

## 氣喘病的致病機轉

馬偕紀念醫院小兒過敏免疫科

黃立心醫師/徐世達主任

氣喘為一個相當複雜的症候群，其在大人和小孩身上可有許多不同的臨床表現，它主要的特徵包括各種程度的氣道阻塞、支氣管過度敏感及氣道發炎。對於許多患者而言，這疾病在嬰兒時期就已紮根，遺傳因素(異位性體質)與環境因素(病毒、過敏原及職業的暴露)對此疾病的開始與演變有著相當重要的影響。為了解各式氣喘的病理性機制，我們必須找出誘發、增強、及影響氣道發炎反應的因素，並且確定這些造成氣道異常之免疫學及生物學上的過程，而經由免疫球蛋白 E 抗體在肺部的免疫反應是最重要的。長期以來氣喘與過敏之間的相關性已被認可，但直到最近這些機制還是個難題。近年來對於定義過敏性氣道發炎與相關的氣喘的臨床表現上有顯著的進步。本篇是針對氣喘的流行病學、誘發因素與免疫球蛋白 E 媒介的氣喘做一個完整的回顧。

### 氣喘的免疫組織病理學

發炎反應是氣喘形成的一部份，而最初是由死亡氣喘病人的屍體解剖上得知。他們的氣道可見到嗜中性及嗜伊紅白血球的浸潤，釋出顆粒的肥胖細胞、基底膜下增厚、上皮細胞缺損、及因黏液阻塞的支氣管氣道。支氣管平滑肌的增生與肥大及杯狀細胞的增生也是存在著。這些研究的結果被認為是致命氣喘的特徵，但不一定出現在其它型式的氣喘。

最近的研究發現在氣喘病人的支氣管切片上有持續的發炎反應，甚至是那些只有輕微疾病者。這些發炎反應會發生在中央及周邊的氣道，且隨著疾病的嚴重度而有所變異。雖然此觀察不是一致的，但是在輕度到中度的氣喘病人發現有氣道表皮的剝落，基底膜下的膠原沉積，肥胖細胞釋出顆粒，及氣道受到淋巴球及嗜伊紅白血球的浸潤。氣道內的許多細胞顯示出被激活，暗示這些已釋出並作用或新合成的細胞介質對氣喘有著直接的影響。

在支氣管肺泡沖洗液及肺部的分泌物中，發現了媒介發炎反應的細胞激素及趨化激素，證實氣喘是一種發炎反應。這些細胞激素及趨化激素是由呼吸道的發炎細胞所分泌，並且經由自體分泌 ( autocrine )，對位分泌 ( paracrine ) 及內分泌 ( endocrine ) 的機制交互影響。有些細胞激素藉由活化轉錄因子 ( transcription factors ) 來啟動發炎反應，( 轉錄因子是種可與基因促進區 promoter region 結合的蛋白 )。參與氣喘發炎反應的轉錄因子包括了核因素  $\kappa$ ，活化蛋白質 1，活化 T 細胞的核因素，cyclic AMP response-element binding protein，以及各種訊息傳導活化的轉錄因子 ( STAT )。這些轉錄因子作用在那些發炎所須的細胞激素，趨化激素，黏著分子和其他誘發及增強發炎蛋白的基因上。而類固醇則藉由抑制這些轉錄因子來調節氣喘中的免疫發炎反應。

細胞激素亦誘發黏著分子表現的能力。黏連分子如胞內黏連分子 1 ( ICAM-1 )，血管細胞黏連分子 1 ( VCAM-1 )，和內皮細胞白血球黏連分子 ( endothelium-leukocyte adhesion molecule )。

藉由這機制讓發炎細胞黏著在內皮上及讓這些細胞由循環中移轉進入呼吸道本體層 ( lamina propria ) , 上皮甚至管腔中。

### 氣喘中的過敏發炎反應

流行病學和臨床觀察顯示免疫球蛋白 E 抗體與氣喘嚴重度及呼吸道對過敏原的起始及持續的反應有關。吸入性過敏原必須接觸到呼吸道的樹突細胞才能誘發免疫球蛋白 E 合成。這些樹突細胞會移行到附近的淋巴結，並將處理過的抗原呈現於 T 和 B 細胞上。這些細胞間的交互作用受細胞激素及協同刺激分子 ( costimulatory factor ) 是否出現所影響。舉例來說，由 B 細胞產生不同的免疫球蛋白須要兩個訊息。在免疫球蛋白 E 產生的過程中，第一個訊息由介白質-4 或 介白質-13 所傳遞，這些細胞激素會與 B 細胞上的受體結合；而介白質-4 和介白質-13 的受體有共同的 $\alpha$ 鏈並使用相同的訊息傳遞途徑 ( STAT—6 )。第二個訊息的傳遞發生於 B 細胞上的 CD40 與 T 細胞上的結合基連結時。其他結合基與受體間的交互作用 ( 例如 CD28 和 B7 之間以及 $\alpha$ L 與 $\beta$ 2 間、 integrin 和細胞間粘著分子-1 之間 ) 可以補全或調昇 CD40 與其結合基結合後的 T 細胞依賴性的 B 細胞活化作用。

一旦免疫球蛋白 E 抗體被 B 細胞合成及釋放之後，免疫球蛋白 E 抗體會短暫地存在於血液中，之後與組織中的肥胖細胞或血液中的嗜鹼性球表面的高親合性免疫球蛋白 E 接受體 (Fc $\epsilon$ RI) 結合，也會和淋巴球、嗜伊紅性球、血小板與巨噬細胞表面的低親合性 IgE 接受體 (比方 Fc $\epsilon$ RII 或 CD23) 結合在一起。免疫球蛋白 E 抗體與低親合性接受體鍵結的情況下是否可以活化細胞以及在發炎反應中所扮演的角色目前尚未清楚。然而，可溶性的 Fc $\epsilon$ RII 接受體似乎對控制免疫球蛋白 E 抗體的合成是很重要的。當過敏原與細胞表面上的高親合性免疫球蛋白 E 接受體 Fc $\epsilon$ RI 及免疫球蛋白 E 結合在一起時，會刺激細胞的活化以及釋放出之前就存在的與新合成的介體。有趣的是嗜鹼性球與肥胖細胞不止會分泌介白質-4 和介白質-13 而且也會表現 CD40 協合物 ( CD40 ligand )。然而，因為釋放細胞激素需依賴過敏原與 IgE 的交叉結合反應 ( cross-link )，這些細胞主要是增強免疫球蛋白 E 的合成而非引發免疫球蛋白 E 的合成。

### 肥胖細胞

肥胖細胞是由骨髓而來，然後以 CD34+ 單核球的面貌進入到血液中，它有幹細胞因子 ( stem-cell factor ) 及高親合性免疫球蛋白 E 接受體 (Fc $\epsilon$ RI)，它會跑到呼吸道黏膜層及黏膜下層，以及經歷組織專一性的成熟反應。肥胖細胞表面上的免疫球蛋白 E 與過敏原交叉結合反應 (cross-linking) 後會引發細胞膜的活化及細胞質內路徑 ( cytosolic pathway )，它會釋放先前合成的物質 (如組織胺) 以及引發花生四烯酸 ( arachidonic acid ) 代謝物的合成。

至少有兩類的肥胖細胞：一種是只有類胰蛋白酶 ( trypsinase ) 的肥胖細胞，另外一種是含有類胰蛋白酶以及凝乳酶 ( chymase ) 的肥胖細胞。雖然這兩種酶的角色目前尚未完全清楚，但類胰蛋白酶的抑制因子 (inhibitor) 可以調節呼吸道對過敏原的反應。肥胖細胞內有多樣的生物特性與功能

的蛋白多醣 ( proteoglycan ) , 它的功能包括是許多蛋白質的支持結構 , 參與細胞的分化與增生 , 改變細胞的移動性與發炎細胞的連黏 ( adhesion ) 反應以及參與組織的型態發育 ( morphogenesis ) 。肥胖細胞會產生數種細胞激素 , 包括介白質-1, 介白質-2, 介白質-3, 介白質-4, 介白質-5, 顆粒球-巨噬細胞群體刺激因子 GM-CSF, 及腫瘤壞死因子- $\alpha$  ( TNF- $\alpha$  ) 。當肥胖細胞釋放這些細胞激素到細胞外時 , 就會產生急性或慢性的過敏發炎反應。

氣喘的致病機轉通常是氣管在吸入過敏原所產生一連串過敏的反應,在氣喘病人的身上,吸入過敏原會加速氣管急性的阻塞,主要原因是因為肥大細胞,會釋放出組織胺和白三烯素,造成平滑肌收縮。這個早期反應通常會在一個小時之內緩解,接下來的 4-6 小時所產生的晚期反應,各種發炎細胞,如肥大細胞、吞噬細胞、表皮細胞和淋巴球、嗜伊性白血球等,會釋放出細胞激素(cytokine)和化學激素 ( chemokine ) 造成更進一步氣道的阻塞。

### 嗜伊紅白血球

嗜伊紅白血球的增生通常是在骨髓製造,其被介白質-3, 介白質-5,和顆粒球-巨噬細胞群體刺激因子(GM-CSF)所調控。介白質-5 會誘發未成熟的嗜伊紅白血球分化成熟,而成熟的嗜伊紅白血球的細胞內含有密集的顆粒,顆粒中富含許多的發炎蛋白,這包括了主要基本蛋白質 ( major basic protein ) 、神經毒素 ( eosinophil-derived neurotoxin ) 、過氧化酶(peroxidase)、和陽離子蛋白質 ( cationic protein ) 。主要基本蛋白質,可以直接傷害氣管的表皮,加強氣管的反應,並可以誘使嗜鹼白血球和肥大細胞釋放出顆粒。而以上這些結果會加重氣喘的嚴重度。嗜伊紅白血球內富含大量的白三烯素,特別是半胱胺醯基白三烯素 C4 (cysteinyl leukotriene C4),這個物質會使得平滑肌收縮,並增加血管的通透性,藉此募集更多嗜伊紅白血球到氣管在氣喘的病人身上,嗜伊紅白血球和其他的免疫細胞,受到細胞激素的調控。

介白質-5 的刺激,會使得嗜伊紅白血球釋放至血液循環中,並增加其生存的時間。在氣管的過敏原激發試驗中,發現其會增加 IL-5 的濃度,這也和氣道中嗜伊紅性白血球的增生有直接的關聯。在缺乏 IL-5 基因的老鼠實驗中,在過敏原激發試驗中並不會發生嗜伊紅性白血球的增生。而直接注射 IL-5 到人類的氣道上,會造成黏膜上嗜伊紅性白血球的增生和增加氣道的反應。是否單獨 IL-5 就足以在人類身上產生嗜伊紅性白血球的增生和發炎反應。在老鼠身上似乎不能夠誘發出氣喘的狀態。最近有研究指出,使用抗 IL-5 的抗體在過敏原激發試驗中,周邊血液,痰液的嗜伊紅性白血球濃度和晚期氣喘反應和氣管過敏反應沒有相關性。

嗜伊紅性白血球會從血液中移到呼吸道來進行過敏性發炎反應。第一步叫做細胞轉動,這是由嗜伊紅性白血球上的 P-selectin 所傳達。細胞轉動會激活嗜伊紅白血球並且需要嗜伊紅性白血球表面上的乙一型 (  $\alpha$ 1 ) 及乙二型 (  $\alpha$ 2 ) 的 integrin 的參與。嗜伊紅性白血球及淋巴球會表現乙一型 integrin、甲四乙一型 (  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 ) integrin(亦稱為極晚期抗原 4,或是 VLA4), integrin 會結合到它的協合物,也就是血管細胞黏連分子 1 ( ICAM-1 ) 。當嗜伊紅性白血球黏連到血管細胞黏連分子 1 後,會降低細胞被介體激發的閾值。嗜伊紅性白血球上的乙二型 integrin 和血管組織上的血

管細胞黏連分子 1 之間的結合對於嗜伊紅性白血球通過內皮細胞的移行似乎很重要。乙一型及乙二型 integrin 是持續在嗜伊紅性白血球表面上表現，但是他們的活性是由不同的細胞激素及化學激素所調控。

化學激素 RANTES，巨噬細胞發炎蛋白 1 ( MIP-1 ) 以及 eotaxin 對於嗜伊紅性白血球到達呼吸道扮演重要的角色。這些化學趨性物是由上皮細胞，巨噬細胞，淋巴球，以及嗜伊紅性白血球所製造。化學激素可以在氣喘病人的細胞以及呼吸道組織上發現。伯克曼等人發現在氣喘病人呼吸道裏 RANTES mRNA 的表現比起正常人多。霍爾基等人在氣喘病人以及正常的人呼吸道中，在用過敏原刺激後 4 小時內可以測出 RANTES, 巨噬細胞發炎蛋白 1, 以及單核球細胞趨性蛋白 1。在 4 小時的時候，RANTES 的濃度和呼吸道中嗜伊紅性白血球的數目有正相關，而且這三個化學激素在 24 小時內會恢復到正常。胤等人在正常人，過敏性氣喘的病人，非過敏性氣喘的病人的呼吸道組織進行免疫組織化學分析，發現上皮細胞，內皮細胞，以及巨噬細胞是 eotaxin, eotaxin-2, RANTES, 以及單核細胞化學趨性蛋白 3,4 主要的來源。同時他們也發現嗜伊紅性白血球用 EG2 染色的程度和 eotaxin 的濃度有正相關。EG2 是一種對抗分裂型嗜伊紅性白血球鹼基蛋白的單株抗體。總結來說，這許多通過嗜伊紅性白血球上的 CCR3 受體的化學激素的特色顯示他們在氣喘時把嗜伊紅性白血球吸引到呼吸道上扮演很重要的角色。

### 淋巴球

由氣喘發作時的黏膜切片組織可以看到淋巴球，而且很多會表現表面標記的活化。在老鼠，有兩種幫助性 CD4 + T 細胞。簡單的說，第一類幫助型 T 細胞 ( Th1 ) 會製造介白質 2 以及丙型干擾素，這些對細胞防禦很重要。而第二類幫助型 T 細胞(Th2)會製造介白質 4,5,6,9,13,這些會調節過敏發炎。而且這兩者之間有相互的抑制作用。第一類幫助型 T 細胞的細胞激素會抑制第二類幫助型 T 細胞細胞激素的製造，反之亦然。CD8 + T 細胞也可以用相似的方法分類 ( Tc1 和 Tc2 )，在老鼠中的觀察顯示過敏發炎可能是經由第二類幫助型 T 細胞的機制所調控。

許多的觀察都支持這樣的假說。最近發現，在氣喘病人的支氣管切片組織可以看到高濃度的 GATA-3 的 mRNA, 這是一個只會在上表現第二類幫助型 T 細胞上的轉錄因子。從氣喘病人的支氣管肺泡沖洗液比起正常人，裡面的細胞含有更多的介白質 3,4,5 以及顆粒球—巨噬細胞群體刺激因子的 mRNA。兩組人的細胞中含有的丙型干擾素 mRNA 則是相似。介白質 5 蛋白質在過敏性或非過敏性氣喘的病人支氣管肺泡沖洗液的濃度比起其他肺病的病人多。

由過敏性氣喘或非過敏性氣喘病人的支氣管切片組織中有較高濃度的介白質 4,5 mRNA . 這顯示氣喘病人的支氣管黏膜有較高的第二類幫助型 T 細胞被激發，這個現象和病人的過敏性刺激無關。但是這是不是表示過敏性和非過敏性氣喘的免疫病理類似目前還不清楚。要瞭解這些情形，必須要知道介白質 4 對於過敏性發炎影響的機制可以不靠免疫球蛋白 E 的製造。

氣喘的過敏發炎反應與第一類和第二類幫助型 T 細胞之間的不平衡有關，尤其是第一類幫助型細胞所分泌的丙型干擾素 ( interferon- $\gamma$  ) 最受到重視。丙型干擾素會抑制免疫球蛋白 E 的合成及

第二類幫助型 T 細胞的分化，因此在缺乏丙型干擾素的情形之下，會促使過敏發炎反應的發生。然而，在一些氣喘病人的研究中卻有與上述理論不符的地方。這些研究顯示在急性嚴重氣喘發作的病人血清和支氣管肺泡沖洗液中，可發現丙型干擾素上升的現象。此外，亦可發現丙型干擾素會增加嗜伊紅性白血球上 CD69、HLA-DR 及細胞間黏合分子 1 ( inter-cellular adhesion molecule 1 ) 的表現，也會增加嗜伊紅性白血球的壽命。種種證據表示丙型干擾素會使嗜伊紅性白血球活化，而加強發炎的反應。所以若僅將氣喘的過敏反應歸類為第二類幫助型 T 細胞媒介的疾病，就太簡單了！

### 第一類和第二類幫助型細胞間的不平衡和氣喘的根源

雖然第一類和第二類幫助型 T 細胞之間的不平衡會導致氣喘的問題仍有爭論，我們並無法漠視這“不平衡”在異位性疾病（包含氣喘）中所佔的角色。例如可在胎盤中發現第二類幫助型 T 細胞的滋養因子、新生兒臍帶血中的 T 細胞大部分是第二類幫助型 T 細胞皆顯示出“不平衡”的重要性。由新生兒時期第一類和第二類幫助型 T 細胞之間不平衡（丙型干擾素下降）的程度即可預測將來發展成過敏疾病的可能性。因此，為了降低兒童氣喘的發生，有學者建議在免疫發展的重要時期，給予一些刺激來增加第一類幫助型 T 細胞媒介的反應。

西方國家的氣喘盛行率日益增加，因而發展出了衛生假說。此假說最主要的原則是認為新生兒時期的免疫系統是偏向於第二類幫助型 T 細胞，需經過一段時間環境中適當的刺激，才能產生平衡的免疫反應。會加強第一類幫助型 T 細胞反應而降低過敏發生率的因素有下列幾個：肺結核分枝桿菌、麻疹病毒、B 型肝炎病毒的感染；因接觸到較年長的兄弟姐妹而增加了感染的機會；出生六個月內曾待過日間照護中心；減少環境中內毒素的暴露或降低內毒素接受體（CD14）的多型性因而導致丙型干擾素的減低。相反的，若是常投予抗生素則會改變腸道菌種，而阻礙了第一類和第二類幫助型 T 細胞之間的平衡。免疫銘記（immune imprinting）在子宮內時即開始，受到過敏原及細胞激素的影響。雖然衛生假說受到廣泛的關注，但是目前仍有許多研究的結果與此假說不符。

氣喘與過敏致敏的相關性可由童年後期疾病的演變得到支持。的確，許多氣喘孩子以家中塵蹣、蟑螂、寵物（特別是貓），和交錯黴菌等的蛋白質萃取物進行皮膚測試呈現陽性反應。在六歲的氣喘孩子，如果對交錯黴菌過敏，11 歲時氣喘緩解機率顯著減少（交錯黴菌過敏孩子，百分之九氣喘緩解。非交錯黴菌過敏孩子，百分之三十九氣喘緩解）。因此看起來，基因背景設置細胞激素不平衡狀態進而促進免疫球蛋白 E 的形成並且因局部環境的過敏原而引起特異性的抗體反應。而對某些過敏原過敏，如蟑螂和交錯黴菌過敏原，也許會增加與氣喘相關疾病的風險，在氣喘惡化時發生呼吸停止情形，又或許會引起氣喘的發生。

### 呼吸道的變形

成人患有氣喘者肺功能衰退的比率比那些沒有氣喘者大，而能及早發現氣喘和治療的人較有能力恢復衰退的肺功能。呼吸道的變形需要氣管壁增厚，以及在黏膜下組織、動脈外膜和平滑肌的增量，這些特徵可區分氣喘和慢性阻塞性肺病，過敏和非過敏氣喘，及氣喘的嚴重程度。確切造成呼

吸道變形的機制仍在持續研究中。最近觀察發現，對於五到十二歲的氣喘兒童，為避免肺功能持續衰退，建議在五歲前積極給予衛教和治療。在早期的生活中，肺功能衰退和呼吸道的變形之間有關聯目前並不清楚。

## 治療

在最近幾十年，氣喘的治療強調長期抑制發炎反應，與短效型支氣管擴張劑(主要是噴霧式乙型交感神經興奮劑)。吸入型類固醇對氣喘症狀的控制和肺功能改善最有效，但由於它潛在的副作用仍讓人擔心，故附加長效型乙型交感神經興奮劑、茶鹼和白三烯素拮抗劑等都顯示能幫助氣喘控制並能降低吸入型類固醇至最小需要的劑量。

然而，不管是單獨使用或合併其他治療，類固醇不一定會停止氣喘病人的氣道發炎。因此，其他可以調節免疫球蛋白 E 相關免疫發炎反應的方法也持續在使用或發展中。傳統的過敏原減敏療法對許多，但並非所有的患者來說是有效的。另外去氧核糖核酸 ( DNA ) 疫苗以及其他調控第二類幫助型 T 細胞媒介反應的分子方法目前也正在研究當中。一些直接減少免疫球蛋白 E 的產生(如作用於介白質-4 或者對免疫球蛋白 E 本身)的藥物目前也在評估其效用。這類的藥物其中有一種是水溶性的介白質-4 受體，它可以以氣霧的型式來投予。單劑量的研究顯示，中度氣喘的病人在停用吸入型類固醇之後，它仍具有短期的效力及安全性。另外一種藥物 (會與游離免疫球蛋白 E 形成複合體的合成單株抗體) - rhuMAB—E25，或 omalizumab，可以阻斷免疫球蛋白 E、肥胖細胞和嗜鹼性白血球之間的交互作用。在早期的臨床研究中，這種抗體可以減弱由過敏原所誘發的早期和晚期的呼吸道阻塞反應，並且可以抑制嗜伊紅性白血球在呼吸道的聚集。稍後的研究也發現，定期靜脈給予這種製劑對於中重度氣喘的病人的症狀控制，比對照組的病人有更好的幫助，臨床上也發現可以大幅降低口服及吸入性類固醇的劑量。這些治療效果顯示，過敏性發炎反應在許多氣喘病人的生理病理學上，佔了一極重要的角色。

## 結論

有關於氣喘機轉的觀念在過去十年有了重大的改變。隨著了解免疫媒介反應 (特別是免疫球蛋白 E 相關的機轉) 在呼吸道發炎以及疾病的誘發、持續、以及嚴重度中的所扮演的角色，對於氣喘的處置目前已逐漸針對這些因子在作調整。此外，對於免疫媒介反應機轉的深入研究也加速了新療法的發展。由於氣喘相關基因的發現與定義其功用研究的進步，我們有信心在未來的十年間可以發展出更具有專一性的治療。就氣喘盛行率上升的趨勢來看，這些進展對成千上萬受影響的患者來說，是充滿了希望的。

## 參考文獻：

1. William WB and Robert FL. Advances in immunology: Asthma. NEJM 2001; 344(5) 350-62