

### (2) 以酵素連結免疫分析法 (ELISA) 偵測 Der p 5 特異性 IgG 和 IgE 抗體的濃度變化：

將 Der p 5 溶於 pH 9.6 的碳酸氫鈉緩充溶液 (10  $\mu$ g/ml)，以 100  $\mu$ l 加到每一格 (well) 中；用塑膠膜封好，於 4  $^{\circ}$ C 隔夜；隔天用 PBS-Tween 20 每格 200  $\mu$ l 沖洗 5 次；然後加入填充緩充液 (blocking buffer, 3% BSA) 每格 200  $\mu$ l，在室溫下靜置 2 小時；再用 PBS-Tween 20 每格 200  $\mu$ l 沖洗 3 次；陰性對照組 (blank) 和測試的血清分別各以稀釋緩充液 (1% BSA) 稀釋；欲測試 IgG 濃度，則將待測試的血清稀釋 50 倍；若要測試 IgE 濃度，則將血清稀釋 10 倍；已稀釋的樣品取 100  $\mu$ l 加到每格中，放置於 37 $^{\circ}$ C 2 小時後；用 PBS-Tween 20 每格 200  $\mu$ l 沖洗 5 次；再加入 Biotin-antimouse IgG (或 Biotin-antimouse IgE) (0.5  $\mu$ g/ml) 100  $\mu$ l/well，靜置於 37 $^{\circ}$ C 2 小時後；(若要測試 IgE 濃度，則須靜置 6 小時)；用 PBS-Tween 20 每格 200  $\mu$ l 沖洗五次；加入 Streptavidin-alkaline phosphate (1:1000) 100  $\mu$ l/well，靜置於 37 $^{\circ}$ C 1 小時；用 PBS-Tween 20 每格 200

$\mu\text{l}$  沖洗 6 次；後加入 (p-Nitrophenylphosphate, di-sodium)  $100 \mu\text{l}/\text{well}$  呈色，呈色結果以 OD405 值減 OD650 值後表示。為方便每一次實驗結果之比對，本實驗乃製作標準血清 (standard serum)，其方法為取 5 隻小白鼠依致敏反應步驟進行二次免疫注射，二次注射期間並不餵食中藥，於第二次注射一週後，採全身血，並將 5 隻小白鼠的血液混合，將其定為 100 ELISA unit (8)。

(3) 以酵素連結免疫分析法 (ELISA) 偵測氣管肺泡沖洗液中的 IFN- & IL-4 濃度變化：

分別取 antimouse IFN- (Cat. No 19301T, PharMingen, USA) 或 antimouse IL-4 (Cat.No19231V, PharMingen, USA) ( $0.5 \text{ mg/ml}$ )  $40 \mu\text{l}$  溶於包覆緩充液 (coating buffer,  $0.1\text{M Na}_2\text{HPO}_4$ , pH 9.0)  $10 \text{ ml}$ ，加  $100 \mu\text{l}$  到每一個 well 中；用塑膠膜封好，置入  $4^\circ\text{C}$ ，放置隔夜；隔天用洗滌緩充液 (washing buffer,  $0.05\%$  Tween 20 溶於 PBS)， $200 \mu\text{l}/\text{well}$  洗 5 次；加入填充緩充液 (blocking buffer,  $1\%$  BSA 溶於 PBS)， $200 \mu\text{l}/\text{well}$ ，在室溫下靜置 30 分鐘；然後用洗滌緩充液  $200 \mu\text{l}/\text{well}$  洗 5 次；將氣管沖洗液取  $100 \mu\text{l}$  加到每個 well，於  $4^\circ\text{C}$  放置隔夜；隔天用洗滌緩充液 (washing buffer)  $200 \mu\text{l}/\text{well}$  洗 5 次；加入 Biotin-antimouse IFN- (Cat. No 18112D, PharMingen, USA) 和 Biotin-antimouse IL-4 (Cat. No 18042D, PharMingen, USA) ( $0.5 \mu\text{g/ml}$ )  $100 \mu\text{l}/\text{well}$ ，室溫下靜置 1 小時後；用洗滌緩充液  $200 \mu\text{l}/\text{well}$  洗 6 次；再加入 Streptavidin-alkaline phosphatase (1:1000)  $100 \mu\text{l}/\text{well}$ ，室溫下靜置 30 分鐘；用洗滌緩充液  $200 \mu\text{l}/\text{well}$  洗 8 次；最後加入 (p-Nitrophenylphosphate, di-sodium)  $100 \mu\text{l}/\text{well}$  呈色，呈色結果以 OD405 值減 OD650 值後表示。

### 3. 中藥制備

將  $50 \text{ mg}$  中藥製劑 (麥門冬湯，編號 1104，順天堂科學中藥，臺北，臺灣) 以約  $180 \mu\text{l}$  Tween 20 潤濕，之後利用均質機 (DC-3S，新光精機工業股份有限公司) 將各個方劑磨細，然後加水至此中藥溶液至總體積為  $2 \text{ ml}$  (最終濃度為  $25 \text{ mg/ml}$ )。實驗小鼠依其重量分別利用餵食器強迫予以給藥 ( $0.4 \text{ ml}$  上述溶液/ $20 \text{ 克}$  小鼠體重)。

## part II：中藥麥門冬湯與西藥 aminophylline 之交互作用

### 1. 實驗動物：

由國家實驗動物繁殖及研究中心購得之雌性 4~6 週 Wistar 大鼠，飼養於光

照、黑暗各 12 小時，室溫維持在  $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，濕度維持在  $60\pm 5\%$ ，水分與飼料充分供給之獨立空調的動物房內。將實驗動物隨機分成以下組別：1. 只給西藥及 2. 同時給予中藥及西藥。

## 2. 藥物投與：

臨床上，麥門冬湯的建議用量為  $3\text{g}/30\text{Kg BW}$ ，換算成大鼠建議用量為  $126\text{mg}/200\text{g BW}$ 。西藥 aminophylline 用量為  $25\text{ mg/Kg}$ ，於給藥後第 15min、30min、1、2、3、4、6、8、10、12hr，以 heparin 潤濕過的離心管收集血液 0.3ml，以  $400\times\text{g}/10\text{min}$  離心收集血漿並保存於  $-20^{\circ}\text{C}$ 。

## 3. 藥物配製

麥門冬湯（順天堂）臨床用量為  $3\text{g}/30\text{Kg B.W.}$ 相當於  $7\text{g}/70\text{Kg B.W.}$ ，經由人類與老鼠劑量之體表面積係數 0.018 換算後，相當於  $126\text{mg}/200\text{g B.W.}$ 大鼠。Aminophylline 劑量為  $25\text{mg/Kg B.W.}$ 。給藥方式為以餵食管餵食 1ml 之樣本。

## 4. 給藥及樣本製備

使用成熟 Wistar 公鼠（250-300g）。實驗（一）分為三組（ $n=6$ ）分別為單獨口服 aminophylline 組、aminophylline 與麥門冬湯並用組及先口服麥門冬湯 1hr.再給予 aminophylline 組。大鼠於餵食 aminophylline 後之 15 min、30 min、60 min、2 hr、3 hr、4 hr、6 hr、8 hr、10 hr.及 12 hr.，分別採集血液約 0.5 mL 置於 heparinized eppendorff 中，迅速離心（4000 rpm/10 min）收集血漿，並保存於  $-20^{\circ}\text{C}$ 。實驗（二）則以連續餵食不同濃度中藥麥門冬湯 7 天後，於第 8 天餵食西藥 aminophylline，再依建立完成之 aminophylline 採血測量模式進行 HPLC 分析。

## 5. aminophylline 分析：

### （1）aminophylline calibration curve

- （i）分別稱取 0.1068g aminophylline 溶於 20 mL 去離子水中（ $5.34\text{ mg/mL}$ ），及稱取 0.02g caffeine 溶於 10 mL acetonitrile 中（ $2\text{ mg/mL}$ ）。
- （ii）配製 aminophylline 標準品濃度為 0、2、6、10、20、50  $\mu\text{g/mL}$ 。步驟如下：各取  $5.34\text{ mg/mL}$  aminophylline 0、0.37、1.12、1.87、3.75、9.36 $\mu\text{L}$ ，並以去離子水定量至體積 700 $\mu\text{L}$ ，另將  $2\text{ mg/mL}$  caffeine 以 acetonitrile 稀釋至  $20\text{ }\mu\text{g/mL}$ （內標準品），各取 caffeine（ $20\text{ }\mu\text{g/mL}$ ）300 $\mu\text{L}$  加入配好之 aminophylline 標準品中，使每一標準溶液總體積為 1mL。

## (2) 藥物濃度分析

本實驗以 HPLC Hypersil ODS RP<sub>18</sub> 5 $\mu$ m (250 $\times$ 4.6 mm) Column 偵測血液中 aminophylline 的濃度。首先以標準品 aminophylline 及 caffeine 建立定性分析條件，將 aminophylline 溶於去離子水中 (1 mg/ml) 及 caffeine 溶於 acetonitrile (1 mg/ml)，以 1:1 比例各取 aminophylline 及 caffeine 混合，分析條件如下：移動相如下：50mM 磷酸緩衝溶液 (pH 6.0): acetonitrile=92:8 (v/v)；流速：1 ml/min；注入樣本體積：10 $\mu$ L；偵測波長為 254nm。結果如分析圖譜所示，aminophylline 滯留時間 (Retention time, Rt) 為 9.048 min，caffeine 滯留時間 (Retention time, Rt) 為 17.388 min。

樣品前處理步驟如下，取 100  $\mu$ l 血漿與 100  $\mu$ l acetonitrile (含內標準品-caffeine) 充分混合均勻約 2min 後可去除血漿中蛋白質，離心 4000  $\times$  g/15min，取上清液 20  $\mu$ l，以 HPLC Hypersil ODS RP<sub>18</sub> 5 $\mu$ m (250 $\times$ 4.6 mm) Column 偵測血液中 aminophylline 的濃度。以不同濃度之 aminophylline 經管柱分析所得 peak 面積，可求得一 aminophylline 濃度與 peak 面積的校正曲線，經換算後可求得血液中 aminophylline 的濃度。

- (i) 取老鼠血清樣品與 acetonitrile (含內標準品 caffeine 20 $\mu$ g/mL) 以 7/3 (v/v) 比例充分混合均勻約 2min。
- (ii) 離心 (4000 $\times$ g/15min) 取上清液並置入 HPLC 自動注射器之 vial 中。
- (iii) Waters HPLC system:
  - (a) Waters 600 Controller
  - (b) Waters 2996 Photodiode Array Detector
  - (c) Waters Delta 600
  - (d) Waters 717<sub>plus</sub> Autosampler
- (iv) analysis condition:
  - (a) Column: Bondclone C18 (5 $\mu$ m, 300 $\times$ 3.9 mm)
  - (b) Mobile phase: 0.01 M phosphate buffer (pH 6.0) :acetonitrile = 90:10
  - (c) Injection:20  $\mu$ L
  - (d) Flow rate:1 ml/min
  - (e) Wavelength: 280 nm
- (v) 對標準品及老鼠血清樣品進行 HPLC 層析定量分析。(Aminophylline R<sub>t</sub> 8.725 min；Caffeine R<sub>t</sub> 15.617 min)
- (vi) 由各時間點的藥物濃度求得藥物動力學相關數據 C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>、K<sub>a</sub>、K 及 AUC<sub>0</sub>。以 Waters HPLC 之 Empower 軟體進行 data 分析處理。

## 參、結果

### part I：麥門冬湯治療氣喘動物模式之建立及療效評估

#### 一、中藥麥門冬湯可以降低氣喘小鼠血中Der p specific IgE

以酵素連結免疫分析法 (ELISA) 偵測 Der p 5 特異性 IgG 和 IgE 抗體的濃度變化，結果發現中藥麥門冬湯可以降低氣喘小鼠血中 Der p specific IgE (圖 1)。

#### 二、中藥麥門冬湯可以改善氣喘小鼠之肺功能

中藥麥門冬湯可以降低氣喘小鼠肺功能 PC<sub>100</sub> (圖 2)。

#### 三、中藥麥門冬湯可以下降氣喘小鼠肺泡沖洗液中之細胞激素濃度

以酵素連結免疫分析法 (ELISA) 偵測氣管肺泡沖洗液中的細胞激素的濃度 (IFN- $\gamma$  & IL-4) 變化，結果發現中藥麥門冬湯可以降低氣喘小鼠肺泡沖洗液中之細胞激素濃度 (圖 3)。

	麥門冬湯	control
Dp-specific IgG	0.55±0.02	0.59±0.01
Dp-specific IgE	0.55±0.13	0.98±0.12
IL-4	0.35±0.11	1.01±0.82
INF- $\gamma$	0.48±0.23	1.12±0.73

### part II：中藥麥門冬湯與西藥 aminophylline 之交互作用

#### 一、建立偵測Wistar大鼠血中aminophylline濃度的基本模型

大鼠於餵食 aminophylline 後之 15 min、30 min、60 min、2 hr、3 hr、4 hr、6 hr、8 hr、10 hr 及 12 hr，分別採集血液約 0.5 mL 置於 heparinized eppendorff 中，迅速離心 (4000 rpm/10 min) 收集血漿，並保存於 -20°C。

以 coffeine 為內標準品 (internal standard)，利用高壓液相層析法 (high pressure liquid chromatography, HPLC)，建立 Wistar 大鼠在餵食 25 mg/kg 西藥 aminophylline 後不同時間血中 aminophylline 之濃度。Coffeine 的滯留時間 (retention time; Rt) 為 15.617 分，aminophylline 的滯留時間則為 8.725 分 (圖 1)。利用 HPLC 分析濃度，建立 Wistar 大鼠餵食 aminophylline 後偵測血中濃度與波峰面積之校正曲線圖 (圖 5)。

## 二、不同給藥時間之中西藥交互作用

實驗（一）：將動物分為三組（n=6），分別為單獨口服西藥 aminophylline 組、西藥 aminophylline 與中藥麥門冬湯並用組及先口服中藥麥門冬湯一小時再給予西藥 aminophylline 組。結果發現，單獨口服西藥 aminophylline 組及西藥 aminophylline 與中藥麥門冬湯並用組血中 aminophylline 之尖峰濃度皆在 30 分鐘內出現，但先口服中藥麥門冬湯一小時再給予西藥 aminophylline 這組動物，aminophylline 血中濃度在 30 分鐘時也出現和前兩組一樣之濃度，但在 1、2、3 小時後，aminophylline 濃度有上升的趨勢，且在 3 小時達到最高的血中濃度和其它兩組有顯著的差異（圖 6）。

Aminophylline 給藥後 8 小時，三組動物之血中濃度皆已下降至原先之一半以下，且三組沒有差異，表示 aminophylline 的代謝及排泄在 8 小時以後就沒有受到中藥麥門冬湯之影響（圖 6）。

三組 aminophylline 濃度 12 小時內之 area under curve (AUC) 也以第三組先餵食中藥一小時後再給西藥 aminophylline 之動物組最大(大於前兩組)(圖 6)。

	aminophylline	中西藥同時	一小時前中藥先餵食
15 min	16.463	26.270	10.324
30 min	21.760	26.663	21.093
1 hr	24.631	29.122	23.540
2 hr	17.763	25.287	22.204
3 hr	19.590	25.200	22.558
4 hr	16.799	24.471	20.172
6 hr	13.868	14.499	16.664
8 hr	10.199	12.989	10.589
10 hr	8.666	10.792	7.929
12 hr	5.129	8.053	5.300

## 三、不同中藥濃度長期使用後中西藥之交互作用

實驗（二）：以連續餵食不同濃度中藥麥門冬湯 7 天後，於第 8 天餵食西藥 aminophylline，再依建立完成之 aminophylline 採血測量模式進行 HPLC 分析。結果發現三組動物血中 aminophylline 最高濃度 (peak concentration) 均在 60 分鐘內出現，三組之 AUC 並無明顯差異。表示不同濃度中藥麥門冬湯對西藥 aminophylline 之吸收及代謝並無直接影響，即使連續給予 7 天中藥，但在間隔一天的給藥時間後，aminophylline 給予時已無實驗（一）中的影響存在，顯示長時間使用中藥麥門冬湯，對需要使用西藥 aminophylline 時，並無中西藥之交互作用存在（圖 7）。

## 肆、討論

中草藥之使用已有數千年的歷史，雖然一般認為中藥的副作用較小，可以長時間使用，但藥即是毒，只要任何有作用的藥物都可能存有潛在的毒副作用，只是發生的時間和使用的劑量大小並沒有完整的報導。然而自 1992 年比利時之馬兜鈴酸腎病變，雖然是誤用防己，但大量且長期使用的結果，造成許多人發生急性腎衰竭甚至造成死亡，長期追蹤這些病人也發現增加了不少得到泌尿系統癌症的機率，從此中草藥造成的腎病變或肝毒性不斷的被提出。除了中草藥之毒副作用相當重要以外，實際上在台灣或有使用另類療法的國家都存在另外一個重要的問題，就是中西藥間之交互作用，臨床上中藥和西藥同時使用的情形比比皆是，因此不管是西醫或是中藥，臨床上都必須要面對中西藥間是否有交互作用的這個問題，常有一些經驗上的說法，就是中藥、西藥不要同時使用，但卻又常聽到中、西藥使用時要間隔半個小時、一個小時甚至兩個小時以上，但是到底這些說法有無實驗的基礎或是實證醫學的根據，都是有待研究的課題。

然而，由於中藥的指標成份與有效成份未必相同，而且即使單味中藥麥門冬之成份也極為複雜，更何況五種以上單味藥所組成的麥門冬湯，而且有部份中藥的成份在腸內經由腸內菌代謝後會形成其它有效的二次代謝物，所以有關中藥之藥物動力學的研究相對較困難，所以結論也較少。以氣喘病人的治療為例，臨床上中醫師之處方都是以複方為主體再加減單味藥，但是有相當多的病人，不管在相同或不同的醫院治療氣喘時，同時有使用中藥及西藥。在氣喘發作期現代醫學以類固醇的治療為主，中藥則依病人不同證型給予宣肺平喘之劑加減，如小青龍湯及麻杏石甘湯，但是在慢性緩解期，現代醫學除了使用吸入性的類固醇以外，還有茶鹼類的藥物也相當常被使用，如 xanthium 及 aminophylline 等，由於臨床上茶鹼的治療劑量及中毒劑量範圍並不大（10-20），因此使用茶鹼的病人，必須要定時監測血中之茶鹼類藥物之濃度，因此本研究首先針對中藥緩解期常用之處方麥門冬湯，建立中藥麥門冬湯治療氣喘的動物模式，並進一步與西藥緩解期和發作期都會使用的 aminophylline 併用，觀察中藥是否對 aminophylline 的血中濃度有任何改變。

由於塵蟎致敏的氣喘小鼠體重太小，無法由小鼠取得足夠的血量，所以本研究改以 Wistar 大鼠為測量中藥麥門冬湯與西藥 aminophylline 間交互作用的實驗動物。首先建立偵測 Wistar 大鼠血中 aminophylline 濃度的基本模型，以 coffeine 為內標準品（internal standard），利用高壓液相層析法（high pressure liquid chromatography；HPLC），建立 Wistar 大鼠在餵食 25 mg/kg 西藥

aminophylline 後不同時間血中 aminophylline 之濃度。Coffeine 的滯留時間 (retention time; Rt) 為 15.617 分, aminophylline 的滯留時間則為 8.725 分 (圖 1)。利用 HPLC 分析濃度, 建立 Wistar 大鼠餵食 aminophylline 後偵測血中濃度與波峰面積之校正曲線圖 (圖 2)。

接下來進行不同時間給予相同濃度中藥麥門冬湯後觀察中西藥間之影響。實驗(一)分為三組(n=6)分別為單獨口服 aminophylline 組、aminophylline 與麥門冬湯並用組及先口服麥門冬湯一小時後再給予 aminophylline 組。結果發現, 單獨口服西藥 aminophylline 組及西藥 aminophylline 與中藥麥門冬湯並用組血中 aminophylline 之尖峰濃度皆在 30 分鐘內出現, 但先口服中藥麥門冬湯一小時再給予西藥 aminophylline 這組動物, aminophylline 血中濃度在 30 分鐘時也出現和前兩組一樣之濃度, 但在 1、2、3 小時後, aminophylline 濃度有上升的趨勢, 且在 3 小時達到最高的血中濃度和其它兩組有顯著的差異。表示中藥麥門冬湯先給一個小時後對西藥 aminophylline 會產生影響, 不但增加了 aminophylline 血中之最高濃度, 也延長了 aminophylline 最高濃度持續的時間, 從小於 30 分鐘延長到可以持續 3-6 個小時, 證實中西藥間確實存在藥物之交互作用。中藥麥門冬湯對西藥 aminophylline 是否有協同作用 (synergic effect) 則需要進一步的實驗加以證實。中西藥併用造成 aminophylline 的濃度上升, 若仍在病人之治療劑量 (therapeutic dose range) 內, 可以屬於協同作用, 表示中藥麥門冬湯有加強 aminophylline 的效果, 但必須同時注意這一類的中藥和西藥同時使用時, 若是超出治療劑量的安全範圍, 則會造成西藥 aminophylline 噁心及嘔吐等毒副作用, 因此, 有必要以進一步臨床病人的資料加以分析研究。

Aminophylline 給藥後 8 小時後, 三組動物之血中濃度皆已下降至原先之半以下, 且三組沒有差異, 表示 aminophylline 的代謝及排泄在 8 小時以後就沒有受到中藥麥門冬湯之影響。比較 12 小時內三組動物 aminophylline 血中濃度之 area under curve(AUC), 以先餵食中藥一小時後再給西藥 aminophylline 之動物組 AUC 最大, 其次是中藥西藥同時給予, 只單獨給予 aminophylline 組其 AUC 最小, 表示中藥麥門冬湯可以增加西藥 aminophylline 之血中濃度, 而以先餵食中藥 1 小時這組動物所得到的協同作用 (synergic effect) 最大。

實驗(二)則以連續餵食不同濃度中藥麥門冬湯 7 天代表長期使用中藥之情況下, 需要使用西藥時, 中西藥是否有交互作用, 中藥是否影響西藥之藥效、吸收及代謝。結果發現三組動物血中 aminophylline 最高濃度 (peak concentration) 均在 60 分鐘內出現, 三組之 AUC 並無明顯差異。表示不同濃度中藥麥門冬湯對西藥 aminophylline 之吸收及代謝並無直接影響, 即使連續給予 7 天中藥, 但在間隔一天的給藥時間後, aminophylline 給予時已無實驗(一)

中的影響存在，顯示長時間使用中藥麥門冬湯，對需要使用西藥 aminophylline 時，並無中西藥之交互作用存在。因此本研究僅能證明 Wistar 大鼠模型中，中藥麥門冬湯和西藥 aminophylline 間之影響，無法推論於所有中西藥交互作用的問題，然而臨床上，若中西藥併用時，需間隔多少時間，則需要更多的基礎實驗進行後，推論用於臨床試驗才能得到答案。

## 伍、結論與建議

中藥麥門冬湯可以降低氣喘小鼠血中 Der p specific IgE、改善肺功能及下降小鼠肺泡沖洗液中之細胞激素濃度，表示麥門冬湯在小鼠動物模式中可以治療氣喘，提供進一步臨床前試驗之基礎。

中西藥是否有交互作用，由本實驗中得到證實，中西藥同時給藥會影響到藥物的吸收及代謝，中藥麥門冬湯可以延長西藥 aminophylline 作用的時間及血中的最高濃度，顯示中藥能延長西藥的作用時間，尤其是中藥先餵食一個小時後，再給西藥 aminophylline 時，所造成的影響最大，尤其在前 3 小時侯影響較大，因此必須同時注意是否也會造成 aminophylline 的中毒 (intoxication)，然而超過 8 小時就沒有其它影響了，顯示若有足夠的間隔時間，中西藥的交互作用就會減低甚至消失，即使高濃度的中藥 (2 倍) 也沒有影響。

中西藥交互作用的問題，是相當重要的課題，但就氣喘而言，使用的藥物尚有類固醇、支氣管擴張劑等，中藥也還有定喘湯、麻杏石甘湯、小青龍湯等，彼此間是否存在交互作用，急性期、緩解期中西藥併用時，是否要有時間的間隔，需要進一步進行更多的基礎及臨床試驗來加以證實。

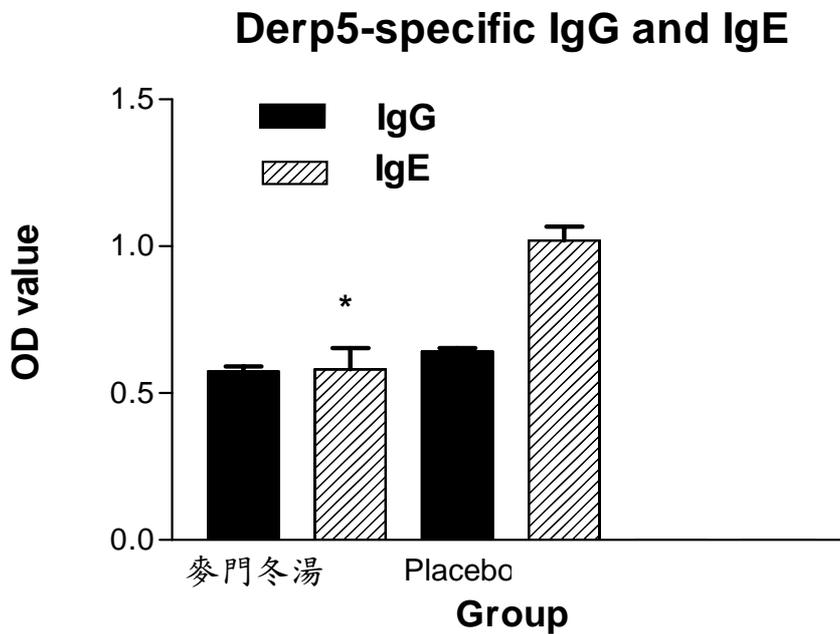
## 陸、參考文獻

1. Chi C et al. The practice of Chinese medicine in Taiwan. Soc Sci Med 1996;43:1329.
2. Chi C: Integrating traditional medicine into modern health care systems: examining the role of Chinese medicine in Taiwan. Soc Sci Med 1994;39:307.
3. Buist S. Asthma mortality : What we have learned ? J Allergy Clin Immunol 1989;84:273.
4. 中西藥物相互作用。朱建華著。人民衛生出版社。1989；99231-250。
5. Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth M, Peckham C. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war. Lancet 1984;2:1255-1257.
6. Hsieh KH, Shen JJ. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan, and other Asian Pacific countries. J Asthma 1998; 25: 73-82.
7. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225-1232.
8. Romagnani S. Technological advances and new insights into pathogenesis prelude novel therapeutic strategies. Curr Opin Immunol 1995;7:745-750.
9. Ricci M. IL-4; a key cytokine in atopy. Clin Exp Allergy 1994;24:801-812.
10. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 399-408.
11. 許清祥、徐昀耀、李明憲：中醫平喘方劑對於過敏原特異性呼吸道發炎反應的作用機轉評估。中醫藥雜誌 2000；11：111-121。
12. 施寶珠、沈自伊：某些平喘方藥的臨床應用和研究的進展。中醫雜誌 1985；26：74-75
13. 崔紅生：支氣管哮喘中西醫結合臨床診治的思路與方法。中醫雜誌 2001；42（11）：692-693。
14. 田正鑒、陳瑞：中藥防治哮喘的免疫學機理研究進展。中國中醫藥信息雜

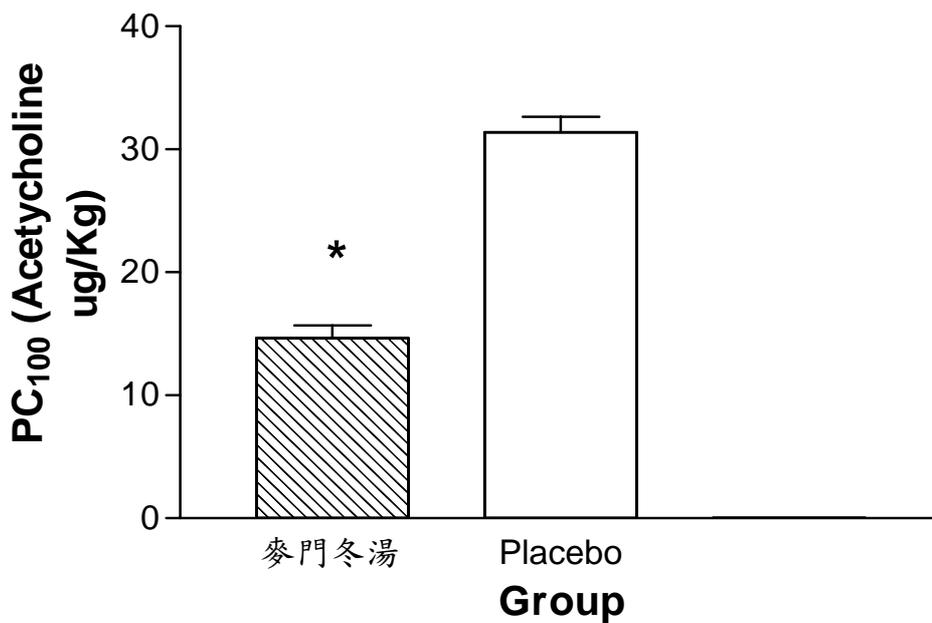
誌 2001 ; 8 ( 7 ) : 14-15 。

15. 李蔭昆：中西醫結合治療支氣管哮喘。中國中醫藥信息雜誌 2001 ; 8 ( 9 ) : 64-65 。
16. Featherstone RL, Hutson PA, Holgate ST, Church MK. Active sensitization of guinea-pig airways in vivo enhances in vivo and in vitro responsiveness. *Eur Respir J* 1988;1:839-45.
17. Elwood W, Lotvall JO, Barnes PJ, Chung KF. Characterization of allergen-induced bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in actively sensitized Brown-Norway rats. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991;88:951-960.
18. Renz H, Smith HR, Henson JE, Ray BS, Irvin CG, Gelfand EW. Aerosolized antigen exposure without adjuvant causes increased IgE production and increased airway responsiveness in the mouse. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1127-38.
19. Hsu CH, Chua KY, Huang SK, and Hsieh KH et al. Inhibition of allergen-specific IgE by direct gene transfer. *International Immunology* 1996; 8: 1405-1411.
20. Smith DB, Davern KM, Board PG, Tiu WU, Garcia EG, Mitchell GF, Mr 26000 antigen of *Schistosoma japonicum* recognized by resistant WEHI 129/J mice is a parasite glutathione S-transferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:8703-8707.

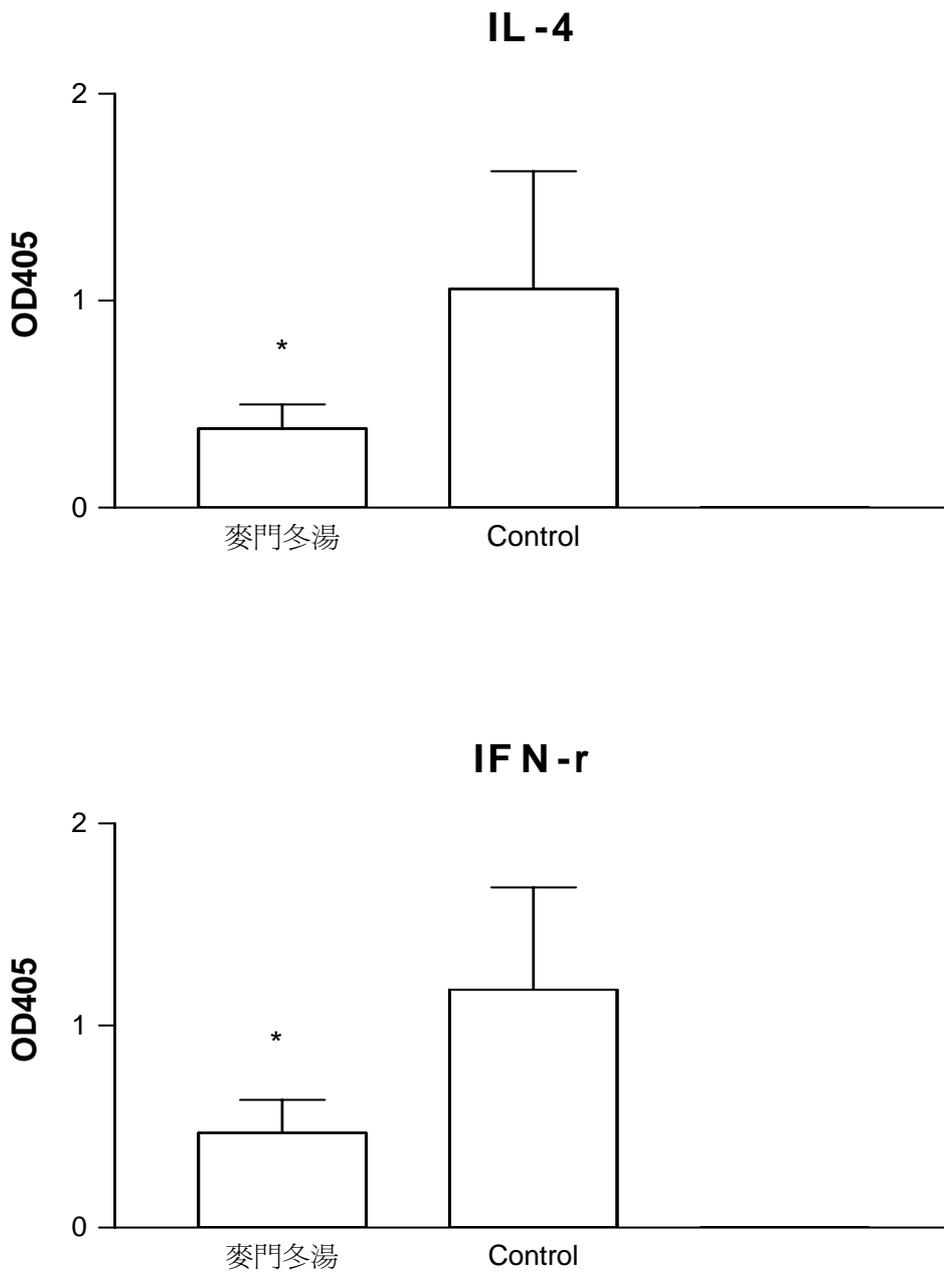
染、圖、表



**Fig. 1.** ELISA of Der p 5-specific IgG and IgE antibody after Der p 5 inhalation challenge. Der p 5 10 $\mu$ g adsorbed with alum were injected i.p. into mice. Sera were collected for ELISA measurement 21 days after inhalation challenge (BALB/c, n=10).



**Fig. 2.** Mice (BALB/c strain) received with Der p 5. \* indicates  $p < 0.05$ .



**Fig. 3.** ELISA of cytokines (IL-4 and INF- $\gamma$ ) after Der p 5 inhalation challenge. Der p 5 10 $\mu$ g adsorbed with alum were injected i.p. into mice. Sera were collected for ELISA measurement 21 days after inhalation challenge (BALB/c, n=10).

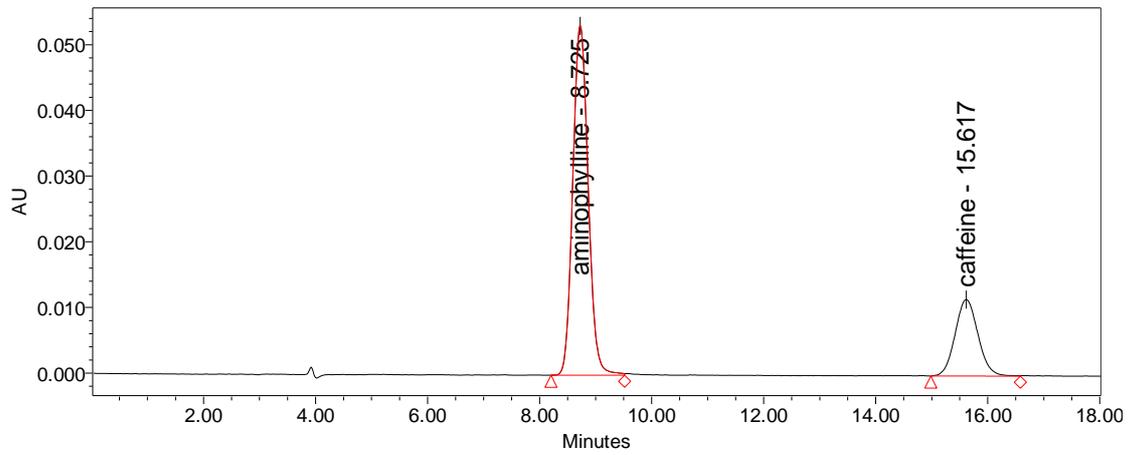


圖 4 Aminophylline 及內標準品 caffeine 在 HPLC Bondclone C18 管柱之層析圖。X 軸為滯留時間(Retention Time,  $R_t$ )；Y 軸為 OD280nm。Aminophylline  $R_t$  8.725 min；Caffeine  $R_t$  15.617 min。

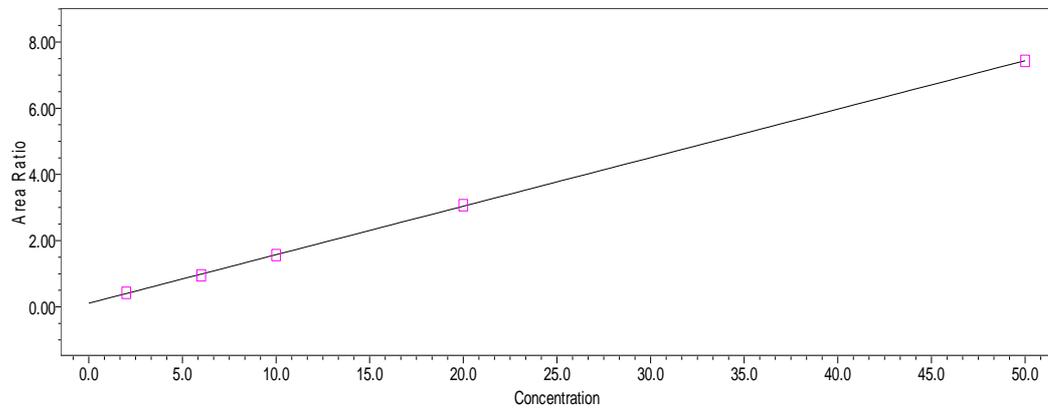


圖 5 Aminophylline 濃度與波峰面積之校正曲線圖。Y=1.47e-0.01X+1.08e-0.01； $R^2=0.999910$ 。

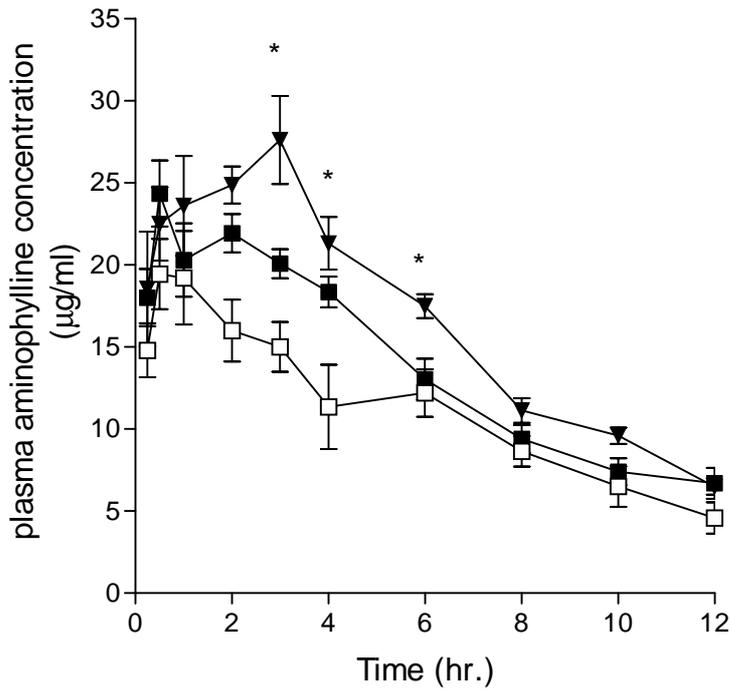


圖 6 大鼠血漿中 aminophylline 平均濃度-時間曲線圖。口服單劑量 aminophylline 25mg/Kg (□)；同時口服單劑量 aminophylline 25mg/Kg 及麥門冬湯 630mg/Kg (■)；先餵食麥門冬湯 630mg/Kg 1 小時後再口服單劑量 aminophylline 25mg/Kg (▼)。

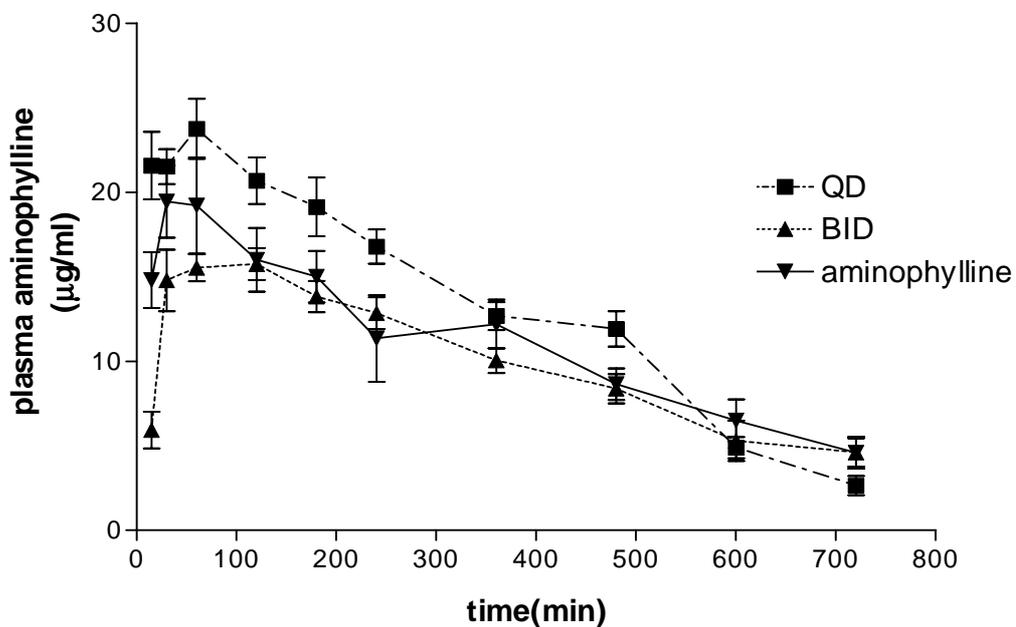


圖 7 大鼠血漿中 aminophylline 平均濃度-時間曲線圖。口服單劑量 aminophylline 25mg/Kg (▼)；先以 QD 方式口服麥門冬湯 630mg/Kg 連續 7 天後，第 8 天口服單劑量 aminophylline 25mg/Kg (■)；先以 BID 方式口服麥門冬湯 630mg/Kg 連續 7 天後，第 8 天口服單劑量 aminophylline 25mg/Kg (▲)。