

固本一號對 OVA-氣喘天竺鼠的肺功能 及 OVA 特異性 IgG 之影響

蔡秋帆

摘要

氣喘為一過敏疾病會有嗜酸性白血球含量增加，氣管發炎細胞浸潤、氣管細胞膜不穩定，釋放發炎介質之一 $LT C_4$ ，引起氣管平滑肌強烈收縮，造成氣道阻力提高，嚴重影響肺功能。固本一號為治療氣喘之中藥處方，其組成：黃耆 0.5g、黨參 0.5g、茯苓 0.5g、橘皮 0.25g、白朮 0.5g、半夏 0.25g、甘草 0.25g、紫河車 0.25g、補骨脂 0.3g。

本研究目的在於探討：固本一號是否俱有增強發作期氣喘天竺鼠之肺功能與降低氣喘天竺鼠在激發過敏反應之敏感度，增加潮氣量及減少支氣管阻力的效能，其改善之作用機制是否經由穩定肺泡薄壁組織結構、改善發炎細胞在支氣管黏膜下層的浸潤情形、降低嗜酸性白血球含量、增加巨噬細胞與 OVA 特異性 IgG 數量，使發炎氣管之細胞膜更加穩定。最後以中醫氣喘治療方劑固本一號之組成藥物，逐一地探討各個藥物個別對氣喘天竺鼠之肺功能的影響，其療效是否與固本一號相同。

實驗程序是先將實驗動物天竺鼠誘發成氣喘，以 OVA 及 methacholine 噴霧激發試驗下表現出嚴重氣喘症狀，在確認氣喘後餵食固本一號每日兩次每公斤 0.2 公克，連續二週後再以 OVA 激發後測試肺功能及肺敏感度，用 ELISA 實驗法測試天竺鼠之 OVA 特異性 IgG，最後取實驗動物肺臟進行病理切片及檢測發炎細胞數量。

實驗結果：I、天竺鼠在 OVA 誘導刺激後之肺功能與敏感度，固本一號可增

加氣喘鼠之潮氣量，65%(早期第一分鐘)、40%(晚期第六小時)、13%(第二十四小時)；降低支氣管阻力 162%(第五分鐘)、112%(第六小時)、31%(第二十四小時)。在 1.25 mg/ml 最高 methacholine 濃度刺激後之肺敏感度，固本一號組之潮氣量比氣喘組多出 15.8%；支氣管阻力則比氣喘組減少 95%。II、天竺鼠肺組織在氣喘發生後之變化，固本一號組其肺泡細胞較正常肺臟略有增生，小支氣管周圍無明顯炎症細胞浸潤，且小支氣管內纖毛完整，內皮細胞脫落少，結構上完整性高，無肺泡空間阻塞情形出現。III、天竺鼠血清中 OVA 專一性 Ig G 及之變化及發炎細胞計量，固本一號組之嗜酸性球較少、巨噬細胞增加；固本一號組在 OVA 刺激後 Ig G 上升四倍之多，補骨脂組上升約 60%。

結論：天竺鼠氣喘現象非常明顯，此動物模式可應用於藥物藥效的研究。本實驗中藥氣喘治療方劑固本一號，確實可改善天竺鼠氣喘動物之肺功能與肺敏感度。固本一號可改善小支氣管上皮剝落程度、增加微纖毛結構完整性、減少嗜酸性球、增加巨噬細胞數量且可促進 OVA 專一性 Ig G 之增生，而其詳細的治療機制仍然有待更進一步地探討。中醫氣喘治療方劑固本一號之單一組成補骨脂藥效不及整體處方，其他組成的藥效仍有待進一步探討。

壹、前言

氣喘是一種可逆性的支氣管阻塞所引起的症狀，基本原因是支氣管不穩定，對一些輕微的刺激就會引起劇烈的反應，自然或經過治療之後就可完全恢復為其特點，常見症狀是發作時的呼吸困難、咳嗽、喘鳴、胸部緊悶感、喉中有痰及坐臥不能等。

氣喘者之肺臟呈現過度膨脹(1)，膠狀滲出液塞住大部分支氣管(2、3)，組織學檢查發現支氣管平滑肌肥大粘膜水腫(4)、支氣管表面上皮細胞剝落、免疫球蛋白(Ig E)亦增加(5、6)、嗜酸性白血球的侵潤現象(7)、氣管發炎氣管細胞膜不穩定，細胞膜的磷脂質會代謝、氧化、分解成白三烯素(leucotriene, LT) 其中LT C₄是一發炎介質，可引起氣管平滑肌強烈收縮，造成氣道阻力提高(8、9)。

氣喘動物的選擇上，許多研究顯示天竺鼠在氣喘發作的機轉比狗、兔及羊等動物(10、11)更近似於人類，所以被廣為運用(9、12、13)。其致敏方法，有傳統的腹腔注射、肌肉注射繼之以皮下注射或吸入過敏原(13)，Holgate (9、14)及Makino (15、16)更以吸入噴霧狀卵白蛋白(ovalbumin; OVA)的方式成功的致敏天竺鼠。

吸入卵白蛋白之氣喘天竺鼠可產生與人類相似的氣喘模式，有立即型反應(immediate reaction)與晚期反應(late phase reaction)(15、17、18、19)；立即型反應是在過敏原刺激後15-20分鐘後發生，2小時後恢復，有肥胖細胞顆粒釋出、局部發炎、組織水腫現象；晚期反應是在過敏原刺激後4-8小時後出現，有淋巴球活化與嗜酸性球瀰漫的現象(19、20)。

氣喘在醫學治療方式，西醫方面使用之藥物不外乎口服及噴霧式氣管擴張劑、茶鹼及腎上腺皮質類固醇(24)，而中醫處方更是林林總總(21、22、23)，臨床中醫氣喘治療方劑可依氣喘發作與否，分為發作期和間歇期用藥(25)。發作期用藥如小青龍湯、麻杏甘石湯；間歇期用藥如大柴胡湯、六味地黃丸(25、26、27)，但是各個處方中，主要之有效組成及詳細藥理機制仍然未定論。據本草綱要記載固本一號性味甘微苦寒，具備有清心潤肺、化痰止咳功能主治虛勞咳逆、燥咳吐血、口乾燥渴，為臨床中醫氣喘治療方劑(24)。

本研究的主要目的在於探討：固本一號是否確實俱有增強發作期氣喘天竺鼠之肺功能與降低氣喘天竺鼠在激發過敏反應之敏感度，增加換氣量及減少支氣

管阻力的效能，其改善之作用是否經由穩定肺泡薄壁組織結構、改善發炎細胞在支氣管黏膜下層的浸潤情形、降低發炎現象，如降低嗜酸性白血球及免疫球蛋白(IgE)含量、增加免疫功能使Ova特異性IgG數量增加，使發炎氣管之細胞膜更加穩定。最後以中醫氣喘治療方劑固本一號之組成藥物，逐一地探討各個藥物個別對氣喘天竺鼠之肺功能的影響，其療效是否與固本一號相同。

貳、 研究方法

I.實驗動物:

本實驗使用健康正常且體重為 150 至 200 公克之 Dunkin-Hartley 天竺鼠，飼養至 400 公克後分為三組，正常鼠(control) 組不作任何的處理，其餘兩組均誘發氣喘。

II.致敏過程及誘發氣喘的程序(圖一)

第一週先將實驗動物放置於透明壓克力箱內，用 1%OVA 水溶液噴霧，讓天竺鼠吸入十分鐘。間隔一週後再用 1%OVA 水溶液激發一次，但天竺鼠已被致敏過，噴霧前三十分鐘須腹腔注射 0.5ml (10mg/ml)的 pyrilamine，抑制內生性組織胺的產生，以避免過敏性休克(anaphylactic shock)。

間隔三天後用 methacholine 檢測該鼠支氣管是否因受 OVA 誘發而產生氣管收縮反應。Methacholine 為非專一性支氣管收縮劑，其結構與乙酰膽鹼類似因其一個官能基由甲基所取代，可延長在體內作用期間，不致於在短時間內被膽鹼酯酶所分解。本實驗採用的濃度有 0.07 mg/ml、0.15 mg/ml、0.31 mg/ml、0.62 mg/ml、1.25 mg/ml 等五種稀釋倍數；在 methacholine 激發前先測正常狀態下吸入生理食鹽水的肺功能數值，以確

定非因噴霧吸入水微細顆粒造成氣管之不正常收縮。

第三週用 2%OVA 以覆蓋面罩天竺鼠面部噴霧吸入三分鐘之後，隨即偵測十分鐘的支氣管立即收縮反應與六小時後的晚期收縮反應，與第二十四小時的潮氣量與氣管阻力。

確認致敏之氣喘天竺鼠再分為三組，實驗組餵食固本一號(Ko-Ben No-1；KB)，另一組餵食補骨脂，對照組餵食安慰劑(不含藥物成份之賦型劑)，每天餵食兩次連續餵食二週後進行各項測試，餵食藥物均配製成溶液，其濃度為每毫升一公克，以餵食管餵食，劑量為 0.2g/ Kg。

III.肺功能測試

每次偵測肺功能前肌肉注射 30mg/Kg 之 ketamine，使天竺鼠鎮靜但不處於睡眠狀態，如此可測得接近清醒活動狀態下之肺功能；

Ketamine 有抗組織胺的作用亦可避免過敏性休克的發生。

支氣管阻力之測量是採用嬰兒用食道胃管，於管中注滿生理食鹽水後插入天竺鼠食道中；胃管內的水柱可感受氣管收縮時所產生的壓力，轉換成數據顯示於儀器上，作為氣管阻力的數據。儀器上的面罩底部含有氣流感應器，天竺鼠面部在面罩內呼吸時造成氣體流動此即為潮氣量之數據。插管前先用 2%lidocaine 表面麻醉劑塗抹於天竺鼠口腔內，胃管表面塗上甘油，以減少胃管插入食道時造成口腔不適感與對食道的傷害。

IV.固本一號與補骨脂的調配及用法

固本一號的配方是以複方配伍，用六君子湯(黨參、茯苓、陳皮、半夏、甘草、白朮)再加上紫河車、黃耆、補骨脂，組成比例為：黃耆 0.5g、黨參 0.5g、茯苓 0.5g、橘皮 0.25g、白朮 0.5g、半夏 0.25g、甘草 0.25g、紫河車 0.25g、補骨脂 0.3g，具有清心潤肺、化痰止咳功能主治虛勞咳逆、燥咳吐血(28)。將各藥材加熱後濃縮至濃度為 1 g/ml；確認致敏之氣喘天竺鼠再分為三組，實驗組餵食固本一號(KB)、補骨脂(BG)，對照組餵食安慰劑(PL)，每天餵食兩次連續二週。

V.肺部病理切片

在天竺鼠做完所有的實驗後取其肺臟做 HE 染色，可觀察過敏原造成肺泡結構之損傷與小支氣管周圍的嗜酸性球瀰漫；石臘封片後切下之組織先用 xylene 脫臘，並以含水酒精使組織恢復水份；分別覆蓋上 hematoxylin 與 eosin，洗去染劑後再用酒精 xylene 脫水封片。天竺鼠肺臟 HE 染色之發炎細胞計量，結果的分析是取顯微鏡下計算 200 顆發炎細胞，包括嗜中性球(Neutrophil)、嗜酸性球(Eosinophil)及巨噬細胞(Macrophage)，以 “ + ” 代表該細胞在該組織浸潤之嚴重程度，“ -- ” 代表幾乎沒有該種細胞浸潤。

VI.酵素結合免疫吸附分析法(ELISA) ---偵測 OVA 特異性 IgG(29)

在 OVA 激發前與測肺功能結束後兩週，各抽取天竺鼠的血清，用 1% 脫脂奶粉/PBS 溶液稀釋成為 1/10 倍。96 well 之 ELISA plate 每個 well 先加入 100 μ l 的 0.1 mg/ml OVA 之 coating buffer，置於 4°C 冰箱中過夜，完成 coating 步驟。隔日用 saline-Tween 洗去 coating 之液體，再用 1% 脫脂奶粉液 blocking，補足原先 OVA 沒有黏上的區域，減少非專一性結合的發生。置於室溫下兩小時後洗去，加入原先稀釋 10 倍的血清，置於 4°C 冰箱中作用 6-8 小時；之後洗去血清，加入稀釋好的 goat-anti-GP IgG，分別加入欲測之 well 中，置於 4°C 冰箱中作用 6-8 小時後洗去。隨後加入 100 μ l 呈色用之 OPD 溶液，稱 0.5 mg/ml 之 OPD 與 1-2 μ l 之 H₂O₂ 加入 OPD 溶液，置於暗處 30 分鐘，呈色後即可讀取 492 nm 波長下的吸光值，停止呈色的進行則加入 50 μ l 之 4N H₂SO₄。

VII.統計方法

在本實驗中，由於實驗材料為天竺鼠，可視為同質性的實驗樣本，且各處理間樣本均為隨機排列，天竺鼠體質不明；因此選用 ANOVA(變異數分析)中之完全隨機設計做為統計分析方法。在本實驗中，訂定型 I 誤差 $\alpha=0.05$ ，來比較實驗組與對照組的均值間有否統計上顯著差異，若在 ANOVA 的檢定下發現有組間差異存在之實驗，再以 Fisher 提出之 T test 檢定兩組間有差異存在的組別。

參、實驗結果

I、天竺鼠在 OVA 誘導刺激後之肺功能反應

圖一為三組天竺鼠在致敏後接受 OVA 專一性過敏原噴霧刺激後，在不同時間之潮氣量變化(time course)，圖二為其不同時間之支氣管阻力變化。OVA 激發後第一分鐘潮氣量，氣喘組較正常之 Control 與固本一號組減少 65 % 以上，顯示在初次免疫後連續以過敏原刺激，對其呼吸道結構有相當程度的損傷。至第十分鐘時，以氣喘組之潮氣量最低，Control 組較氣喘組多 51%，固本一號組較氣喘組多 33%。在過敏原刺激後 6 至 24 小時之晚期反應三組潮氣量之差異逐漸縮小，第六小時 Control 組與固本一號組分別較氣喘組多出 60%、40 %；第二十四小時之差異只有多 13%，因此，固本一號確實可增加氣喘鼠過敏原噴霧刺激後即發期與晚期之潮氣量。

圖二支氣管阻力方面，OVA 激發前三組之支氣管阻力幾乎相同；在 OVA 激發後第一分鐘以氣喘組上升最多，與激發前比較發現上升達 220 %；但又隨時間而逐漸下降。氣喘組在 OVA 激發後第五分鐘支氣管阻力達最高峰，上升 344 %。氣喘組較組固本一號增加 162 %；在晚期反應第六小時氣喘組仍然較固本一號組與 Control 組增加 112.9 %，而在第二十四小時之差異只有增加 31 %，因此，固本一號確實可減少氣喘鼠過敏原噴霧刺激後即發期與晚期之支氣管阻力。

II、天竺鼠在 methacholine 刺激後之肺功能反應

Methacholine 是一種非專一性氣管收縮劑，與乙酰膽鹼一樣可作用於支氣管副交感神經叢之毒蕈鹼性神經傳遞物質接受體，若有潛在性氣喘的病人接受此藥劑噴霧後，可使支氣管平滑肌收縮產生氣喘現象，因此可經由噴霧 methacholine 藥劑後評估動物之肺敏感度。

圖三為三組天竺鼠接受 methacholine 刺激 30 秒後的潮氣量下降的百分比；圖四為其支氣管收縮阻力係數增加的百分比。三組之潮氣量隨 methacholine 濃度上升有明顯下降的趨勢，因為 methacholine 具有氣管收縮作用，但氣喘者會更加明

顯，所以在 1.25 mg/ml 最高 methacholine 濃度下，三組以氣喘組的潮氣量最差，Control 組與固本一號組較氣喘組之潮氣量高出 15.8 %。

圖四支氣管阻力方面，氣喘組隨 methacholine 濃度上升有明顯增加，而 Control 組與固本一號組則無明顯升高；在 1.25 mg/ml 最高 methacholine 濃度下，氣喘組之支氣管阻力明顯升高了 165%以上，與 Control 組及固本一號組相差 136 %、95 %，Control 組與固本一號組之支氣管阻力僅上升 48.8 %。

因此，固本一號確實可降低氣喘鼠肺臟在噴霧 methacholine 後之敏感度。

餵食固本一號及其組成之一補骨脂前後對肺功能的影響，餵食固本一號後可降低支氣管阻力近五倍；減少潮氣量降低情形達 175%，較餵食安慰劑前後明顯的改善，餵食補骨脂後對支氣管阻力與潮氣量雖有改善但並不明顯（圖五、六）。

III、天竺鼠肺組織在氣喘發生後之變化與受 OVA 刺激後的反應

在 OVA 噴霧後肺泡細胞會有增生的情形出現，在氣喘組肺臟被破壞的情形最嚴重，包括肺泡纖維化而阻塞原有氣體容納空間，原先可換氣區實質化增生、阻塞而有代償性氣腫區域產生，在照片中可見到一些空腔區域即氣腫區(圖七 A~)；另外有炎症細胞浸潤，小支氣管上皮嚴重剝落、微纖毛結構失去完整性，及小支氣管管腔中有炎症細胞或嗜酸性球出現，嗜酸性球亦會在支氣管平滑肌空隙出現。固本一號組其肺泡細胞較正常肺臟略有增生，小支氣管周圍無明顯炎症細胞浸潤，且小支氣管內纖毛完整，內皮細胞脫落少，結構上完整性高，無肺泡空間阻塞情形出現(圖八~)。

補骨脂組其肺泡細胞有增生現象，小支氣管周圍有炎症細胞浸潤，且小支氣管內纖毛部份完整，內皮細胞有脫落現象，結構上較氣喘組完整，肺泡部份阻塞情形出現(圖九~)。天竺鼠肺臟 HE 染色之發炎細胞計量，結果的分析是取顯微鏡下計算 200 顆發炎細胞，包括嗜中性球(Neutrophil)、嗜酸性球(Eosinophil)及巨噬細胞(Macrophage)，以 “ + ” 代表該細胞在該組織浸潤之嚴重程度， “ -- ” 代表幾乎沒有該種細胞浸潤。在氣喘組嗜酸性球浸潤很嚴重，而固本一號組與補骨脂組則以巨噬細胞為多(圖十)。

IV、天竺鼠血清中 OVA 專一性 Ig G 之變化

兩次偵測血清中免疫球蛋白之濃度分別在三次過敏原 OVA 激發之前與之後分別採血偵測。本實驗所偵測的均為 OVA 專一性 Ig G 的 抗體力價；OVA 激發前測定之專一性 Ig G，氣喘組、固本一號組與補骨脂組天竺鼠相近。三次 OVA 激發氣喘後，三組均產生 OVA 專一性抗體，餵食藥物後，固本一號組在激發後 Ig G 上升四倍之多，補骨脂組上升約 60%。(圖十一)

肆、討論

本實驗之氣喘天竺鼠是在清醒狀態下，以高劑量的過敏原(2%OVA)噴霧後，激發急性氣喘發作，支氣管阻力明顯的增加、潮氣量也顯著地下降，且在晚期(6 小時後)也出現了支氣管阻力增加、潮氣量下降的現象。此與 Holgate (13) 及 Renz (30、31)之研究結果相同，但是在誘發的程序與肺功能測試方法並不相同。

此誘發氣喘的方法是直接由呼吸道以 OVA 致敏後，產生 OVA 專一性 IgE 活化肥大細胞(mast cell) 釋出組織胺 (histamine)，使平滑肌血管收縮引發氣喘。

為更確認誘發氣喘成功與否，本實驗再以不同濃度之 methacholine 激發，氣喘天竺鼠之潮氣量較正常組少，隨 methacholine 濃度增加而下降，固本一號組與正常組下降比率少於氣喘組 16% 以上；支氣管阻力方面氣喘組隨 methacholine 濃度增加而上升，固本一號組與正常組較氣喘組少了 90 % 以上，可見氣喘鼠之肺敏感度增加，本實驗結果應證 Boichot (18)與 Lanes (10)之研究結果，但是 Lanes 使用的實驗動物為羊。

固本一號能降低氣喘鼠之肺敏感度，而且固本一號可明顯改善因 2%OVA 噴霧激發之急性氣喘與晚期發作現象，固本一號可降低氣喘動物肺功能惡化現象(支氣管阻力上升、潮氣量減少)。

Salari (32) 及 Hayes (33) 報告過天竺鼠在接受致敏後 Ig G 會顯著上升；本實驗在誘發氣喘後，OVA 專一性 Ig G 抗體明顯上升，固本一號組之 Ig G 上升程度比氣喘組與餵食補骨脂組上升的更加明顯，至於固本一號如何提高此 OVA 高免疫(hyperimmune) 天竺鼠之 Ig G，是否與藥物改善氣喘鼠之肺功能有關則有待更進一步

步實驗證實。

固本一號組與氣喘組的肺臟切片比較，氣喘組肺泡纖維化而阻塞原有氣體容納空間，炎症細胞浸潤(9)，小支氣管上皮嚴重剝落(3)、微纖毛結構失去完整性，及小支氣管管腔中有炎症細胞或嗜酸性球出現；嗜酸性球亦會在支氣管平滑肌空隙出現(12)；固本一號組之肺泡細胞較正常肺臟略有增生，小支氣管周圍無明顯炎症細胞浸潤，且小支氣管內纖毛完整，內皮細胞少脫落，結構上完整性高，並無過度纖維化與肺泡空間阻塞之情形出現。

因此，可由肺臟切片證實肺結構上差異，更加確定固本一號確實可改善氣喘動物肺功能惡化現象(支氣管阻力上升、潮氣量減少)。

天竺鼠肺臟除了肺泡薄壁細胞外，主要之常駐防禦性細胞即為巨噬細胞，固本一號組天竺鼠之肺臟巨噬細胞數目提升，而嗜酸性球數目比氣喘組、補骨脂組少；確認固本一號可降低發炎細胞嗜酸性球數目，增加免疫巨噬細胞加強吞噬作用，再加以肯定固本一號可確實改善氣喘動物肺功能惡化現象。

中藥方劑中各味藥物所扮演角色不同，故以固本一號組成藥物一味味逐一的探究各個藥物的作用，本實驗先取組成之一補骨脂與整個方劑固本一號作比較，發現補骨脂對肺功能的改善程度並不及固本一號，且由肺臟切片發現補骨脂對於肺泡纖維化、小支氣管上皮剝落程度、微纖毛結構完整性及發炎細胞數量均不如固本一號有顯著改善，血清中 OVA 專一性 Ig G 之增生亦不及固本一號，因此，中藥方劑固本一號比單一味補骨脂之療效更為具體。

伍、結 論

1. 天竺鼠廣泛被使用作為過敏反應的動物模式，其產生氣喘現象非常明顯，已受多數研究報告証實；因此，可利用此實驗動物模式在過敏反應或細菌感染的研究上作更深入的探討；天竺鼠氣喘動物模式更可應用於藥物藥效的研究。
2. 本實驗中醫氣喘治療方劑固本一號，確實可改善天竺鼠氣喘動物之肺功能。可能為固本一號經由改善小支氣管上皮剝落程度、增加微纖毛結構完整性、減少發炎細胞數量及促進 OVA 專一性 Ig G 之增生所致，而其詳細的治療機制仍然有待更進一步地探討。
3. 中醫氣喘治療方劑固本一號之單一組成補骨脂藥效不及整體處方，其他組成的藥效仍有待進一步探討。

陸、參考文獻

1. Lobb R.R., Pepinsky B., Leone D.R., Abraham W.M. (1996). The role of α_4 integrins in lung pathophysiology. *Eur. Respir. J.* 9(suppl.22):104-108s.
2. Rot A., Krieger M., Brunner T., Bischoff S.C., Schall T.J., Dahinden C.A. 1992. and macrophage inflammatory protein 1 α induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J.Immunol.* 176: 1489-1495.
3. Gleich GJ, Flavahan NA, Fujisawa T, Vanhoate PM: The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: A model for bronchial hyperreactivity; *J Allergy Clin Immunol* ., 1988;81:776-781.
4. Kitaura M., Nakajima T., Imai T., Harada S., Combadiere C., Lee Tiffany H., Murphy P.M., Yoshie O. 1996. Molecular cloning of human eotaxin, an eosinophil-selective CC chemokine and identification of a specific eosinophil eotaxin receptor, CC chemokine receptor 3. *J.Biol. chem.* 271(13): 7725-7730.
5. Rens H., Enssle K., Lauffer L., Kurrle R., Gelfand EW., Inhibition of allergen -induced Ig E and Ig G1 production by soluble IL-4 receptor *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:46-54.
6. Hirashima M., Yodoi J. and Ishizaka K., Regulatory role of Ig E -binding factors from rat T lymphocytes. III . Ig E -specific suppressive factors with Ig E -binding activity. *J.Immunol.* 1980;125:1442
7. DE Monchy JGR , Kauffman HF, Venge P, Koeter GH, Jansen HM, Sluiter HJ, DE Vries K : Bronchoalveolar eosinophil during allergen-induced ;ate astjmatic reactopms; *Am.Respir.Dis.*, 1985,13(3), 373-376.
8. Underwood D.C., Osborn R.R., Newsholme S.J., Hay D.W.P. 1996. Persistent airway eosinophilia after Leukotriene (LT) D₄ adiministration in the guinea pig, modulating by the LT D₄ receptor antagonest, Pranlukast, or an interleukin-5 monoclonal antibody. *Am.J.Respir. Crit. Care Med.* 154:850-857.
9. Huston PA, Church MK, Clay TP, etal.: Early and late-phase bronchoconstriction after allergen challenge of nonanesthetized guinea pigs; *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 137,548-557.

- .10. Chung KF, Becker AB, Lazarus SC, et.al.: Antigen-induced airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation in allergic dogs.; J Appl. Physiol. 1985,558, 1347-53.
- .11. Lanes S, Stevenson JS, Codias E, et. al.: Indomethcin and FPL-57231 inhibit antigen –induced airway hyperresponsiveness in sheep; J. Appl. Physiol. 1986, 61, 864-72.
- .12. Kallos P, Kallos L: Experimental asthma in guinea pigs revisited ; Int. Archs. Int Arch Allergy Immunol.; 1984, 73, 77-85.
- .13. I ijima H, Ishii M, Yamauchi K, et al.: Bronchoalveolar lavage and histologic characterization of late asthmatic response in guinea pigs; Am. Rev. Respir. Dis., 1987, 136, 922-929.
- .14. Featherstone RL, Huston PA, Holgate AT, et al.: Active sensitization of guinea-pig airways in vivo enhances in vivo and in vitro responsiveness; Eur. Respir. J., 1988, 1, 839-845.
15. Inagaki M. 1993. An increase in superoxide generation of bronchoalveolar avage flrids in ghe ,odel of oate asthmatic response in guinea pigs. J.Asthma. 30(5):401- 405
16. Ohashi Y., Motojima S., Fukuda T., Makino S. 1992 . Airway hyperresponsiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and incteased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronnchial mucosa in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 145:1469-1476.
17. O’Byrine P M., Dolovich J., Hargreave F.E. 1987. Late asthmatic responses. Am. Rev. Respir. Dis. 136: 740.
18. Montefort S.M., Gratzion C., Goulding D., Dolosa R., Haskard D.O., Howarth P.H., Holgate S.T., Carroll M.P. 1994. Bronchial biopsy evidence for leukocyte infiltration and upregulation of leukocyte-endothelial cell adhesion molecules 6 hr after local allergen challenge of sensitized asthmatic airways. J. Clin. Invest. 93: 1411-1429.
19. Boichot E., Lagente V., Carre C., Waltmann P., Mencia-Huerta J.M., Braquet; Bronchial hyperresponsiveness and cellular infiltration in the lung of guinea-

- pigs sensitized and challenged by aerosol. Clin Exp Allergy 1991;21:67-76.
20. De Monchy J.G.R., Kauffman H.F., Venge P., Koeter G.H., Jansen H.M., Sluiter H.J., De Viries K. 1985. Brochoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reaction. Am. Rev. Respir. Dis. 131:372-377.
 21. 沉自尹：溫陽片預防支氣管**哮喘季節性發作及其原理研究；中西醫結合雜誌, 1986, 6(1) 17-20。
 22. 陸世忠：治療支氣管哮喘用藥一得；雲南中醫雜誌, 1985, 1(6) 55-56。
 23. 林杰豪：治療支氣管哮喘的臨床體會；遼寧中醫雜誌, 1985, 3(9) 10-11。
 24. 王書臣等，中西醫結合治療支氣管哮喘，中西醫結合雜誌第 5 卷第 8 期,P.498-499, 1995.
 25. 顏焜熒：常用中藥之藥理；國立中國醫藥研究所, 1974, 400-405.
 26. 周金黃，王筠默：中藥藥理學；上海出版社, 1986, 219.
 27. 莊哲彥等：中藥對氣喘治療效果及免疫調節機能之臨床觀察；結合中西醫藥成果發表會, 1993, 8,43.
 28. 林求誠等，呼吸疾病中醫結合研究成就，中西醫結合雜誌, 1998 年中西醫結合 30 年特集, p.45, 1988.
 29. Honma K., Kohno Y., Saito N., Tsunoo H., Niimi H., Specificities of Ig E, IgG and IgA antibodies to Ovalbumin. Int Arch Allergy Immunol 1994;103:28-35.
 30. Renz H., Smith H., Henson J., Ray B Irvin C., Gelfand E.; Aerosolized antigen exposure without adjuvant causes increased airway responsiveness in the mouse. J Allergy Clin Immunol 1992;89:1127-1138.
 31. Santing R.E., Olymulder C. G., Zaagsma J., Meur H. 1994, Relationships among allergen-induced early and late phase airway obstructions, bronchial hyperreactivity, and inflammation in conscious, unrestrained guinea pigs. J Allergy Clin. Immunol. 93(6) :1021-1030.
 32. Salari H., Howard S., Chan H., Dryden P., Chan-Yeung M. 1994. Involvement of immunologic mechanisms in a guinea pig model of western red cedar asthma. J Allergy Clin. Immunol. 93(5) :877-884.
 33. Hayes J.P., Lotall J.O., Baraniuk J., Daniel R., Barnes P.J., Newman Taylor A.J.,

K.F. 1992. Brochoconstriction and airway microvascular leakage in guinea pigs sensitized with trimellitic anhydride. *Am Rev. Respir. Dis* 146: 1306-1310.