

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

Albendazole-banlangen 混合治療對廣東住血線蟲引起嗜伊
紅性腦膜炎之小白鼠細胞激素、訊息傳遞蛋白及血纖維蛋
白酶原活化因子之影響
研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 95-2320-B-040-030-
執行期間：95年08月01日至96年07月31日
執行單位：中山醫學大學醫學系寄生蟲學科

計畫主持人：李秀雄
共同主持人：賴世展
計畫參與人員：此計畫無參與人員：無

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

中華民國 96年10月19日

Albendazole-banlangen 混合治療對廣東住血線蟲引起嗜伊紅性腦膜炎之小白鼠
細胞激素、訊息傳遞蛋白及血纖維蛋白酶原活化因子之影響

Changes of cytokines, signal proteins and plasminogen activators on co-therapy with
albendazole-banlangen against eosinophilic meningitis of mice caused by
Angiostrongylus cantonensis

計劃編號：NSC 95-2320-B-040-030

執行期限：2005-01-01~2007-07-31

主持人：李秀雄

執行機構及單位名稱：中山醫學大學寄生蟲學科

中文摘要

蛋白分解酵素在廣東住血線蟲所
引起的腦膜炎致病機轉中扮演重要的
角色。雖然抗蠕蟲藥 albendazole 能殺
死感染腦部的廣東住血線蟲
(*Angiostrongylus cantonensis*)幼蟲，但
是被殺死的蟲體死時會引起腦部嚴重
的發炎反應。根據過去的研究報告顯
示非類固醇的抗發炎藥可能可以改善
腦膜炎的症狀。因此，本研究以中國
中草藥板蘭根(banlangen)混合

albendazole 治療 BALB/c 小鼠感染廣
東住血線蟲誘發之腦膜炎。結果顯示
albendazole 及板蘭根混合治療明顯減

少細胞激素 TNF- α 及 IL-1 β ，然而增
加訊息傳遞蛋白 NF- κ B，廣東住血線
蟲所誘發之腦膜炎，以板蘭根輔助
albendazole 治療策略可以提供治療寄
生蟲性腦膜炎的新方法。

關鍵詞：廣東住血線蟲、嗜伊紅性腦
膜炎、基質金屬蛋白酶-9、
albendazole、板蘭根

英文摘要

The proteolytic enzyme system may
play a role in the pathogenesis of
angiostrongyliasis meningitis. Although

the anthelmintic agent albendazole can kill the *Angiostrongylus cantonensis* larvae that infect the brain, their dead larvae are capable of evoking a severe, inflammatory response in the brain. Administration of non-steroid anti-inflammatory drugs have been reported to possibly relieve the symptoms of meningitis. Thus, this study uses the traditional Chinese medicine banlangen in combination with albendazole as co-therapy for eosinophilic meningitis in BALB/c mice. The results show that the albendazole-banlangen co-therapy significantly decreased ($P<0.05$) TNF- α 、IL-1 β , however, increased the NF- κ B. This therapeutic approach of albendazole-banlangen co-therapy may

be a new methods for treating parasitic meningitis.

Keywords: *Angiostrongylus cantonensis*; eosinophilic meningitis; MMP-9; albendazole; banlangen

前言

廣東住血線蟲(*Angiostrongylus cantonensis*)是一種寄生在大鼠心臟及肺動脈血管的線蟲，屬於人畜共通的寄生蟲(zoonotic parasites)。主要分佈於東南亞和南太平洋一帶，台灣整個島嶼幾乎都有此寄生蟲的存在，每年都有因飲食不當而感染廣東住血線蟲的病例報告出現(Yii, 1976; Tsai

et al., 2004)。人類的感染主要是由於吃蝸牛肉而意外感染(Alicata, 1965)，此寄生蟲發育中的幼蟲會侵入人類中樞神經系統(central nervous system, CNS)，造成血腦障壁(blood-brain barrier, BBB)破壞，神經細胞脫髓鞘(demyelination) (Hwang et al., 1993)，小腦浦金氏細胞(Purkinje cells)喪失、損傷及空泡化(Perez et al., 1989; Yoshimura, 1993)，嗜伊紅性腦膜炎(eosinophilic meningitis) (Hsu et al., 1990; Ismail and Arsura, 1993)或嗜伊紅性腦膜腦炎(eosinophilic meningoencephalitis) (Gardiner et al., 1990)等病理現象。廣東住血線蟲成蟲寄生在適當宿主(如大白鼠)的肺動脈；在非適當宿主中(如人類或小白鼠)，未成熟的成蟲(imature adult)侵入中樞神經系統

(central nerve system, CNS)中，約在感染後三週，腦脊髓液(cerebrospinal fluid, CSF)中的嗜伊紅性白血球會達到高峰，並伴隨嗜伊紅性腦膜炎的病徵(Sugaya and Yoshimura, 1988; Sasaki et al., 1993)。

血纖維蛋白酶原活化因子

(plasminogen activators, PAs)是絲胺酸(serine)家族的蛋白酶，可將血纖維蛋白酶原(plasminogen)活化成血纖維蛋白酶(plasmin)，此活化因子可分為 tissue-type plasminogen activator (tPA)和 urokinase-type plasminogen (uPA)兩種 (Vassalii *et al.*, 1991)。基質金屬蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一種含鋅的金屬酵素，能分解細胞外基質(extracellular matrix, ECM)，以酵素原型態(proenzyme)產生。MMPs的不

正常表現與許多中樞神經系統疾病有關，例如，多發性硬化症(multiple sclerosis) (Cossins et al., 1997)、阿滋海默症(Alzheimer's disease)、malignant glioma(Yong et al., 1998)、細菌性腦膜炎(Paul et al., 1998)、病毒性腦膜炎(Kolb et al., 1998)及黴菌性腦膜炎(Matsuura et al., 2000)。本實驗室先前的研究以廣東住血線蟲感染小白鼠，證實小白鼠腦脊髓液出現分子量 94 kDa 的基質金屬蛋白酶 9，此酵素在廣東住血線蟲感染之嗜伊紅性腦膜炎發生過程中扮演重要角色(Lai et al., 2004; Lee et al., 2004)。另外亦證實嗜伊紅性腦炎的發生與基質金屬蛋白酶 9 與其天然抑制劑 tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)失去平衡有關(Chen et al., 2005)。

Albendazole 具有廣泛、高效、低毒的特點，是目前使用最多的廣泛抗蠕蟲藥之一。它選擇性地使線蟲的體表和腸細胞中的微管消失，抑制蟲體對葡萄糖的攝取，減少 adenosine triphosphate (ATP)生成，阻礙蟲體生長發育，對多種線蟲的成蟲和幼蟲有殺蟲效果(Venkatesan, 1998)。由於 albendazole 口服後吸收迅速，肝及肺組織中均能達到相當高的濃度，因此，對腸道外寄生蟲病，如包生條蟲病(hydatid disease)、旋毛蟲病(trichinosis)、中華肝吸蟲病(clonorchiasis)及肺吸蟲病(paragonimiasis)也有好的療效 (Pene et al., 1982; Maisonneuve et al., 1985)。感染廣東住血線蟲之小白鼠以驅蟲藥 albendazole 治療能有效殺死幼蟲，但不能完全抑制因蟲體死亡

分解所引起之發炎反應(Lan et al., 2004)。

板藍根中文名稱板蘭根，中文拼音 Banlangen，拉丁名稱 *Isatidis Radix*，英文名稱 *Isatis Root*，別名北板藍根、藍根、板藍、大靛、山藍、大靛、山藍，土龍根，大蘭根或蘭龍根。板藍根是爵床科植物馬藍的根莖或十字花科(Cruciferae)植物菘藍(*Isatis indigotica* Fort.)、歐菘藍(*Isatis tinctoria* L.)的根，在中國的華中地區是主要產地，產量豐富，是常見的傳統中藥材。菘藍為二年生草本，喜溫暖氣候，多系家種。種子繁殖，以土層深厚、排水良好的砂質壤土或腐殖質壤土中栽培為佳。板藍根商品呈圓柱形，稍扭曲，長 10~20 cm。直徑 0.5~1 cm。表面淺灰黃色或淡棕黃色，粗糙，有縱皺紋及橫斑痕和支

根，根頭部稍膨大，有葉柄殘留。體實，質略軟，斷面皮部黃白色至棕色，木質部黃色。質量以平直、粗壯、堅實、粉性大者為佳。規格分兩個等級。板藍根為常用中藥，性寒，味苦。板藍根除煎劑外還有沖劑、口服液、注射液、含片等，其中口服液和沖劑最為常見。具清熱解毒、涼血利咽之功能，用於溫毒發斑、舌絳紫暗、痄腮、喉痹、爛喉丹痧、大頭瘟疫、丹毒、癰腫。在最近的研究報告中指出，板藍根中的 syringic acid 有抑制內毒素(endotoxin)的作用，降低老鼠及兔子因注射 LPS 所導致的死亡率(Liu et al., 2001; Liu et al., 2003)。在巨噬細胞(macrophage)，板藍根抗內毒素的方式為與 LPS 的接受器結合，抑制 LPS 所誘發的 TNF- α 及 IL-6 (Lin et

al., 2002)。在人體試驗中板藍根對慢性肝病也有相當的療效(Fu, 1991)。

本試驗將以 RT-PCR 技術檢測治療後細胞激素 TNF- α 及 IL-1 β 的蛋白濃度，因此，本研究擬以廣東住血線蟲感染 BALB/c 小白鼠誘發嗜伊紅性腦膜腦炎，以 albendazole 及板藍根混合治療後，觀察這些細胞激素、轉錄因數是否會受到抑制，進一步找出此蟲感染時導致嗜伊紅性腦膜腦炎之治療機轉，由此模式提供臨床治療之參考。

材料與方法

一. 廣東住血線蟲第三期幼蟲(AcL₃)

之收集:

大白鼠感染廣東住血線蟲後，糞便中會含廣東住血線蟲的第一期幼蟲(AcL₁)，收集糞便中的AcL₁感染水螺(*Biomphalaria glabrata*)，待AcL₁發

育至第三期幼蟲(AcL₃)時，將水螺外殼碾碎，取其組織，剁碎。用組織均質器絞碎，以 1 : 30 (組織 : 消化液) 比例加入人工胃蛋白酶消化液 (pepsin, Sigma, USA)，以磁性攪拌子於 37°C 之恆溫箱中，均勻攪拌消化 2 小時。以雙層紗布濾去雜質，加入生理食鹽水稀釋並靜置，每隔 30 分鐘倒去約一半的上清液，再加入生理食鹽水稀釋靜置，重複上述步驟至完全清澈為止。以滴管吸取下層之沈澱物，置於玻璃皿中，在解剖顯微鏡下，觀察並吸取AcL₃。每 50 隻AcL₃ 為一單位，置於玻璃培養皿中。

二、實驗動物

BALB/c 品系小白鼠(mice)，購自國科會動物中心，為五週齡雄性小白鼠。感染前至少飼養於 12 小時亮

及 12 小時暗的動物飼養中心一週。

三、動物感染

小白鼠在感染前 12 小時均給予禁水、禁食，每隻小白鼠以口胃管分別灌入 50 隻 AcL₃，於感染後 12 小時再恢復其供水、供食。

四、動物分組與治療

將 120 隻試驗的動物隨機分為未感染廣東住血線蟲且未治療之對照組、感染廣東住血線蟲未治療之對照組、albendazole 單獨治療、板藍根單獨治療及 albendazole-板藍根混合治療五組。治療組分別在感染後第 5 天、10 天及 15 天，以口胃管投與 albendazole、板藍根及 albendazole-板藍根混合治療。Albendazole 劑量為每公斤體重 10 毫克，板藍根劑量

為每公斤體重 50 毫克，連續投藥 7

天，在第 22 天將動物犧牲。而對照

組則灌食生理食鹽水，在犧牲實驗組

動物時也同時犧牲對照組動物做比較。

五、反轉錄聚合酶鏈反應 (RT-PCR)

RT-PCR 方法依照本實驗室的研究成果(Chen et al., 2004)。簡述如下，抽取小白鼠 CSF cell pellets 的 RNA，以光譜分析儀(Spectrophotometer, Model U-2000, Hitach, Japan)於 D_{260/280} 測濃度，將 RNA 儲存於 -70°C 備用。First strand cDNA 以市售組裝試劑 SuperScript Reverse Transcriptase System 合成，將得到的 cDNA 進行聚合酶鏈反應(PCR)儲存在 -20°C。PCR 反應的策略是 94°C (1 分 40 秒)；94°C (40 秒)，50°C (1 分)，72°C (2 分)，30 cycles；

72°C(10 分)引子的設計係參考過去已

發表的研究報告。

六、西方點墨法(Western blotting)

蛋白質的檢測方法依照本實驗室先前的研究成果(Chen et al., 2004)。簡述如下，將小白鼠腦部組織置於 cell lysis buffer 中進行均質，此均質液在 4°C，12,000 g 離心 10 分鐘，取上清液並進行定量。將萃取出之新鮮蛋白質，填入 SDS 電泳膠片，進行電泳。電泳結束後，將膠片上之蛋白點轉移至 nitrocellulose membrane。利用 primary antibody (JAK、STAT、NF-κB、iNOS)及 horse radish peroxidase (HRP)-conjugated secondary antibody 進行反應，以 ECL (enhanced chemiluminescence)檢測蛋白質。

結果

治療對 TNF-α 及 IL-1β RNA 的影響

本研究以廣東住血線蟲感染鼯

鼠，誘發寄生蟲性腦膜腦炎，藉由觀

察鼯鼠發炎細胞滲入蜘蛛膜下腔中的

發炎反應與細胞激素 TNF-α 及 IL-1β

的關係，結果顯示廣東住血線蟲造成

的嗜伊紅性白血球增多症細胞激素

TNF-α 及 IL-1β 表現會增加 (Fig. 1)。

治療對 NF-κB 蛋白的影響

細胞中調控增殖相關的訊息蛋白質

NF-κB 在廣東住血線蟲引起寄生蟲性

腦膜腦炎過程中發生改變，顯示廣東

住血線蟲造成的白血球增多症可經由

NF-κB 訊息分子所誘發。感染廣東住

血線蟲第 5 天開始治療的組別，用

banlangen 單獨治療或

albendazole-banlangen 混合治療後，
NF- κ B 明顯的增加($P<0.05$) (Fig. 2)。

討論

廣東住血線蟲是引起嗜伊紅性腦
膜炎與嗜伊紅性腦膜腦炎的主要原
因。在非適當宿主(例如鼯鼠或人類)
感染此線蟲都伴隨有神經系統的傷
害，此乃蟲體僅在腦部發育成第四或
第五期未成熟幼蟲，無法進一步發育
為成蟲，並在腦部造成機械式及細胞
毒性之傷害引起。根據近年來之研
究，感染廣東住血線蟲後發現鼯鼠腦
部組織有顯著的 NF- κ B 及 iNOS 大量
表現(Lee *et al.*, 2000)。NF- κ B 蛋白活
化表現調節中樞神經系統的發炎反應
(Grilli and Memo, 1997)，已知它媒介活
化免疫及發炎反應的標的基因，包含
cytokines、chemokines、MHC class I、
iNOS、COX-2、P53 及 IAP(Grilli *et al.*,

1993; Baldwin, 1996; Wu and Lozano,
1994; Uberti *et al.*, 1998)。其中本研
究過去的研究證實廣東住血線蟲感染
後訊息傳遞蛋白 NF- κ B 明顯增加(Lee
et al., 2000; Lan *et al.*, 2004)，因此本研
究將這些蛋白做為治療的指標。

訊息傳遞蛋白 JAK 及 STAT 必須
經由各種 ligands 的刺激活化，包括細
胞激素、荷爾蒙、生長因子及神經傳
遞物質(neurotransmitters)等，與接受器
結合，接著結合接受器的 STAT 被 JAK
磷酸化，隨後從接受器解離，二元體
轉位進入細胞核調控基因的表現。然
而目前並不甚瞭解廣東住血線蟲感染
導致腦部損傷，與 JAK 磷酸化及
MEKK1 或下游癌化訊息(downstream
mitogenic signalling)之間的關係。本
研究結果顯示感染第 5 天開始治療，
顯示 albendazole 與 banlangen 混合治療

的齧鼠腦組織病癥明顯改善、白血球數目及訊息傳遞蛋白 NF- κ B 明顯減少。因此本研究推測 banlangen 治療作用在 NF- κ B 路徑，因此改善腦部的發炎反應。

寄生蟲生活史中有不同的階段(期)，在生活史的特定階段表現特定的抗原，產生特異性反應，所以在寄生蟲感染中，免疫反應在不同的寄生蟲及不同的感染期是不同的，加上寄生蟲抗原成分多並經常發生抗原變異，由此可知，寄生蟲感染誘發宿主產生免疫反應的機制相當複雜。細胞激素可做為免疫反應的介質，既參與抗體媒介的免疫也參與細胞媒介的免疫，在免疫反應過程中有關鍵作用。本研究結果顯示廣東住血線蟲感染的齧鼠 CSF 中白血球顯增加，以 albendazole 單獨治療和 albendazole-banlangen 混

合治療的齧鼠 TNF- α 及 IL-1 β 明顯減少。造成齧鼠 CSF 中白血球明顯減少的可能原因是廣東住血線蟲被驅蟲葯殺死後不再刺激宿主產生免疫反應，因此細胞性免疫降低所致。

以 albendazole-banlangen 治療對訊息傳遞蛋白 NF- κ B 明顯的影響，對於廣東住血線蟲所引起的寄生蟲性腦膜炎確實有療效。治療早期療效較佳，在同樣的治療劑量及感染時間，較早的治療顯示較佳的結果，這種使用 albendazole-banlangen 混合治療的有效方法可提供治療寄生蟲性腦膜炎的新方法。

參考文獻

Alicata, J. E. 1965. Biology and distribution of the rat lungworm, *Angiostrongylus cantonensis*, and its

- relationship to eosinophilic meningoencephalitis and other neurological disorders of man and animals. *Advances in parasitology* 3, 223-248.
- Baldwin, A. S., Jr. 1996. The NF- κ B and I κ B proteins: New discoveries and insights. *Annual Review of Immunology* 14, 649-681.
- Chen, K. M., Lee, H. H., Lu, K. H., Tseng, Y. K., Hsu, L. S., Chou, H. L., and Lai, S. C. 2004. Association of matrix metalloproteinase-9 and Purkinje cell degeneration in mouse cerebellum caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *International Journal for Parasitology* 34, 1147-1156.
- Chen, K. M., Lee, H. H., Chou, H. L., Liu, J. Y., Tsai, B. C., and Lai, S. C. 2004. Upregulation of MMP-9/TIMP-1 enzymatic system in eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *International Journal of Experimental Pathology* (in press)
- Cossins, J. A., Clements, J. M., Ford, J., Miller, K. M., Pigott, R., Vos, W., Van der Valk, P., and de Groot, C. J. 1997. Enhanced expression of MMP-7 and MMP-9 in demyelinating multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathologica* 94, 590-598.
- Fu XX. 1991. Therapeutic effect of combined treatment with Ara-A dauricine and Chinese herbs in chronic hepatitis B infection.

- Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 30, 498-501.
- Gardiner, C. H., Well, S., Gutter, A. E., Fitzgerald, L., Anderson, D. C., Harris, R. K., and Nichols, D. K. 1990. Eosinophili meningocephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis* as the cause of death in captive non-human primates. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 42, 70-74.
- Hsu, W. T., Chen, J.Y., Chien, C. T., Chi, C. S., and Han, N. T. 1990. Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *Pediatric Infectious Disease Journal* 9, 443-445.
- Hwang, K. P., Hwang, A. L., Hsieh, H. C., Liu, K. M., and Chen, S. C. 1993. Ultrastructural findings of mice brain infected with *Angiostrongylus cantonensis*. pp. 34-37. *Scientific Program and Abstracts of the 9 Annual Meeting of the Chinese Society of Parasitology*
- Ismail, Y., and Arsura, E. L. 1993. Eosinophilic meningitis. *Western Journal of Medicine* 159, 623.
- Kolb, S. A., Lahrtz, F., Paul, R., Leppert, D., Nadal, D., and Pfister, H. W. 1998. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in viral meningitis: upregulation of MMP-9 and TIMP-1 in cerebrospinal fluid. *Journal of Neuroimmunology* 84, 143-150.
- Lai, S. C., Twu, J. J., Jiang, S. T., Hsu, J.

- D., Chen, K. M., Chiaing, H. C., Wang, C. J., and Lee, H. H. 2004. Induction of matrix-metalloproteinase-9 in the pathogenesis of eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *Annals of Tropical and Medicine and Parasitology* 98, 715-724.
- Lan, K. P., Wang, C. J., Lai, S. C. Chen, K. M., Lee, S. S., Hsu, J. D., and Lee, H. H. 2004. The efficacy of therapy with albendazole in mice with parasitic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *Parasitology Research* 93, 311-317.
- Lan, K. P., Wang, C. J., Hsu, J. D., Chen, K. M., Lai, S. C., and Lee, H. H. 2004. Induced eosinophilia and proliferation in *Angiostrongylus cantonensis*-infected mice brain is associated with the induction of JAK/STAT1, IAP/NF- κ B and MEKK1/JNK signals. *Journal of Helminthology* 78, 311-317.
- Lee, H. H., Shiow, S. J., Chung, H. C., Huang, C. Y., Lin, C. L., Hsu, J. D., Shyu, L. Y., and Wang, C. J. 2000. Development of brain injury in mice by *Angiostrongylus cantonensis* infection is associated with the induction of transcription factor NF- κ B, nuclear protooncogenes, and protein tyrosine phosphorylation. *Experimental Parasitology* 95, 1-7.
- Lee, H. H., Chou, H. L., Chen, K. M., and Lai, S. C. 2004. Association of matrix-metalloproteinase-9 in

- eosinophilic meningitis of BALB/c mice caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *Parasitology Research* 94, 321-328.
- Lin, A. H., Fang, S. X., Fang, J. G., Du, G., Liu, Y. H. 2002. Studies on anti-endotoxin activity of F022 from Radix Isatidis. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 27, 439-442.
- Liu, Y. H., Liu, Y. F., Guo, X. X. 2001. Current studies on anti-endotoxic chemical components of traditional Chinese medicine in China. *Acta Pharmacol Sin* 22, 1071-1077.
- Liu, Y., Fang, J., Lei, T., Wang, W., Lin, A. 2003. Anti-endotoxic effects of syringic acid of Radix Isatidis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences* 23, 206-208.
- Maisonneuve, H., Rossignol, J. F., Addo, A., and Mojon, M. 1985. Ovicidal effects of albendazole in human ascariasis, ancylostomiasis and trichuriasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 79, 79-82.
- Matsuura, E., Umehara, F., Hashiguchi, T., Fujimoto, N., Okada, Y., and Osame, M. 2000. Marked increase of matrix metalloproteinase 9 in cerebrospinal fluid of patients with fungal of tuberculous meningoencephalitis. *Journal of the Neurological Sciences* 173, 45-52.
- Paul, R., Lorenzl, S., Koedel, U., Sporer, B., Vogel, U., Frosch, M., and Pfister, H. W. 1998. Matrix

- metalloproteinases contribute to the blood-brain barrier disruption during bacterial meningitis. *Annals of Neurology* 44, 592-600.
- Pene, P., Mojon, M., Garin, J. P., Coulaud, J. P., and Rossignol, J. F. 1982. Albendazole: a new broad spectrum anthelmintic. Double-blind multicenter clinical trial. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 31, 263-266.
- Perez, O., Capron, M., Lastre, M., Venge, P., Khalife, J., and Capron, A. 1989. *Angiostrongylus cantonensis*: role of eosinophils in the neurotoxic syndrome (Gordon-like phenomenon). 68, 403-413.
- Sasaki, O., Sugaya, H., Ishida, K. and Yoshimura, K. 1993. Ablation of eosinophils with anti-IL-5 antibody enhances the survival of intracranial worms of *Angiostrongylus cantonensis* in the mouse. *Parasite Immunology* 15, 349-354.
- Seger, R., and Krebs, E. G. 1995. The MAPK signaling cascade. *FASEB Journal* 9, 726-735.
- Sugaya, H., Yoshimura, K. 1988. T-cell-dependent eosinophilia in the cerebrospinal fluid of the mouse infected with *Angiostrongylus cantonensis*. *Parasite Immunology* 10, 127-138.
- Tsai, H. C., Lee, S. S. J., Huang, C. K., Yen, C. M., Chen, E. R., and Liu, Y. C. 2004. Outbreak of eosinophilic meningitis associated with drinking raw vegetable juice in Southern

- Taiwan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 71, 222-226.
- Vassalli, J. D., Sappino, A. P., and Belin, D. 1991. The plasminogen activator/plasmin system. *The Journal of Clinical Investigation* 88, 1067-1072.
- Venkatesan, P. 1998. Albendazole. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41, 145-147.
- Westermarck, J. A. and Kahari, V. M. 1997. Differential regulation of interstitial collagenase(MMP-1) gene expression by ETS transcription factor. *Oncogene* 14, 2651-2660.
- Yii, C. Y. 1976. Clinical observations on eosinophilic meningitis and meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* on Taiwan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 25, 233-249.
- Yoshimura, K. 1993. Mechanism of parasite killing by eosinophils in parasitic infections. *Nippon Rinsho* 51, 657-663.
- Yong, V. W., Krekoski, C. A., Forsyth, P. A., Bell, R., and Edwards, D. R. 1998. Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS. *Trends in Neurosciences* 21, 75-80.

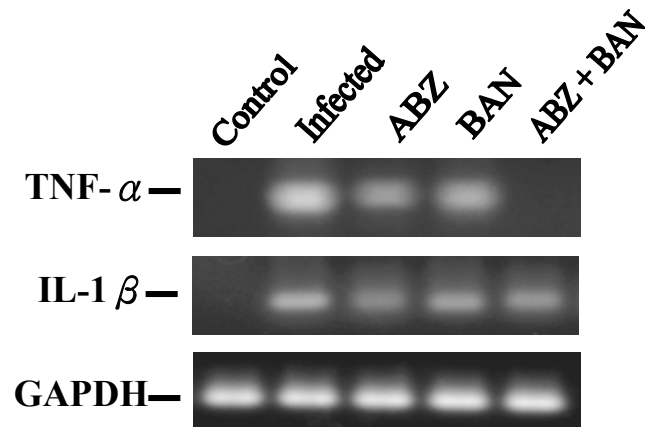


Fig. 1. Influence of treatment on the mRNA levels of TNF- α and IL-1 β .

Angiostrongylus cantonensis-infected mice leads to a significant increase in TNF- α and IL-1 β compared with uninfected control. Treatment by albendazole (ABZ), banlangen (BAN) or albendazole-banlangen (ABZ-BAN) co-therapy significantly lowered ($*P<0.05$) mRNA levels compared with *Angiostrongylus cantonensis*-infected mice. GAPDH was used as a loading control.

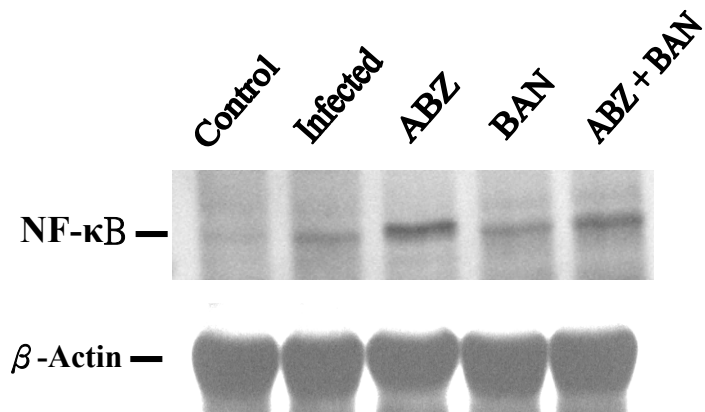


Fig. 2. Influence of treatment on the NF- κ B protein levels. *Angiostrongylus cantonensis*-infected mice showed a significant increase in the NF- κ B protein levels compared with uninfected control. Albendazole (ABZ) alone, banlangen (BAN) alone, or albendazole- banlangen (ABZ+ BAN) co-therapy beginning on day 5 PI significantly increased the protein levels.