

## 氣喘病的氣道變形

出處 : Clinical experimental allergy review 2002; 2: 109-116

作者 : R. Beasley, C. Page and L. Lichtenstein

介紹人 : 陳銘真,徐世達

台北馬偕紀念醫院小兒部

### 一、引言 :

氣道變形為氣喘病研究的一項新概念，其在氣喘的疾病生理上佔有很重要的位置。當患者具有愈嚴重的氣道變形時，將會引起愈嚴重的症狀，而其對於類固醇的治療愈是具有拮抗性。

### 二、定義 :

氣道變形可被定義為：氣道因結構的改變進而影響其原本之功能特性。氣道變形為慢性氣喘的一項特徵，特別是在嚴重氣喘或肺功能持續下降的病人，包括不論致命或非致命的氣喘。

氣道變形為一慢性的病變，其不應與在藥理作用下會恢復的支氣管狹窄混淆。氣道變形的機制為一介於生物化學介質，細胞病變，基因及環境因子間的高度動態、複雜的作用；同時其與發炎反應之間亦有密切的關係，但至今仍未充分了解其之間相互影響的程度及因果關係。

氣道變形所引起的結構變化包括有平滑肌細胞的增生，黏液腺體的肥大，皮下組織的纖維化，血管生成，神經密度的改變和改變成細胞外基質，而這些改變最重要的是造成氣道的狹窄。每一位氣喘病患的氣道變形並不盡相同，同樣的，其造成的結果亦是多樣化。

### 三、病因及機制 :

氣道變形的機制為一介於生物化學介質，細胞病變，基因及環境因子間的高度動態、複雜的作用，但病因至今仍未清楚。氣道變形已知其與發炎反應之間有密切的關係；目前已有證據顯示，慢性的支氣管發炎及變形都決定者氣喘病的進展及持續性，但氣道變形及發炎反應間的因果關係仍未有定論。

許多由上皮細胞所釋放的細胞介質，包括細胞激素(Cytokines)、生長因子(Growth factors)及內皮素(Endothelins)都在發炎反應中佔有重要的角色，這些介質或許也參與者變形的過程。其中內皮激素如支氣管上皮細胞所合成分泌的內皮激素 1 (Endothelin-1, ET-1)，生長因子如轉形生長因子 $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、上皮生長因子(Epidermal growth factor, EGF)、及纖維母細胞生長因子(Fibroblast growth factor)，胞漿素如 $\alpha$ 腫瘤壞死因子(Tumor necrosis factors- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和 $\beta$ 白血球間素(Interleukin- $\beta$ )等。另外，許多的發炎介質亦由嗜伊紅性白血球分泌，進而可知嗜伊紅性白血球也參與氣道的變形過程。

氣道變形的程度特別是取決於基因的因素，基因的改變將影響免疫的調節及活性並在氣喘中呈現。許多基因的突變與氣管變形可能具有相關性，例如那些負責細胞激素(Cytokines)、化學激素(Chemokines)和其接受體的基因，或是那些負責細胞外基質的基因。在氣喘氣道中缺損的這些基因，也許正是負責著支氣管上皮的修復，因此，當上皮受損時，其無法被完整的修復，而繼發的修復過程會接著進行而引起氣道

的變形。

另外，環境因子如過敏原（塵蹣、貓及蟑螂）、空氣污染及呼吸道感染（如呼吸道融合病毒 RSV）等，都參與氣喘的疾病生理，及都可能造成氣道的變形。

對於氣道變形的自然疾病史，目前了解的非常少，但數據顯示，基底膜的增厚在小孩及嬰幼兒身上即可見到。另外，外來的刺激如感染、職業過敏原等，可使病程加速。

#### 四、氣道變形的結構及功能變化

氣道變形的過程，包括有肉眼可見結構上的及組織學上的變化，其中最明顯的變化是造成氣道壁的增厚。而這種變化是由許多因素造成的，如氣管平滑肌細胞的增生、網狀基底細胞膜的增厚及血管生成等。

氣管平滑肌細胞的增生進而使平滑肌細胞塊的增加，是氣道變形的重要特徵之一，其造成氣道壁的增厚及氣道的狹窄。

上皮細胞的受傷及脫落為氣喘病的特異表現，它和許多因素有關，如空氣污染、病毒及過敏原的暴露等，亦與支氣管的高度敏感反應有關聯。當上皮細胞受傷時，正常的上皮細胞會進行修復的過程；在氣喘病時，這個修復過程會變成慢性，且異常的上皮細胞會分泌多種物質，如細胞介質、細胞激素、趨化激素、生長因子及黏液等，這將造成氣道的發炎反應及變形過程。

上皮下纖維化為氣道變形的另一項特點，且有證據顯示其與疾病的嚴重程度有關。氣道變形的纖維化特徵為擁有大量的肌肉纖維母細胞，且其具有收縮的能力，因此，其造成氣管狹窄的原因，不只是因為其增加細胞的量且其會造成氣管的收縮所致。上皮的基底膜下有膠原 III，膠原 V ( Collagen III & V )，Laminin，Fibronectin 及 Tenascin 的沉積亦為氣喘氣道變形的特點，且 Tenascin 已成為氣道變形的指標。

氣道變形亦與增加支氣管的血管新生及血管擴張有關，進而造成氣道的充血及黏膜腫脹。神經密度的改變使得氣道變得更為敏感，可能也是氣道變形的原因之一，但詳細的變化及影響仍需更多的研究來證實。

另外，嗜伊紅性白血球、T 淋巴球、肥大細胞(Mast cell)及黏液分泌細胞（黏膜下腺體及上皮杯狀細胞）也都參予著變形的過程。

#### 五、檢測氣道變形在氣喘病的臨床表現

目前有許多方法被使用來檢測氣道變形在氣喘病的臨床表現，例如切片、肺功能測試、遺體解剖及影像分析等。但因為在活體上評估變形的程度有相當的困難性，使得對於研究這種病變將造成的臨床結果愈發困難。然而，可以確定的是，氣道變形的程度關係者氣喘的嚴重性，同時，當患者具有愈嚴重的氣道

變形時，其對於類固醇的治療愈是具拮抗性。

#### 六、氣道變形的可逆與否，如何預防及可能的治療

變形的可逆性與臨床症狀的改善具有相關性；目前仍不清楚此種變形病變是否通常為可逆的，但在某些病人的身上的確可見（例如，有病例顯示，在 Toluene diisocyanate 引發的氣喘中，臨床症狀因停止繼續暴露而改善，且和上皮下纖維化的退化，上皮下纖維化、淋巴細胞及肥大細胞的數量減少有關）。目前，一項大型的研究計劃稱為 START（常規的給予早期氣喘病吸入性類固醇的治療），現正研究 Budesonide 及 Placebo 對輕微、持續性氣喘的效應，以期能預防病程進行至更嚴重的氣喘。

另外藥物治療包括 Glucocorticosteroid、 $\beta_2$ -agonist、Antagonism of VLA4 及 Tryptase inhibitors 與氣道變形的關係目前也都正被研究著，但依然未有定論。

#### 六、結論

對於氣道變形的重要性及機制的了解，目前已有大幅的進展，但仍有許多無法了解的地方乃是由於變形檢測的困難所致。變形病變將提供未來氣喘藥物發展的一項新指標，任何能逆轉變形病變的藥理作用，都將成為氣喘病的一項重要治療。並期許未來對於氣喘的治療能有更合理化的設計，並且能永久的治癒，甚至在其發生前即加以預防。