

肥胖與氣喘

馬偕小兒過敏免疫科 白家銘醫師/徐世達主任

最近流行病學的資料指出：肥胖增加氣喘的盛行及發生率，也降低的氣喘的控制。肥胖的老鼠先天有呼吸道的過敏也對某些過敏原的反應較大，更支持了肥胖與氣喘的關係。肥胖的肺容積及潮氣容積減少，造成呼吸道的狹窄。肥胖也會導致肺低度的發炎反應，而誘發氣喘。肥胖對脂肪組織衍生性荷爾蒙(adipose-derived hormones)的改變，包括瘦體素(leptin)和脂聯素(adiponectin)，可能參與這些反應。與肥胖相關的疾病，像血脂肪異常(dyslipidemia)，胃食道逆流，睡覺障礙呼吸(sleep-disordered breathing)，第二型糖尿病，或高血壓也會誘發及使氣喘惡化。肥胖與氣喘可能有共同的病因，像共同的基因，共同的胎內環境，或共同飲食因子的傾向。

背景

幾十年來，肥胖愈來愈像氣喘的危險因子。許多對於全球的研究指出，肥胖者氣喘的發生率較纖瘦者高。不少回溯性的研究也指出肥胖使氣喘較早發作，也指出 BMI 與氣喘的相關。肥胖似乎惡化氣喘的控制，有些，但不是全部的研究指出，肥胖可能增加氣喘的嚴重度。

不論是手術或是飲食控制造成的體重下降改善了很多氣喘的結果，包括流行率，嚴重性，藥物的使用，住院，及呼氣流速，也提供了解釋肥胖與氣喘的關聯。動物的研究也支持肥胖與氣喘的關聯。肥胖的老鼠先天有呼吸道的過敏反應，一種氣喘的典型特徵。呼吸道的過敏反應程度似乎與肥胖程度有關，而肥胖的時間似乎也有相關。對卵白蛋白(ovalbumin)敏感的肥胖老鼠也比瘦小老鼠對卵白蛋白誘發的呼吸道過敏有較大的反應。這些改變的發生並沒有任何第二型 T 細胞細胞激素的產物也跟嗜酸性白血球發炎反應的減少沒有相關。因此，在肥胖的老鼠，這種過敏原誘發的呼吸道過敏反應不像是第二型 T 細胞型的發炎反應。反而有觀察到可能是由增加的肥胖細胞或白三烯素引起的。肥胖的老鼠對臭氧，為一種氣喘誘發物，對肺部會引起較大的反應，包括增加臭氧誘發的肺部阻力的增加，呼吸道的過敏反應及發炎。這些觀察在人類上也有類似的情形。在肥胖與氣喘間的作用基礎還不是很清楚。不過一些作用因子像與肥胖有關的全身發炎反應，包括能量調控的荷爾蒙(energy-regulating hormones)的改變，肥胖的相關疾病，或共同的流行病學可能有關係。這篇報告主要是要審視目前支持這些假設的資料，包括動物模型的資料。

作用因子

在肥胖者，因為胸壁彈性物質的改變而減少了功能肺餘量(functional residual capacity)。在呼吸道，肺實質的收縮力量在低的肺容量是較小的。而較小的功能肺餘量可能減小呼吸道平滑肌，因此不論是由正常副交感神經或是其它支氣管收縮劑，它縮的較短。呼吸道平滑肌的收縮，在氣喘中呼吸道狹小的主要原因，由肌動蛋白-肌凝蛋白橫橋週期(actin-myosin cross-bridge cycling)引起。在呼吸期間，呼吸道平滑肌的伸張造成橫橋的分離：愈大的潮氣容積，引起愈大的支氣管擴張。

肥胖的人類及老鼠比瘦小者在較低的潮氣容積進行自然的呼吸。在較低的潮氣容積進行自然的呼吸的橫橋的接合也會增加呼吸道平滑肌的僵直，使肌肉更難伸張。與肥胖相關的潮氣容積的減少導致在每次的呼吸，較小的呼吸道平滑肌張力有較大的呼吸道平滑肌僵直，較大的僵直導致更小的平滑肌張力的惡性循環。結果造成更大的呼吸道平滑肌收縮，及呼吸道狹窄。在許多肥胖者觀察到，在呼吸期有小呼吸道的關閉，特別是在仰躺的姿勢。在這種惡性循環下，周邊呼吸道重覆的開閉會造成肺泡與支細氣管接合的受損，使呼吸道因收縮力與肺實質分

離，加重呼吸道的狹窄。在仰躺的姿勢，潮氣呼吸道導致較低的動脈血氧分壓。這樣的低血氧在肥胖者的脂肪組織加重局部的缺氧，而造成肥胖者全身性的發炎反應。臟器脂肪比皮下脂肪在肥胖相關疾病對減少肺容積而使呼吸道關閉有更大的影響。

慢性全身發炎反應

現在已經很確認，肥胖是一種全身性低度的慢性發炎反應。大部分在肥胖者與瘦小者的脂肪組織表現不同的基因大部分是關於發炎的基因，包括細胞激素，趨化激素，補體蛋白，及其他急性反應因子，統稱為脂肪激素(adipokines)。在 BMI 較高者有許多的脂肪激素濃度較高，而且跟第二型糖尿病和動脈硬化也相關。這些脂肪激素也會誘發氣喘。的確，很多脂肪激素，包括 IL-6，TNF- α ，plasminogen activator inhibitor 1，eotaxin，vascular endothelial growth factor (VEGF) 及 monocyte chemotactic protein (MCP)-1，也跟氣喘有關，也可能在肥胖與氣喘間扮演角色。在有氣喘的肥胖者比瘦小者，8-isoprostane 和其它氧化物質標記有較高的濃度。這可能也跟氣喘與肥胖間有相關聯。因此，抗氧化物在這群組裡也可能是治療的藥物。

脂肪組織巨噬細胞

巨噬細胞會穿透肥胖人類及老鼠的脂肪組織，也是一部分發炎物質的來源，包括 TNF- α 和 IL-6。在肥胖者有觀察到脂肪細胞的壞死，而組織學發現脂肪組織巨噬細胞環繞這些壞死細胞。在肥胖的發展期間，脂肪組織的擴張發生在血管生成之前，而增加了脂肪細胞與微血管間的距離，且肥胖的老鼠脂肪組織也比瘦小者較缺氧。巨噬細胞穿透的區域與缺氧區相當，這可能因為缺氧會引起脂肪細胞的死方，也許經由 endoplasmic reticulum stress 造成，而脂肪組織的缺氧可能與肥胖者發炎基因的表現有關。目前認為因呼吸道關閉導致的缺氧可能加速脂肪細胞壞死，也增強了發炎反應。

能量調控的荷爾蒙

瘦體素

瘦體素是一種前發炎性物質(proinflammatory)。血漿裡瘦體素的濃度在肥胖者有明顯的上升，而氣喘是一種發炎反應的疾病。氣喘與肥胖間的關聯與瘦體素的前發炎性質影響可能有關。瘦體素會增加過敏引起的呼吸道過敏反應，但不會影響嗜酸性白血球內流或第二型 T 細胞型的細胞激素的表現，這可能是瘦體素引起的呼吸道過敏反應與第二型 T 細胞的發炎反應無關。給予瘦小老鼠外來的瘦體素會增加對臭氧暴露所引起的發炎反應，而會釋放急性期的細胞激素和趨化激素。有兩個研究顯示，氣喘的病患有較高的瘦體素濃度，但兩者研究都與肥胖無關。因此，很明顯瘦體素也會增加氣喘的機率。

脂聯素

脂聯素是一種胰島素敏感荷爾蒙，在肥胖者較少。外來的供與脂聯素可以避免肥胖的老鼠罹患第二型糖尿病和動脈硬化，而沒有脂聯素者容易患有第二型糖尿病和動脈硬化。在人類，血漿中脂聯素的濃度與肥胖的關係成反比。脂聯素在肥胖者抗發炎反應也很重要。在老鼠，給予脂聯素會導致幾乎完全抑制肺部過敏原誘發的呼吸道過敏反應，呼吸道發炎反應，和第二型 T 細胞的細胞激素的表現。脂聯素會抑制巨噬細胞的製造淋巴球趨化因子，而在缺乏脂聯素的老鼠，會加速動脈硬化血管內硬塊的生成。比較因肥胖而含較少的脂聯素及因過敏原攻擊而造成的脂聯素濃度下降，似乎有氣喘的肥胖病患可能缺乏此種重要的免疫調節作用，而加重過敏原攻擊的影響。

併發症

肥胖的併發症，像血脂異常，胃食道逆流，睡覺障礙呼吸，或第二型糖尿病可能會引發或加重氣喘。

血脂異常

血脂異常是常見的肥胖的併發症。血液中脂肪類型或總量的改變，可能會引發或加重氣喘。在肥胖者的脂肪細胞可看到 CD11c+巨噬細胞，這些細胞與游離脂肪酸反應，加強前發炎性物質細胞激素和趨化激素的合成。高膽固醇飲食會增加，而降膽固醇的藥物會減少氣喘老鼠第二型 T 細胞的發炎反應。最近的研究顯示，有高血膽固醇的孩童，氣喘的流行率較高。但這只能說氣喘與血脂異常有關，而不能排除氣喘與血脂異常是各自發生，而經由其他肥胖相關的全身發炎反應引起關聯。

胃食道逆流與睡覺障礙呼吸

胃食道逆流與睡覺障礙呼吸也是常見的肥胖的併發症。雖然已知道胃食道逆流與睡覺障礙呼吸會增加氣喘的機率，但比較胃食道逆流，習慣性打鼾或睡覺障礙呼吸在兩個大型研究裡並沒有對肥胖與氣喘的關係有影響，這可能是胃食道逆流與睡覺障礙呼吸造成肥胖者的氣喘是各自獨立的。像之前提到的，仰躺的姿勢會減少肥胖者肺功能餘量，也因此加重呼吸道實質的解離。在這篇文章，持續性呼吸道正壓，一種非常廣泛用來治療睡覺障礙呼吸的方式，會增加功能肺餘量，改善氣喘的生活品質，也可能對不論是否患有睡覺障礙呼吸的肥胖氣喘患者有治療效果。

第二型糖尿病

第二型糖尿病也是常見的肥胖併發症。一個近期報告指出，患有氣喘的肥胖孩童較沒有氣喘的肥胖孩童易有胰島素的耐受性。雖然胰島素的耐受性可能是肥胖氣喘的表現，但也有可能胰島素的耐受性與導致氣喘的全身性發炎反應是同一種類型。

高血壓

高血壓在肥胖者，包括肥胖孩童中非常常見。高血壓會引起舒張性心衰竭而造成肺鬱血，增加支氣管周邊水腫，更加重了呼吸道與肺實質的解離。在肥胖相關的高血壓中，全身 endothelin 的增加很常見，而 endothelin 是一種強力的支氣管收縮劑。

共同的病因

肥胖與氣喘可能有共同的流行病學，而這共同的傾向增加了肥胖者氣喘的流行率與發生率。

結論

有很多生物學上合理的機轉可能解釋肥胖與氣喘的關係。了解更多肥胖與氣喘機相關的機轉基礎，可能在這群組裡面發展新的治療方式。這方面的發展很重要，因為目前氣喘的治療模式對肥胖者的氣喘效益不大。