

中醫內科

臨床診療指引

2010 年 7 月 初版

編輯群

總編輯 楊賢鴻部長 陳俊良主任
過敏性鼻炎 楊賢鴻部長
 楊登凱 楊政道 王品涵 陳星諭 許偉帆
氣喘 楊賢鴻部長
 黃悅翔 戴佑珊
肝硬化 郭忠禎醫師
 卓韋佳 楊晉瑋 陳怡如

目錄

過敏性鼻炎

西方醫學觀點.....	1
簡介.....	1
治療指引.....	4
中醫觀點.....	8
簡介.....	8
臨床辨證分型.....	9
中醫實證醫學.....	10
參考文獻.....	13

氣喘

西方醫學觀點.....	16
簡介	16
診斷	17
治療指引	18
最新用藥安全資訊	18
中醫觀點	19
簡介	19
實證文獻	20
結語	24
附表與附圖	25
參考文獻	41

肝硬化

西醫介紹	43
經方治療肝硬化的現代研究	47
小柴胡湯	47
茵陳蒿湯	48
單味藥治療肝硬化的現代研究	52
丹參	52
苦參	54
漢防己	55
冬蟲夏草	56

川芎	57
何首烏	58
薑黃	59
洛神花	61
中成藥治療肝硬化的現代研究	62
扶正化瘀膠囊	62
複方 861	64
強肝膠囊	65
漢丹肝樂	65
益肝濃縮煎劑	66
結語	66
參考文獻	66

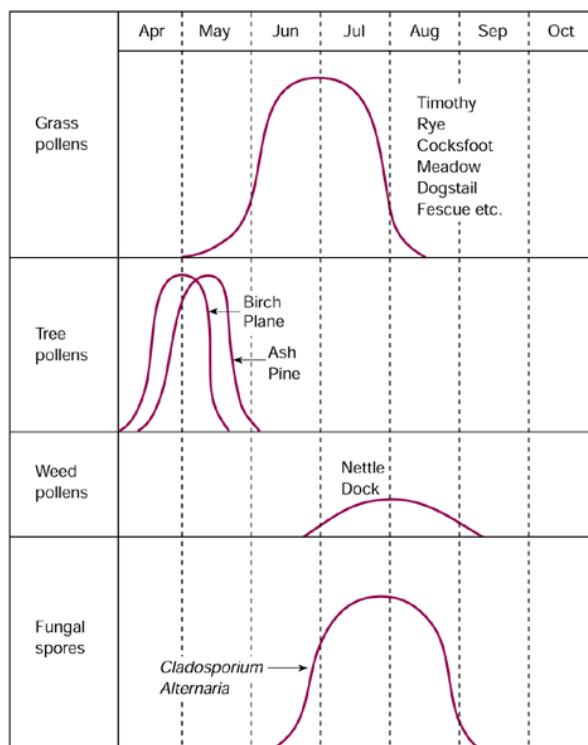
過敏性鼻炎

【西方醫學觀點】

簡介

在過去二十或三十年之間，在許多國家過敏性疾病已經有增加的趨勢[1]。在過敏性疾病中，過敏性鼻炎已經被「歐洲過敏與臨床免疫學會」認為會影響生活品質，同時導致直接與間接的醫療照護給付增加(The European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), 1998)[2]。在美國，過敏性鼻炎是最常見的過敏性疾病，影響約 10%-20% 美國人[3, 4]；在台灣，成功大學李永凌助理教授的統計學資料顯示，台灣中學生被醫師診斷過敏性鼻炎的盛行率是 25.0-30.1%[5]，至於國小與國中男生與女生被診斷氣喘的盛行率則是 8.1% 與 5.6%[6]。

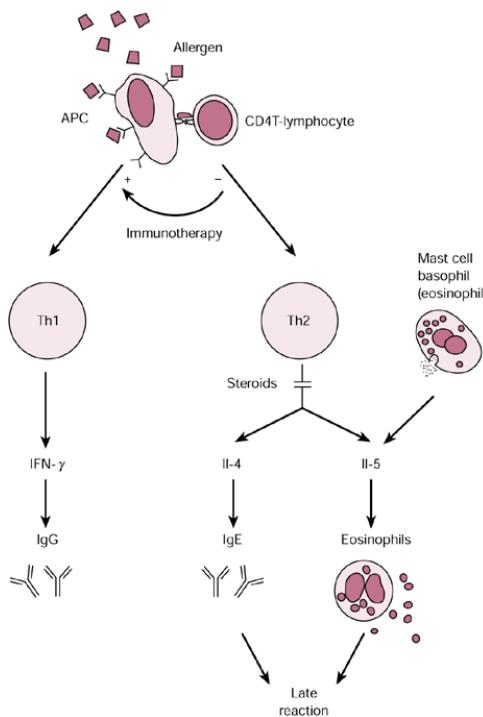
過敏性鼻炎可以在任何年齡層發病，但最常見在小孩子與 30-40 歲的年輕人，會影響患者的日常生活與兒童的課業學習。過敏性鼻炎可依照是其是在一年之中「特定時間」發病或是「經常性」發病，分為季節性過敏性鼻炎(seasonal allergic rhinitis，又被稱為乾草熱 hay fever)與常年性過敏性鼻炎(perennial allergic rhinitis)。季節性過敏性鼻炎的過敏原主要以樹、草、花粉為主，而常年性過敏性鼻炎常見的過敏原有塵蹣、蟑螂、動物性蛋白、真菌等等[4]。



過敏性鼻炎典型的症狀有：反覆的打噴嚏、流鼻水，鼻塞，眼睛鼻子過敏等症狀，因為患者經常揉鼻子(allergic salute)，會產生鼻跟上的痕紋(transversal nasal crease)，而局部血液循環不佳導致的皮下靜脈擴張，會出現下眼瞼水腫與黑眼圈的產生；上述症狀在患者吸入過敏原時會加重。同時，過敏性鼻炎的患者常會伴隨鼻涕倒流(post nasal drip)、咳嗽、情緒緊張易怒、疲倦等症狀[7-10]。

確定診斷過敏性鼻炎除了上述典型的臨床症狀之外，過敏原特定 E 型免疫球蛋白(allergen-specific IgE)的確定；過敏原接觸會重複導致臨床症狀的產生也可幫助診斷。

過敏性鼻炎目前認為是與第一型的過敏症有關係(type I hypersensitivity)。在過敏性鼻炎中，T 淋巴球中的 Th2 扮演著重要的角色。在過敏原的刺激之下，因為 Th2 細胞的表現會大於 Th1 細胞，導致局部的 IgE 大量分泌。



當患者吸入過敏原之後，抗原呈獻細胞(antigen presenting cells, APCs) --- 包含巨噬細胞(macrophages)，CD1+表皮樹突細胞(dendritic cells)，B 型淋巴球(B lymphocytes)，可能包含部分的表皮細胞[11] --- 會將過敏原吞噬入細胞，經過切割處理(processing)之後，過敏原的胺基酸片段會經由 MHC II 呈獻給 CD4+ 的 T 型淋巴球(即 T helper cell,)。當 CD4+ T cell 接受到這些過敏原之後，會從 Th1 cell 轉變成 Th2 cell 並且分泌 interleukin-4 與 interleukin-13(interleukin, IL, 細胞間素)，而 IL-4 與 IL-13 則會使 B lymphocyte 分泌 IgE, IgE 結合在肥大細胞(mast cell)與嗜鹼性淋巴球(basophils)的受體上，會使肥大細胞與嗜鹼性淋巴球分泌血管擴張、腺體刺激等細胞激素而導致過敏性鼻炎的臨床症狀產生[12]。

其他西醫的診斷與檢查方面，除了詳細的病史(包含家族史與過敏病史)與理學檢查，尚有皮膚測試(skin-prick)、鼻內視鏡(flexible fiberoptic rhinoscopy)、鼻分泌物細胞學檢查(nasal cytology)、過敏原的辨識(allergen identification)、與血清學檢查(serum IgE)。

- 皮膚測試在過敏性鼻炎並不是必要的，然而，皮膚測試有下面的好處：

1. 確認過敏原，同時給予臨床病史有力的證據。
 2. 過敏原確認後，可以避免過敏原的接觸。
 3. 醫師在衛教病人時可以給予患者明確的指示。
- 鼻內視鏡可以清楚直接的看見鼻子內部的血管分佈、鼻塞、與鼻涕的情形，嚴重的過敏性鼻炎患者甚至可見到鵝卵石樣的鼻涕分佈。
 - 鼻分泌物細胞學檢查 ---雖然專一性比較低--- 可以區分鼻炎是屬於過敏性的還是感染所導致的，一般來說，過敏性鼻炎的患者是酸性淋巴球的含量是比較低的。
 - 一般來說，過敏原的辨識可以經由病史上加重的因素，如：氣溫、居家環境等縮小範圍，但不能清楚的判斷過敏原時，皮膚測試是一個便宜、方便、又安全的方式瞭解患者的過敏原，進而衛教患者適當的減少過敏原的接觸。
 - 血清學的檢查，雖然敏感性與專一性不高，但在部分病人身上可作為臨床療效追蹤的工具。

治療指引

Figure 1. Treatment of Allergic Rhinitis

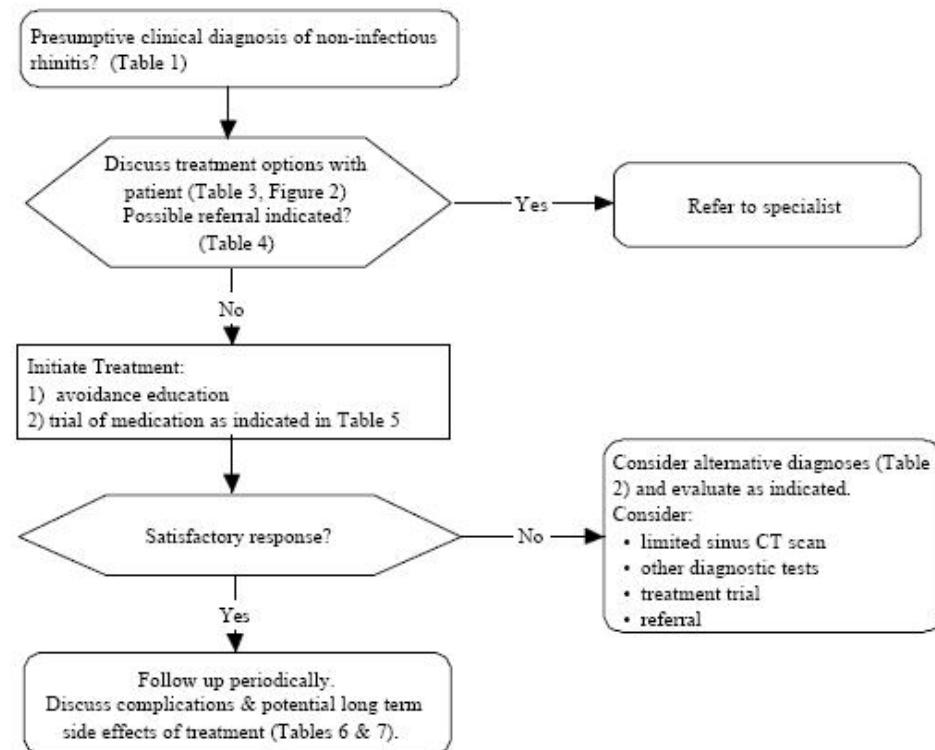


Table 1. Symptoms and Signs Suggestive of Allergic Rhinitis

Chronic or recurrent: sneezing, nasal congestion, pale or blue nasal mucosa, clear nasal discharge, morning cough, red watery eyes, ocular discharge/pruritis or pressure/pain in nose, palate, eyes, ears, or sinus pressure.
Family or personal history of: food allergy, atopic dermatitis, asthma, onset of symptoms with recurrent exposure
Patterns: Relief of symptoms (acute or chronic) with therapies, seasonality
Other: conjunctival infection or pharynx cobblestoning, allergic shiners, nasal salute (crease)
NOTE: chronic perennial allergies present with congestion and thick mucus more often than with itching or sneezing symptoms

Table 2. Alternative Diagnoses with Typical Characteristics

Alternative Diagnosis	Typical Characteristics
Acute rhinosinusitis	Facial pressure or pain, purulent nasal discharge; maxillary toothache; failure to respond to decongestants; fever or cough may be present; may follow an allergy flare-up or a viral URI
Chronic rhinosinusitis	Facial pressure or pain, purulent discharge; fever often absent; may be present in addition to allergic rhinitis; symptoms may wax and wane over time; chronic hyposmia.
Viral URI	Self-limited course with symptoms (clear rhinorrhea, cough, ache) usually resolving within 3-7 days
Septal deviation	Nasal obstruction is often constant and unilateral; deflection can often be seen on examination
Rhinitis medicamentosa	Also called "rebound rhinitis;" caused by overuse of topical decongestants; diagnosis is easily made by history; may mask another underlying condition such as septal deviation or allergic rhinitis.
Vasomotor rhinitis	Clear rhinorrhea, nasal obstruction, often depends on position (e.g., supine), may be episodic. Pregnancy may exacerbate symptoms
Atrophic rhinitis	Also called "ozena;" caused by over-resection of turbinate tissue or poor mucus production, resulting in nasal dryness and crusting; foul odor may be present; rarely secondary to klebsiella ozaenae infection
Gastroesophageal reflux	Under-recognized cause of post-nasal drip, cough, and globus sensation; hoarseness or frequent throat clearing may also be present

Table 3. Advantages & Disadvantages of Treatment Options

Treatment Options	Advantages	Disadvantages
Environmental Control / Avoidance of Allergens	<ul style="list-style-type: none"> Beneficial with minimal cost 	<ul style="list-style-type: none"> Difficult to assess with certainty whether exposure has been controlled Effectiveness of chemical barriers requires repeated application
Medications (See also: Tables 5 & 6)	<ul style="list-style-type: none"> Patient preference Rapid onset May control non-allergic rhinitis symptoms Many choices (See Tables 5&6) 	<ul style="list-style-type: none"> Cost of medication Individual medication side effects (e.g., sedation, nasal septal perforation with nasal steroids [rare]) Potential unknown long term side effects
Allergy Testing (RAST or Skin testing)	<ul style="list-style-type: none"> Beneficial in defining allergens in complex patients or to institute immunotherapy May help direct avoidance therapy 	<ul style="list-style-type: none"> Anaphylaxis (rare with skin testing)
Immunotherapy	<ul style="list-style-type: none"> Medication requirements usually reduced Benefits may persist after therapy has stopped May be less costly in long term 	<ul style="list-style-type: none"> Effectiveness of treatment is uncertain Frequent visits for years: <ul style="list-style-type: none"> Year 1: Initial visit (exam & testing) + 26 weekly shot visits + 13 bi-weekly shot visits Year 2: 26 bi-weekly shot visits Years 3-5: 18 shot visits (21-day interval) Potential unknown long term side effects Anaphylaxis (rare)

Table 4. Possible Indications for Referral to Specialist

<ul style="list-style-type: none"> Identify specific allergens in patients with unclear/multiple environmental allergies (RAST or skin testing) Intolerance to, or failure of medical treatment (See Table 7) Associated comorbidities such as chronic or recurrent bacterial rhinosinusitis, or recurrent otitis media Need for improved allergen avoidance education 	<ul style="list-style-type: none"> Moderate to severe symptoms of perennial rhinitis or presence of nasal polyps Any severe allergic reaction which causes patient or parental anxiety Immunotherapy is a consideration (See also: Table 6)
--	--

Table 5. Pharmacologic Therapy for Allergic Rhinitis (UMHS Preferred Agents in Bold)

Generic Name	Brand Name	Usual Adult Dose	30 Day AWP Cost*	Usual Pediatric Dose	30 Day AWP Cost*
Oral Antihistamines – 1st Generation					
Chlorpheniramine	Chlor-Trimeton	4–12 mg hs or 2–12 mg BID	\$1 g	≥ 12 yrs: 4–12 mg hs or 2–12 mg BID 6 to 11 yrs: 2–8 mg q d - BID, 12 mg/d max 2 to 5 yrs: 2–6 mg q d - BID	\$1 g \$1 g \$1 g
Clemastine	Tavist-1	1.34 mg 2x / day	\$7 g	6 to 11 yrs: 0.37 mg twice daily	\$7 g
Diphenhydramine	Benadryl	25–50 mg q 6-8 h	\$5 g	6 to 11 yrs: 12.5–25 mg every 4–6 hrs 2 to 5 yrs: 6.25 mg every 4–6 hrs	\$4.58 g \$3 g
Brompheniramine	Dimetapp	4–8 mg 3–4x / day 12 mg q 12 h as extended-release tablet	\$5–10 g \$6	≥ 12 yrs: 4 mg q 4 hrs 12 mg q 12 h as extended release tablet 6 to 11 yrs: 2 mg q 4 hrs 2 to 5 yrs: two droppers full (1.6 mL) every 4–6 hrs	\$7 g \$6 \$4 g \$5
Dexchlorpheniramine	Polaramine	2 mg 4x / day or 4 mg 3x / day 6 mg as extended release tablet q 8 to 12 h	\$16 g \$18 g	≥ 12 yrs: 2 mg 4x / day or 4 mg 3x / day 6 mg as extended release tablet q 8–12 h 6 to 11 yrs: 1 mg 4x / day 2 to 5 yrs: 0.5 mg q 4–6 h	\$16 g \$18 g \$22 g \$11 g
Azatadine	Optimine	1–2 mg 2x / day	\$60–\$120	≥ 12 yrs: 1–2 mg 2x / day	\$60–\$120
Hydroxyzine	Atarax	25–100 mg 3–4x / day	\$3–\$10 g	6 to 11 yrs: 12.5–25 mg 4x / day 2 to 6 yrs: 0.5 mg/kg every 6 hrs (patient is 20 kg & syrup used)	\$3 g \$5 g
Phenindamine	Novahist	25 mg every 4 to 8 hours	\$19–\$38	6 to 11 yrs: 12.5 mg every 4–6 hours / day 2 to 6 yrs: 6.25 mg every 4–6 hours / day	\$13–\$19 \$7–\$9
Oral Antihistamines – 2nd Generation					
Fexofenadine	Allegra	60 mg twice daily or 180 mg once daily	\$62	≥ 12 yrs: 60 mg 2x / day or 180 mg once daily 6 to 11 yrs: 30 mg 2x / day	\$62 \$31
Cetirizine	Zyrtec	5–10 mg once daily	\$59–\$109	6 and older: 5–10 mg once daily 2 to 5 yrs: 2.5 or 5 mg once daily	\$59–\$109 \$30–\$60
Fexofenadine and pseudoephedrine	Allegra D	60 mg twice daily	\$70	NA	
Loratadine	Claritin	10 mg once daily	\$75	≥ 6 yrs: 10 mg once daily	\$75
Loratadine and pseudoephedrine desloratadine	Claritin D-24 Clarinex	1 tab q 12 hr (5 mg–120 mg) 1 tab q 24 hr (10 mg–240 mg) 1 tab q 24 hr (5 mg)	\$82 \$82 \$66	NA NA ≥ 12 yrs: 1 tab q 24 hr (5 mg)	
Oral Decongestants					
Pseudoephedrine	Various	30–60 mg q 4–6 h 120 mg as extended release tab q 12 h	\$3–\$5 g \$19 g	6 to 11 yrs: 30 mg q 4–6 hrs 2 to 5 yrs: 15 mg q 4–6 hrs	\$2 g \$1 g

* g = generic average wholesale acquisition cost

(continued on next page)

Table 5. Pharmacologic Therapy for Allergic Rhinitis, Continued (UMHS Preferred Agents in Bold)

Generic Name	Brand Name	Usual Adult Dose	30 Day AWP Cost*		Usual Pediatric Dose	30 Day AWP Cost
Intra-Nasal Corticosteroids						
Fluticasone propionate	Flonase	4 sprays as a single daily dose or in 2 divided doses; may increase up to 8 sprays as single daily dose	\$58	≥ 4 yrs:	2 sprays as single daily dose; may increase up to 4 sprays as single daily dose	\$29-\$58
Mometasone Triamcinolone acetonide	NasoneX Nasacort	4 sprays as single daily dose Nasacort aerosol: 4 sprays as single dose, may increase up to 8 sprays as single dose or divide into 2-4 doses Nasacort Nasal spray: 4 sprays as single daily dose	\$44 \$51-\$102	3 to 11 yrs: 6 to 11 yrs:	2 sprays as single daily dose 4 sprays as single daily dose	\$22 \$51
Flunisolide	Nasalide, Nasarel	8 sprays / day in 2 divided daily doses or as single dose	\$48	6 to 12 yrs:	2-4 sprays as single daily dose	\$27-\$54
Beclomethasone dipropionate	Aerosol: Beconase, Vancenase Spray; B-AQ, V-AQ	Beconase aerosol: 4-8 sprays / day in 2-4 divided doses Beconase AQ: 4-8 sprays / day in 2 divided doses Vancenase AQ: 2-4 sprays / day as single dose	\$50 \$51-\$102 \$57	≥ 12 yrs: 6 to 12 yrs: ≥ 6 yrs:	2 sprays as single dose, may increase up to 8 sprays as single dose 2 sprays as single dose, may increase up to 4 sprays as single dose 2 to 4 sprays as single dose	\$48 \$48 \$50
Budesonide	Rhinocort	Rhinocort aerosol: 8 sprays / day in 2 divided doses or as single daily dose Rhinocort Aqua Spray: 2 sprays as a single daily dose, may increase up to 8 sprays / day	\$42 \$47-\$94	6 to 11 yrs:	2 sprays as single daily dose, may increase to 4 sprays as single daily dose	\$47
Intra-Nasal Antihistamine						
Azelastine nasal spray	Astelin	2 sprays EN (each nostril) 2x / day	\$26	≥ 12 yrs: 5 to 11 yrs:	2 sprays EN (each nostril) 2x / day 1 spray EN 2x / day	\$26 \$13
Intra-Nasal Decongestants (Drops Or Spray)						
Oxymetazoline	Afrin	2 or 3 drops or sprays of 0.05% BID	\$3	6 to 12 yrs: 2 to 5 yrs:	2 or 3 drops or sprays of 0.05% BID 2-3 drops 0.025% BID	\$3 \$3
Intra-Nasal Mast Cell Stabilizers						
Cromoglycate, cromolyn sodium	Nasalcrom	1 spray EN 3-4x / day	\$5	≥ 6 yrs:	1 spray EN 3-4 times daily	\$5
Intra-Nasal Anticholinergic						
Ipratropium bromide	Atrovent	0.06% solution, 2 sprays EN 3-4x / day	\$38	≥ 12 yrs: 6 to 12 yrs:	0.06% solution, 2 sprays EN 3-4x / day 0.03% solution, 2 sprays EN 2-3x / day	\$38 \$44

* g = generic average wholesale acquisition cost

(continued on next page)

Table 5. Pharmacologic Therapy for Allergic Rhinitis, Continued (UMHS Preferred Agents in Bold)

Generic Name	Brand Name	Usual Adult Dose	30 Day AWP Cost*		Usual Pediatric Dose	30 Day AWP Cost*
Ocular Decongestants						
Naphazoline	Many (e.g., Albalon)	1-2 drops in affected eye(s) up to 4x / day	\$3 g	NA		
Oxymetazoline	Visine LR, OcuClear	1-2 drops in affected eye(s) repeated as needed every 6 hrs or as directed by physician	\$3 g	≥ 6 years:	1 or 2 drops in affected eye(s), may be repeated as needed q 6 h	\$3 g
Phenylephrine	Many (e.g., Mydriuin)	1 drop in affected eye(s), repeat in 1 hr if necessary	\$4	all ages	1 drop in affected eye(s), repeat in 1 hr if necessary (avoid 10% solution in infants)	\$4
Tetrahydrozoline	Many (e.g., Visine)	1-2 drops in affected eye(s) up to 4x / day	\$1 g	≥ 6 years:	1-2 drops in affected eye(s) up to 4x / day	\$1 g
Ocular Antihistamines						
Levocabastine	Livostin	1 drop affected eyes up to 4x / day	5 ml \$45	NA		
Emedastine	Emadine	1 drop affected eyes up to 4x / day	\$44	≥ 4 yrs:	1 drop affected eye up to 4x / day	\$44
Olopatadine	Patanol	1-2 drops in affected eyes 2x / day at interval of 6-8 h	\$63	≥ 4 yrs:	1-2 drops in affected eye 2x / day at interval of 6-8 h	\$63
Ocular Non-Prescription Antihistamine/Decongestant Combinations						
Naphazoline & pheniramine	Naphcon-A	1-2 drops in affected eye(s) up to 4x / day	\$8	NA		
Naphazoline & antazoline	Vascon-A	1-2 drops in affected eye(s) up to 4x / day as needed	\$6	NA		
Ocular Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDS)						
Ketorolac	Acular	1 drop 4x / day	\$50	NA		
Ocular Mast Cell Stabilizers						
Lodoxamide tromethamine	Alomide	1-2 drops in affected eye 4x / day	\$57	≥ 2 yrs:	1-2 drops in affected eye 4x / day	\$57
Cromolyn	Opticrom	1-2 drops affected eye 4-6x / day	\$12 g	≥ 4 yrs:	1-2 drops in affected eye 4-6x / day	\$12

Note: For brand drugs, Average Wholesale Price from First Data Bank, 11/2001. For generic drugs, Wholesale Acquisition Cost from Amerisource Bergen Wholesale Catalog, 11/2001

Table 6. Complications of Allergic Rhinitis

General Concerns / Complications	Adults	Children
Exacerbation of asthma	X	X
Deviations in facial growth		X
Hyposmia	X	
Incisor protrusion		X
Malocclusion (crossbite, high palatal arch)		X
Nasal polyps	X	?
Middle ear effusion: hearing loss	X	X
Sinusitis	X	X
Sleep Apnea	X	?

X = Possible; ? = Uncertain

Table 7. Possible Side Effects Associated with Medical Therapy for Allergic Rhinitis

Antihistamines				
<u>Anticholinergic effects</u>	<u>Central nervous system</u>		<u>Gastrointestinal</u>	<u>Sensory</u>
<ul style="list-style-type: none"> • blurred vision • dry mouth • urinary retention 	<ul style="list-style-type: none"> • drowsiness (decreased learning, increased accidents) • cognitive impairment (any age; elderly) • impaired reflexes (impaired performance, ↓ psychomotor performance) 		<ul style="list-style-type: none"> • constipation • GI upset • nausea 	<ul style="list-style-type: none"> • taste: bitter taste, loss of taste
Corticosteroids				
<u>Nasopharyngeal</u>	<u>Nasal/Topical Preparations</u>		<u>Ocular Preparations</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • coughing • epistaxis • nasal irritation: burning, crusting, dryness • pharyngitis • septal perforation 	<u>Sensory</u> <ul style="list-style-type: none"> • smell: reduced sense of smell • taste: unpleasant taste, loss of taste 		<ul style="list-style-type: none"> • glaucoma (elevated intra-ocular pressure) • infection: <ul style="list-style-type: none"> - secondary ocular infection - exacerbation of infection • ophthalmic irritation: burning, dryness, Pruritus, stinging 	
Decongestants				
<u>General</u>	<u>Intra-Nasal</u>		<u>Ocular</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • tachycardia • palpitations • nervousness • headache 	<ul style="list-style-type: none"> • insomnia • drowsiness • dizziness • weakness 	<ul style="list-style-type: none"> • burning • stinging • increased discharge 	<ul style="list-style-type: none"> • swelling • sneezing 	<ul style="list-style-type: none"> • burning • stinging • transient pain
<u>Mast Cell Stabilizers</u>				
<u>Nasopharyngeal</u>	<u>Nasal Preparations</u>		<u>Ocular Preparations</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • epistaxis • nasal irritation: burning, Stinging • sneezing 	<u>Sensory</u> <ul style="list-style-type: none"> • taste: unpleasant taste 		<ul style="list-style-type: none"> • headache • ophthalmic irritation: burning, dryness, pruritus, stinging 	

【中醫觀點】

簡介

鼻鼽或稱鼽嚏，是指以突然和反覆性發作的鼻癢、噴嚏、流清涕、鼻塞等為特徵的鼻病。《劉河間醫學六書-素問玄機原病式》說：“鼽者，鼻出清涕也”，“嚏，鼻中因癢而氣噴作於聲也”。

《內經》中多次論及本病。如《素問-脈解篇》說：“所謂客孫脈則頭痛、鼻鼽、腹腫者，陽明並於上，上者則其孫絡太陰也，故頭痛、鼻鼽、腹腫也。”《素問-氣交變大論》也說：“歲金不及……民病肩背脅重，鼻鼽……”後世歷代醫家對本病的論述也較多，本病是臨床較為常見、多發的鼻病，與過敏性鼻炎相似。

臨床辨證分型

鼻鼽辨證論治	肺氣虛	脾氣虛	腎陽虛
主症	症狀發作突然，先有鼻腔發癢、痠脹不適，繼則噴嚏頻作，鼻塞不通，流涕清稀量多，嗅覺暫時減退。檢查見鼻內肌膜腫脹濕潤，其色淡白或灰白，鼻涕清稀。亦可出現頭痛、耳鳴、聽力障礙等症狀。諸症來去迅速，症狀消失後，則如常態。		
兼症	倦怠懶言，氣短，音低，或有自汗，面色晃白	納呆，腹脹，肢困，便溏	腰膝痠軟，遺精早泄，形寒怕冷，夜尿多
舌脈	舌淡，苔薄白，脈虛弱	舌質淡，有齒印，苔白，脈濡弱	舌質淡嫩，苔白潤，脈沉細
治法	溫補肺臟，祛散風寒；或益氣固表，散風通竅	健脾益氣，升清化濕	溫腎壯陽，固腎納氣
處方	溫肺止流丹，或玉屏風散合蒼耳子散	補中益氣湯，或參苓白朮散	金匱腎氣丸

中醫實證醫學

表一・目前另類療法可證實適用之範圍

Physical techniques	Systematic medicines	Other
Acupuncture	Anthroposophy	Bioresonance
Balneotherapy	Indian (Ayurveda)	Chromotherapy
Breathing control	Japanese (Kampo)	Enematherapy
Chiropractic	Sciamic medicine	Homeopathy
Massage	Traditional Chinese medicine	Hopi candles
Osteopathy		Hypnosis
Spinal manipulation		Iridology
Yoga		Kinesiology
Phytotherapy	Behavioral	Prayer
	Biofeedback	Reflexology
	Clinical ecology	Speleotherapy
	Dissociated diets	Urine therapy

近年來在西方國家，另類醫療之使用率逐年升高，其另類醫療之範疇如表一，中醫藥治療與針灸亦包含在內，在包含澳洲、美洲、歐洲等地之流行病學調查中，約有 20%-50% 的患者曾經至少一次使用另類醫療，且人數

仍逐漸增加中，故必須在實證醫學方面多所著墨，才能給予病患最適切的治療建議。

Author	Disease	Treatment	Control	No. of patients*	Jadad score	Main results
Schapowal et al ⁵¹	R	Butterbur, 50 mg twice daily	Cetirizine, 10 mg/placebo	125	5	Butterbur = cetirizine, both effective
Hu et al ⁴⁶	R	Biminne	Placebo	50 (58)	5	Effective on symptoms
Xue et al ⁴⁵	R	Chinese herb mix	Placebo	49 (55)	5	Effective on clinical symptoms and QOL
Wen et al ⁴³	A	Chinese herb mix	Prednisone, 20 mg daily	91 (92)	4	↓ Symptoms, ↑ FEV ₁ , ↓ bronchodilator significant in both groups
Hsu et al ⁴⁴	A	Chinese MMDT, 2 doses	Placebo	69 (90)	4	↓ Symptoms, ↑ FEV ₁ , ↓ bronchodilator significant with both dosages vs placebo
Mathew and Shipvuri ³⁵	A	<i>Tylophora indica</i>	Placebo	123	4	↓ Symptoms, ↑ FEV ₁
Gray et al ⁴⁹	R	Butterbur, 50 mg twice daily	Placebo	35 (35)	4	No difference between active and placebo in peak nasal inspiratory flow, symptoms, and QOL
Bernstein et al ⁴⁷	R	Grapeseed	Placebo	41 (44)	3	Not effective
Brinkhaus et al ⁵⁰	R	Chinese herbs plus acupuncture	Placebo plus sham acupuncture	52 (56)	3	Significant improvement in symptom score and rhinitis-related QOL
Doshi et al ³⁹	A	<i>Picrorrhiza kurroa</i>	Placebo	72	3	Not effective
Urata et al ⁴¹	A	TJ96	Placebo	33	3	↓ Symptoms, ↓ blood and sputum eosinophils and methacholine reactivity
Thiruvegadam et al ³⁶	A	<i>Tylophora indica</i>	Drug therapy	30	3	↓ Symptoms, no statistics for lung function
Shipvuri et al ³⁴	A	<i>Tylophora indica</i>	Placebo	166 (195)	3	Significant improvement of symptoms
Lee et al ⁴⁸	R	Butterbur, 50 mg twice daily	Fexofenadine, 180 mg/placebo	16	3	↓ Symptom score and adenosine monophosphate reactivity with both fexofenadine and butterbur
Egashira and Hagano ⁴⁰	A	TJ96 plus drugs	Drugs only	110 (112)	2	Improvement of symptom score
Gupta et al ³⁷	A	<i>Tylophora indica</i>	Placebo	135	2	No effect on lung function and symptoms
Gupta et al ³⁸	A	<i>Boswellia serrata</i>	Lactose	80 (80)	2	↓ Symptoms, ↑ FEV ₁
Lee et al ⁴²	A	Butterbur, 50 mg twice daily	Placebo	16	2	↓ Blood eosinophils, exhaled NO, and adenosine reactivity

R, Rhinitis; A, Asthma; ↓, decrease; ↑, increase; NO, nitric oxide.
*Completed (enrolled).

表二・ARIA(2006)所回顧有關於過敏性鼻炎之臨床試驗
在過敏性鼻炎方面，Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)曾於

2006 年五月對於過敏性鼻炎的臨床試驗做了系統性的回顧，所收錄的臨床試驗如表二，在使用一個包含補中益氣湯、玉屏風散和辛夷散等 18 味中藥混和的試驗中，在治療 8 週後，與安慰劑對照組相比較下，此配方被證實可顯著減輕過敏性鼻炎的症狀與促進季節性過敏性鼻炎患者之生活品質(17,B)，而以中藥組成的鼻敏膠囊則被證實對於經年性的鼻炎有效，在半劑量或全劑量使用下，與安慰劑比較可明顯改善症狀及降低血清中 IgE 含量(18,B)，而一天 200mg 的葡萄籽萃取物對於花粉熱引起的過敏性鼻炎症狀則無明顯效果(19,C)，款冬花萃取物則被證實與 cetirizine 和 fexofenadine 在減輕症狀與改善生活品質方面效果相當，在對於因顧慮鎮靜效果而無法使用西藥的患者，或鼻塞較嚴重的患者，可以考慮使用(20-21,B)，但在另一個臨床試驗中，在與安慰劑對照組的比較中，款冬花在改善症狀與增進鼻腔氣流方面並無顯著有效(22,B)。而與針灸合併治療患者，與假針灸與非特異性藥物相比，則具有統計意義，均可有效改善生活品質(23,C)。

而在一補中益氣湯與平胃散對照組的試驗中，相較於平胃散對照組，可有效減輕鼻過敏症狀，且其機轉與血清中 IgE、IL-4 誘發 PMN 產生的 PGE2 與 LTC4 減低相關(24,B)；而小青龍湯(3g)、辛夷散(9g)與香砂六君子湯(3g)之組合對於高 IgE 值的經年性過敏性鼻炎患者，可有效減少鼻黏膜發炎症狀，與減緩延遲性 PMN 凋亡、減低 sICAM-1、IgE、PGE2 等機轉相關(25,B)。

總結而言，依目前現有之證據看來，部分中草藥的確具有減輕過敏性鼻炎症狀之效果，如款冬花之純粹物、鼻敏膠囊、某些特定的中藥或方劑之混合組成之效果均被驗證，雖然缺乏更大規模的測試，但仍可看出其趨勢。以台灣之實際情況看來，由於過敏性疾病之盛行率極高，且目前療法仍有其不足，故中醫療法在過敏性疾病具有一定地位(26)，由於藥品之純粹物、中成藥尚未被衛生署批

准，顧台灣之另類療法仍以中醫為主，在眾多藥方之中，根據目前存在之實證結果，小青龍湯、辛夷散、香砂六君子湯以 1gm、3gm、1gm 的用量，一天服用三次，使用三個月後，可以有效緩解症狀，而補中益氣湯以 4gm 一次，一天三次之用法，使用三個月後，亦可能具有相當療效，但其組合是否具有類似或更佳之療效，則須要進一步驗證。

中草藥由於是多成分組成，具有一定療效，但亦難避免許多藥物的交互作用，且在不同廠牌間，亦具有相當差異，亦增加了中草藥研究的變異性，且目前仍缺乏多中心、跨族群等臨床試驗數據，故仍需進一步設計良好的臨床試驗做為療效佐證。

[參考資料]

1. Jarvis D, Burney P. "ABC of allergies: the epidemiology of allergic disease." *Br Med J* 1998;316:607–10
2. van Cauwenberge, P., C. Bachert, G. Passalacqua, et. al "Position Paper: consensus statement on the treatment of allergic rhinitis." *Allergy* 55: 116–134, 2000.
3. Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Psborne. "Kuby Immunology, 4th edition" W.H. Freeman and Company, New York, 2000, p405
4. Danielsson, J, Jessen, M. The natural course of allergic rhinitis during 12 years of follow-up. *Allergy* 1997; 52:331
5. Lee YL, Shaw CK, Su HJ, Lai JS, Ko YC, Huang SL, et al. "Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middleschool children in Taiwan." *Eur Respir J* 2003;21:964–70.
6. Lee YL, Lin YC, Hsieh TR, Hwang BF, Guo YL. "Indoor and outdoor environmental exposures, parental atopy, and physiciandiagnosed asthma in Taiwanese school children." *Pediatrics* 2003;112: e389–95.
7. Dykewicz, MS, Fineman, S, Skoner, DP, et al. "Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology." American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:478.
8. Ng, ML, Warlow, RS, Chrishanthan, N, et al. "Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (I)." *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1314.
9. Ng, ML, Warlow, RS, Chrishanthan, N, et al. "Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (II)." *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1417.
10. Howarth, PH. Allergic and nonallergic rhinitis In: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 6th Ed, Adkinson, NF, Yunginger, JW, Busse, WW, et al (Eds), Mosby, St Louis, MO 2003. p.1391.
11. Fokkens, WJ. Antigen-presenting cells in nasal allergy. *Allergy* 1999; 54:1130
12. Chomarat, P, Banchereau, J. Interleukin-4 and interleukin-13: their similarities and discrepancies. *Int Rev Immunol* 1998; 17:1.
13. Stroebel R, Graft D, Takahashi M, et al. Health Care Guideline: Rhinitis. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2000.
14. Dykewicz MS, Fineman S, Nicklas R, et al. Diagnosis and Management of Rhinitis: Parameter Documents of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma, & Immunology. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, 1998; 81 (Part II): 463-468.

15. Baker JR (ed.). Primer on Allergic and Immunologic Diseases (4th Edition). JAMA, 1997; 278 (22): 1799-2034.
16. 中醫耳鼻喉科學，王德鑒、千祖望，知音出版社，承啟版中醫教材 13，2003 年 9 月，第 68-71 頁
17. Xue CC, Thien FC, Zhang JJ, Da Costa C, Li CG. Treatment for seasonal allergic rhinitis by Chinese herbal medicine: a randomized placebo controlled trial. *Altern Ther Health Med* 2003;9:80-7.
18. Hu G, Walls RS, Bass D, Ramon B, Grayson D, Jones M, et al. The Chinese herbal formulation biminne in management of perennial allergic rhinitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, 12-week clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:478-87.
19. Bernstein DI, Bernstein CK, Deng C, Murphy KJ, Bernstein IL, Bernstein JA, et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of grapeseed extract in the treatment of fall seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:272-8.
20. Lee DK, Gray RD, Robb FM, Fujihara S, Lipworth BJ. A placebo controlled evaluation of butterbur and fexofenadine on objective and subjective outcomes in perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:646-9.
21. Schapowal A. Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis. *BMJ* 2002;324:1-4.
22. Gray RD, Haggart K, Lee DK, Cull S, Lipworth BJ. Effects of butterbur treatment in intermittent allergic rhinitis: a placebo-controlled evaluation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:56-60.
23. Brinkhaus B, Hummelsberger J, Kohnen R, Seufert J, Hempen CH, Leonhardy H, et al. Acupuncture and Chinese herbal medicine in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: a randomised controlled clinical trial. *Allergy* 2004;59:953-60.

24. Sien-Hung Yang, Chia-Li Yu. Antiinflammatory effects of Bu-zhong-yi-qì-tang in patients with perennial allergic rhinitis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008;115:104-109
25. Sien-Hung Yang, Chuang-Ye Hong, Chia-Li Yu. The stimulatory effects of nasal discharge from patients with perennial allergic rhinitis on normal human neutrophils are normalized after treatment with a new mixed formula of Chinese herbs. *International Immunopharmacology*. 2002;2: 1627-1639.
26. Kung, Y. Y., Y. C. Chen, et al. (2006). "The prescriptions frequencies and patterns of Chinese herbal medicine for allergic rhinitis in Taiwan." *Allergy* 61(11): 1316-1318.

氣喘

【西方醫學觀點】

◎簡介

根據民國 94 年國民健康訪問調查資料顯示^[1]：國人自述一年內經醫護人員確認有氣喘情形之盛行率為 2.2%（附件 1）^[1]，按 95 年年底人口數估計，台灣約有 503,000 人罹患氣喘，其中經常或按時使用西醫氣喘藥者只佔 2 成 6（附件 2）^[2]。在民國 94 年國民健康訪問調查資料顯示：約有 4 成 1 的病患知道塵蟎及氣溫急遽變化會引起氣喘發作、3 成 6 的病患知道污染的空氣會引發氣喘、約 2 成 9 的病患知道病毒感染（如感冒）會引起氣喘發作（附件 3）^[1]。單獨以 12 歲以下之年齡層分析，其中經常或按時使用氣喘藥者佔 2 成 1（附件 4）^[2]。18 歲以下對於容易引起氣喘發作的因素，以對塵蟎之認識最高佔 5 成 8、其次分別是氣溫急遽變化佔 4 成、病毒感染（如感冒）佔 3 成 7、冰冷的食物佔 3 成 5、空氣污染佔 3 成 4（附件 3）^[2]。目前尚無近 1~2 年的統計資料，但上述資訊代表當時國人對於氣喘的認識有待加強及民眾遵循西藥治療的情形。

此外，支氣管炎、肺氣腫及氣喘為 87 年國人主要死因之第 11 位^[3]，其排名順位，自 86 年以後即已退出國人十大死因。如按死亡發生月份觀察，近年來均以冬、春兩季死亡者所占比重最高，因此冬、春兩季，對支氣管炎、肺氣腫及氣喘病人之病情尤需注意。再者，在疾病盛行率方面，若比較 1995–96 及 2001 年台灣中學生(12~15 歲)之氣喘盛行率，可發現升高的趨勢，約 1.3~1.4 倍，且此趨勢女生比男生顯著^[4]。郭氏^[5]於 2001 年針對台灣地區 6~14 歲學生氣喘盛行率調查報告中指出，北高兩市及台北縣氣喘盛行率最高，且可觀察到氣喘盛行率隨著都市化而有明顯上升之趨勢。雖然針對台灣學童氣喘盛行率研究結果均顯示出都市化程度高的縣市具有較高之氣喘盛行率，但諸如花蓮縣(男: 10.4%；女: 8.79%) 及台東縣(男: 9.69%；女: 6.78%) 氣喘盛行率高於其他較高度工業化城市(ex: 高雄市, 男: 9.39%；女: 5.91%)，而其中台東縣在各項空氣汙染指標年平均值卻低於較大部分的縣市，因此氣喘盛行率的升高可能仍受到其他因子影響。近年，臺北市政府衛生局特別委託臺北市立聯合醫院於 96 年底針對臺北市國小一年級 (6~7 歲) 共計 153 所國小 24,458 位學童進行「ISAAC」(International Study of Asthma and Allergies in Childhood 國際兒童過敏氣喘病研組織) 氣喘暨過敏性疾病調查，發現有 2,030 位氣喘高危險群學童（包含 1,209 位男生及 821 位女生），並進行過敏原抽血檢驗服務，調查發現：臺北市國小一年級兒童氣喘病盛行率為 20.34%^[6]。

氣喘^[7]是一種反覆發作的氣流阻滯病變，會自行緩減或經適當治療而恢復，屬於一種慢性疾病，目前認為肥大細胞、嗜伊紅性白血球和各種細胞素(cytokines)、化學素(chemokines)在此發炎反應中扮演著重要的角色，如 Th2 細胞分泌的細胞素：IL-4 使氣管黏液(mucus) 分泌增加，也可刺激纖維母細胞生長，

IL-5 會增加表皮細胞下纖維增生(subepithelial fibrosis)。此外，氣喘病人肺功能異常主要有二：呼吸道過度反應(airway hyperresponsiveness)與反覆性氣流阻滯(airway obstruction)。造成反覆性氣流阻滯的病理機轉為（附圖 1）[8]：

- 1) 急性支氣管收縮—空氣中的過敏原或刺激因子結合 IgE，引起氣道肥大細胞釋出組織胺(histamine)、前列腺素(prostaglandin)和白三烯(leukotriene)，引起平滑肌收縮，此種反應稱為早發期的氣喘反應。
- 2) 氣道壁的腫脹—過敏原刺激氣道後 6~24 小時出現氣道壁水腫，更加重了氣道阻滯，稱為遲發期的氣喘反應。
- 3) 慢性的黏液栓塞—因黏液分泌與滲出的血清蛋白及細胞碎片形成栓塞，在嚴重的氣喘患者，此黏液栓塞會完全堵住細小的支氣管。
- 4) 氣道壁的變形—若長期及嚴重的氣喘會導致氣道間質的結構性變化，此反應可能造成不完全可逆的氣流阻滯。

因氣喘而過世的患者大體解剖時會呈現肺部充氣過度、大小氣道都塞滿了由黏液、血清蛋白、發炎細胞和細胞碎片等混合而成的栓塞。顯微鏡下可見氣道管腔四周有嗜伊紅性白血球與單核細胞等廣泛浸潤，伴隨血管舒張、微血管滲出液及上皮破壞。

◎診斷

若病人具有下列症狀可協助臨床診斷氣喘（附圖 2）^[7]：喘鳴、間歇性呼吸困難、胸悶及咳嗽，尤其是在夜晚或凌晨發作，常具有如下特徵：1)症狀可自然緩減；2)可由支氣管擴張劑和抗發炎藥物的治療來緩減；3)會隨季節而變換的症狀；4)有氣喘病和異位性體質的家族史。由於五歲以下幼兒很難做肺功能評估，所以此一年齡層之氣喘診斷主要依據臨床評估，且須排除鼻過敏、異物或腫瘤壓迫阻塞、聲帶功能異常、慢性阻塞性肺病、鬱血性心衰竭、肺栓塞、藥物等所致之哮喘。

目前氣喘之診斷須藉由肺功能檢查確診，標準如下：

- (1) 支氣管擴張試驗—病人在吸入兩劑短效支氣管擴張劑後 15~20 分鐘，其第一秒用力呼氣容積(FEV1)增加 $\geq 12\%$ (當 FEV1 低於 1 公升時較不可靠)，或是尖峰呼氣流速(PEF)增加 $\geq 15\%$ 。
- (2) 尖峰呼氣流速(PEF)之每日(間隔 12 小時)變異度—成人若大於 20% (兒童須大於 30%)，即可診斷為氣喘病。PEF 變異度是指早晨未用氣管擴張劑的測值與前一晚或當晚(若有使用擴張劑則在用藥後測量)的測值之差異，計算方式如下：

$$\text{每日變異度} = \frac{100\% \times (\text{PEF 晚上} - \text{PEF 早晨})}{[\frac{1}{2} \times (\text{PEF 晚上} + \text{PEF 早晨})]}$$

- (3) 運動試驗—用跑步機運動，使心跳達一般極限心率之 90%，在運動前與運動後每 5 分鐘測量至 20~30 分鐘，若運動前後 FEV1 或 PEF 下降超過 15%，且可在吸入支氣管擴張劑後恢復者，即屬於運動引發性氣喘。

此外，其他的輔助檢查^[9]如下：

- ✓ 皮膚測驗：將少量的過敏原注射到皮膚內，觀察其皮膚之反應，以檢驗出過敏原之種類。此項檢查較為準確，但因會疼痛及可能引發急性過敏症狀，目前較少作。
- ✓ 血清過敏原試驗(CAP 或 MAST)：抽取孩童少量血液，經由檢測其血清中對某些過敏原所產生的特異性免疫球蛋白(Specific IgE)含量升高，可同時檢測多種過敏原。目前林口長庚醫院可提供此種試驗，以幫助醫師作過敏的診斷，方便又快捷。
- ✓ 胸部 X 光檢查：多用作鑑定診斷，排除氣喘以外會引起喘鳴聲的疾病如氣管內異物或其他心肺疾病。

◎治療指引

- (1) 自我評估：臨床症狀紀錄及肺功能測試(尖峰呼氣流速計)。
- (2) 環境控制：避免暴露過敏原和其他危險因子。
- (3) 藥物治療：
 - a. 分兩大類：1.慢性抗發炎的控制型藥物：吸入性類固醇及口服“欣流”(白三稀拮抗劑)^[9]。
2.急性的氣管擴張劑：乙型氣管擴張劑或茶鹼^[9]。
 - b. 階梯式治療：依據不同年齡層與疾病之嚴重程度給予相映之起始藥物治療(附圖 3)^[7]，並持續評估用藥療效、病人的臨床症狀與肺功能，給予能適當控制氣喘再發之藥物以預防氣喘發作(附圖 4、5)^[7]。若一個階段之氣喘控制不好(例如出現咳嗽、呼吸困難、喘鳴音每週出現三次以上)，即可升階進入下一個治療階段，但首先需檢查患者使用藥物的方法、對治療的遵從性，以及環境控制是否良好(是否避開過敏原及各種誘發因素)；反之，一旦疾病達到良好控制且持續三個月以上時，可以考慮往下降階的治療方式，目標是以最少的藥物達到最大的療效。
- (4) 減敏感治療

◎最新用藥安全資訊

- (1) 欣流(Singular, Montelukast)^[10]—美國 FDA 於 2008 年 3 月 27 日發布一含 Montelukast 成分之欣流(Singular)用藥安全資訊，提醒醫療人員及病患氣喘治療藥物 Montelukast 可能導致病患行為改變，甚至有自殺意念，但由於資料分析的複雜性，尚難確認自殺方面的不良反應與藥品使用之關聯性。Singular 現行藥品仿單中已經記載「曾有病患服用 Singular 後出現夢境異常、幻覺、昏昏欲睡、頭暈、心理性肌肉運動的過度活躍(包括易怒、躁動、侵略性行為、坐立不安、顫抖、沮喪甚至自殺之想法和行為...」，查詢國內藥物不良反應

通報中心通報資料，目前尚無疑似因使用含 Montelukast 成分藥品引起自殺意念或行為之通報案件，衛生署會持續追蹤案內藥品之用藥安全，醫療專業人員也應加強對用藥病患是否有行為改變或自殺傾向等異常行為之監測。

(2)長效型乙型交感神經興奮劑(Long-acting beta-agonists, LABAs)^[11]—氣喘治療藥物只含 LABAs 成分者，可能增加氣喘患者之死亡率，尤其不應該用於治療兒童氣喘。美國 FDA 評估該類藥品之風險效益後，雖然認為 LABAs 藥品提供氣喘患者很重要的臨床效益，但少數患者必須謹慎使用否則可能有嚴重風險。FDA 進一步諮詢委員 (Advisory panel) 意見，諮詢委員於 2008 年 12 月 11 日以投票方式，建議 Advair 及 Symbicort (與類固醇合併使用) 可以繼續用於治療成人或兒童氣喘患者；另外，諮詢委員認為 Foradil 及 Serevent (僅含有 LABA) 的風險高於效益，然而 FDA 尚未做出最後的決定。因此，治療氣喘病患時，只有當其他氣喘控制藥物 (如：低/中劑量的吸入性皮質類固醇) 無效時，才能加入 LABAs 藥品做為治療。不適用於那些使用吸入性短效型支氣管擴張劑、吸入性皮質類固醇或是以其他控制藥物間歇併用短效型支氣管擴張劑即能控制良好的病患。

【中醫觀點】

☺簡介

中醫文獻中曾描述“喘鳴”、“伏飲”、“(口甲)嗽”、“哮吼”、“(鼻句)(鼻合)”等形象性的病名。朱丹溪首創“哮喘”之名。後世又將“哮證”與“喘證”作了區分：將哮證定義為一種發作性的痰鳴氣喘疾患，而其他疾病所引起的氣喘症狀，則歸於喘證、肺脹等範圍。

病理機轉：以痰為主，由於肺、脾、腎三臟功能異常，津液凝聚成痰，伏藏於肺，成微發病的夙根。若遇到氣候、飲食、情志、勞累等誘因，可引起發作。

分為發作期和緩解期—

- 發作期：邪實為主，攻邪以治其標，分辨寒熱，隨證施治(寒、熱、痰、虛)
- 緩解期：正虛為主，治以補肺固表，健脾益腎，調其臟腑功能(肺、脾、腎)

☺辨證分型與治療

發作期：痰鳴有聲，呼吸困難，不能平臥。

	症狀	治法	常用方藥
寒哮	呼吸急促，喉中哮鳴有聲，胸膈滿悶如塞，咳不甚，痰少咳吐不爽，面色晦滯帶青，口不渴，或口渴喜熱飲，天冷或受寒易發，形寒怕冷，舌苔白滑，脈弦緊或浮緊。	溫肺散寒，化痰平喘。	射干麻黃湯。 小青龍湯*。 蘇子降氣湯。
熱哮	氣粗息湧，喉中痰鳴如吼，胸高脅脹，咳嗆陣作，咳痰色黃或白，黏濁稠厚，排吐不利，煩悶不安，汗出，面赤，口苦，口渴喜飲，不惡寒，舌苔黃膩，質紅，脈滑數或弦滑。	清熱宣肺，化痰定喘。	定喘湯*。 麥門冬湯。
痰哮	咳喘胸滿，但坐不得臥，痰涎湧盛，喉如曳鋸，咳痰黏膩難出，舌苔厚濁，脈滑實。寒熱不明顯。	滌痰利竅，降氣平喘。	三子養親湯。 皂莢丸。 控涎丹。

*為目前有實證醫學研究之方劑

緩解期：似如常人，或覺短氣、疲乏，常有輕度哮證，難以全部消失。

	症狀	治法	常用方藥
肺虛	自汗，怕風，常易感冒，每因氣候變化而誘發，發前噴嚏，鼻塞流清涕，氣短聲低，或喉中有輕微哮鳴音，咳痰清稀色白，面色晃白，舌苔薄白，質淡，脈細弱或虛大。	補肺固衛	玉屏風散。 生脈散。
脾虛	平素食少脘痞，大便不實，或食油膩易於腹瀉，往往因飲食失當而誘發，倦怠，氣短不足以息，語音無力，舌苔薄膩或白滑，質淡，脈細軟。	健脾化痰	六君子湯。
腎虛	平素短氣喘促，動則為甚，吸氣不利，心慌，腦轉耳鳴，腰痠腿軟，勞累後哮喘易發。或畏寒，肢冷，自汗，面色蒼白，舌淡苔白，質胖嫩，脈沉細；或顴紅，煩熱，汗出黏手，舌紅少苔，脈細數。	補腎攝納	金匱腎氣丸。 都氣丸。 參蛤散。

◎ 實證文獻

氣喘是常見的慢性異位性疾病，由於目前西方醫學無法根治此病，或是病人擔心西藥副作用，故轉而尋求輔助和替代醫學(complementary and alternative medicine, CAM)，而歷史悠久的傳統中國醫學即佔有一席之地。李氏發表於2007

年的文章總結了近幾年傳統中醫治療氣喘病之實證醫學文獻，其中的臨床治療方劑包括了加減麥門冬湯、加減麥門冬湯合六味地黃丸/湯、定喘湯，以及少數單味中藥組成的藥方。其研究方法與結果分述如下：

- (1) 抗氣喘藥方(Antiasthma herbal medicine intervention, ASHMI)^[12]—屬於隨機雙盲對照組實驗設計，包含三味中藥：甘草、苦參、靈芝（附件5），此實驗比較“ASHMI+prednisolone安慰劑”與“ASHMI安慰劑+prednisolone”之療效，實驗組服用ASHMI的劑量為4顆膠囊(每顆0.3克)、一日三次；對照組則每日早上服用20mg prednisolone的錠劑。此研究共有91位、年齡18~65歲、中等至嚴重程度的氣喘病人收案，實驗期間病人需住院四週接受治療與觀察，除了病況需要時使用乙型交感神經興奮劑外，未用其他額外的藥物。結果發現不論實驗組或對照組用藥後皆能改善肺功能檢查值（附圖6之A & B圖），但對照組療效稍為優於實驗組（附圖8之上圖，P<0.05）。然而，對照組服用prednisolone四週後病人體重增加了2.8公斤，中藥實驗組只增加0.8公斤；另外，兩者同樣能降低乙型交感神經興奮劑的使用率（附圖6之C圖），且比較兩組之效果並無統計上的差異。臨床症狀方面（附圖7之右圖），兩組皆能改善病人氣喘症狀，且相較於實驗組第三週才起效，對照組較快(第一週)緩減病人症狀，然而第四週時無統計上的差異。關於血液中皮質醇含量（附圖7之左下圖），兩組在治療前皆比正常值(6-23 mg/dL)稍低一點，治療後，ASHMI組血中皮質醇數值上升且維持在正常值的範圍，但prednisolone組則顯著降低，兩組間的比較具有明顯的統計上差異。再者，治療後兩組皆能降低原本治療前高於正常值之血中eosinophils數值，且兩組之效果無統計上差異。在血中細胞激素(cytokines)部份（附圖8之下圖），實驗組可使TH₂ cytokines(IL-5, IL-13)下降、TH₁ cytokines(INF gamma)上升；而對照組使TH₁與TH₂ cytokines皆降低。有一篇尚未發表的論文(Zhang et al, April 2007)指出，在一慢性嚴重氣喘之實驗模型中，ASHMI可完全阻斷呼吸道之過度反應，且顯著的降低嗜伊紅性血球的發炎反應，停藥後其效果仍可持續至少8週以上，並對於過敏原重複刺激引起的TH₂記憶性反應具有持續的抑制作用。此外，實驗中有抽血監測病人之肝腎功能與做心電圖檢查皆無異常。總而言之，此篇論文提示對於持續、中等至嚴重氣喘患者，ASHMI為一安全且有效之替代性治療。相較於prednisone，ASHMI不會對腎上腺功能造成副作用，並且對於TH₁與TH₂之平衡有所助益。
- (2) 加減麥門冬湯(modified Mai Men Dong Tang, mMMDT)^[13]—屬於隨機雙盲對照組實驗設計，mMMDT包含了五味中藥：甘草、麥門冬、西洋參、半夏、燈籠草（附件6），此研究共收案門診病人100位、年齡5~18歲、輕度至中度的氣喘病人，實驗期間為4個月，有兩組實驗組(各40位病人)分別服用40mg/kg/day與80mg/kg/day之mMMDT(分成一日兩次服用)，另20位病人服用安慰劑膠囊為對照組，西醫治療方面，三組皆同樣按照標準階梯治療模式。

比較此三組之治療結果發現兩實驗組皆能明顯增加FEV1數值並改善臨床症狀（附圖9），對照組則否；然而三組對於血清中 serum IgE 與 dust mite(*Dermatophagoides pteronyssinus*)-specific IgE的影響皆無統計上的差異（附圖9之下圖），又三組藥物對於血球、肝腎功能與身高體重都無影響。總之，此篇論文提示mMMDT對於持續、輕度至中度的氣喘病人，能緩減其氣喘症狀、改善肺功能，是安全且具有療效的方劑。

- (3) 加減麥門冬湯合六味地黃丸/湯 (STA-1/STA-2)^[14]—屬於隨機雙盲對照組實驗設計，此方包含十味中藥：甘草、麥門冬、西洋參、半夏、熟地黃、牡丹皮、山茱萸、茯苓、澤瀉、山藥（附件7），STA-1與STA-2的差別在於前者之六味地黃丸是由藥材磨粉組成；後者則是經由沸水萃取而成。此研究共收案門診病人120位、年齡5~20歲、輕度至中度的氣喘病人，實驗期間為6個月，結束後共收集了100位病人的資料作分析。44位病人服用STA-1 80mg/kg/day；40位病人服用STA-2 80mg/kg/day；另外給予16位病人安慰劑作為對照組，上述藥物劑量皆分成每日兩次服用。西醫治療方面，三組皆同樣按照標準階梯治療模式。比較此三組之治療結果，相較於對照組，兩實驗組在治療半年後皆可改善氣喘病人的臨床症狀（附圖10之中間圖片）。然而，發現只有STA-1 實驗組能顯著升高FEV1、減少口服類固醇的使用（附圖10）、與降低血清中 total IgE 與 dust mite(*Dermatophagoides pteronyssinus*)-specific IgE（附圖11）；STA-2 實驗組則無上述療效。因此，該作者推測六味地黃丸中可能具有未知的抗發炎成分會因熱而破壞，故經沸水萃取後便失效，然須更進一步之化學分析來證實此假說。是故，此篇論文之總結為STA-1可以安全地用來治療輕度至中度的慢性氣喘病人而無明顯的副作用。
- (4) 定喘湯(Ding Chuan Tang, DCT)^[15]—屬於隨機雙盲對照組實驗設計，DCT包含了九味中藥：甘草、半夏、白果、麻黃、款冬花、桑白皮、紫蘇子、黃芩、杏仁（附件8），此研究收案門診病人58位、年齡8~15歲、持續性的輕度至中度氣喘病人，實驗期間為3個月，結束後共收集了52位病人的資料作分析。在治療前兩組之肺功能檢測值具有可比性，實驗組(28位病人)服用DCT一日兩次，每次3g；對照組(24位病人)則服用安慰劑膠囊。西醫治療方面，兩組皆同樣按照標準使用吸入性類固醇與乙型交感神經興奮劑治療。結果發現治療後，對於血中IgE、LTC4與histamine數值兩組無統計上差異；關於臨床症狀部分，針對各細項分析兩組並無顯著差異，然而總和的結果卻可發現DCT 實驗組能改善臨床症狀，具有統計意義（附件9）。肺功能方面，治療後兩者之 FEV1 並無明顯差異，但是轉換成log PC20座標，可發現DCT能改善呼吸道過度反應並具有統計上的差異（附圖12）。另外，兩組對於血球、肝腎功能、心率與血壓皆無異常影響。故此篇研究之結論為：對於持續性的輕度至中度氣喘患者，DCT能總和性的改善其臨床症狀與氣道過度反應，又無明顯副作

用，故可作為氣喘病人之輔助治療。

(5) 苦參^[16]—此論文使用開放性研究方法，一共收案門診慢性、難控制的氣喘患者14位、年齡22~70歲，追蹤3年（附件10），實驗過程中給予苦參萃取粉末膠囊，劑量相當於4克乾燥飲片每日服用3次持續3個月，之後改為每日2次持續6個月，再改為每日1次持續27個月。結果發現此藥可降低病人使用吸入性類固醇與乙型交感神經興奮劑的次數，甚至能停用西藥，且無明顯的副作用。因此，該作者認為對於控制不佳的慢性氣喘患者，苦參萃取物是一種安全且有效的替代治療。值得注意的是，苦參亦為上述ASHMI方中的一味中藥，且它也是傳統的夏威夷草藥中用以治療氣喘病的藥物。另外，在一氣喘動物模型中^[17]，單用苦參可降低呼吸道的過敏反應，但劑量是ASHMI方中的兩倍量，且長期療效在此動物實驗中未被評估。

除了上述李氏總結的氣喘病中醫實證醫學文獻，目前臨床用於治療氣喘的常用方劑還有小青龍湯(Xiao-Qing-Long-Tang, XQLT)，此方經常用於治療寒哮，在日本(Sho-seiryu-to, SST)及韓國(So-Cheong-Ryong-Tang, SCRT)亦常被運用。動物實驗提示小青龍湯可以調節Th1/Th2在肺部的平衡^[18]，並且它治療IgE-mediated過敏性氣喘，主要的作用點是在CD4+ T cells上^[19]。相關的臨床研究結果如下：

- (1) 楊樺^[20]將 83 例支氣管哮喘輕、中度發作的住院病人，隨機分作二組，治療組 42 人，對照組 41 人。治療組口服小青龍湯，藥用麻黃、芍藥、乾薑、甘草、五味子、半夏各 9 克，細辛 5 克，水煎服，每天一劑，早晚分服，若合併感染者加適當的抗生素或使用氧氣；對照組用西醫常規治療。15 天為一療程。結果發現治療組總有效率與對照組有顯著差異(附件 11)，並且觀察到治療組外周血中的 Eosinophil 及血中 IL-5 的水平明顯下降(附件 12)。提示小青龍湯治療氣喘的作用機理，可能是通過下調 IL-5 而降低 Eosinophil 的水平所達成的。
- (2) 高雪^[21]在門診及病房觀氣喘病人，選擇 62 例符合中醫內科學 6 版教材診斷微冷哮型的病人，隨機分成二組，各 31 人。治療組服用小青龍湯，麻黃、桂枝、乾薑、半夏、白芍、五味子、甘草各 10g，細辛 5g，每日一劑，分三次服用，視病人需要增減相關藥量；對照組用 Atrovent 雾化吸入，每日二次。若感染嚴重者均予適當的抗生素，若支氣管痙攣而喘息加 Aminophylline。治療 7 天為一療程，觀察 1~2 療程。結果兩組治療皆有效，總有效率無顯著差異(附件 13)。但治療組明顯降低 Eosinophil 水平(附件 14)，並且肺功能改善程度優於對照組(附件 15)。提示小青龍湯可能通過抑制炎性介質的釋放，改善氣道過敏，阻斷氣道重塑。但此臨床研究因缺乏病理學觀察而顯的較膚淺。

其他方劑的相關研究整理如下：

- (1) 柴胡湯(Saiboku-to, TJ-96)^[22]—日本學者設計的隨機雙盲研究。選擇 33 個輕、

中度過敏性(skin test 和 serum IgE 確定)哮喘，至少六個月未發作的病人，排除抽菸、慢性阻塞性肺病、曾經接受 TJ-96 或其他西藥治療等因素。使病人口服 2.5g 的 TJ-96 或安慰劑，每日三次，共服四週。停藥四週後再觀察。結果發現 TJ-96 治療四週後，symptom score 和 MeThacholine provocation testing(PC₂₀-meThacoline)皆明顯改善，但 FVC 或 FEV₁ 並未增加(附件 16)。此外，血液及痰液中的 Eosinophil 和 Eosinophilic catabatin(ECP)皆顯著的降低(附件 17)。推測 TJ-96 通過抑制 Eosinophil 的浸潤，有抗支氣管發炎的作用。

- (2) 辛蒼湯^[23]—將 60 例哮喘緩解期的患兒分成兩組。治療組口服辛蒼湯，辛夷、蒼耳子各 6g，君為顆粒劑，沖服，每日一次；對照組口服 Ketotifen 膠囊(1mg)，每次一粒，每天一次。3 個月為一療程。結果兩組均能改善症狀，療效上並無顯著差異。發現治療組 Eosinophil 和 IL-5 下降的程度優於對照組(附件 18)，且治療組的 FEV₁ 有較明顯的改善(附件 19)。提示辛蒼湯有抑制支氣管哮喘慢性炎症的作用，並能降低氣道阻力。其作用機轉有待進一步研究。

◎結語

總結上述的報導，中藥在氣喘的治療上，確實有改善症狀的效果，能夠抗支氣管發炎，這可能與抑制發炎細胞釋放發炎物質有關，但是詳細的作用機轉，還有待繼續研究。此外，西方國家對於輔助和替代醫學(CAM)做了一些流行病學研究。發現 CAM 經常被用在上呼吸道(耳、鼻、喉)及下呼吸道(氣喘)疾病，和肌肉骨骼系統的問題。土耳其學者針對 304 位氣喘兒童的父母進行問卷調查^[24]，結果發現 49% 曾經使用 CAM，其中鵪鶉蛋、草藥、土耳其蜂蜜是最常用的方法(附件 20)。這些方法通常是經由朋友介紹得知。那些常規治療控制不佳的病人較有可能嘗試 CAM，一旦使用這些方法，病人有很高的比例將來願意再用 CAM 治療。本篇氣喘之中醫實證醫學文獻整理發現：除了定喘湯、麥門冬湯與小青龍湯可以與中醫內科證治學教材之熱哮、冷哮內文相呼應之外，似乎其他的論文所應用的方劑在臨床上都較少使用，由於傳統中國醫學的核心精神是辨證論治，然而發表於國外的實證醫學研究都很少提到病人臨床上的中醫四診症狀與證型，也讓中醫氣喘實證醫學之臨床應用部分有所缺憾。

【表格】

附件 1 各年齡層分析氣喘盛行率

	盛行率
18 歲以下	3.1%
18-34 歲	1.4%
35-49 歲	1.0%
50-64 歲	2.3%
65 歲以上	5.0%
總計	2.2%

資料來源：94 年國民健康訪問調查

附件 2 國人自述最近一年內有氣喘情形並經醫護人員確認氣喘病者使用氣喘藥情形

	現在有沒有在使用治療氣喘的藥 (指醫師開的處方藥) ?			完訪人數合計
	沒有	偶爾或必要時使用	經常或按時使用	
	%	%	%	
合計	37.8	36.0	26.2	560
年齡				
18 歲以下	47.8	33.7	18.5	183
18-34 歲	45.6	37.9	15.5	92
35-49 歲	39.4	45.8	14.8	65
50-64 歲	21.2	36.5	42.3	82
65 歲以上	25.7	32.3	42.0	138
性別				
男	40.6	32.9	26.5	327
女	33.7	40.4	25.9	232

資料來源：民國 94 年 國民健康訪問暨藥物濫用調查

附件 3 國人自述最近一年內有氣喘情形並經醫護人員確認氣喘病者對於為避免氣喘發作，容易

引起氣喘發作東西或情形之認知

	知道容易引起氣喘發作的東西或情形						完訪人數 合計
	塵蟎	氣溫急劇變化	污染的空氣	病毒感染 (如感冒)	冰冷食物	劇烈運動	
	%	%	%	%	%	%	
合計	41.1	40.5	36.4	29.4	26.3	23.9	560
年齡							
18 歲以下	58.1	40.6	34.3	37.1	35.7	27.6	183
18-34 歲	53.1	49.2	59.5	34.2	18.0	35.3	92
35-49 歲	50.0	43.9	45.9	31.9	30.5	19.3	65
50-64 歲	22.9	33.2	28.3	19.5	22.9	15.7	82
65 歲以上	7.2	35.5	18.3	17.3	17.6	15.3	138
性別							
男	40.7	40.0	32.8	26.0	24.2	27.3	327
女	41.2	41.9	40.8	34.2	29.4	19.4	232

資料來源：民國 94 年 國民健康訪問暨藥物濫用調查

附件 4 國人經醫護人員確認是氣喘者使用氣喘藥物之情形

用藥情形	年齡	全年齡層	12 歲以下
沒有使用	37.8%	44.3%	
偶爾或必要時使用	36.0%	34.6%	
經常或按時使用	26.2%	21.1%	

資料來源：94 年國民健康訪問調查

附件 5

Herbal formula (publication date)	No. of herbs	Type of study	Sample size	Age (y)	Indication	Length of study (basis)	Herbal components Materia Medica name (equivalent pharmacologic name) ^{4,39}
ASHMI ⁷ (2005)	3	RCT*	n = 46 ASHMI n = 46 Prednisone (20 mg/d)	18-65	Moderate-to-severe persistent asthma	4 wk (Inpatient)	1. Gang-Cao (Radix Glycyrrhizae)‡ 2. Ku-Shen (Radix Sophorae Flavescens)§ 3. Ling-Zhi (Ganoderma)

附件 6

Herbal formula (publication date)	No. of herbs	Type of study	Sample size	Age (y)	Indication	Length of study (basis)	Herbal components Materia Medica name (equivalent pharmacologic name) ^{4,39}
mMMDT ¹⁸ (2006)	5	RCT*	n = 40 mMMDT 80 mg n = 40 mMMDT 40 mg n = 20 Placebo	5-18	Mild-to-moderate persistent asthma	4 mo (Outpatient)	1. Gang-Cao, (Radix Glycyrrhizae)‡ 2. Mai-Men-Dong (Radix Ophiopogonis) 3. Xi-Yang-Shen (Radix Panacis Quinquefolii) 4. Ban-Xia (Tuber Pinelliae) 5. Unknown (Herba Tridacis procumbentis)¶

附件 7

Herbal formula (publication date)	No. of herbs	Type of study	Sample size	Age (y)	Indication	Length of study (basis)	Herbal components Materia Medica name (equivalent pharmacologic name) ^{4,39}
STA-1 ²⁰ (2006)	10	RCT*	n = 50 STA-1† n = 50 STA-2 n = 20 Placebo	8-15	Mild-to-moderate persistent asthma	6 mo (Outpatient)	1. Gang-Cao (Radix Glycyrrhizae)‡ 2. Mai-Men-Dong (Radix Ophiopogonis) 3. Xi-Yang-Shen (Radix Panacis Quinquefolii) 4. Ban-Xia (Tuber Pinelliae)¶ 5. Shu-Di-Huang (Radix Rehmanniae Preparata) 6. Mu-Dan-Pi (Cortex Moutan Radicis) 7. Shan-Zhu-Yu (Fructus Corni Officinalis) 8. Fu-Ling (Sclerotium Poriae Cocos) 9. Ze-Xie (Rhizoma Alismatis Orientalis) 10. Shan-Yao (Radix Dioscoreae Oppositae)

附件 8

Herbal formula (publication date)	No. of herbs	Type of study	Sample size	Age (y)	Indication	Length of study (basis)	Herbal components Materia Medica name (equivalent pharmacologic name) ^{4,39}
Ding Chuan Tang ¹⁹ (2006)	9	RCT*	n = 28 DCT n = 24 Placebo	8-15	Mild-to-moderate persistent asthma	12 wk (Outpatient)	1. Gang-Cao, (Radix Glycyrrhizae)‡ 2. Ban-Xia (Tuber Pinelliae)¶ 3. Ying-Xing (Ginkgo Bilboae) 4. Ma-Huang (Herba Ephedrae) 5. Kuan-Dong-Hua (Flos Tussilaginis Farfarae) 6. Sang-Bai-Pi (Cortex Mori Albae Radicis) 7. Su-Zi (Fructus Perilla Frutescens) 8. Xing-Ren (Semen Pruni Armeniacae) 9. Huang-Qin (Radix Scutellariae Baicalensis)

附件 9

Table 3. Results of medication reduced and symptom scores

	Control	DCT	p
Rescue free days	68.88–82.68	70.70–78.71	0.779
Asthma attack days	-1.29–8.33	0.43–2.31	0.344
Asthma attack episodes	-0.17–1.03	0.12–0.54	0.622
Oral steroid needed days	-1.1–9.54	0.34–2.16	0.337
Bronchodilator needed days	2.58–17.96	5.51–12.33	0.773
Unscheduled visits (%)	0.204	0.000	0.328
Additional treatment (days)	-0.1–10.54	0.34–2.16	0.237
Patient of reducing ICS (%)	50.0	39.3	0.438

All data are expressed as 95% confidence.

p = 0.004 for the combined overall difference on all the clinical and medication scores between the two groups.

附件 10

Herbal formula (publication date)	No. of herbs	Type of study	Sample size	Age (y)	Indication	Length of study (basis)	Herbal components Materia Medica name (equivalent pharmacologic name) ^{4,29}
Extract of <i>S Flavescens</i> ²² (2007)	1	Open, selective	n = 14	22–70	Chronic refractory asthma	3 y (Outpatient)	I. Ku-Shen (Radix Sophorae Flavescentis)§

附件 11

表 1 2 组疗效比较

n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组 42	16	14	8	4	90.48 *
对照组 41	10	12	8	11	73.17

注:与对照组比较, * P<0.05。

附件 12

表 2 2 组治疗前后 EOS 与 IL - 5 含量比较($\bar{X} \pm s$)

n	EOS($\times 10^6/L$)		IL - 5(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 32	480.3 ±169.5	316.8 ±69.8 *△	52.9 ±23.7	33.7 ±10.8 *△
对照组 26	486.7 ±137.6	383.2 ±82.1	51.4 ±21.3	42.5 ±9.8

注:治疗组治疗后与治疗前比较, * P<0.01;治疗组治疗后与对照组比较, △P<0.01。

附件 13

表 1 2 组总疗效比较

n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
治疗组 31	10	14	5	2	94%
对照组 31	9	11	8	3	90%

附件 14

表 3 2 组治疗前后血清 EOS 的比较

	n	治疗前	治疗后	P 值
治疗组	31	0.853 ±0.140	0.319 ±0.230	P<0.01
对照组	31	0.830 ±0.20	0.550 ±0.31	P>0.05

附件 15

表2 2组治疗前后肺功能指标比较 $\bar{x} \pm s$

项目	n		疗前	疗后	差值	P值
FEV1	31	治疗组	1.50 ±0.18	2.78 ±0.30	1.28 ±0.35	P<0.05
	31	对照组	1.59 ±0.20	2.43 ±0.34	0.84 ±0.35	
PEF	31	治疗组	169.85 ±42.93	393.11 ±80.01	223.26 ±19.0	P<0.05
	31	对照组	192.91 ±7.12	348.58 ±12.46	155.67 ±16.6	
FEF25~75 %	31	治疗组	2.79 ±0.32	2.88 ±0.33	0.10 ±0.02	P<0.05
	31	对照组	2.81 ±0.30	2.85 ±0.31	0.03 ±0.01	
FEF75~85 %	31	治疗组	2.32 ±0.22	2.43 ±0.24	0.11 ±0.02	P<0.05
	31	对照组	2.34 ±0.25	2.38 ±0.26	0.05 ±0.01	

附件 16

TABLE 1. Pulmonary function data and symptom scores measured before and after 4 week's treatment with TJ-96 in patients with chronic asthma

Parameter	Mean ± SD of indicated parameter			
	Placebo		TJ-96	
	Before	After	Before	After
FEV ₁ (L)	2.88 ±0.14	2.89 ±0.11	2.85 ±0.13	3.09 ±0.15
%FEV ₁	81.0 ±6.0	82.1 ±5.6	81.6 ±5.7	86.9 ±7.1
FVC (L)	3.88 ±0.24	3.84 ±0.20	3.78 ±0.29	3.85 ±0.22
%FVC	93.0 ±4.0	89.8 ±3.6	91.5 ±4.5	92.2 ±3.9
Symptom score	1.66 ±0.43	1.63 ±0.39	1.65 ±0.38	0.73 ±0.25*

Note: All values marked with asterisks were significantly greater than baseline: *P<0.001 baseline.

附件 17

TABLE 2. Comparison of parameters measured before and after 4 week's treatment with planrukast in patients with chronic asthma

Parameter	Mean ± SD of indicated parameter			
	Placebo		TJ-96	
	Before	After	Before	After
<i>Blood</i>				
Eosinophils (%)	95 ±5.3	93 ±4.9	98 ±4.8	5.3 ±2.5*
Neutrophils (%)	55.3 ±16.7	56.3 ±20.0	55.5 ±19.6	53.2 ±25.1
Serum ECP (mg/l)	16.0 ±6.2	15.8 ±7.3	15.6 ±7.6	3.7 ±1.4*
<i>Sputum</i>				
Total cells ($\times 10^8/l$)	19.8 ±1.3	19.6 ±2.8	19.2 ±2.9	17.2 ±0.9
Eosinophils (%)	12.9 ±6.6	13.8 ±8.2	13.9 ±7.7	5.3 ±4.5*
Neutrophils (%)	55.8 ±6.6	56.3 ±5.5	55.4 ±7.0	57.8 ±5.8
Lymphocytes (%)	24.8 ±3.4	23.9 ±4.6	22.5 ±4.9	28.5 ±5.5
Macrophages (%)	5.8 ±5.2	6.1 ±4.8	7.4 ±6.0	8.9 ±6.6
ECP (μg/l sputum)	736 ±315	747 ±318	729 ±326	180 ±46*, **

Note: All values marked with asterisks were significantly greater than baseline: *P<0.05, **P<0.001 baseline

附件 18

Tab 3 Comparison of blood EOS, IgE, IL-4 and IL-5 of 2 groups

($\bar{x} \pm s$)

Group	n	EOS ($\times 10^9/l$)	IgE (kU/L)	IL-4 (ng/L)	IL-5 (ng/L)
<i>Treatment</i>					
Before treatment	30	0.95 ±0.51	108.61 ±24.04	130.06 ±67.18	155.07 ±45.54
After treatment	30	0.38 ±0.12**△	61.68 ±24.20**	108.65 ±56.58	73.33 ±23.28*△
<i>Control</i>					
Before treatment	30	0.74 ±0.35	96.66 ±40.58	118.98 ±75.90	143.09 ±35.27
After treatment	30	0.39 ±0.18**	63.51 ±32.65**	109.44 ±70.85	87.67 ±39.11**

* * P < 0.01, vs before treatment; △ P < 0.05, vs control group

附件 19

Tab 4 Comparison of pulmonary functions of 2 groups

Group	<i>n</i>	FEV ₁ (L)	PEF (L/s)	FEF ₂₅₋₇₅ (L/s)	($\bar{x} \pm s$)
Treatment					
Before treatment	30	1.06 ± 0.42	2.40 ± 0.94	2.15 ± 0.16	
After treatment	30	1.50 ± 0.49 **△	3.24 ± 0.96 **	2.23 ± 0.63	
Control					
Before treatment	30	1.35 ± 1.17	2.48 ± 1.08	2.24 ± 0.03	
After treatment	30	1.38 ± 0.41	3.07 ± 1.14 **	1.95 ± 0.86	

** $P < 0.01$, vs before treatment; △ $P < 0.05$, vs control group

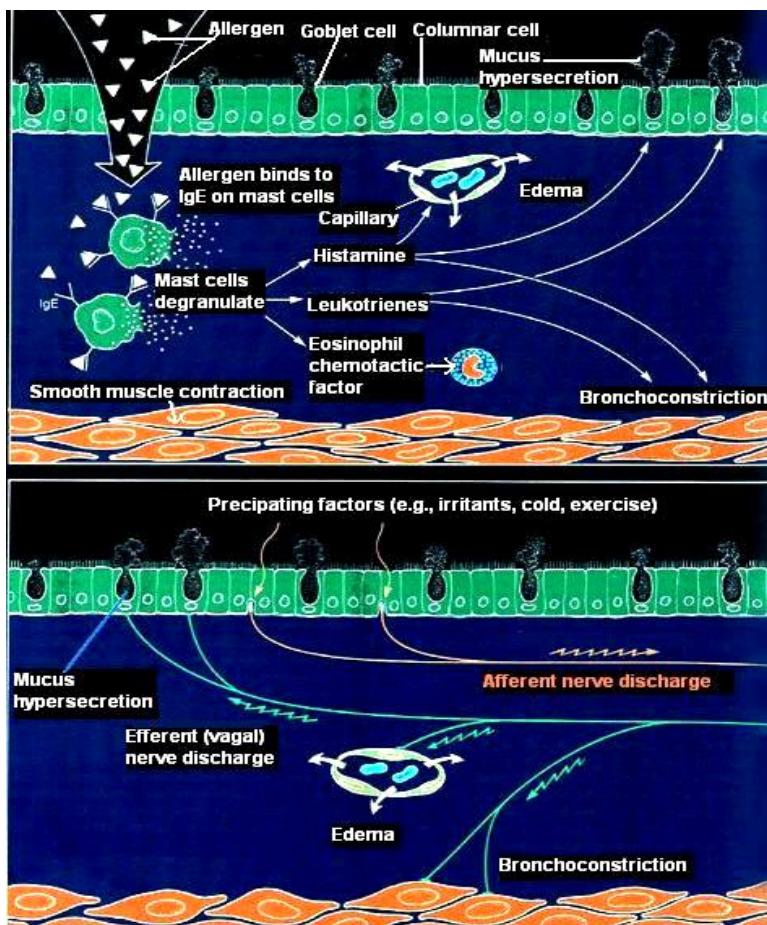
附件 20

Table 2. The Most Used and Most Known CAM Forms

CAM form	Most used, %	Most known, %
Quail eggs	79	82
Herbal medicine	31	69
Turkish wild honey	26	47
Speleotherapy	5	57
Royal jelly	5	20
Turkish bath	1	11
Acupuncture	1	10
Ibn-i Sina gum	1	3
Prayer healing	1	1

【圖形】

附圖 1



附圖 2

KEY SYMPTOM INDICATORS FOR CONSIDERING A DIAGNOSIS OF ASTHMA

The presence of multiple key indicators increases the probability of asthma, but spirometry is needed to establish a diagnosis.

- Wheezing—high-pitched whistling sounds when breathing out—especially in children. A lack of wheezing and a normal chest examination do not exclude asthma.
- History of any of the following:
 - Cough (worse particularly at night)
 - Recurrent wheeze
 - Recurrent difficulty in breathing
 - Recurrent chest tightness
- Symptoms occur or worsen in the presence of:
 - Exercise
 - Viral infection
 - Inhalant allergens (e.g., animals with fur or hair, house-dust mites, mold, pollen)
 - Irritants (tobacco or wood smoke, airborne chemicals)
 - Changes in weather
 - Strong emotional expression (laughing or crying hard)
 - Stress
 - Menstrual cycles
- Symptoms occur or worsen at night, awakening the patient.

附圖 3

CLASSIFYING ASTHMA SEVERITY AND INITIATING TREATMENT IN CHILDREN 0-4 YEARS OF AGE								
Components of Severity		Classification of Asthma Severity						
		Intermittent	Persistent			Severe		
Impairment	Symptoms	≤2 days/week	>2 days/week not daily	Daily	Continuous			
	Nighttime Awakenings	0	1-2x/month	3-4x/month	>1x/week			
	SABA use for sx control	≤2 days/week	>2 days/week not daily	Daily	Several times daily			
	Interference with normal activity	none	Minor limitation	Some limitation	Extremely limited			
Risk	Exacerbations (consider frequency and severity)	0-1/year	>2 exacerbations in 6 months requiring oral steroids, or >4 wheezing episodes/ year lasting >1 day AND risk factors for persistent asthma					
		Frequency and severity of may fluctuate over time Exacerbations of any severity may occur in patients in any category						
Recommended Step for Initiating Treatment		Step 1	Step 2	Step 3 Consider short course of oral steroids				
In 2-6 weeks, evaluate asthma control that is achieved and adjust therapy accordingly								

CLASSIFYING ASTHMA SEVERITY AND INITIATING TREATMENT IN CHILDREN 0-4 YEARS OF AGE								
Components of Severity		Classification of Asthma Severity						
		Intermittent	Persistent			Severe		
Impairment	Symptoms	≤2 days/week	>2 days/week not daily	Daily	Continuous			
	Nighttime Awakenings	0	1-2x/month	3-4x/month	>1x/week			
	SABA use for sx control	<2 days/week	>2 days/week not daily	Daily	Several times daily			
	Interference with normal activity	none	Minor limitation	Some limitation	Extremely limited			
Risk	Exacerbations (consider frequency and severity)	0-1/year	>2 exacerbations in 6 months requiring oral steroids, or >4 wheezing episodes/ year lasting >1 day AND risk factors for persistent asthma					
		Frequency and severity of may fluctuate over time Exacerbations of any severity may occur in patients in any category						
Recommended Step for Initiating Treatment		Step 1	Step 2	Step 3 Consider short course of oral steroids				
In 2-6 weeks, evaluate asthma control that is achieved and adjust therapy accordingly								

CLASSIFYING ASTHMA SEVERITY AND INITIATING TREATMENT IN YOUTHS > 12 YEARS AND ADULTS						
Components of Severity		Classification of Asthma Severity				
		Intermittent	Persistent			Severe
Impairment	Symptoms	≤2 days/week	>2 days/week not daily	Daily	Continuous	
	Nighttime Awakenings	≤2x/month	3-4x/month	>1x/week not nightly	Often nightly	
	SABA use for sx control	≤2 days/week	>2 days/week not daily	Daily	Several times daily	
	Interference with normal activity	none	Minor limitation	Some limitation	Extremely limited	
	Lung Function	<ul style="list-style-type: none"> • Normal FEV₁ between exacerbations • FEV₁ > 80% • FEV₁/FVC normal 		<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ >80% • FEV₁/FVC normal 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ >60% but < 80% • FEV₁/FVC reduced 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ <60% • FEV₁/FVC reduced > 5%
	Risk	Exacerbations (consider frequency and severity)		0-2/year > 2 /year Frequency and severity may vary over time for patients in any category		
Recommended Step for Initiating Treatment		Step 1	Step 2	Step 3	Step 4 or 5	Consider short course of oral steroids
In 2 - 6 weeks, evaluate asthma control that is achieved and adjust therapy accordingly						

SABA= inhaled short-acting beta2-agonist.

附圖 4

ASSESSING ASTHMA CONTROL AND ADJUSTING THERAPY IN CHILDREN 0 - 4 YEARS OF AGE						
Components of Control		Classification of Asthma Control				
		Well Controlled	Not Well Controlled	Very Poorly Controlled		
IMPAIRMENT	Symptoms	≤ 2 days/week	> 2 days/week	Throughout the day		
	Nighttime awakenings	≤ 1/month	≥ 2 x/month	>2x/week		
	Interference with normal activity	none	Some limitation	Extremely limited		
	SABA use	≤ 2 days/week	> 2 days/week	Several times/day		
RISK	Exacerbations	0- 1 per year	2 - 3 per year	> 3 per year		
	Progressive loss of lung function	Evaluation requires long-term follow up care				
	Rx-related adverse effects	Consider in overall assessment of risk				
Recommended Action For Treatment		<ul style="list-style-type: none"> • Maintain current step • REGULAR FOLLOW UP EVERY 3 - 6 MONTHS • Consider step down if well controlled at least 3 months 	<ul style="list-style-type: none"> • Step up 1 step • Reevaluate in 2 - 6 weeks • If no clear benefit in 4-6 weeks , consider alternative dx or adjust therapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Consider oral steroids • Step up (1-2 steps) and reevaluate in 2 weeks • If no clear benefit in 4-6 weeks , consider alternative dx or adjust therapy 		

ASSESSING ASTHMA CONTROL AND ADJUSTING THERAPY IN CHILDREN 5 - 11 YEARS OF AGE

Components of Control		Classification of Asthma Control		
		Well Controlled	Not Well Controlled	Very Poorly Controlled
IMPAIRMENT	Symptoms	≤ 2 days/week	> 2 days/week	Throughout the day
	Nighttime awakenings	≤ 1/month	≥ 2 x/month	≥2x/week
	Interference with normal activity	none	Some limitation	Extremely limited
	SABA use	≤ 2 days/week	> 2 days/week	Several times/day
	FEV ₁ or peak flow	> 80% predicted/ personal best	60-80% predicted/ personal best	<60% predicted/ personal best
	FEV ₁ /FVC	> 80% predicted	75-80% predicted	<75% predicted
RISK	Exacerbations	0- 1 per year	2 - 3 per year	> 3 per year
	Progressive loss of lung function	Evaluation requires long-term follow up care		
	Rx-related adverse effects	Consider in overall assessment of risk		
Recommended Action For Treatment		•Maintain current step •Consider step down if well controlled at least 3 months	•Step up 1 step •Reevaluate in 2 - 6 weeks	*Consider oral steroids •Step up 1-2 weeks and reevaluate in 2 weeks

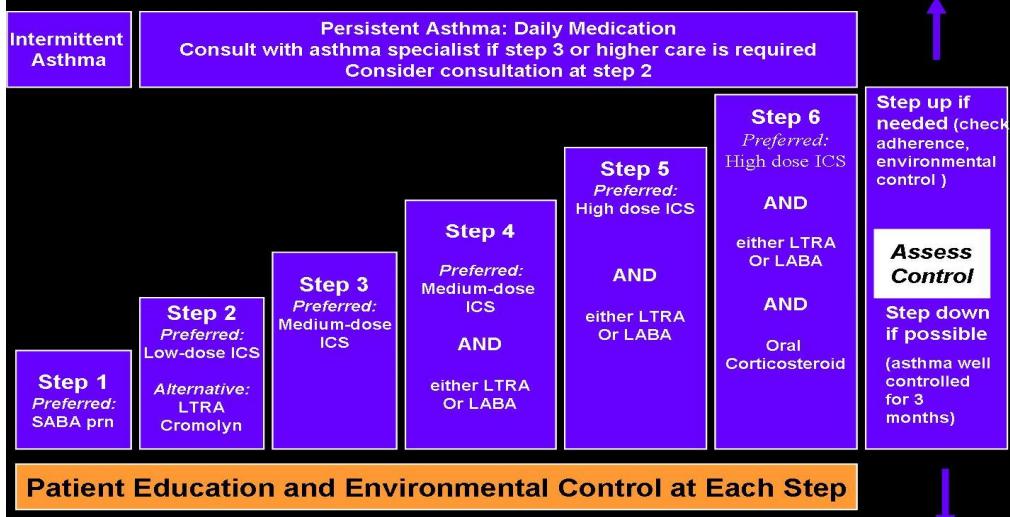
ASSESSING ASTHMA CONTROL AND ADJUSTING THERAPY IN YOUTHS ≥ 12 YEARS OF AGE AND ADULTS

Components of Control		Classification of Asthma Control		
		Well Controlled	Not Well Controlled	Very Poorly Controlled
IMPAIRMENT	Symptoms	≤ 2 days/week	> 2 days/week	Throughout the day
	Nighttime awakenings	≤ 2/month	1-3/week	> 4/week
	Interference with normal activity	none	Some limitation	Extremely limited
	SABA use	≤ 2 days/week	> 2 days/week	Several times/day
	FEV ₁ or peak flow	> 80% predicted/ personal best	60-80% predicted/ personal best	<60% predicted/ personal best
	Validated questionnaires ATAQ/ACT	0/> 20	1-2/16-19	3-4/< 15
RISK	Exacerbations	0- 1 per year	2 - 3 per year	> 3 per year
	Progressive loss of lung function	Evaluation requires long-term follow up care		
	Rx-related adverse effects	Consider in overall assessment of risk		
Recommended Action For Treatment		•Maintain current step •Consider step down if well controlled at least 3 months	•Step up 1 step •Reevaluate in 2 - 6 weeks	*Consider oral steroids •Step up 1-2 weeks and reevaluate in 2 weeks

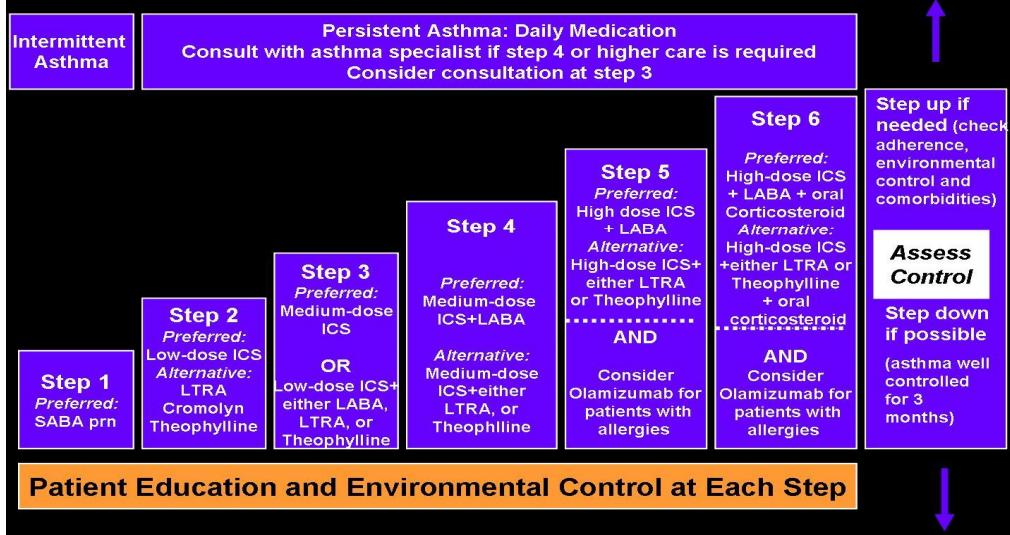
SABA= inhaled short-acting beta2-agonist.

附圖 5

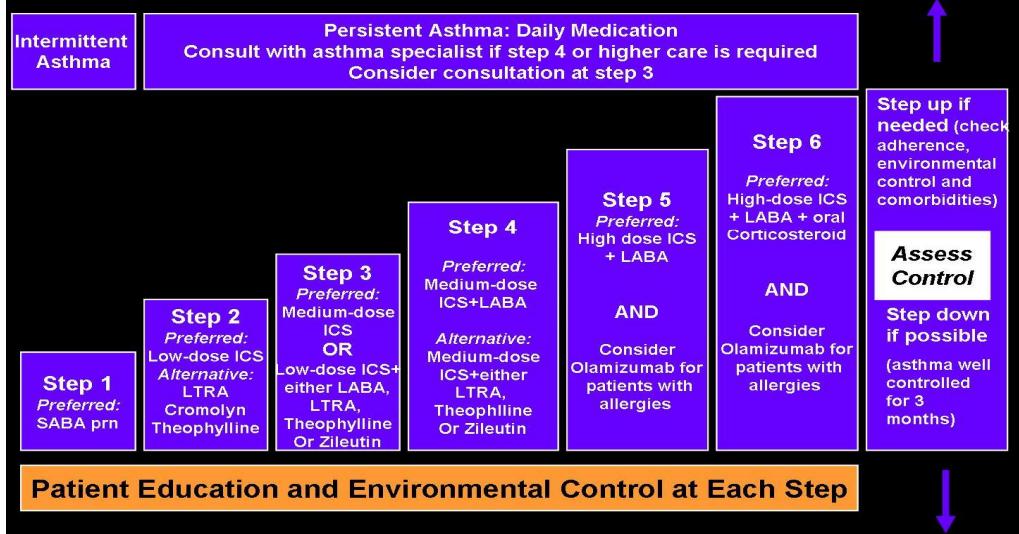
STEPWISE APPROACH FOR MANAGING ASTHMA IN CHILDREN 0 - 4 YEARS OF AGE



STEPWISE APPROACH FOR MANAGING ASTHMA IN CHILDREN 5-11 YEARS OF AGE



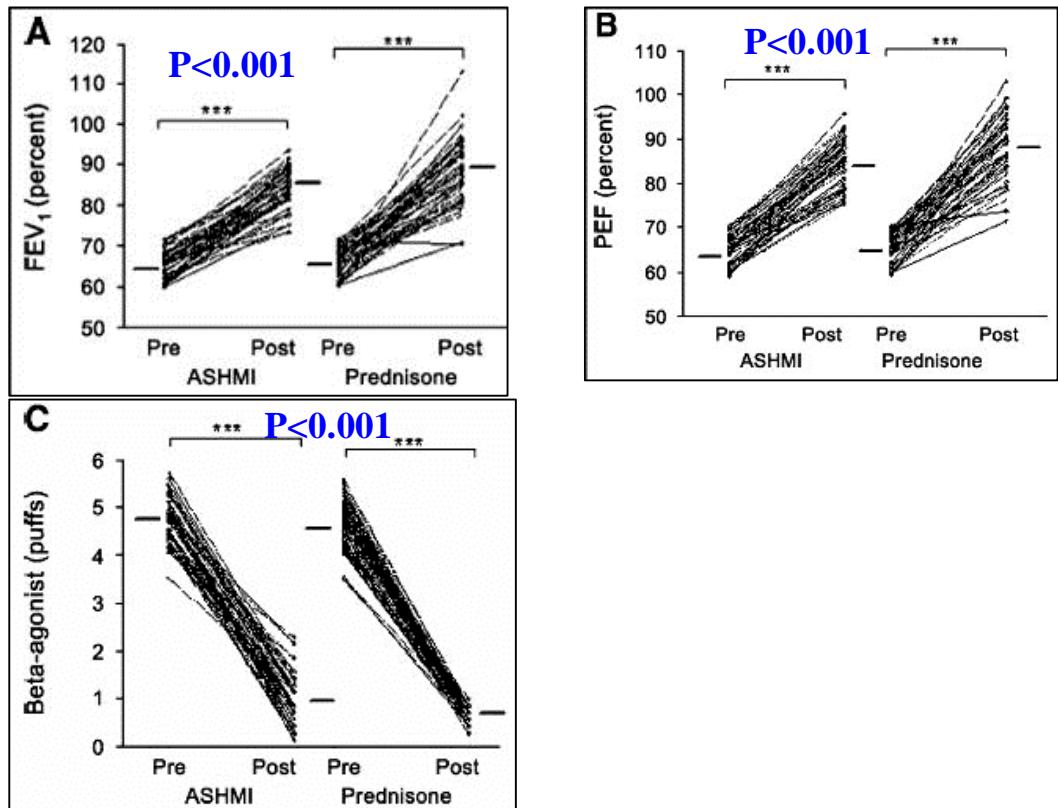
STEPWISE APPROACH FOR MANAGING ASTHMA IN YOUTHS > 12 YEARS AND ADULTS



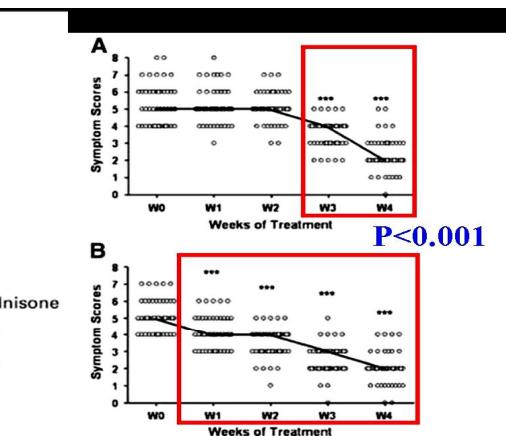
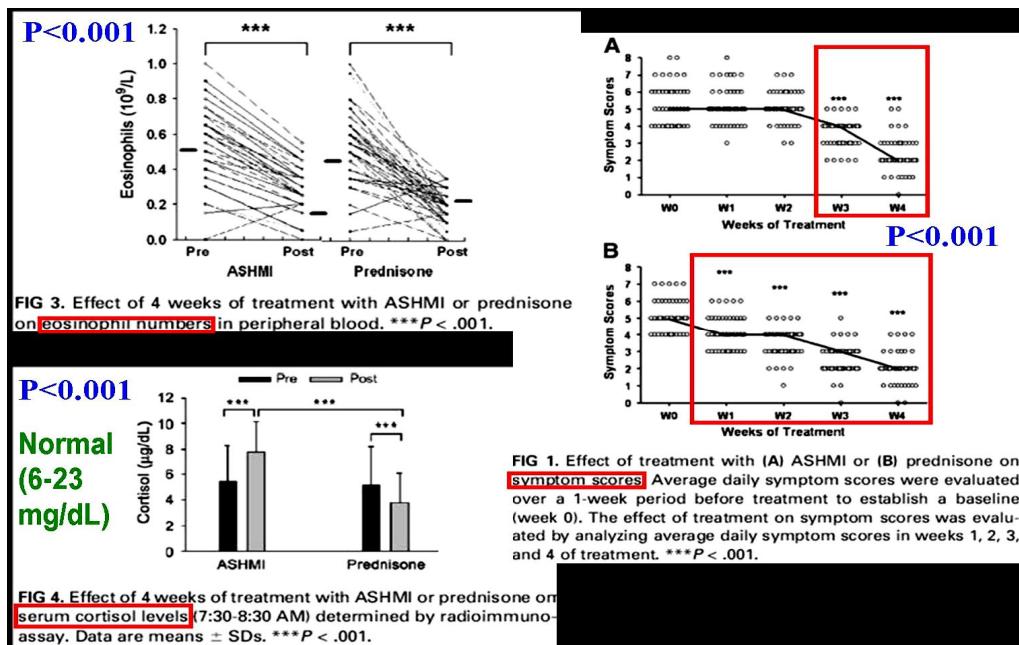
ICS= inhaled corticosteroid; LABA= long acting inhaled beta2-agonist;
LTRA= leukotriene receptor antagonist; SABA= inhaled short-acting beta2-agonist.

Recommended Action for Treatment Based on Assessment of Control		
Well Controlled	Not Well Controlled	Very Poorly Controlled
Maintain current step	Step up 1 step and reevaluate in 2-6 weeks	Consider short course of oral corticosteroids
Consider step down if well controlled for at least 3 months	For side effects, consider alternative treatment options	Step up 1-2 steps and reevaluate in 2 weeks For side effects, consider alternative treatment options
Before stepping up check adherence and environmental control		

附圖 6



附圖 7



附圖 8

TABLE II. Changes in lung function parameters, symptom scores, and β -agonist use posttreatment

	Change after treatment		<i>P</i> values (between-groups)
	ASHMI (n = 45)	Prednisone (n = 46)	
FEV1%, mean \pm SD	↑ 19.4 \pm 5.5 %	↑ 23.2 \pm 8.9 %	.02
PEF%, mean \pm SD	↑ 20.1 \pm 5.6 %	↑ 23.0 \pm 7.5 %	.04
Symptom scores, median (range)	↓ 3.0 (↓ 5-2)	↓ 3.0 (↓ 6-0)	.47
β_2 -Agonist use, median (range)	↓ 3.8 (↓ 4.8-1.9) puffs/d	↓ 4.0 (↓ 4.7-2.8) puffs/d	.12

A

B

T_H2

C

T_H2

D

T_H1

FIG 5. Effect of 4 weeks of treatment with ASHMI or prednisone on (A) serum IgE titers, (B) IL-5, (C) IL-13, and (D) IFN- γ as determined by ELISA. Data are medians (A) or means \pm SDs (B-D). *P < .001.**

附圖 9

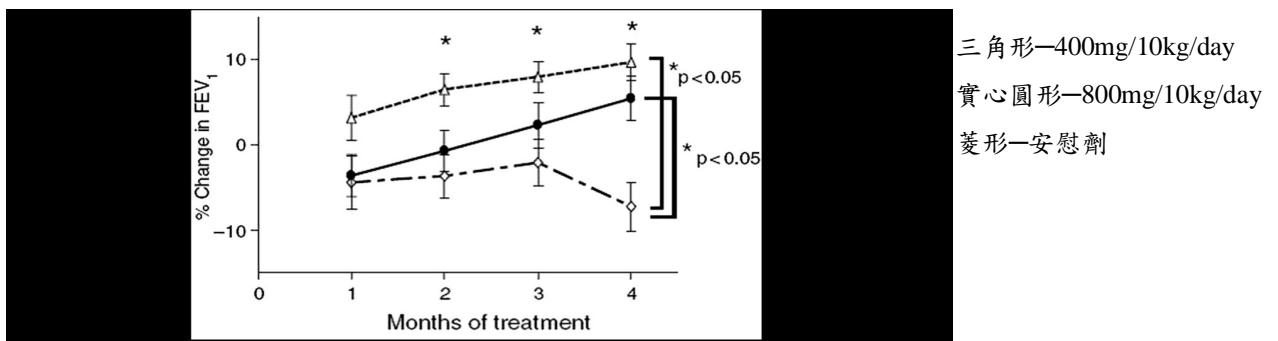
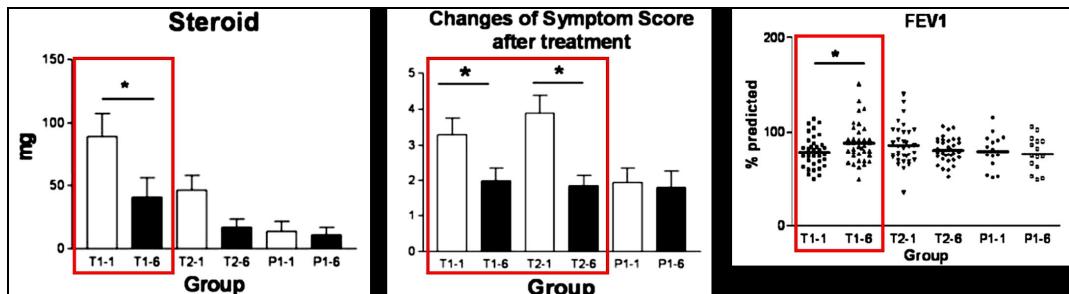


Table 3. Clinical assessments of therapeutic efficacy

Group	Mai-Men-Dong-Tang					
	800 mg		400 mg		Placebo	
	Before	After	p-value	Before	After	p-value
FEV ₁ (%)	71.7 ± 12.4	87.7 ± 12.6	0.009*	64.6 ± 9.7	73.8 ± 12.4	0.000*
Total IgE (IU/ml)	1399.4 ± 153.7	1174.3 ± 119.8	0.108	1266.3 ± 128.1	1222.9 ± 128.0	0.059
Dp-specific IgE (ELISA units)	68.0 ± 23.1	55.0 ± 7.5	0.517	101.5 ± 29.3	101.8 ± 11.2	0.751
IgG4 (ELISA units)	88.3 ± 39.6	81.8 ± 37.8	0.586	90.6 ± 29.3	89.00 ± 28.5	0.682
Symptom score	20.0 ± 31.2	10.8 ± 14.9	0.038*	43.9 ± 50.4	15.6 ± 21.8	0.041*

附圖 10



1-治療前；6-治療半年後。T1=STA-1；T2=STA-2；P=安慰劑組

附圖 11

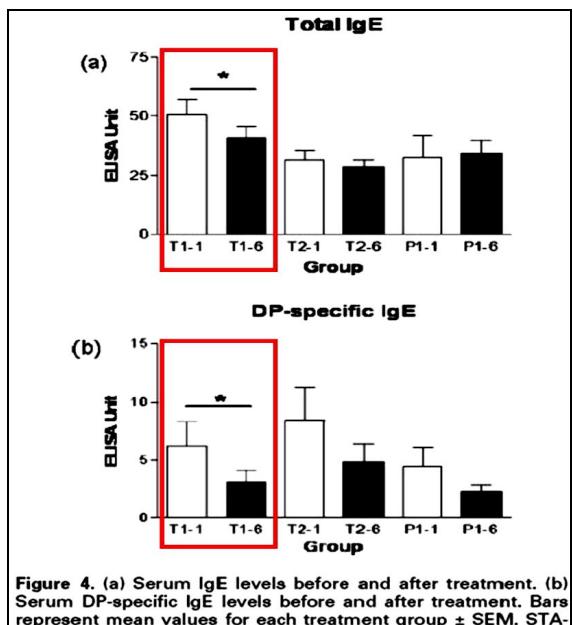
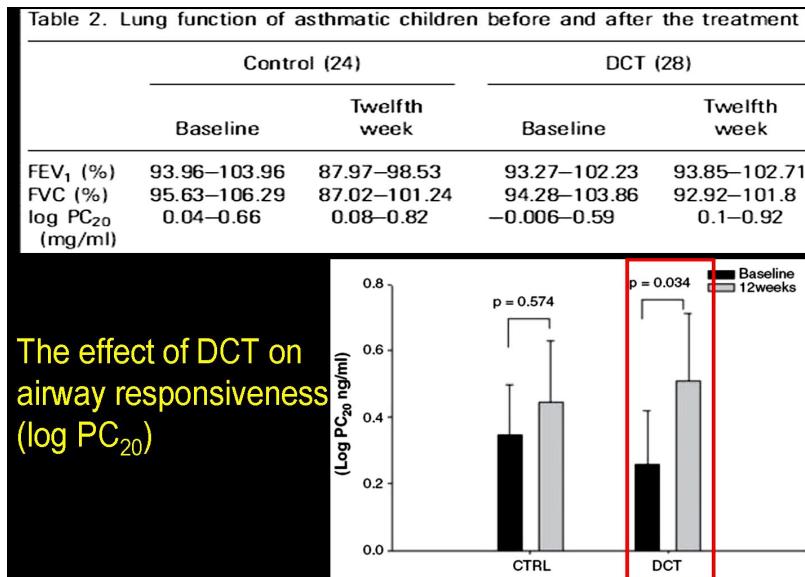


Figure 4. (a) Serum IgE levels before and after treatment. (b) Serum DP-specific IgE levels before and after treatment. Bars represent mean values for each treatment group \pm SEM. STA-1 group: T1-1, T1-6; STA-2 group: T2-1, T2-6; placebo group: P1-1, P1-6. Blank bar: pretreatment value. Solid bar: after 6 months treatment value. *indicates $p < 0.05$.

附圖 12



【參考文獻】

1. 作好控制 戰勝氣喘 行政院衛生署, 2007/04/30.
http://www.doh.gov.tw/ch2006/index_populace.aspx.
2. 醫病聯手 戰勝氣喘. 行政院衛生署, 2008/05/02.
http://www.doh.gov.tw/ch2006/index_populace.aspx.
3. 支氣管炎、肺氣腫及氣喘. 行政院衛生署, 2002/09/13.
http://www.doh.gov.tw/ch2006/index_populace.aspx.
4. Lee Y-L, H.B.-F., Lin Y-C, Guo YL and Taiwan ISAAC Study Group., *Time trend of asthma prevalence among school children in Taiwan: ISAAC phase I and III surveys*. Pediatr Allergy Immunol, 2007. **18**(188-195).
5. 郭育良, 台灣地區六到十四歲學生氣喘盛行率調查. 行政院衛生署科技研究發展計畫 DOH90-TD-1138, 2001.
6. 健康管理處、臺北市立聯合醫院, 臺北市國小一年級學童氣喘病之最新盛行率調查及分析結果發表. 2008年5月12日. <http://www.health.gov.tw/>.
7. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3, 2007.
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma>.
8. MD, D.S.R., *Bronchial Asthma*.
<http://www.histopathology-india.net/BrAs.htm>, 2009.
9. 長庚醫院 小兒氣喘衛教手冊
http://www.cgmh.org.tw/asproto/article/health_cntt.asp?artno=00031#5. 2006/09/28
10. 衛生署提醒醫療人員及病患氣喘治療藥物 Montelukast (*Singular*) 用藥安全資訊. 行政院衛生署, 2008/03/28.
http://www.doh.gov.tw/ch2006/index_populace.aspx.
11. 衛生署提醒氣喘用藥之安全性 行政院衛生署, 2008/12/15.
http://www.doh.gov.tw/ch2006/index_populace.aspx.
12. Ming-Chun Wen, M., etc., *Efficacy and tolerability of anti-asthma herbal medicine intervention in adult patients with moderate-severe allergic asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **116**: p. 517-24.
13. Hsu CH, L.C., Chang TT, *Efficacy and safety of modified Mai-Men-Dong-Tang for treatment of allergic asthma*. Pediatr Allergy Immunol, 2005. **16**: p. 76-81.
14. Tung-Ti Chang, C.-C.H.a.C.-H.H., *Clinical evaluation of the Chinese herbal medicine formula STA-1 in the treatment of allergic asthma*. Phytother Res, 2006. **20**: p. 342-7.
15. Chan C-K, K.M.-L., Shen J-J, See L-C, Chang H-H, Huang J-L, *Ding Chuan Tang, a Chinese herb decoction, could improve airway hyper-responsiveness*

- in stabilized asthmatic children: a randomized, double-blind clinical trial.*
Pediatr Allergy Immunol, 2006. **17**: p. 316-22.
16. Ba X. Hoang, D.G.S., Stephen Levine, Cuong Hoang and Phuong Pham, *New approach in asthma treatment using excitatory modulator*. Phytother Res, 2007. **21**: p. 554-7.
17. Wen MC, e., *Ku-Shen, a single Chinese herb, abrogates airway hyperreactivity in a murine model of asthma*. J ALLERGY CLIN IMMUNOL, 2004. **113**: p. 218.
18. Takayuki Nagai, Y.A., etc., *Anti-allergic activity of a Kampo medicine "Sho-seiryu-to" on airway inflammation in a mouse model*. International Immunopharmacology, 2004. **4**: p. 1353-1365.
19. Eunjung Ko, S.R., etc., *So-Cheong-Ryong-Tang, traditional Korean medicine, suppresses Th2 lineage development*. Biol. Pharm. Bull, 2004. **27**(5): p. 739-743.
20. 楊樺, 洪杰斐, 袁漢饒. 小青龍湯對哮喘病人嗜酸性粒細胞及白介素 5 的影響. 遼寧中醫雜誌. 2004; 31(6):486.
21. 高雪, 曲敬來, 邱晨. 小青龍湯改善冷哮型支氣管哮喘氣道重塑的臨床研究. 中醫藥學報 2006; 34(6):20-22.
22. Y. Urata, S. Yoshida, etc. Treatment of asthma patients with herbal medicine TJ-96: a randomized controlled trial. Respiratory medicine. 2002; 96:469-474.
23. 朱慧華, 陳燕萍. 辛蒼湯對小兒支氣管哮喘緩解期慢性氣道炎症的治療作用. 中西醫結合學報. Jan. 2005; 3(1): 23-27.
24. Fazil Orhan, Bulent Enis Sekerel, etc. Complementary and alternative medicine in children with asthma. Annals of allergy, asthma, and immunology. Jun. 2003; 90:611-615.

肝硬化

西醫介紹

引言

肝硬化目前是一個世界性的主要健康照護議題之一。在西方社會中，導致肝硬化的致病因素包括了酒精、慢性C 肝病毒感染以及非酒精性脂肪肝。而在亞洲及非洲則是以慢性肝炎病毒感染(B 肝及C 肝病毒)為肝硬化的主要病因。而在這些區域的肝癌發生率也是相對較高的，主要原因乃是肝硬化有非常高的機率會進展至肝癌。^[1]在代償良好的肝硬化中的肝癌發生率乃是每年3%;而患有慢性肝炎患者並不會增加肝癌的發生率，直到進展為肝硬化才會使肝癌發生率驟增。^[2]

台灣流行病學

台灣曾是肝細胞癌，肝硬化及慢性肝炎盛行地區，根據1939 年至1961 年之台北帝國大學及國立台灣大學病理學科的4,000 例國人解剖例中，原發性肝癌是124 例，佔3.1%，佔癌症570 例中之21.8%，是世界上第二高的發生率，顯示當時在台灣原發性肝癌盛行。於1978 年台大公共衛生研究所林等，分析台灣之惡性腫瘤之年齡調整死亡率，發生十萬人口中，男性肝癌於1955年是13，佔第二位，之後繼續上升至1967 年是25，之後一直持續佔首位。據衛生署1994 年之報告，男性肝癌十萬人口中36.03，佔男性惡性腫瘤死亡之21.5%，另慢性肝病及肝硬化十萬人口中19.76，佔第六位，事實上多半是肝硬化。^[3]雖然之後研究發現B 型肝炎病毒慢性感染及母子垂直感染是台灣慢性肝炎、肝硬化及肝細胞癌的主因，並且在1984 年開始施行全面新生兒預防注射，而使帶原率明顯降低。^[3]但根據行政院衛生署公布的歷年慢性肝病及肝硬化死亡概況，2006 年每十萬人口死亡數仍高達22.1，且主要死亡年齡層在40-70 歲等壯年人口占了超過一半的比率^[4]，而2006 年根據<<勞工安全衛生研究所>>所作的統計，慢性肝病及肝硬化分別佔男女性勞工十大死因的第三位及第六位，而從2002 年至2004 年也一直保持在勞工十大死因的第三位(Figure 1)，可見肝硬化在目前對於國人的健康仍是一大危害。^[5]

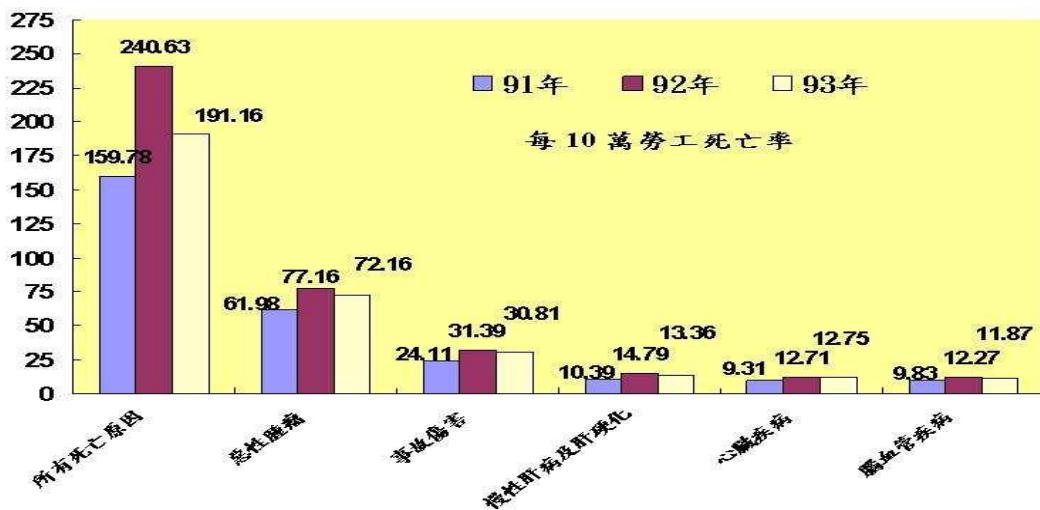


Figure 1、91~93 年勞工排前五大死因之死亡率趨勢變化

簡介

肝纖維化代表著一個因為某些原因導致肝細胞組織傷害後的一個反覆傷口修復過程。若是有害於肝細胞組織的因子沒有去除時，細胞修復結痂的過程會一直反覆進行最後形成肝硬化，在組織學上可見肝細胞結構被破壞而產生纖維帶(fibrotic bands)、實質性結節(parenchymal nodules)以及血管扭曲(vascular distortion)。肝細胞結疤組織的組成基本上並不會因為引起肝細胞傷害的因子不同而有所差異。^[6]過去認為肝硬化的過程是無法逆轉的^[7]，但近幾年在一些動物實驗^[8]或者從成功被治療的患者所得到的肝切片組織^[9]證明了肝纖維化是一個動態的且雙向的過程，目前認為在初期的肝纖維化是可以逆轉的，在過了某個時間點後，這個過程即無法被逆轉，但目前對於其準確的時間點仍未完全了解。肝硬化致病因子任何可能造成肝細胞傷害引起反覆發炎修復反應的因子皆有可能為肝硬化致病因子，包括有慢性B 肝及C 肝病毒感染、酒精、非酒精性脂肪肝為最常見前三位致病因子，其餘包括有藥物、毒性物質、膽汁滯留、自體免疫疾病、代謝性疾病(Wilson's disease)、肝靜脈阻塞、寄生蟲或不明原因所引起的肝細胞傷害。^[10]

肝硬化病理機轉

肝硬化的主要病理機轉乃是一個因 extracellular matrix 分解與增生失去平衡的結果。目前已知 Hepatic stellate cell(HSC) 是正常或纖維化肝臟中產生 extracellular matrix(ECM) 的主要來源。在正常肝臟中，位於在肝臟細胞以及竇狀內皮細胞 space 中(即 space of Disse) 的 HSC 即佔了 resident cell 的 10~15%。HSC 富含維他命 A (retinoid)，但是在肝臟損傷時，浸潤的 Kupffer cell 或者受傷的內皮細胞、necrotic 或 apoptotic 的肝臟細胞會釋放出一些活化 HSC 的物質包括了 Platelet-derived growth factor beta (PDGF-BB)、thrombin、insulin-like growth

factor、endothelin-1(ET-1)、fibroblast growth factor 以及 vascular endothelial growth factor。而其中以PDGF-BB 為最具刺激HSC 活化及增生潛力的物質。(Figure 2) 當HSC 活化後在組織學形態上可見roughendoplasmic reticulum 體積增加，釋放出Vitamin A droplet，減少細胞內Vitamin A 含量，細胞核膜皺縮，contractile filaments 的出現，並在受傷最嚴重的區域增生。而活化的HSC 將會轉變成alpha-smooth muscle actin myofibroblastic cells，並且釋放出transforming growth factor beta-1(TGF beta-1)目前已知促使纖維化最重要的生長因子)促使下游的SMAD protein 家族活化增加matrix 的堆積導致肝硬化的形成，並且釋放出更多的PDGF-BB、fibroblast growth factor, hepatocyte growth factor、platelet activating factor、ET-1 以及一些neutrophil 以及monocytechemoattractants 增強了肝臟內的發炎反應，同時也回饋刺激活化更多的HSC 形成惡性循環。(Figure 3)[10] 而除了HSC 會被活化轉變成alpha-smooth muscle actin myofibroblastic cells 外，另外在肝臟中的portal fibroblast 或從骨髓產生的myofibroblsts 皆會聚集到損傷處轉換成alpha-smooth muscle actin myofibroblastic cell，同時biliary epithelial cell 或者hepatocytes 也會透過TGF-beta 1 /Smad pathway 產生epithelial-mesenchymal-transition (EMT)而轉變成可分泌type I collagen 的myofibroblastic cells。[1] (Figure 4)正常肝臟中，extracellular matrix 的產生與分解的速率是相同的，但是當肝臟纖維化時，extracellular matrix 的產生與分解速率開始失衡而使肝臟的纖維結構發生質與量的改變。Matrix 4 metalloproteinases(MMP)主要是負責matrix 分解的蛋白分解酶，其中包含了五類: interstitial collagenases (MMP-1, -8, -13)、gelatinases (MMP-2, -9)、stromelysins (MMP-3, -7, -10, -11)、membrane type(MMP-14, -15, -16, -17, -24, -25)以及 metalloelastase(MMP-12);而另一類tissue inhibitors of metalloproteinases(TIMP)則會抑制MMP 的活動，而分泌TIMP 最主要來源則是活化的HSC cell。由於肝纖維化的過程中，TIMP-1 增加，抑制了MMP 的活性因而促使extracellular matrix 的堆積，使得collagen 的總含量增加了3~10 倍，而原本正常肝臟的結購是以heparin sulfate-containing proteoglycans 為主，在纖維化發生後也開始轉變成以chondroitin 和dermatan sulfate 為主。[10]

Figure 2

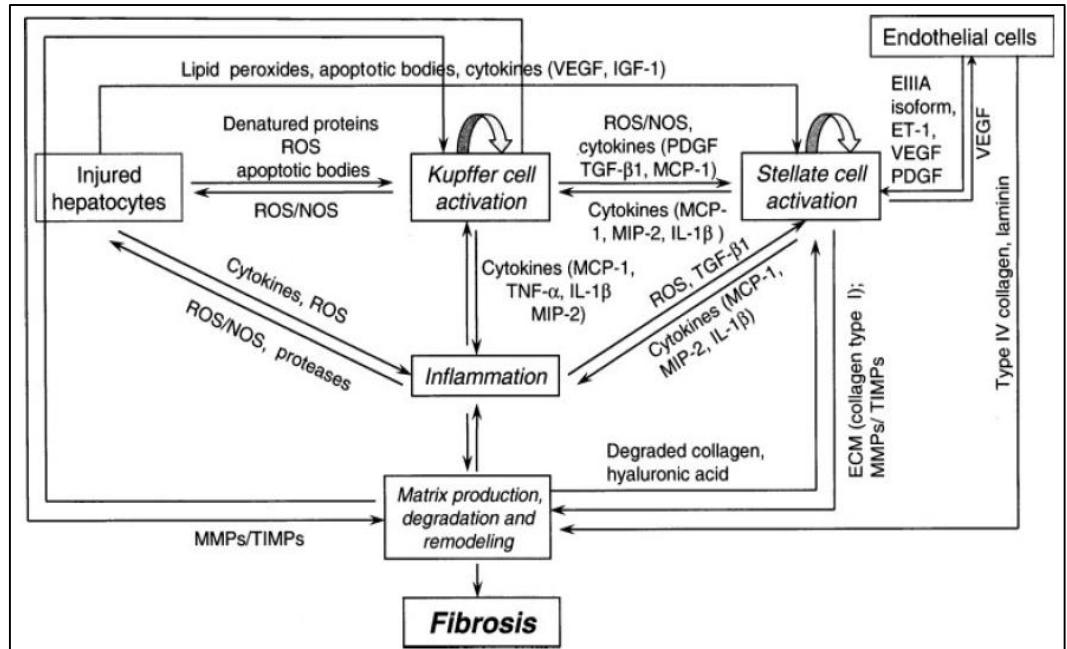


Figure 3

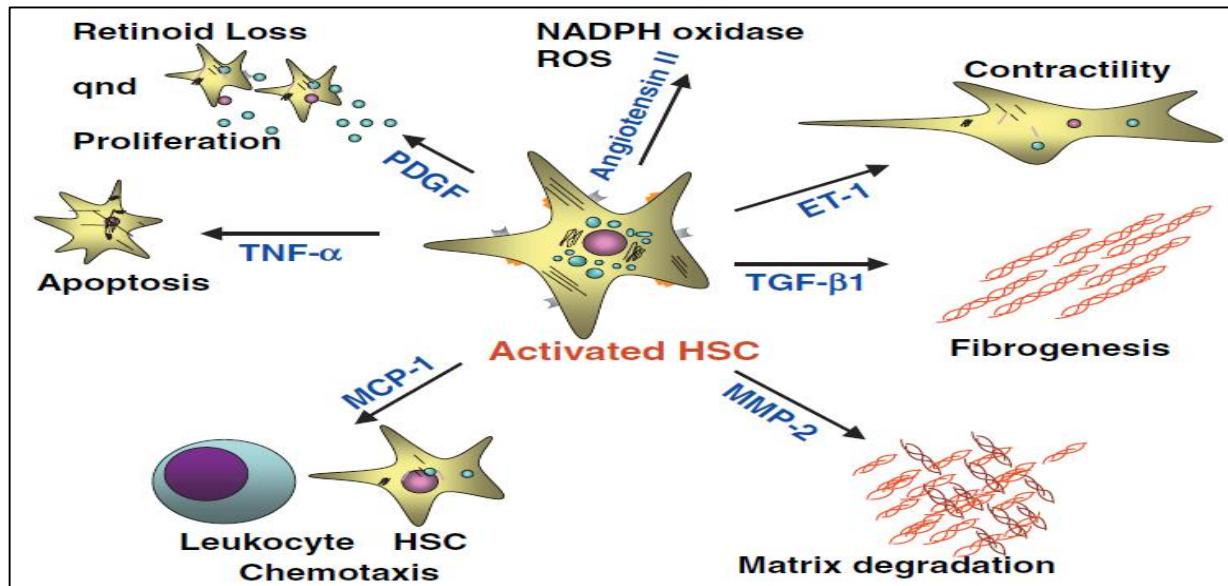
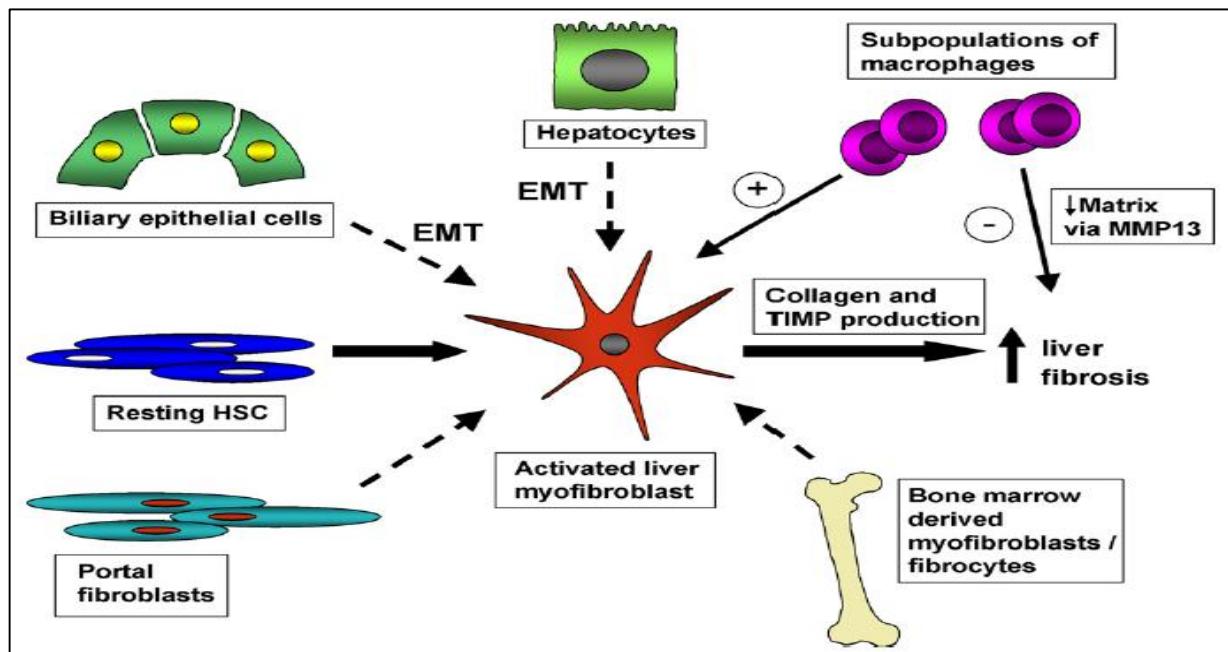


Figure 4



肝硬化診斷

肝硬化的評估及診斷最佳的選擇仍是以肝組織切片為主。但是由於切片有非常多的限制包括價格昂貴、可能伴隨而來的併發症及死亡率、且目前切片評分工具亦不統一，同時由於其為侵入性檢查也不為患者所廣泛接受。另一最重要的限制乃為肝組織切片僅能評估肝臟的一小部份，而慢性肝臟疾病的肝臟實質病變多為不均勻分布，因此肝組織切片也無法提供整個肝臟的實質變化資訊。其餘非侵

入性的影像評估方法包括CT、MRI、超音波、elastography(利用超音波偵測組織的堅硬程度)、Hepatic venous pressure gradient。但CT、MRI、超音波的限制為正常肝臟結構原本就有個體差異性且觀察者的解讀及判斷未有統一標準，因此對於早期的肝硬化無法有效評估；而elastography 對於一些重度肥胖或者有腹水的患者也有評估上的限制；而其餘的檢查評估目前也未得到普遍的認可。而另外有一些血清的指標也可用來評估肝硬化程度，包括直接指標與非直接指標，但非直接指標無法直接反應extracellular matrix 的代謝，包括有：[10]

- (i) The AST/ALT ratio
- (ii) Aspartate aminotransferase-to-platelet ration index(APRI)= AST level(IU/L) x 100/ Platelet count (10⁹/L)
- (iii) PGA index: 這個index 包括了測量Prothrombin Indix, gamma glutamyl transferase level以及 apolipoprotein A1。目前已經用來評估酒精性肝病。
- (iv) FibroIndex: 包括測量platelet count, AST 以及gamma globulin measurement，並且已經用來測量因C 型肝炎病毒所引起的肝硬化
- (v) FIB-4: 包括測量platelet count、ALT、AST 以及年齡。目前被認為用以衡量慢性C 肝病毒感染所引起的肝硬化具有良好的預測準確度。
- (vi) Fibrometer: 包含測量platelet count、prothrombin index、AST、a2 macroglobulin、hyaluronate、BUN 以及年齡
- (vii) Fibrotest and fibrosure: 包含測量a2 macroglobulin、a2 globulin、gamma globulin、apolipoprotein A1、gamma glutamyl transferase 以及 total bilirubin。
- (viii) Actitest: 是由Fibrotest 修正後的數值，另外加入了ALT 的測量並且反應了肝臟硬化以及肝臟發炎的活動程度。
- (ix) Proteomics 以及 Glycomics：利用血清的mass spectroscopy 結合Fibrotest 以測量蛋白質以及糖化蛋白的型態。

測量肝硬化的血清直接指標可分為

- (i) 與 matrix 沉積有關的指標包括有 laminin, procollagen type III, type I and IV collagens,hyaluronic acid, chondrex
- (ii) 與 matrix 分解有關的指標包括有 MMP-2, -3, -9 以及TIMP-1 and 2
- (iii) 與肝硬化有關的cytokine 以及chemokine 包括有TGF-alpha, TGF-beta, PDGF。

肝硬化治療

目前針對肝硬化病沒有標準的治療方式。現有的最有效治療方式即是移除可能造成肝臟傷害的因子，舉例而言如移除患有Haemochromatosis 及 Wilson's disease 病人身體裡過多的鐵或銅；因酒精所產生的肝硬化的病患則會實施戒酒方式以防止肝硬化惡化；另外因慢性B型或C型肝炎病毒所引起的肝硬化患者則給予抗病毒治療；另外停止使用會對肝臟造成傷害的藥物也可以防止肝硬化繼續

惡化。另外還有提出給予抗發炎藥物如Corticosteroid, Ursodeoxycholic acid,colchicine 或者給予中和發炎細胞激素的受體結抗劑。抑制Hepatic stellate cell 也是目前的治療目標，因為HSC 活化在肝硬化過程中扮演重要角色。目前已知interferon 可以透過降低HSC的活化以達到改善C 型肝炎病毒所引起的早期肝硬化;而另一方面，interferon gamma 也被證實同時具有抑制HSC 活化的功能，同時也能減少type I 及 type IV collagen mRNA 的表現以及smooth muscle actin 的表現。而目前也在努力尋找能夠促進HSC 細胞凋亡而不傷害到正常細胞的方式。下圖列出目前針對肝硬化所提出的治療策略。[10](Figure 5)

Figure 5

Strategies	Approach
Removal of stimulus injury	Abstinence from alcohol for alcoholic liver diseases Anti-viral therapy for viral hepatitis Antihelminthic therapy for parasitic diseases Copper chelation for Wilson's disease Phlebotomy for haemochromatosis Discontinuation of hepatotoxins in drug-induced liver injury
Suppression of hepatic inflammation	Corticosteroids in autoimmune and alcoholic liver diseases Ursodeoxycholic acid Neutralizing inflammatory cytokines using specific receptor antagonists: interleukin-1 (IL-1) receptor antagonists, TNF- α receptor Other agents: colchicine and colchicine, IL-10, milotilate
Downregulation of HSC activation	IFN- α , IFN- γ Antioxidants: alpha-tocopherol, silymarin, N-acetylcysteine, vitamin E, resveratrol, OC-15161, quercetin, phosphatidylcholine, glutathione and S-adenosyl-L-methionine Cytokine directed therapy: TGF- β antagonists, hepatocyte growth factor, endothelin receptor antagonists Disruption of ECM-HSC interactions: Arg-Gly-Asp analogue Collagen synthesis inhibitors: TGF- β antagonists, relaxin, halofuginone Other agents: pentoxyphylline, herbal medicine (Sho-saiko-to, Salvia miltiorrhiza)
Promotion of matrix degradation	Targeting degradation of interstitial-type matrix rather than basement membrane-type matrix: relaxin, TGF- β antagonists
Promoting specific apoptosis of HSC	Not available yet

ECM, extracellular matrix; HSC, hepatic stellate cell, TGF- β , transforming growth factor- β ; IFN, interferon- α .

經方治療肝硬化的現代研究

1. 小柴胡湯

小柴胡湯目前已有多個動物或細胞實驗證明其可預防及治療因 D-galactosamine [11], Carbontetrachloride [12], dimethylnitrosamine(DMN)[13]，以及pig serum[13]所引起的肝臟傷害。總結已知的實驗得出小柴胡湯可透過以下機制抑制肝纖維化：

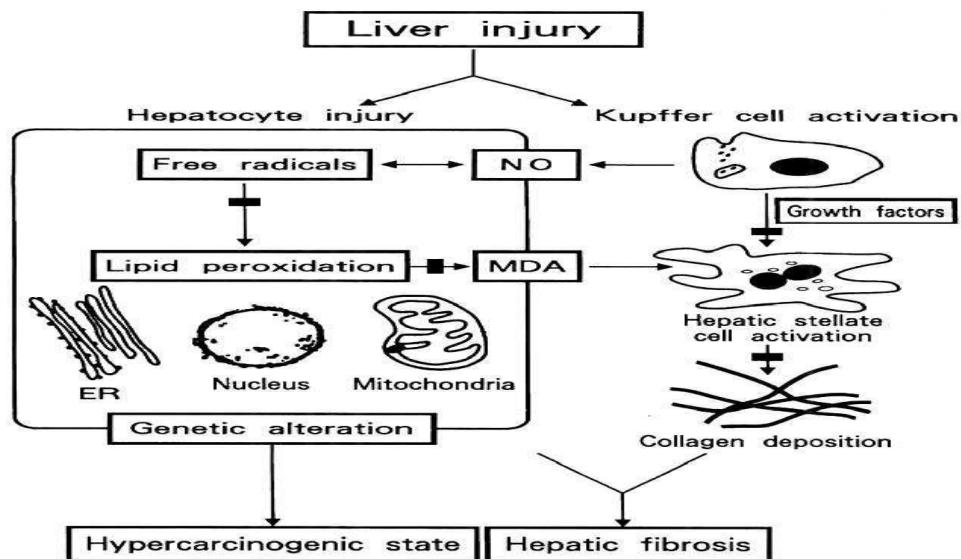
- (1) 根據Sakaguchi S 等學者研究發現提前給予實驗鼠餵食小柴胡湯500 mg/kg/d 可保護肝臟的細胞膜以及Hepatic stellate cell 免於受到因為細胞缺血所釋放出的自由基傷害。[14]
- (2) Shimizu I 等學者則是發現不管是提前兩個星期給予小柴胡湯或者是已造成肝傷害後給予小柴胡湯皆可抑制及治療因DMN 以及pig serum 造成肝傷害所引起的肝硬化。而其抗纖維化反應與調節extracellular matrix 有關，包括抑制type I collagen 形成，減少alpha-SMA 的表現，並且抑制hepatice stellate cell 的增生；另一方面，也發現小柴胡湯可抑制肝細胞粒線體中的lipid peroxidation，降低其產物MDA 的形成，並且抑制stellate cell 中的oxidative burst產生，並且增加了抗氧化系統中了superoxide dismutase 及 glutathione peroxide 而增加了清除自由基的能力。而此抗氧化能力主要來自於黃芩中的baicalin, baicalein, 以及viscidulinIII。同時此實驗也發現小柴胡湯可達到抗纖維化的最低濃度只需100ug/mL。一般而言，小柴胡湯的每天劑量約為7.5g，通常分為三次使用。實驗顯示，以這樣的劑量在給予1 個星期後血中濃度可達到200~500ug/mL。因此證明臨床的使用劑量是足以達到抗纖維化的劑量。[15]
- (3) Kayano K 等學者利用PDGF 刺激HSC活化後加入不同濃度的小柴胡湯(10, 100, 230, 500, and 1000 ug/ml)後觀察其細胞形態變化並且在加入小柴胡湯後的第四天利用flow cytometryanalysis 分析HSC cell 的不同cell cycle 階段分布。另外在加入小柴胡湯的第三天利用Northern blot analysis 分析 HSC culture 中的 type I 及 type III procollagen mRNA 的表現。結果指出了小柴胡湯在500ug/ml 及 1000ug/ml 的濃度下可透過明顯抑制Hepatic stellatecell 活化成myofibroblast-like cell，並且減少HSC 進入G2/M phase 而抑制了type I 及typeIII collagen mRNA 的表現進而減少 type I 及III collagen 的堆積，故從上述可證明小柴胡湯可有效阻止肝纖維化的發生。[16]
- (4) Isao Sakaida 等學者則是自male Wistar rats 分離出hepatice stellate cells，分別加入不同濃度的小柴胡湯培養(10, 100, 500, 及1000 ug/ml)。利用Northern blot analysis 測定TIMP-1 及MMP-2, 13 的mRNA 表現，並且利用quantitative analysis of type IV collagen-degradingactivity, zymography, reverse zymograph 分析MMP2 及TIMP-2 的蛋白定量。實驗結果顯示出小柴胡湯在

500ug/ml 時可達到抑制TIMP-1mRNA 並且增加MMP-2 mRNA 表現的最大效應，另外也活化了可促進interstitial collagen(type I collagen)分解的 MMP-13 mRNA 表現，同時也在type IV collagen degrading assay 呈現出正相關dose-dependent effect。而過去研究也顯示小柴胡湯在500ug/ml 濃度下可有效抑制type I procollagen mRNA 表現。而此篇實驗也發現p38 MAP kinase 在小柴胡湯抑制TIMP-1 expression 以及增加MMP-2 expression 扮演重要角色。由此可知小柴胡湯可透過調節TIMPs 和MMPs 的平衡治療肝纖維化。[17]

- (5) 另一方面，Kakumu S 等學者則發現小柴胡湯可增加B 型肝炎患者 peripheral blood mononuclear cells 分泌IFN-gamma。而目前研究已指出 IFN-gamma 對於因為Schistosomiasis、carbon tetrachloride、DMN 以及pig serum 所引起的肝硬化模型中具有抑制HSC 活化以及抑制ECM 產生的功能[18-22]

因此總結以上，目前已知小柴胡湯抑制肝硬化的機轉包括有：

1. 抑制肝細胞粒線體中的lipid peroxidation，降低其產物MDA 的形成
2. 抑制stellate cell 中的oxidative burst 產生，增加了抗氧化系統中了superoxide dismutase 及glutathione peroxide 而增加了清除自由基的能力
3. 抑制Hepatic stellate cell 活化成myofibroblast-like cell，並且減少HSC 進入 G2/M phase
4. 抑制了type I 及type III collagen mRNA 的表現進而減少 type I 及III collagen 的堆積，並且減少alpha-SMA 的表現
5. 抑制TIMP-1mRNA 並且增加MMP-2 mRNA 表現，促進type IV collagen 分解；促進interstitial collagen(type I collagen)分解的MMP-13 mRNA 表現。p38 MAP kinase 在小柴胡湯調節TIMPs 以及MMPs 的平衡扮演了重要角色。
6. 增加B 型肝炎患者peripheral blood mononuclear cells 分泌IFN-gamma 以抑制 HSC 活化以及抑制ECM 產生下圖用黑粗線畫上的位置為總結以上已知小柴胡湯抑制肝纖維化的機轉：[23]



在人體試驗方面，由於臨床療效評估標準不一，因此小柴胡湯目前並未有運用於肝纖維化病患大型臨床試驗計劃。

2. 茵陳蒿湯[24] [25]

在台灣和日本都有茵陳蒿湯的研究。台灣李氏^(x)等人以總膽管結扎方式創造肝纖維化模型，總結出長期使用茵陳蒿湯可以緩解膽酸導致大鼠肝損傷，而此肝損傷的程度可能與reduced oxidant stress和degree of hepatic fibrosis相關。台灣李氏^(x)等人的研究方法是將30隻220-250g重的成年雄性大鼠分為四組，第一組共6隻為正常組，不進行總膽管結扎，也不會給予中藥；第二組共8隻是僅作總膽管結扎而不給予中藥；第三組共8隻是進行總膽管結扎27天後，給與低劑量茵陳蒿湯(250 mg/kgBW)；第四組共8隻是進行總膽管結扎27天後，給與高劑量茵陳蒿湯(500 mg/kgBW)。此茵陳蒿湯由茵陳蒿 *Artemisia capillaries* Thunb (Compositae)、山黃梔 *Gardenia jasminoides* Ellis (Rubiaceae)、大黃 *Rheum officinale* Baill (Polygonaceae)組成，重量比例為4:3:1，製造成科學中藥。給藥方法都是一天一次，持續27天。監測項目包含體重、完成實驗後肝臟重量、肝重量與體重比值、肝臟組織切片、ALT濃度、TBARS(thiobarbituric acid reactive substances)濃度、hydroxyproline濃度、western blot analysis of hepatic α-SMA protein、amplification of hepatic TGF-β1 mRNA & procollagen I mRNA by RT-PCR。最後發現總膽管結扎會造成大鼠肝臟α-SMA protein 和procollagen I 的mRNA 表現增加，進而使肝臟的膠原蛋白沉積。而茵陳蒿湯可以明顯降低肝臟中α-SMA protein 濃度，同時降低hydroxyproline 和thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)濃度；茵陳蒿湯可使TGF-β1mRNA 的表現正常化，但此機轉與藥物濃度無正向關係，低濃度YCHT(250 mg/kg)結果比高濃度YCHT(500 mg/kg)效果好。日本Y. Imanishi等人^(x)則藉由thioacetamide (TAA)注射創造肝纖維化大鼠模型，他們研究茵陳蒿湯，也同時研究大黃的活性成分emodin治療肝纖維化的效果，其結論是茵陳蒿湯和emodin都能減緩肝纖維化的病程，且其作用機轉是透過調節星狀細胞的PDGF-BB相關細胞訊息(platelet-derived growth factor-BB-dependent signaling pathways)。和台灣的實驗除了創造動物模型的方法不同，同樣是茵陳蒿湯，藥物品種的選擇也有差異，此實驗使用的是*Artemisiae capillari spica*, *Gardeniae fructus*, *R. rhizoma*。監測項目較多，包含細胞實驗上取出星狀細胞，用RT-PCR 分析collagen 和fibronectin mRNA 表現；動物模型則抽血check AST、ALT、hyaluronic acid，計算migrated cells 的比值。其實驗結果發現茵陳蒿湯能減少肝纖維化大鼠中肝臟的膠原蛋白沉積，減少smooth muscle α-actin 的表現，減少此大鼠模型中血清hyaluronic acid 的濃度；在星狀細胞，茵陳蒿湯可以減少collagen α1(I), collagen III, and fibronectin mRNAs 的DNA 合成及其表現；另外，萃取自*Rhei rhizome*(大黃)的3-methyl-1,6,8-trihydroxyanthraquinone(emodin)是各藥活性成分中最有減緩肝纖維化效果的成分。

單味藥治療肝硬的現代研究

1.丹參

丹參(Radix Salviae miltiorrhizae)是目前最常用以治療肝纖維化的中藥，而有多個研究指出其中所含的主成份Salvianolic acid B(SAB)是目前熟知主要抗纖維化的活性成份。總結已知的實驗得出丹參可透過以下機制抑制肝纖維化：

- (1) Shigematsu T研究指出丹參中的一種水溶性萃取物magnesium lithospermate (後稱作Salvianolic acid B)抑制透過抑制collagen的轉譯後修飾酵素prolyl及lysyl hydroxylases,抑制人類皮膚fibroblast分泌collagen,達到抗纖維化目的。
[26]
- (2) Liu P則是發現SAB可以抑制因D-galactosamine所引起的肝臟傷害。實驗發現magnesium lithospermate B減少了肝組織的壞死，明顯降低了ALT以及AST的level，同時發炎過程中cyclooxygenase的產物prostaglandin D2以及total prostaglandins也明顯的減少了。因此得知丹參可以透過抑制肝臟發炎反應達到保護肝細胞的功能。
[27,28]
- (3) 2002年，Liu P將不同濃度的SAB(0.1, 1, 10, 100 mm/L)與HSC一起培養，結果發現SAB明顯抑制HSC增生、TGF-beta分泌、type I collagen分泌及matrix collagen沉積，並且呈現dose-dependent effect。同時也降低alpha1 mRNA的表現。研究中同時也證實SAB可以抑制因PDGF引發HSC細胞內傳遞訊號mitogen-activated protein kinase (MAPK)的活動而抑制了HSC的增生。
[29]
- (4) Liu P還發現以0.1mmol/L~1 mmol/L的SAB可以明顯抑制 HSC的增生，同時也抑制了因TGF-beta所引起的collagen secretion以及alpha-actin expression，並且降低了alpha-1 pro-collagen的基因表現。而研究中也指出SAB是透過降低TGF-beta引起的HSC細胞內Smad2,3蛋白的表現，特別是抑制了Smad2 的磷酸化以及核轉錄，以達到抑制TGF-beta所引發的纖維化反應。
[30,31]
- (5) Lin YL則指出SAB可以增加肝細胞內清除自由基DPPH的能力，並且抑制lipid peroxidation產物MDA的發生，同時也減少了自由基的產生。而此實驗也再度證實SAB可以減少alpha-SMA以及collagen在HSC中的形成和沉積。
[32]
- (6) 另一方面，Xue DY也發現以10(-6) mmol/L SAB可以抑制TGF-beta1在HSC所引發的下游ERK 訊號傳遞，但是並不影響HSC上的TGF-beta1 receptor 數量。同時也指出SAB無法抑制PDGF-BB下游的ERK訊號傳遞，但是卻可以抑制HSC上PDGF-BB receptor的表現。
[33]

故總結以上，目前已知SAB抑制肝纖維化的機轉包括了：

1. 增加肝細胞內清除自由基DPPH的能力，並且抑制lipid peroxidation產物MDA的發生，同時也減少了自由基的產生
2. 抑制發炎，減少發炎過程中cyclooxygenase的產物prostaglandin D2以及total prostaglandins以達到保護肝細胞之作用

3. 抑制HSC的增生、TGF-beta的分泌、type I collagen的分泌及matrix collagen的沉積，同時也降低了 alpha1 mRNA的表現。另一方面也降低TGF-beta引起的HSC細胞內Smad2,3蛋白的表現，特別是抑制了Smad2 的磷酸化以及核轉錄，以達到抑制TGF-beta所引發的纖維化反應。
4. 降低HSC上PDGF-BB receptor的表現，並且抑制因PDGF引發HSC細胞內傳遞訊號mitogen-activated protein kinase (MAPK)的活動而抑制了HSC的增生。

臨床試驗

丹參最早在1958年應用於治療寄生蟲感染所引起的肝纖維化。^[9]而在1994年，余亞新等學者以大劑量丹參注射液(內含丹參生藥30g)治療經病理証實的慢性活動性B型病毒性肝炎伴早期肝硬化患者21例，並設立對照組19例以茵梔黃、維生素、氨基酸等治療3個月，經一年半臨床觀察。結果發現丹參治療組在ALT、AST、gamma 球蛋白皆有較對照組顯著性的下降。而在肝硬化的直接血清指標上hyaluronic acid在丹參組治療前與治療後有明顯的下降，但是在對照組則下降不明顯，9例反有升高的表現。而在病理組織切片上，丹參治療組有五例從肝纖維化4級變為2級，2例肝纖維化則由4級變為1~2級(纖維化分級標準:1級為纖維結締組織侷限於匯管區或有匯管區擴大，有向小葉發展傾向；2級為纖維結締組織增生進入肝小葉2/3及有1級樣改變;3級為纖維結締組織進入小葉達中央靜脈周圍;4級為纖維結締組織在全小葉呈多處瀰漫性增生並有3及樣改變)，另外在B超變化:丹參組治療前提示早期肝硬化13例(62%)，治療後減為8例(38%)。以上結果說明大劑量丹參有較好的抗纖維化療效。^[35]在2002年，劉平等學者針對慢性B型肝炎所引起的肝硬化給予SAB的一個隨機雙盲臨床試驗。試驗中納入60個確立B型肝炎病毒感染並且經病理組織切片確診肝硬化患者，隨機分為兩組給藥六個月，並以雙盲方法進行。一組給予SAB膠囊(30mg/tablet)以及不具有IFN-gamma活性的注射液，另一組則給予安慰劑膠囊以及IFN-gamma 注射(1MU/injection)。結果發現SAB組在肝切片組織上的肝硬化stage(Histopathological staging 見下圖)有36.67%的患者改善，而IFN-gamma組僅有30%患者改善而在直接肝纖維化指標上SAB組相較於IFN-gamma組Hyaluronic acid (SAB: 80 % to 36.67 % ; IFN-gamma: 70% to 56.7%)以及type IV collagen的不正常比率治療前後有明顯的下降，而IFN-gamma組則沒有明顯差異。另外在超音波影像評估(Ultrasound image scoring 見右圖)上，SAB組有30%改善，而IFN-gamma組僅有13.79%改善。另外在肝功能指數上SAB組在ALT、AST、bilirubin上都有明顯的下降。所有給予SAB的患者在此臨床試驗並無出現任何不良副作用。中而研究中也指出，在給予肝發炎反應較輕微的肝硬化患者SAB治療，其抗肝纖維化效果會較發炎反應嚴重的患者為佳。^[36]

Table 1 Ultrasound image scoring for liver fibrosis

Items	1	2	3
Liver surface	Normal (smooth)	Irregular	Waved-shaped (or serrated)
Liver edge	Normal (sharp)	Blunt at tip	Blunt at the edge
Liver parenchyma	Normal (even)	Rough	Nodular(or patch-like)
Intra-hepatic vessels	Normal(clear)	Elusive	Unevenly narrow, wide, thick or thin

TABLE 1 – Histopathological grading of liver biopsies

	0	1	2	3	4
Fibrosis	Normal lobular architecture	Portal fibrotic expansion	Bridging fibrosis between portal tracts	Bridging fibrosis between portal tracts and central venules	Cirrhosis or prevailing of nodular area over remaining lobules
Portal or septal activity	Rare lymphocytes	Mild lymphocytic infiltrate	Moderate lymphocytic infiltrate	Marked lymphocytic infiltrate	Very marked lymphocytic infiltrate
Periportal or periseptal activity	No interface activity	Spill-over	Mild interface hepatitis ^(a)	Moderate interface hepatitis ^(b)	Severe interface hepatitis ^(c)
Lobular activity	Normal hepatocytes	Ballooning degeneration or acidophilic bodies, scattered foci of hepatocellular necrosis	Several foci of hepatocellular necrosis	Several foci of hepatocellular necrosis and limited area of confluent necrosis	Several foci of hepatocellular necrosis and widespread or multiple confluent necrosis

[a] Small area of necrosis on few portal spaces
[b] Widespread necrosis on few portal spaces or small area of necrosis on many portal spaces
[c] Widespread necrosis on many portal spaces

2. 苦參[37] [38]

氧化苦參鹼(Oxymatrine, OM)是從中藥苦參、苦豆子、廣豆根中提取分離的化學成分，是苦參鹼的N-氧化物，分子式為C₁₅H₂₄N₂O₂，易溶於水。OM除了抗炎、平喘、降醇退黃、免疫調節和抗腫瘤等方面有著重要的應用價值外，近年的研究表明：其具有顯著的抗乙型肝炎、丙型肝炎和防止肝纖維化的作用。

A. OM的作用機轉：對大鼠肝星狀細胞(HSC)增殖有抑製作用($P < 0.05$)(濃度 $> 10\text{-}5\text{mol/L}$)；降低自由基生成，減輕脂質過氧化；抑制I型膠原的合成，並呈劑量倚賴性；抑制肝內膠原纖維增生和降低TGF-β的mRNA表達；抑制急性損傷肝(Kupffer cell,KC)對HSC增殖的促進作用和減少活化KC分泌的TGF-β；抑制IG₁₂的增殖，並選擇性地抑制其細胞外基質的合成；透過減少TIMP-1的表現，降低CCl₄所造成的肝纖維化。

B. OM的動物研究：對於半乳糖胺及二甲基亞硝胺誘導的肝纖維化具有預防作用；對於人類血清白蛋白免疫損傷造成的大鼠(Wistar)肝纖維化有預防和治療效果；減輕四氯化碳(CCl₄)誘導的大鼠肝纖維化；逆轉飲用10%酒精大鼠(Wistar)產生的肝纖維化。

C. OM的臨床研究：針對慢性乙型肝炎患者，OM能降低血清肝纖維化指標Hyaluronic acid (HA,透明質酸)、Type III pro-collagen (PC-III, III型前膠原)、Type IV pro-collagen (PC-IV, IV型前膠原)、Laminin (LN,層粘連蛋白)及肝功能指標ALT(谷丙轉氨酶)、TBL(血清總膽紅素)($P < 0.01$)；使用OM針劑(400mg 90d)，治療早、中期肝纖維化患者50例：6個月後發現LN、HA、III型膠原水平及膽汁酸含量下降；使用OM肌肉注射(600mg)，與應用複方丹參滴丸的病例作對照：發現HA、LN、PCIII、PCIV等下降明顯($P < 0.01$)；使用OM靜脈滴注(100ml,1次/d)治療經肝穿活組織病理檢查篩選的98例乙型肝炎肝纖維化患者，與54例對照組進行比較：6個月後發現：治療組的HBV的DNA陰轉率高於對照組，其HA、LN、PCIII均較對照組明顯降低；使用OM口服膠囊治療選擇經肝穿刺病理證實為肝纖維化患者60例：3個

月後發現肝纖維化患者IL-6、IL-8 顯著降低和IL-10 升高，說明其血清濃度可作為判斷肝纖維化患者預後的指標之一；OM 膠囊治療慢性病毒性肝炎(乙型或丙型肝炎)肝纖維化144 例的療效及安全性，多中心、隨機、雙盲、安慰劑平行對照的臨床研究：治療52 週後，OM 組能改善病理組織學SSS 記分系統、肝纖維化程度及肝臟炎症程度，肝纖維化病理組織學、療效學有效率為48.0%，顯著高於對照組4.17% ($P < 0.05$)，同時能顯著改善血清纖維化4 項指標($P < 0.05$)，HA 和PCIII 改善有顯著性差異($P < 0.05$)，治療後血清肝纖維化標誌物改善的總有效率為68.19%，顯著高於對照組的34.85% ($P < 0.05$)。兩組不良回應發生率相當。

3. 漢防己[39]

背景：當肝臟細胞損傷發炎會產生TNF- \square ，其活化HSC(\square -SMA-positive cells)，進而誘發NF \square B的生成。NF \square B會形成雙極分子進入細胞核與DNA結合，產生TGF- β 和ICAM-1，促進肝纖維化。

目的：討論Tetrandrine(漢防己甲素)(C38H42O8N2, 分子重622, Tet)在細胞株(HSC-T6)和大鼠(DMN treated)中，抗肝臟纖維化的功效和機轉。

方法：使用Dimethylnitrosamine(DMN)一週後，誘發大鼠肝纖維化，隨機分配為四組：Vehicle(0.7% carboxyl methyl cellulose, CMC), Tet (1 mg/kg), Tet (5 mg/kg), Silymarin (50mg/kg)，每組灌藥(BID)，三週後觀察。

結果：(1)Tet(0.5-5.0 μ mol/L)在細胞株(HSC-T6)發現：Tet降低了TNF- \square 、LPS、PMA、H₂O₂等誘發NF \square B的mRNA表現、ICAM-1的mRNA表現、以及TGF- β 所引發的 \square -SMA分泌和膠原蛋白堆積，並且其效度與濃度成正相關。

(2)動物實驗發現：(1)Tet (5 mg/kg)相較vehicle 減少fibrosis score (1.3 0.3) (Tab2)；(2)肝臟的膠原蛋白含量在Tet (5mg/kg) (12.9 1.3)，Tet (1mg/kg) (17.0 1.5)，以及Silymarin(15.8 1.5)等三組皆下降；(3)肝臟的 \square -SMA 和NF \square B 總含量在Tet 和Silymarin 皆下降(Fig.6)；(4)肝臟 \square -SMA，ICAM-1，TGF- β mRNA 的量在Tet 組皆下降(Fig.7)。

結論：Tetrandrine 在細胞株(HSC-T6)和肝硬化大鼠(DMN 誘導)皆表現抗纖維化效果。

Table 2 Fibrosis scores in experimental rats (mean \pm SEM)

Group	Control + vehicle	DMN + vehicle	DMN + Sil (50 mg/kg)	DMN + Tet (1 mg/kg)	DMN + Tet (5 mg/kg)
Fibrosis score	0 \pm 0	2.0 \pm 0.2**	1.6 \pm 0.2*	1.5 \pm 0.2*	1.3 \pm 0.3*†
Hepatocyte necrosis	0 \pm 0	1.6 \pm 0.3**	0.3 \pm 0.2†	0.5 \pm 0.2*†	0.3 \pm 0.2†
Hepatocyte degeneration	0 \pm 0	0.5 \pm 0.2*	0.4 \pm 0.2*	0.5 \pm 0.3	0.4 \pm 0.2

DMN, dimethylnitrosamine; Sil, silymarin; Tet, tetrandrine.

There were eight rats in each group.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group; † $P < 0.05$, ‡ $P < 0.01$ vs DMN group.

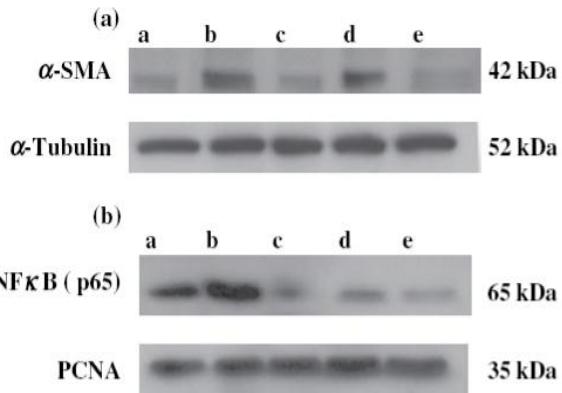


Figure 6 (a) Tetradrine (Tet) reduced the protein expression of α -smooth muscle actin (α -SMA) in the cytoplasmic extracts of liver tissues from rats. (b) Tetradrine and silymarin reduced the nuclear translocation of nuclear factor κ B (NF κ B; p65) in nuclear extract of liver tissues from rats. PCNA, proliferating cell nuclear antigen.

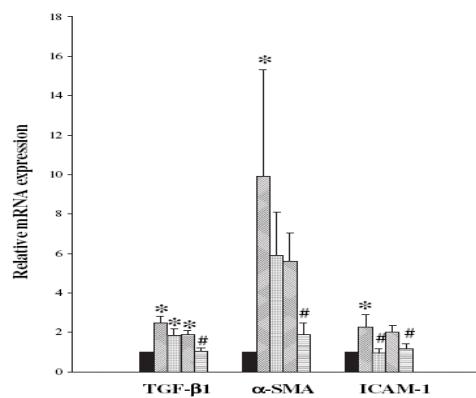


Figure 7 Quantitative real-time polymerase chain reaction analysis for the expressions of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), α -smooth muscle actin (α -SMA) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) transcripts in (■) control rats, DMN rats receiving (▨) vehicle, (▨) Tet 1 mg/kg, (▨) Tet 5 mg/kg, or (▨) silymarin 50 mg/kg. There were eight rats in each condition. * $P < 0.05$ vs the control group; # $P < 0.05$ vs the DMN group receiving vehicle.

4. 冬蟲夏草[40]

在張霞^(x)等人的動物實驗顯示，蟲草菌絲體可能降低四氯化碳引起的肝細胞損傷，抑制肝臟纖維化，此實驗檢測的項目為ALT、albumin 及hyaluronic acid。該研究的實驗動物為Wistar大鼠(體重 250 ± 50 g)，分三組後，正常組7 隻大鼠不注射四氯化碳；模型組38 隻與冬蟲夏草組22 隻大鼠均皮下注射40%四氯化碳(bean oil 調製)，首次注射劑量為5mL/kg，此後3mL/kg，每週兩次；蟲草菌絲體(Cordyceps sinensis)來自中國保定製藥廠統一購買，製成33%蟲草菌絲生理食鹽水懸浮液，於實驗開始10 日後，蟲草組每天給予蟲草懸浮液15mL/kg，模型組則給予生理食鹽水15mL/kg，各於三、六、九周處死實驗組或模型組大鼠各5~8隻，最後再抽血檢測ALT、albumin 及hyaluronic acid(HA)與正常組作比較，結果發現第三、六週時，模型組與實驗組得到的數據無明顯差異，但是第九週時，實驗組的ALT 和HA 顯著低於模型組($p<0.05$)，而albumin顯著高於模型組($p<0.05$)；因此作者在文末提及冬蟲夏草菌絲體可能會減緩肝細胞被破壞、抑制纖維化並促使肝細胞新生，但本文未討論其可能作用機轉。

Table 1. Change of serum levels of ALT, albumin and HA in rats (mean \pm SD)

Group	n	ALT (U/L)	Albumin (g/L)	HA (μ g/mL)
Normal	7	64 \pm 12	31 \pm 2	155 \pm 56
3rd model	5	79 \pm 18	26 \pm 1	261 \pm 107
6th model	5	395 \pm 6	28 \pm 3	180 \pm 100
9th model	6	224 \pm 180	24 \pm 1	294 \pm 104
3rd CS	5	81 \pm 41 ^a	26 \pm 1 ^a	226 \pm 14 ^a
6th CS	5	216 \pm 4 ^a	27 \pm 3 ^a	275 \pm 200 ^a
9th CS	8	98 \pm 34 ^b	27 \pm 1 ^b	202 \pm 80 ^b

Vs the same week's model group. a: $P > 0.05$; b: $P < 0.05$.

Table 2. Change of the levels of fasting serum insulin and the activity of hepatic insulinase in rats (mean \pm SD)

Group	n	Insulin (MIU/L)	EIDEA (U/mg)
Normal	7	24 \pm 2	0.57 \pm 0.09
3rd model	5	52 \pm 19 ^a	0.40 \pm 0.12 ^a
6th model	5	53 \pm 3 ^b	0.26 \pm 0.19 ^b
9th model	6	50 \pm 31 ^b	0.31 \pm 0.12 ^c
3rd CS	5	51 \pm 46 ^d	0.51 \pm 0.08 ^{ad}
6th CS	5	34 \pm 14 ^d	0.31 \pm 0.20 ^{bd}
9th CS	8	41 \pm 31 ^d	0.26 \pm 0.09 ^{cd}

Vs normal control group. a: $P > 0.05$; b: $P < 0.05$; c: $P < 0.01$. Vs the same week's model group. d: $P > 0.05$.

5. 川芎[41]

目的：過去川芎(*Ligusticum chuanxiong*, LC)多用在腦血管疾病，現今發現LC具有抗發炎和清除自由基的功能，故本篇文章欲探討LC的萃取液是能夠抑制Platelet-derived growth factor (PDGF)誘發hepatic stellate cells line (HSC-T6)的纖維化現象。

方法：透過觀察bromodeoxyuridine(BrdU) incorporation, cell cycle related proteins, apoptosis markers等來了解DNA的合成，以評估LC抑制HSC-T6的纖維化現象。

結果：LC萃取液(25–100 μg/mL)降低PDGF誘導HSC-T6纖維化和 α -smooth muscle actin表現(Fig6)。機轉如下：(1)增加sub-G0/G1比例；(2)抑制BrdU的incorporation (Fig1)；(3)活化caspase-3(Fig9)，上調cell cycle inhibitory proteins如p21,p27(Fig5)，下調cell cycle stimulatoryproteins如cyclins D1,D2(Fig4)來誘導細胞凋亡；(4)增加mitogen activated protein kinases如c-junN-terminal kinase(JNK)的磷酸化。該濃度範圍內，LC不會對肝細胞造成細胞毒性。進一步發現：LC7(C24H28O4)和LC8可能是LC裡抑制肝纖維的主要成分，而TMP(亦是LC中主要成分)雖然研究發現可以降低肝門靜脈壓力和具有保肝作用，但與降低PDGF誘發的肝纖維化較無關。

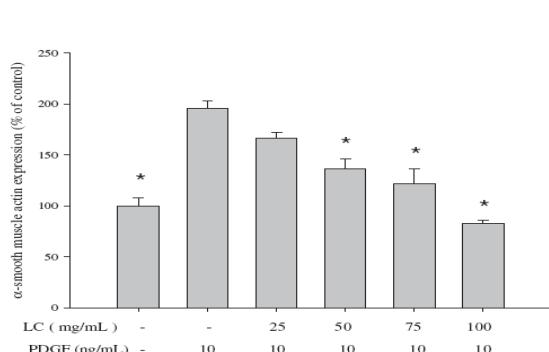


Figure 6 Effect of *Ligusticum chuanxiong* (LC) on the α -smooth muscle actin (SMA) expression in HSC-T6 cells. Cells were cultured on 24-well plates for 1 days in Waymouth's MB 752/1 (10% FBS) medium. The culture was treated with platelet-derived growth factor (PDGF)-BB (10 ng/mL) in the absence or presence of LC (25–100 μ g/mL) in FBS-free medium for another 48 h. Expression of α -SMA was determined by ELISA analysis method. Results were obtained from three independent experiments and expressed as mean \pm SEM. Values are expressed as a relative percentage of control. *P < 0.05 vs PDGF (10 ng/mL).

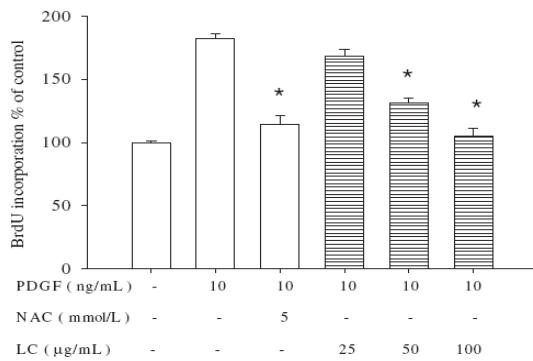


Figure 1 Inhibitory effects of an extract of *Ligusticum chuanxiong* (LC) on bromodeoxyuridine (BrdU) incorporation in HSC-T6 cells stimulated by platelet-derived growth factor (PDGF). Passaged hepatic stellate cells (in serum-free medium) were exposed to PDGF-BB (10 ng/mL) in the absence or presence of LC (25–100 μ g/mL) and incubated for 48 h to investigate cell proliferation. N-Acetylcysteine (NAC; 5 mmol/L) was used as a positive control. Data are mean \pm SEM from three independent experiments. *P < 0.05 vs PDGF (10 ng/mL).

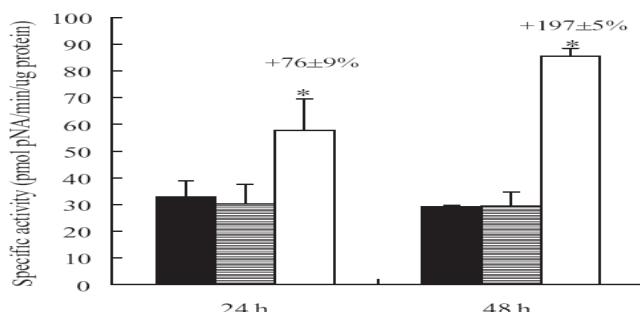


Figure 9 Fluoregenic determination of caspase-3 activity in HSC-T6 cells treated with (■) control, (□) platelet-derived growth factor (PDGF) or (▨) PDGF + *Ligusticum chuanxiong* (LC). Activity of caspase-3 was determined by the cleavage ability of Ac-DEVD-MCA in cell extracts from HSC-T6 cells treated with PDGF (10 ng/mL) or PDGF + LC (50 μ g/mL) for 48 h. Results are means \pm SEM from three independent experiments. *P < 0.05 vs PDGF (10 ng/mL).

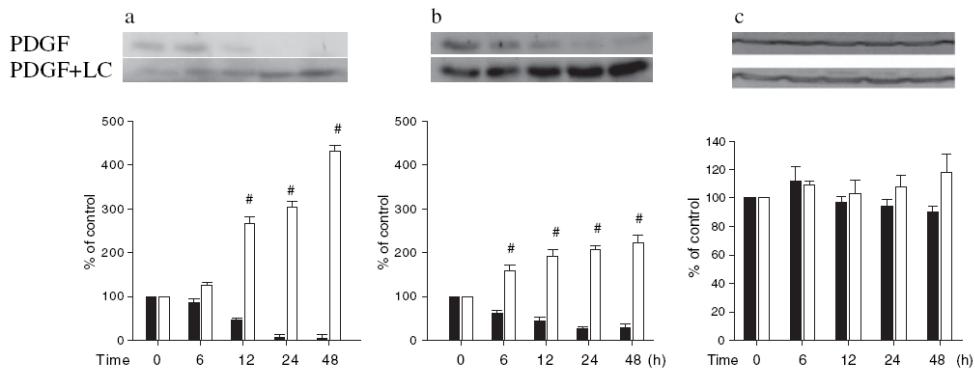


Figure 5 Expression of cell cycle regulatory proteins (a) p21 and (b) p27 in HSC-T6 cells treated with (■) platelet-derived growth factor (PDGF) or (□) PDGF + *Ligusticum chuanxiang* (LC). Whole cell protein extracts were prepared from HSC-T6 cells treated with PDGF (10 ng/mL) or PDGF + LC (50 µg/mL) for 48 h. Cell cycle related proteins were detected by immunoblotting. Each result represented three independent experiments. (c) β-Actin was used as an internal control for equal protein loading. *P < 0.05 vs PDGF (10 ng/mL).

6. 何首烏[42]

前言：肝細胞的再生作用不僅表現在肝臟損傷或術後的恢復，也體現對肝纖維化具有治療的效果，其中 Hepatocyte growth factor (HGF)佔了重要的角色。

目的：何首烏 Radix Polygoni Multiflori (POMU)在中醫理論中具有保肝的功效，本文章欲探討何首烏萃取液在體外和動物實驗中，是否具有抑制肝纖維化效果。

結果：(1)體外實驗選取Fluorescein-labeled Escherichia coli的細胞株，發現POMU促使Hepatic nonparenchymal cells表現HGF(Fig. 3)，進而導致primary liver cells的增生和增強Kupffer cells的吞噬作用(Fig. 4)，最後抑制stellate cells的增生而達到治療肝纖維化的效果。(2)動物實驗選用dimethylnitrosamine(DMN)誘發肝纖維化的老鼠，發現POMU(20, 100, 500mg/kg/day)可降低肝組織中hydroxyproline含量且增加肝組織中HGF messenger RNA含量(Fig. 6)，改善肝硬化老鼠的survival rate，以POMU在20mg/kg/day的濃度時效果最好(Fig. 5)。

結論：透過體外細胞研究和老鼠體內實驗，推測何首烏(POMU)是透過增強HGF的含量和提升Kupffer cells的吞噬效力，來減少hepatice stellate cells的生長，從而達到治療肝纖維化的功效。

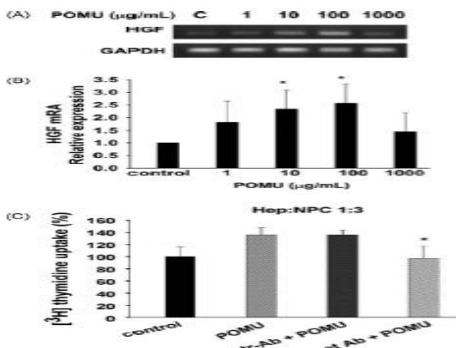


Fig. 3. POMU stimulated proliferation of Hepatocyte/NPC coculture via induction of HGF. (A) RT-PCR assay for the expression of HGF mRNA in Hepatocyte/NPC coculture treated with different concentrations of POMU. GAPDH was used as the internal control for the amount of RNA used for the HGF RT-PCR assay. (B) The densitometric analysis was performed with Molecular Dynamics Densitometer, relative mRNA analysis was done by mRNA level of HGF normalized to that of GAPDH mRNA. Data from three independent experiments are shown to significantly differ ($*P<0.05$) from control group. (C) Anti-Met antibody abolished the effect of POMU stimulated proliferation of Hepatocyte/NPC coculture. ^3H -thymidine incorporation was measured for the proliferation of these cocultured primary liver cells. $*P<0.05$ compared to the control antibody (ctrl-Ab)-treated group.

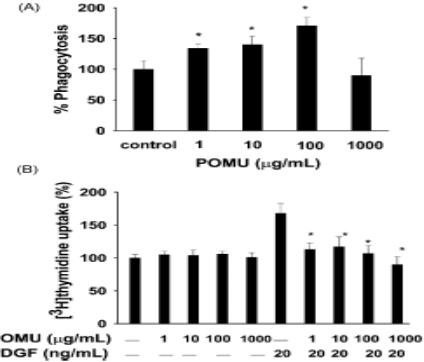


Fig. 4. POMU stimulates the phagocytic activity in Kupffer cells and inhibits the PDGF-mediated proliferation of HSC. (A) Liver Kupffer cells were incubated with various concentrations of POMU for 2 h and phagocytosis was determined by fluorescence-labeled *Escherichia coli* particles uptake. $n = 6$, $*P < 0.01$ compared to control group. (B) The PDGF-BB-mediated proliferation of HSC was markedly reduced by POMU. HSC proliferation was measured by the incorporation of [^3H]thymidine for 6 h. POMU alone did not increase the incorporation of [^3H]thymidine of HSC, but inhibited the PDGF-induced proliferation of HSC significantly. $n = 6$, $*P < 0.01$.

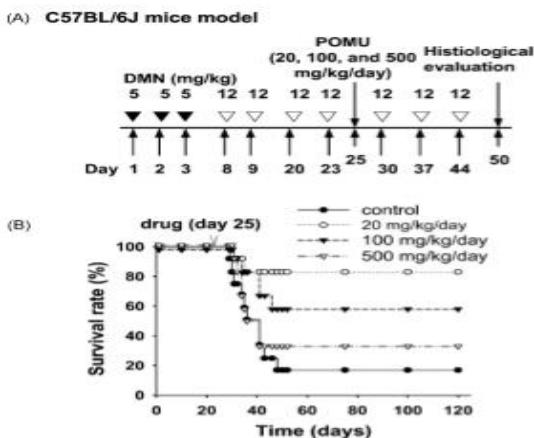


Fig. 5. POMU improved the survival rate in DMN-induced cirrhosis in C57BL/6J mice model. (A) The schedule for DMN-induced liver cirrhosis animal model and for the accompanying POMU treatment. The amount of POMU used for each test group was 20 or 100 or 500 mg/kg/day, separately. (B) POMU treatment improved the survival rate of DMN-induced cirrhosis in mice. Twenty milligram per kilogram POMU group compared to control ($P < 0.001$). 100 mg/kg POMU group compared to control ($P < 0.05$). 100 mg/kg POMU group compared to 20 mg/kg group ($P < 0.05$). $n = 12$ for each group.

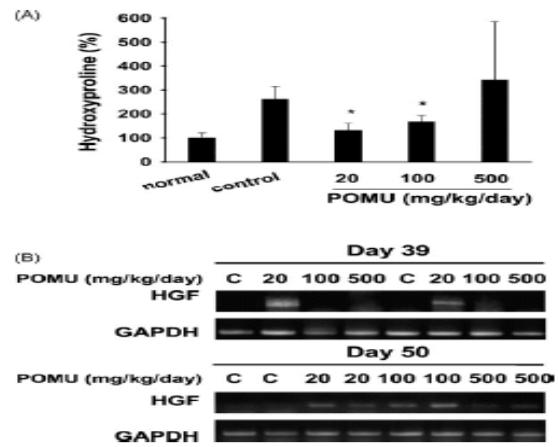


Fig. 6. Changes in hepatic hydroxyproline content and HGF mRNA level in DMN-induced cirrhosis mice treated with or without POMU. (A) Hepatic hydroxyproline content. All samples were derived from day 39 as outlined in Fig. 5A. The hydroxyproline content of normal liver is considered as 100%. $n = 5$ for each group; $*P < 0.01$ comparing to DMN alone group. (B) HGF mRNA expression. The level of HGF mRNA was analyzed by RT-PCR analysis in cirrhosis mice treated with or without POMU 20 or 100 or 500 mg/kg/day, separately.

7. 薑黃[43]

前言：先前的研究已經證實薑黃素(Curcumin)，一種由薑黃萃取出來的多酚類抗氧化物，在體外細胞中能上調peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ 基因的活性，進而抑制hepatostellate cells (HSC)的活化，達到治療肝硬化的效果。本次的實驗希望評估薑黃素對大鼠的肝纖維化，carbon tetrachloride(CCl₄)造模，治療效果以及背後機轉。

假設：薑黃素(Curcumin)治療CCl₄所誘發的肝纖維化是透過降低oxidative stress，減少發炎反應，以及抑制hepatostellate cells (HSC)的活性。

結果：薑黃素的保肝作用表現在於能夠降低血清AST, ALT, ALP的濃度(Tab.2)，以及它能減少肝組織Hydroxyproline的含量(專一性存在於膠原蛋白中的一種氨基酸，能作為評估纖維化嚴重度的指標)(Tab.1)和改善肝組織的結構型態(Fig.1)。此外，薑黃素降低oxidative stress的現象，可以透過觀察薑

黃素能夠增加肝臟的glutathione(GSH)和減少肝臟的lipid hydroperoxide得以證實(Fig.8)。再者，薑黃素減少肝臟發炎反應的證據，可以透過觀察薑黃素能夠減少IFN- γ ,TNF- α ,IL-6得以證實(Fig.2)。最後，薑黃素抑制hepatice stellate cells (HSC)的活性，可以透過觀察薑黃素能上調(PPAR)- γ 的基因活性，減少PDGF, TGF- β , type I collagen含量，得以證實(Fig.3-7)。

結論：本實驗證了實薑黃素(Curcumin)治療CCl₄所誘發大鼠的肝纖維化是透過：
(1)降低oxidativestress，(2)減少hepatic inflammation，(3)抑制HSC活性。

TABLE 1

Determination of the content of hepatic hydroxyproline in the rat model
Values are expressed as mean \pm S.D. ($n = 6$).

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
Hydroxyproline ($\mu\text{mol/g}$)	3.51 \pm 0.80	3.11 \pm 0.41	5.91 \pm 1.21*	4.12 \pm 0.64†	3.98 \pm 0.93†

* $p > 0.05$ vs. vehicle group 1.

† $p > 0.05$ vs. rat group 3.

TABLE 2

Quantitation of ALP, ALT, and AST in the sera from rats in the model with CCl₄-caused hepatic injury

Blood was collected from rats in each group in the rat model through heart puncture when sacrificed. After coagulation, the activities of serum AST, ALT, and ALP were analyzed. Values are expressed as mean \pm S.D. ($n = 6$).

Group	ALP			ALT			AST		
	U/l			U/l			U/l		
1. Vehicle control	108.33 \pm 37.59			45 \pm 7.54			137.67 \pm 50.9		
2. Curcumin control	82.83 \pm 41.85			35.67 \pm 11.04			96.5 \pm 30.41		
3. CCl ₄ control	370.17 \pm 11.71*			802.17 \pm 13.21*			1771.13 \pm 96.08*		
4. Curcumin 200 mg/kg	263.5 \pm 15.11†			511.83 \pm 18.63†			1046 \pm 20.53†		
5. Curcumin 400 mg/kg	249.33 \pm 14.85†			482.17 \pm 48.42†			1097.83 \pm 94.62†		

* $p < 0.05$ vs. the level in group 1 or 2.

† $p < 0.05$ vs. the level in group 3.

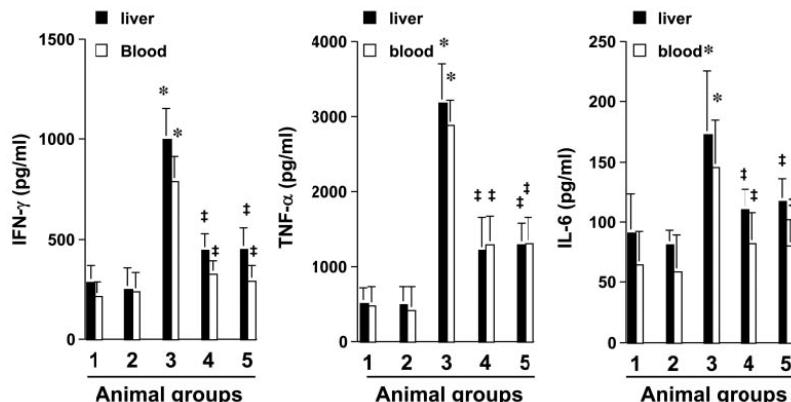


Fig. 2. Curcumin suppresses inflammation in the CCl₄ rat model. Rats were grouped: group 1, vehicle control (no CCl₄, no curcumin); group 2, curcumin control (no CCl₄); group 3, CCl₄ control (with CCl₄, no curcumin); group 4, curcumin-treated group (200 mg/kg + CCl₄); and group 5, curcumin-treated group (400 mg/kg + CCl₄). A piece of liver tissue or blood was collected from each rat in the rat model. Levels of IFN- γ (A), TNF- α (B), and IL-6 (C) in the liver and in serum were determined by ELISA as described under Materials and Methods. Values are expressed as mean \pm S.D. ($n = 6$ /group). *, $p < 0.05$ versus the level in group 1 or 2 (first or second column on the left side); †, $p < 0.05$ versus the level in group 3 (third column).

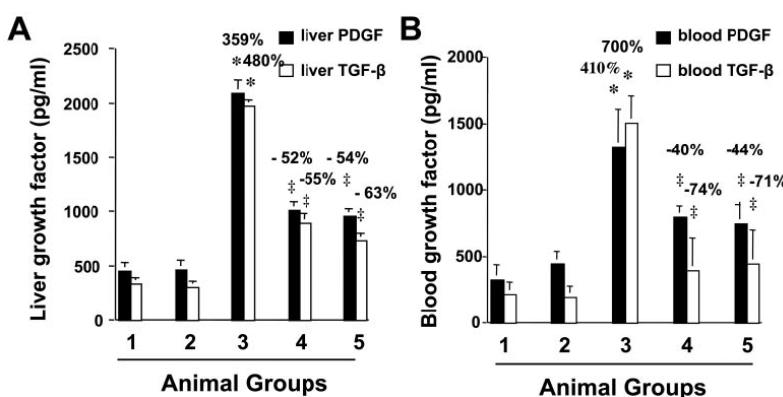


Fig. 3. Curcumin reduces the levels of PDGF and TGF- β in the CCl₄ rat model. Rats were grouped: group 1, vehicle control (no CCl₄, no curcumin); group 2, curcumin control (no CCl₄); group 3, CCl₄ control (with CCl₄, no curcumin); group 4, curcumin-treated group (200 mg/kg + CCl₄); and group 5, curcumin-treated group (400 mg/kg + CCl₄). Levels of PDGF-BB and TGF- β in the liver (A) or in serum (B) were determined by ELISA as described under Materials and Methods. Values are expressed as mean \pm S.D. ($n = 6$ /group). *, $p < 0.05$ versus the level in group 1 or 2 (first or second column on the left side); †, $p < 0.05$ versus the level in group 3 (third column).

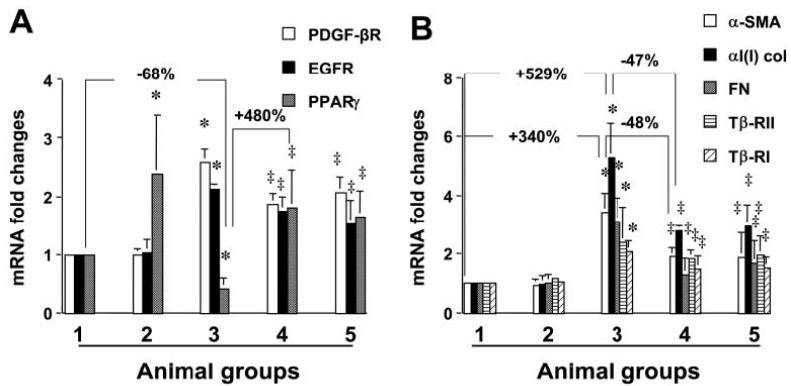


Fig. 4. Curcumin modulates the expression of genes related to HSC growth and fibrogenesis. Total RNA was prepared from liver tissues from each group of rats: group 1, vehicle control (no CCl₄, no curcumin); group 2, curcumin control (no CCl₄); group 3, CCl₄ control (with CCl₄, no curcumin); group 4, curcumin-treated group (200 mg/kg + CCl₄); and group 5, curcumin-treated group (400 mg/kg + CCl₄). The steady-state levels of mRNA in the liver were analyzed by real-time PCR assays. A, mRNA levels of genes relevant to cell growth, including PDGF- β R, EGFR, and PPAR γ . B, mRNA levels of genes relevant to fibrogenesis, including α -SMA, α (I) collagen, fibronectin (FN), T β -RII, and T β -RI. Values are presented as means \pm S.D. ($n = 6$). GAPDH was used as an invariant internal control for calculating mRNA -fold changes. *, $p < 0.05$ versus the level in group 1 or 2 (first or second columns on the left side). ‡, $p < 0.05$ versus the level in group 3 (third columns).

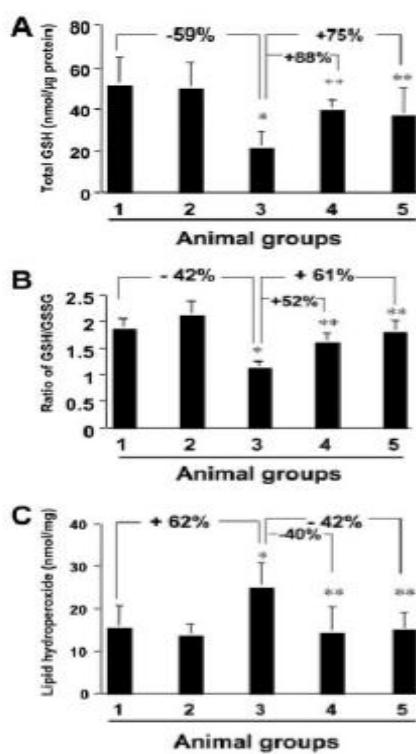


Fig. 8. Curcumin increases the levels of hepatic GSH and reduces the production of hepatic lipid hydroperoxide in the CCl₄ rat model. A piece of the liver tissue was collected from each rat in all of the groups: group 1, vehicle control (no CCl₄, no curcumin); group 2, curcumin control (no CCl₄); group 3, CCl₄ control (with CCl₄, no curcumin); group 4, curcumin-treated group (200 mg/kg + CCl₄); and group 5, curcumin-treated group (400 mg/kg + CCl₄). Levels of hepatic GSH (A), the ratio of GSH/GSSG (B), and lipid hydroperoxide (C) were determined as described under Materials and Methods. Values are expressed as mean \pm S.D. ($n = 6$). *, $p < 0.05$ versus the level in group 1 (first column on the left side); **, $p < 0.05$ versus the level in group 3 (third column).

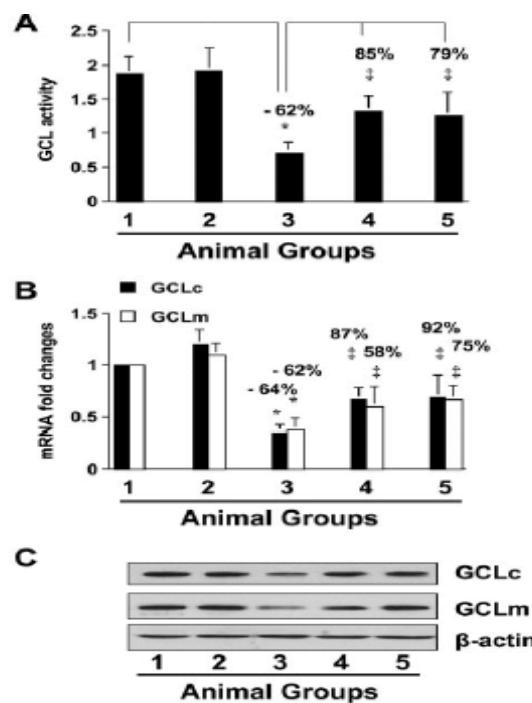


Fig. 9. Curcumin eliminates the inhibitory effect of CCl₄ on the GCL activity by inducing gene expression of GCL in the rat model. A piece of the liver tissue was collected from each rat in all of the groups: group 1, vehicle control (no CCl₄, no curcumin); group 2, curcumin control (no CCl₄); group 3, CCl₄ control (with CCl₄, no curcumin); group 4, curcumin-treated group (200 mg/kg + CCl₄); and group 5, curcumin-treated group (400 mg/kg + CCl₄). A, determination of hepatic GCL activity. Values are presented as means \pm S.D. ($n = 6$). *, $p < 0.05$ versus the activity in group 1. ‡, $p < 0.05$ versus the activity in group 3. B, real-time PCR analyses of the mRNA levels of GCLc and GCLm. Values are presented as means \pm S.D. ($n = 6$). GAPDH was used as an invariant internal control for calculating mRNA -fold changes. *, $p < 0.05$ versus the level in group 1; ‡, $p < 0.05$ versus the level in group 3. C, Western blotting analyses of the protein abundance of GCLc and GCLm. β -Actin was used as an invariant control for equal loading. Representative bands of three independent experiments are shown.

8. 洛神花[44]

目的：探討洛神花萃取液(Hibiscus sabdariffa extracts)(HSE)對CCl₄造成大鼠肝臟纖維化的影響。

方法：將CCl₄注射到大鼠的腹腔中，七週後，經口腔灌食HSE(1–5%)，共九週的時間。結果：HSE可以降低肝臟的steatosis和fibrosis(Tab.1)，減緩血清中

AST和ALT上升(其數值仍高於正常值)(Fig.2,3),恢復glutathione的量(GSH level)(Tab.2),抑制lipid peroxidativeproducts(TBARS)(Tab.2),減少hepatic stellate cells(HSC)的□-SMA。

討論：這些保肝作用和HSE(效果與濃度呈現正相關)含有的抗氧化物質有關,例如protocatechuicacid (PCA)和anthocyanins等。

Table 1
HSE effect on histopathological evidence of CCl₄-induced liver fibrosis in rats

Group ^a	Severity score of fatty metamorphosis (incidence) ^b				Average ^c	Severity score of hepatic fibrosis (incidence) ^b				Average ^c	
	n	0	1	2	3	0	1	2	3	4	
Control	10	10	0	0	0	0.0 ± 0.0	10	0	0	0	0.0 ± 0.0
CCl ₄ (8%)	10	0	0	1	9	2.9 ± 0.3 [#]	0	4	6	0	1.6 ± 0.5 [#]
CCl ₄ + silymarin	10	0	6	4	0	1.4 ± 0.5 ^{**}	10	0	0	0	0.0 ± 0.0 ^{**}
CCl ₄ + HSE 1%	10	0	0	6	4	2.4 ± 0.5 [*]	6	4	0	0	0.4 ± 0.5 ^{**}
CCl ₄ + HSE 2%	10	1	6	3	0	1.2 ± 0.6 ^{**}	10	0	0	0	0.0 ± 0.0 ^{**}
CCl ₄ + HSE 5%	10	2	7	1	0	0.9 ± 0.6 ^{**}	10	0	0	0	0.0 ± 0.0 ^{**}

^aP < 0.01 as compared with control group. [#]P < 0.05; ^{**}P < 0.01 as compared with CCl₄-treated group by the student's t-test.

^aHSE and CCl₄ were given as described in Section 2.

^bData represent the number of rats rated with a given level of fatty metamorphosis or hepatic fibrosis. See Section 2 for additional details.

^cThe individual severity rates in rats were expressed as mean ± SD.

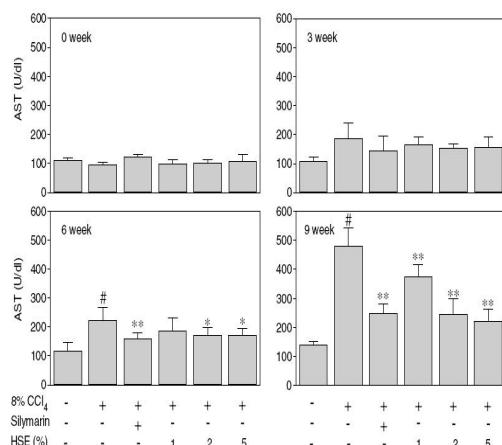


Fig. 2. HSE effect on serum AST after CCl₄ treatment in rats. HSE and CCl₄ were given as described in Section 2. The data were expressed as mean ± SD, n = 10. [#]P < 0.01 as compared with the control group. ^{*}P < 0.05; ^{**}P < 0.01, as compared with 8% CCl₄-treated group.

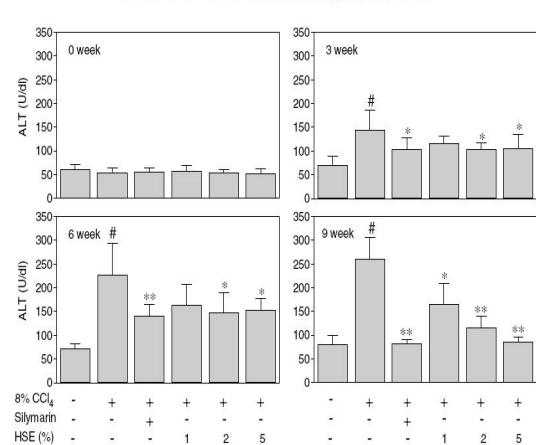


Fig. 3. HSE effect on serum ALT after CCl₄ treatment in rats. HSE and CCl₄ were given as described in Section 2. The data were expressed as mean ± SD, n = 10. [#]P < 0.01 as compared with the control group. ^{*}P < 0.05; ^{**}P < 0.01, as compared with 8% CCl₄-treated group.

Table 2
HSE effect on the liver GSH levels and lipid peroxidation after CCl₄ treated in rat

Group ^a	GSH (nmol/mg protein)	TBARS formation (nmol/mg protein)
Control	5.7 ± 0.16	0.25 ± 0.06
CCl ₄ (8%)	3.7 ± 0.05 [#]	0.68 ± 0.13 [#]
CCl ₄ + silymarin	5.4 ± 0.07 [*]	0.51 ± 0.09 [*]
CCl ₄ + HSE 1%	3.7 ± 0.07	0.50 ± 0.11 [*]
CCl ₄ + HSE 2%	5.0 ± 0.19 [*]	0.40 ± 0.11 ^{**}
CCl ₄ + HSE 5%	5.3 ± 0.08 [*]	0.34 ± 0.07 ^{**}

^aP < 0.01 as compared with control group. ^{*}P < 0.05; ^{**}P < 0.01 as compared with CCl₄-treated group.

^aHSE and CCl₄ were given as described in Section 2. The liver GSH value and TBARS formation were expressed as mean ± SD, n = 10.

中成藥治療肝硬化的現代研究

1. 扶正化瘀膠囊[45]

目的：研究扶正化瘀膠囊治療慢性B型肝炎肝纖維化的臨床療效及其安全性。

方法：多中心、隨機、雙盲、平行對照的方法，入選年齡18~65 歲的慢性B型肝炎肝纖維化患者。試驗藥(扶正化瘀膠囊；冬蟲夏草菌絲、桃仁、丹參、七葉膽等) 和對照藥(和絡舒肝膠囊；白朮、白芍、當歸、香附、木瓜、三棱、莪朮、鱉甲、蜣螂等)，均為每次5粒，tid；療程24 周。療程結束後進行12週的隨訪。

觀測指標：(1)於治療第0、24 周觀察肝組織病理學、HBV 標誌物，第0、12、24 周檢測肝纖維化血清指標(HA、LN、P2 III2P、IV2C)、B超肝脾檢查，第0、6、12、18、24 周觀察肝功能(隨訪期評價肝功能、血清肝纖維化指標)。(2)安全性指標：治療前、後檢測血、尿常規，腎功能，心電圖。

結果：(1)受試者入組情況及人口學資料：試驗組110例，對照組106例，兩組病例人口學特徵、生命體徵、病程、藥物過敏史、既往治療史、肝功能、纖維化血清學指標、肝組織病理學(試驗組99例，對照組96例)、HBV標誌物、腎功能等各項指標比較，無顯著差異。(2)肝組織病理學：治療前後作活檢肝組織學觀察93例，試驗組50例和對照組43例治療前纖維化分期(S)均值分別為2.33和2.11。試驗組治療後S均值為1.80，較治療前顯著下降。對照組治療後S均值為2.14，與治療前比較無顯著改善。試驗組活檢肝組織纖維化分期判斷的逆轉率(降低1期以上)為52%，對照組23.3%，兩組間差異顯著($P < 0.01$)。試驗組有較好地改善肝組織炎症活動度的作用，無論是炎症活動度均值，還是炎症積分，試驗組治療前後均顯著下降，且優於對照組($P < 0.05$)。(3)纖維化血清學指標變化：試驗組治療12周、24周時HA、LN、P2 III2P、IV2C 含量較治療前均顯著下降；治療第12、24周HA、P2 III2P、IV2C含量與治療前的差值均顯著大於對照組($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)；治療後4項指標中有2項較治療前基線值下降≥30%為顯效，試驗組為72.7%，對照組為27.4%($P < 0.01$)。(4)肝功能變化：兩組治療後血清Alb、ALT、AST、GGT、ALP均有顯著改善($P < 0.05$)；與對照組比較，試驗組GGT 改善顯著($P < 0.05$)；白蛋白含量較治療前升高顯著($P < 0.05$)；血清ALT 改善有效率試驗組為72.7%、對照組59.4%($P < 0.05$)。(5)治療前後血液、尿液常規，腎功能及心電圖等均未發現有臨床意義的變化。停藥12周後試驗組和對照組的血清學纖維化指標和ALT穩定率比較無顯著性差異($P > 0.05$)。

結論：扶正化瘀膠囊較好地減輕慢性乙型肝炎患者肝纖維化，療效優於對照藥和絡舒肝膠囊；無明顯不良反應。扶正化瘀膠囊是治療慢性乙型肝炎肝纖維化安全、有效的藥物。

補充

1. Inclusion criteria: 符合chronic hepatitis B with liver cirrhosis診斷標準，年齡18~65歲，自願填寫病人知情同意書。
2. Exclusion criteria: (1) TBIL $> 54\mu\text{mol/L}$ ，診斷為慢性乙型肝炎重型或有重型肝炎傾向者。(2)合併嚴重的心血管、腎、內分泌、血液系統、神經系統疾病及精神病患者。(3)酒精性、藥物性、感染性、遺傳性、免疫性、其他病

毒性肝臟疾病。(4)妊娠、哺乳期婦女。(5)肝炎後肝硬化失代償期患者。(6)3個月內使用過干擾素等抗病毒藥物及免疫調節劑治療者。

2・複方861[46]

複方861_(x)為一隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床實驗，選擇病人的條件如下：

1. Inclusion criteria : 16-70 歲，B 型肝炎病史半年以上，aminoterminal propeptide of type III procollage、透明質酸、type IV collagen、層黏連蛋白至少有兩項以上升高，肝穿刺證實有S2-S4期肝纖維化的患者。患者自願參加臨床研究，並簽署知情同意書。
2. Exclusion criteria : uncompensated chronic hepatitis，合併其他嚴重疾病者，孕婦或哺乳期婦女，實驗前六個月內使用或合併使用糖皮質激素、免疫調節劑、抗病毒藥物及抗肝纖維化藥物者。對6 家醫院的慢性B 型肝炎肝硬化患者篩選出136 例後，按照隨機編碼分別服用複方861膠囊(丹參等十味中藥)或安慰劑膠囊(未提及組成)共24 週(tid, 每次7 粒)，觀察治療前後患者症狀、體徵、肝功能、肝纖維化指標(IV 膠原(C IV)、層黏連蛋白(LN)、III 型前膠原N 端肽(PIII P)、透明質酸(HA)、基質金屬蛋白酶1、2、9 (MMP1、2、9))及金屬蛋白酶組織抑制因子(TIMP1、2)水平以及肝病理組織學的變化。最後僅有52 例治療組、50 例安慰劑組的患者完成治療前後肝穿刺，結果如下：
 - (1) 治療組患者治療前、後ALT 分別為68.2 68.6 U/L 和45.9 26.1 U/L, AST 分別為 60.4 ±62.6 U/L 和46.7 39.0 U/L；安慰組患者治療前、後血清ALT 分別為65.3 48.3 U/L 和85.4 ±115.5 U/L, AST 分別為 60.4 44.6 U/L 和 77.6 39.6 U/L，兩組比較差異均有顯著性，t=2.315和t=2.168，p<0.05。
 - (2) 治療組血清HA、P III P、C IV、LN 濃度均較治療前有所下降，但與安慰組相比，差異無顯著性。
 - (3) 治療組治療前、後血清TIMP1 分別為172.0 79.6 ng/mL 和133.5 66.8 ng/mL；MMP9 分別為116.1 88.2 ng/mL 和80.4 79.0 ng/mL，較治療前均明顯下降，t=2.723 和t=2.433，p<0.05。(4) 複方861 治療前、後血清TIMP1/MMP1 比值分別為48.3 96.3 和19.9 28.0；較治療前下降，而對照組則較治療前增高，治療前後差值相比，兩組差異有顯著性，t=2.248，p<0.05。
 - (5) 治療組治療前、後肝組織炎症計分分別為14.0 6.0 和10.2 6.1，纖維化計分分別為11.9 ±6.5 和8.2 4.5，病理圖像分析膠原相對含量分別為18.9% 9.5%和14.9% 8.4%，t 值為3.354~2.202，p 值均<0.05；S2 期逆轉率為38.9%，S3 期為53.3%，總逆轉率52.0%。
 - (6) 複方861 治療組未見明顯不良反應。

最後的結論是：複方861 治療慢性乙型肝炎肝纖維化、早期肝硬化可以使用此藥逆轉，其機制則是多靶性的分作四個方向：1.減輕肝臟炎症2.抑制星狀細胞

的分化、增殖、從而抑制膠原的合成3.提高膠原酶的活性，促進膠原降解4.抑制TIMP1 的濃度。

3. 強肝膠囊[47]

目的：探討強肝膠囊(Qianggan Capsule,QGC)對慢性乙型肝炎之肝硬化的療效。

組成：Herba Artemisia(茵陳蒿)250g, Radix Paeoniae lactiflora Alba(白芍)125g, Radix Astragalusmembranaceus(黃耆)250g, Rhizoma Polygonatum(黃精)125g, Fructus Crataegus(山楂)100g, RadixGlycyrrhiza(甘草)100g, Radix Isatidis(板藍根) 125g, Radix Salviae Miltorrhiza(丹參)250g, RadixCodonopsis Pilosula(黨參)125g, Radix Rehmannia(地黃)125g, Massa Fermentata Medicinalis(神曲)100g, Radix Angelica Sinensis(當歸)125g, Radix Curcuma(鬱金)125g, Rhizoma AlismaOrientalis(澤瀉)125g, Rhizoma Dioscorea(山藥)125g, Radix Gentiana Macrophylla (秦艽)100g。

方法：63位診斷為慢性乙型肝炎之肝硬化的病人，隨機分配於治療組($n = 45$)和對照組($n = 18$)。兩組皆接受西醫常規治療，如Glucurone and vitamins B complex，治療組的病人額外使用強肝膠囊(1.2g QD)。觀察兩組病人血清ALT和肝硬化指標如hyaluronic acid (HA), collagen type IV (C2IV), laminin (LN)和肝切片組織型態。

結果：治療組的肝硬化指標(HA, C2 IV, LN)明顯改善($P < 0.05$)(Fig.1-2)，肝功能指數ALT亦明顯改善(治療組下降90.3%；對照組下降66.7%)($P < 0.05$)(Fig.3)，治療組的肝切片組織形態在liver inflammatory necrosis activity grade(改善57.8%) ($P < 0.05$)和liver fibrosis stage(改善75.6%)($P < 0.01$)，對照組的肝切片組織形態改善程度不顯($P > 0.05$)。

結論：強肝膠囊(QGC)可以明顯改善慢性乙型肝炎之肝硬化的肝切片組織形態，亦可以降低血清中肝功能指數(ALT)和肝硬化指標(HA, C2 IV, LN)，以上皆達到統計學的意義。

4. 漢丹肝樂[48]

漢丹肝樂的組成包含漢防己Stephania tetrandra、丹參Salvia miltorrhiza、白芍Radixpaeoniae、黃耆Astragalus membranaceus、銀杏Ginkgo biloba，但未提及劑量，這五種藥物都各自有相關抗肝纖維化的研究。檢測項目包含病理切片、利用immunohistochemistry 方法檢測type-I collagen 濃度，結果發現，CCl₄ 會造成肝臟中type I collagen 較空白控制組三倍以上的堆積，而使用漢丹肝樂可藉由裂解過度表現的type I collagen，有效降低50%($p < 0.05$)，因而有效逆轉肝纖維化；另外與對照組相比，實驗組動物尿液中的膠原蛋白代謝產物hydroxyproline 比對照組多30-50%。但是在此實驗中，高劑量與低劑量漢丹肝樂的實驗結果相似，

無顯著差異。大陸李氏^(x)等人進行中藥複方膠囊劑漢丹肝樂 (Han-Dan-Gan-Le) 對 CCl₄ 所致大鼠(adult Wistar rats)慢性肝纖維化的治療作用，發現漢丹肝樂可以有效逆轉肝纖維化，而其機轉是藉由刺激肝臟進行 collagenolysis。此實驗大鼠共36隻，分為四組，第一組六隻為空白控制組，未進行CCl₄注射，也不給予漢丹肝樂；第二組10隻為CCl₄ protocol組，僅誘發肝纖維，未給予漢丹肝樂；第三組10隻為低劑量組，誘發肝纖維化72小時後，開始給予低劑量漢丹肝樂(0.5 g/kg, daily)，共給藥八週；第四組10隻為高劑量組，誘發肝纖維化72小時後，開始給予高劑量漢丹肝樂(1.0 g/kg, daily)，共給藥八週。

5. 益肝濃縮煎劑[49]

姚氏^(x)等人於2002年，經由體外實驗發現益肝濃縮煎劑可明顯抑制肝臟星狀細胞增生，促使其進行apoptosis，推測此機轉或許可以抗肝纖維化。此實驗為體外細胞實驗，細胞為被活化的肝臟星狀細胞品系，低濃度的益肝濃縮煎劑(4.5g/L)無法明顯抑制星狀細胞增生，但是隨著濃度升高，抑制星狀細胞的表現越來越明顯，在濃度9g/L、18g/L、36g/L環境下，星狀細胞增生只有原先的51.35%、49.95%、54.05%(p<0.05)；在濃度72g/L、144g/L環境下，抑制星狀細胞增生更加明顯，其增生率僅有控制組的40.54%、21.62%。在相同濃度益肝濃縮煎劑的環境下，隨著暴露時間增長，益肝濃縮煎劑抑制星狀細胞增生的表現也越來越明顯，例如在18g/L環境中，72小時的抑制效果比24、48小時更明顯。另外，此實驗也計算星狀細胞的 apoptosis index—利用TUNEL 染色法，在高倍顯微鏡下計算凋亡細胞的比率，其取樣的背景為18g/L，給藥48 小時的時間點，結果證實細胞凋亡明顯高於控制組。

結語

- 以下單一藥物，或單一處方，或中醫成藥皆對肝臟纖維化具有抑制的效果：
- 1 · 細胞研究：小柴胡湯、茵陳蒿湯、丹參、苦參、漢防己、何首烏、薑黃、川芎、益肝濃縮煎劑等
 - 2 · 動物實驗：小柴胡湯、茵陳蒿湯、丹參、苦參、漢防己、何首烏、薑黃、冬蟲夏草、洛神花、漢丹肝樂等
 - 3 · 臨床試驗：丹參、苦參、扶正化瘀膠囊、複方861、強肝膠囊等

參考文獻

- [1] Henderson NC. Forbes SJ. "Hepatic fibrogenesis: from within and outwith." *Toxicology*. 254(3):130-5, 2008 Dec 30.
- [2] Eric Goldberg, MD et al "Overview of the complications, prognosis, and

management of cirrhosis” *UpToDate*

[3]宋瑞樓 “在台灣控制肝細胞癌及肝硬化盛行有關的研究與措施及其成效” 台灣醫學1997 年1 卷1 期

[4]行政院衛生署http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/SEARCH_RESULT.aspx

[5]楊啟賢. “我國勞工的主要死亡原因分析-惡性腫瘤(癌症)、意外傷害、肝病與肝硬化是勞工朋友的三大健康殺手”

勞工安全衛生簡訊 Volume 88, April, 2008

[6] Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis.

Mechanisms and treatment strategies. N Engl J Med 1993; 328: 1828–35.

[7] Popper H, Elias H, Petty DE. Vascular patterns of the cirrhotic liver. Am J Clin Pathol 1952; 22: 717–27.

[8] Arthur MJ. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. Gastroenterology 2002;

122: 1525–8.

[9] Issa R, Zhou X, Constandinou CM, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. Gastroenterology 2004; 126: 1795–808.

[10] C. D. ZOIS et al Systematic review: hepatic fibrosis – regression with therapy
Aliment Pharmacol Ther 28,
1175–1187

[11] Yamamoto K, Araki N, Ogawa K. Ultrastructural and ultracytochemical examination of the effects of preadministration of Xiao-Chai-Hu-Tang on hepatic disorders induced by D-galactosamine HCl. Acta Histochem. Cytochem. 1985; 18: 403-18. [Bibliographic Links](#) [Library Holdings](#) [\[Context Link\]](#)

[12] Amagaya S, Hayakawa M, Ogihara Y, Fujiwara K. Effects of Syo-saiko-to and Dai-saiko-to on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in rats. J. Med. Pharm. Soc. Wakan-Yaku 1988; 5: 129-36. [\[Context Link\]](#)

[13] Amagaya S, Hayakawa M, Ogihara Y, Fujiwara K. Effects of Syo-saiko-to and Dai-saiko-to on experimental hepatic fibrosis in rats. J. Med. Pharm. Soc. Wakan-Yaku 1988; 5: 137-45. [\[Context Link\]](#)

[14] Sakaguchi S, Tsutsumi E, Yokota K. Preventive effects of a traditional Chinese medicne (sho-saiko-to) against oxygen toxicity and membrane damage during endotoxemia. Biol. Pharm. Bull. 1933; 16: 782-6.

- [15] Shimizu I, Ma Y-R, Mizobuchi Y et al. Effects of Sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats. *Hepatology* 1999; 29: 149-60. [Bibliographic Links Library Holdings \[Context Link\]](#)
- [16] Kayano K, Sakaida I, Uchida K, Okita K. Inhibitory effects of the herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) on cell proliferation and procollagen gene expressions in cultured rat hepatic stellate cells. *J. Hepatol.* 1998; 29: 642-9. [\[Context Link\]](#)
- [17] I. Sakaida et al. Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) increases expression matrix metalloproteinases (MMPs) with reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in rat stellate cell *Life Sciences* 74 (2004) 2251–2263
- [18] Rockey DC, Maher JJ, Jarnagin WR, Gabbiani G, Friedman SL. Inhibition of rat hepatic lipocyte activation in culture by interferon-[gamma]. *Hepatology* 1992; 16: 776-84. [\[Context Link\]](#)
- [19] Czaja MJ, Weiner RF, Takahishi S et al. [gamma]-Interferon treatment inhibits collagen deposition in murine Schistosomiasis. *Hepatology* 1989; 10: 795-800. [Bibliographic Links Library Holdings \[Context Link\]](#)
- 25
- [20] Rockey DC, Chung JJ. Interferon [gamma] inhibits lipocyte activation and extracellular matrix mRNA expression during experimental liver injury: Implications for treatment of hepatic fibrosis. *J. Invest. Med.* 1994; 42: 660-70. [Bibliographic Links Library Holdings \[Context Link\]](#)
- [21] Baroni GS, D'Ambrosio L, Curto P et al. Interferon [gamma] decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis. *Hepatology* 1996; 23: 1189-99. [Bibliographic Links Library Holdings \[Context Link\]](#)
- [22] Sakaida I, Uchida K, Matsumura Y, Okita K. Interferon gamma treatment prevents procollagen gene expression without affecting TGF-[beta]1 expression in pig seruminduced rat liver fibrosis in vivo. *J. Hepatol.* 1998; 28: 471-9. [\[Context Link\]](#)
- [23] Traditional Chinese herbal medicines for treatment of liver fibrosis and cancer:

- from laboratory discovery to clinical evaluation, John M. Luk, Liver International ISSN 1478-3223, REVIEW ARTICLE
- [24]Herb medicine Yin-Chen-Hao-Tang ameliorates hepatic fibrosis in bile duct ligation rats Tzung-Yan Lee, Journal of Ethnopharmacology 109 (2007) 318–324
- [25]Herb medicine Inchin-ko-to (TJ-135) regulates PDGF-BB-dependentsignaling pathways of hepatic stellate cells in primary culture and attenuates development of liver fibrosis induced by thioacetamide administration in rats, Yukihiro Imanishi, Journal of Hepatology 41 (2004) 242–250
- [26] Shigematsu T, Tajima S, Nishikawa T, Murad S, Pinnell SR, Nishioka I. Inhibition of collagen hydroxylation by lithospermic acid magnesium salt, a novel compound isolated from Salviae miltorrhizae Radix. Biochim Biophys Acta 1994; 1200: 79–83.
- [27] Liu P, Mizoguchi Y, Morisawa S. Effects of magnesium lithospermate B on D-galactosamine induced rat liver injury. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 1993; 13: 352–3.
- [28] Liu P, Kawada N, Mizoguchi Y, Morisawa S. Effects of magnesium lithospermate B on cyclooxygenase activity in rat liver, adherent cells and enzyme's product. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 1994; 19: 110–3.
- [29] Liu P, Liu CH, Wang HN, Hu YY, Liu C. Effect of salvianolic acid B on collagen production and mitogen-activated protein kinase activity in rat hepatic stellate cells. Acta Pharmacol Sin 2002; 23: 733–8.
- [30] Liu C, Liu P, Hu Y, Zhu D Effects of salvianolic acid-B on TGF-beta 1 stimulated hepatic stellate cell activation and its intracellular signaling. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2002 Sep 25;82(18):1267-72
- [31] Zhao JF, Liu CH, Hu YY, Xu LM, Liu P, Liu C. Effect of salvianolic acid B on Smad3 expression in hepatic stellate cells. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2004 Feb;3(1):102-5.
- [32] Lin YL, Wu CH, Luo MH, Huang YJ, Wang CN, Shiao MS, Huang YT. In vitro protective effects of salvianolic acid B on primary hepatocytes and hepatic stellate cells. J Ethnopharmacol. 2006 Apr 21;105(1-2):215-22. Epub 2005 Nov 28
- [33] Xue DY, Hong JH, Xu LM. Effects of salvianolic acid B on signal transduction induced by transforming growth

factor-beta1 and platelet-derived growth factor- BB in hepatic stellate cells of rats
Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.

2006 May;26(5):439-42.

[34] Wu YS, Yang CH, Jiang JF. Primary report of radix salviae miltorrhizae in treatment of late-stage schistosomal cirrhosis and splenomegaly. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1958; 542–5.

[35] Yu YX, Yang HQ, Zhu LZ, et al. Clinical trial of large-dose radix salviae miltorrhizae in treatment of liver fibrosis.

Shanghai Zhongyiyao Zazhi 1994; 8–10.

[36] Liu P, Hu YY, Liu C, et al. Clinical observation of salvianolic acid B in treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 679–85.

26

[37]Effects of oxymatrine on experimental hepatic fibrosis and its mechanism in vivo,Guang-Feng Shi, *World J Gastroenterol* 2005;11(2):268-271

[38] 氧化苦参碱抗肝纤维化的研究,洪閣,天津藥學2005年6月 第17卷第3期

[39]Antifibrotic effects of tetrrandrine on hepatic stellate cells and rats with liver fibrosis,Yi-Chao Hsu, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2007) 99–111

[40]Dynamical influence of Cordyceps sinensis on the activity of hepatic insulinase of experimental liver cirrhosis, Xia

Zhang, *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, Vol3, No1, Feb 15, 2004

[41]Inhibitory effects of Ligusticum chuanxiong on the proliferation of rat hepatic stellate cells, Yun-Lian Lin, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2006) 1257–1265

[42]Chinese herb Radix Polygoni Multiflori as a therapeutic drug for liver cirrhosis in mice, Ching-Hsin Huang, *Journal of Ethnopharmacology* 114 (2007) 199–206

[43]Curcumin Protects the Rat Liver from CCl₄-Caused Injury and Fibrogenesis by Attenuating Oxidative Stress and Suppressing Inflammation, Yumei Fu, *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Mol Pharmacol* 73:399–409, 2008

[44]The protective effects of Hibiscus sabdariffa extract on CCl₄-induced liver fibrosis in rats, Jer-Yuh Liu, *Food and Chemical Toxicology* 44 (2006) 336–343

[45]扶正化瘀膠囊干預慢性乙型肝炎肝纖維化作用的多中心臨床研究,劉平,中西

醫結合學報2003年7月第1卷第2期

[46]復方861治療慢性乙型肝炎肝纖維化與早期肝硬化的臨床研究,伊珊瑚,中華
肝臟病雜誌2004年8月第12卷第8期

[47]Clinical Pathologic Study on Effect of Qianggan Capsule in Treating Patients of
Chronic Hepatitis B with Liver
Cirrhosis, YAN G Liu-ming, CJ IM 2002;8(2) 85-89

[48]The collagenolytic effects of the traditional Chinese medicine preparation,
Han-Dan-Gan-Le, contribute to reversal of
chemical-induced liver fibrosis in rats, Chengxiu Li, Life Sciences 72 (2003)
1563–1571

[49]Effects of Yigan Decoction on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells,
Xi-Xian Yao, World J
Gastroenterol 2002; 8(3): 511-514