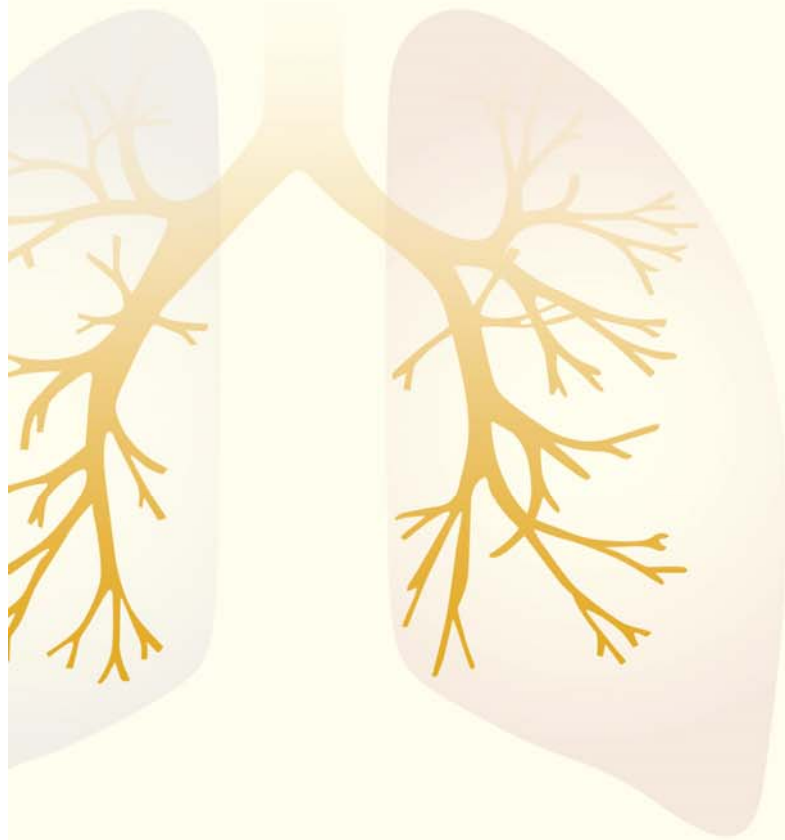


氣喘致病機轉與 氣道變形





氣喘的流行病學
致病機轉（過敏性與非過敏性）
氣道變形的成因
氣道變形病理學上的表現
台灣常見過敏原與致病原因

CONTENT

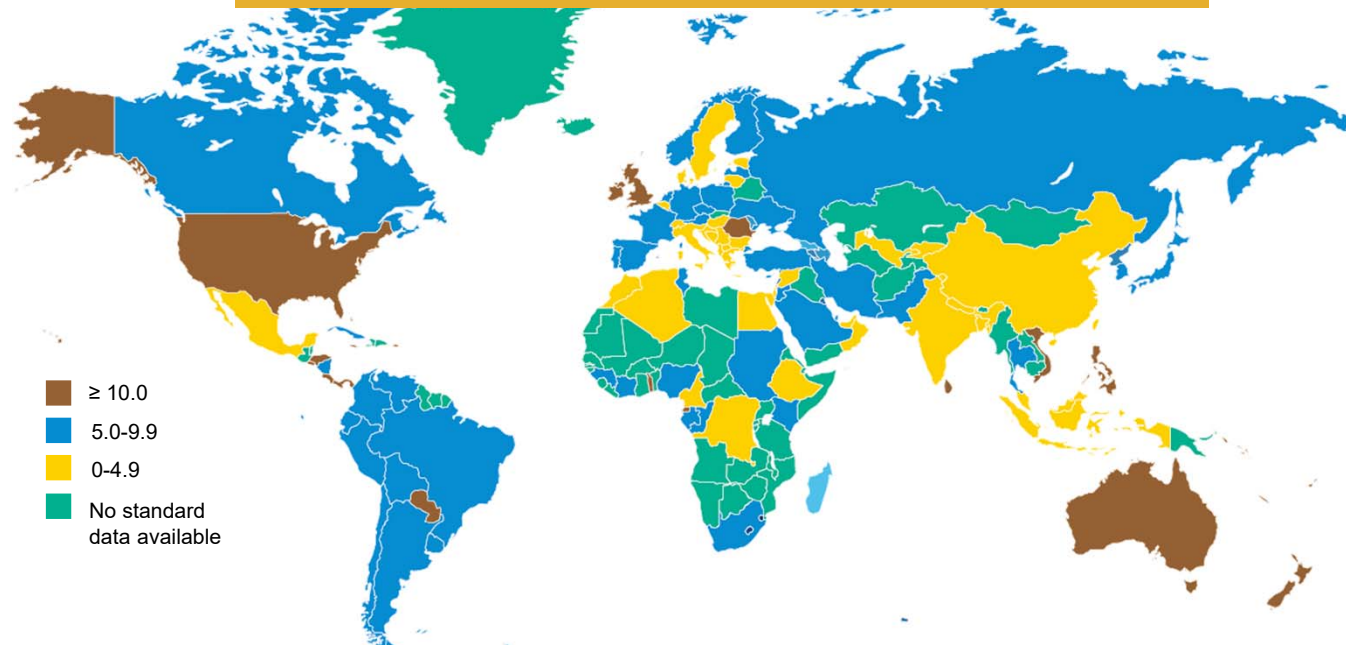




氣喘的流行病學

- 氣喘是國人常見的氣道疾病，成人盛行率以 2000-2007 年的健保資料庫統計約為 11.9%；而兒童及青少年 (< 20 歲) 盛行率約為 15.7%¹
- ISAAC 研究的報告顯示，全世界大約有 14% 的孩童可能有氣喘相關症狀²
- GINA 2017 年發表的流行病學統計資料指出，高盛行率地區包含拉丁美洲以及部分英語國家例如澳洲、北美、及南非；低盛行率地區常見於印度、亞太地區、及環地中海東部地區及北東歐等；非洲盛行率通常偏低³

Global prevalence of asthma in children (13-14 years old)



■ ≥ 10.0
■ 5.0-9.9
■ 0-4.9
■ No standard data available

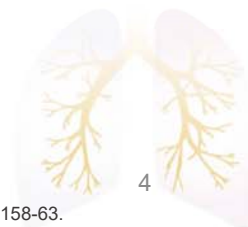


1. Hwang CY, et al. Acta Derm Venereol. 2010;90:589-94; 2. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2014. Available at: <http://www.globalasthmareport.org/>. Accessed on Oct, 2017; 3. Global Initiative for Asthma. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention-online appendix.



氣喘的基因影響

- 過敏性氣喘的患者中，體質是產生過敏的關鍵因素，而這多重基因的遺傳因子，是會傳給下一代的。如果父母其中有一人有過敏體質，有 50% 的機會將這種體質傳給下一代；若兩人皆有，則有 80% 的機會下一代會遺傳到過敏體質¹
- 在臺灣，目前針對氣喘的研究多集中在**疾病促進因子**上。有五個主要與氣喘感受度有關的基因已辨識出來，包括²：
 1. A desintegrin and metalloproteinase 33 (ADAM33)
 2. Dipeptidyl peptidase 10 (DPP10)
 3. Plant homeodomain zinc finger protein 11 (PHF11)
 4. SET domain, bifurated 2
 5. G-protein related receptor for asthma (GPRA)
 6. Serine protease inhibitor Kazal type 5 (SPINK5)





氣喘的類型

- 氣喘大致上可分為三類：

1. 外因性或過敏性氣喘

- 多數孩童氣喘屬於此類
- 可以定義出清楚的外界過敏原
- 異位性體質 (atopic) 又稱過敏體質，且多數病人有家族史

2. 內因性氣喘

- 大部分成年型 (成年後才出現氣喘病徵) 的氣喘
- 環境中找不到過敏原 (皮膚測試找不出特定過敏原)
- 氣喘症狀一般常見於接觸非過敏原刺激後：乾冷空氣、劇烈運動、強烈氣味等
- 一般患者沒有家族史

3. 職業性氣喘

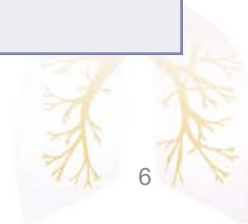
- 工作上特別接觸到某些物質：化學藥劑、動物毛髮 / 排泄物、廢氣等





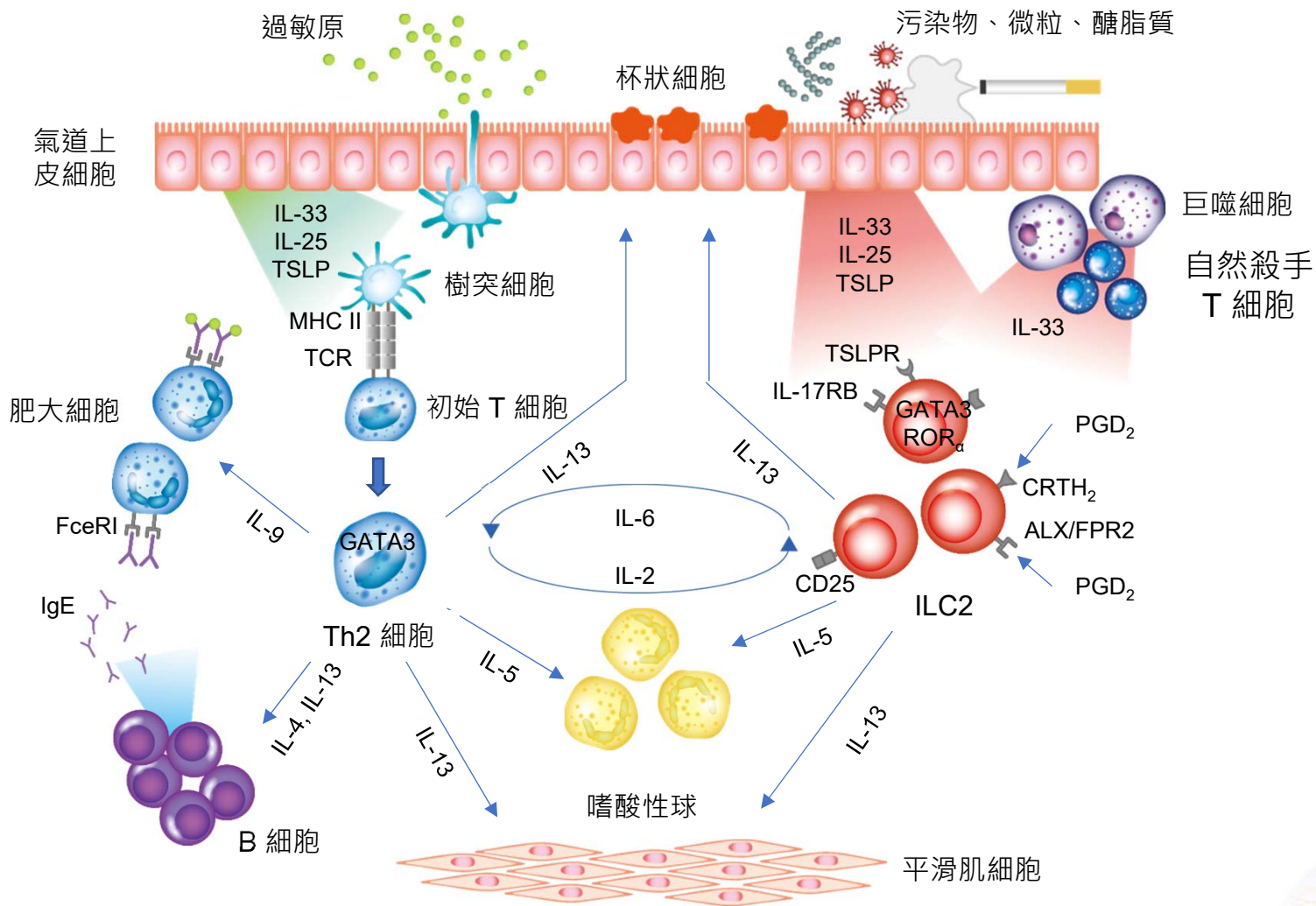
各種可能的氣喘分型

氣喘分型	疾病特性-生物標記	主要免疫機轉
阿斯匹靈敏感型 (aspirin-sensitive)	嗜酸性球、尿中白三烯增加	可能與不飽和脂肪酸有關
過敏性肺支氣管黴菌病 (allergic bronchopulmonary mycosis, ABPM)	血中嗜酸性球上升、IgE 大量增加且出現特異性 IgE	氣道菌落引發免疫反應
成人過敏型	皮膚測試陽性、IgE 上升	Th2 主導
氣喘預測指標陽性之學齡前哮喘 (API-positive preschool wheezer)	血中嗜酸性球 > 4%、空氣過敏原特異性 IgE	Th2 主導
重度晚發高嗜酸性球型 (severe late-onset hypereosinophilic)	周邊血液嗜酸性球血	非異位性體質，待進一步研究
運動誘發型 (exercise induced) 2	-	運動而導致急性氣道狹窄





過敏性與非過敏性氣道發炎造成氣喘



過敏性嗜酸性球型氣道發炎

非過敏性嗜酸性球型氣道發炎





過敏性氣喘 (allergic asthma)

- 外因性或過敏性氣喘與**第 1、2 型輔助性 T 細胞**以及**抗體 IgE**等引發的免疫細胞功能及失調有關：
 - 大部分氣喘屬 IgE 媒介且為 Th2 主導型，但也有非 Th2 主導型的氣喘
 - 從病理學來看，**黏膜細胞過度增生**且有**免疫細胞的浸潤**狀況
 - **CD4 陽性 T 淋巴球、嗜酸性球、肥大細胞**為三種在氣喘病人最常發現的免疫細胞
 - 會有大量的 Th2 免疫介質：**IL13, IL4, IL5** 等被分泌
 - Treg 被認為有氣管保護作用，能**抑制 Th2** 造成的發炎反應





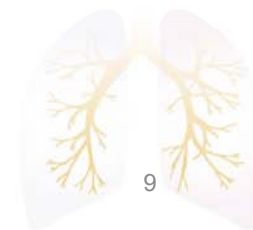
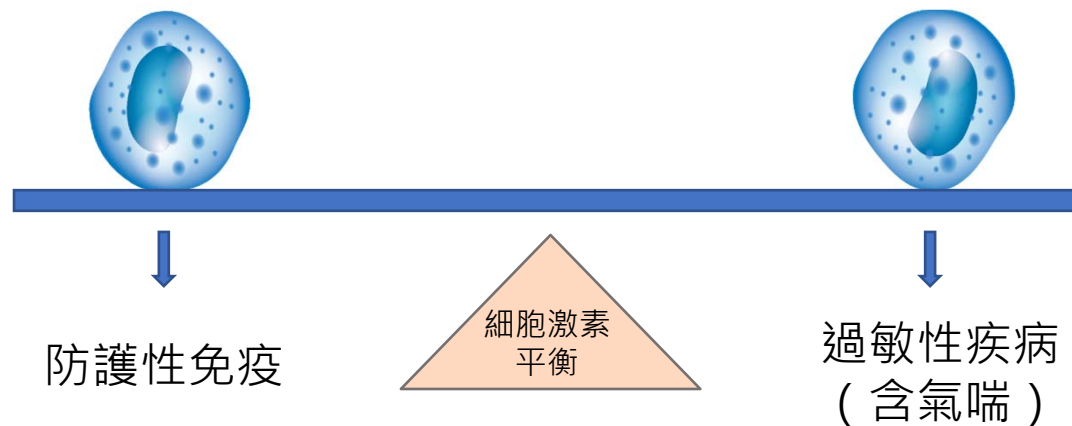
輔助 T 細胞的產生與功能

Th1

- Th1 主司對抗細胞內黴漿菌 (Mycoplasma) 的免疫反應
- Th1 與自體免疫疾病相關
- Th1 與延遲性過敏反應、胞殺性 T 細胞分化有關

Th2

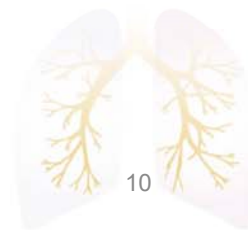
- Th2 和對抗**寄生蟲**相關
- Th2 和**異位性**體質及氣喘、過敏性鼻炎等過敏疾病相關
- 分泌 IL4、IL13 **促進 IgE 合成**





清潔假說

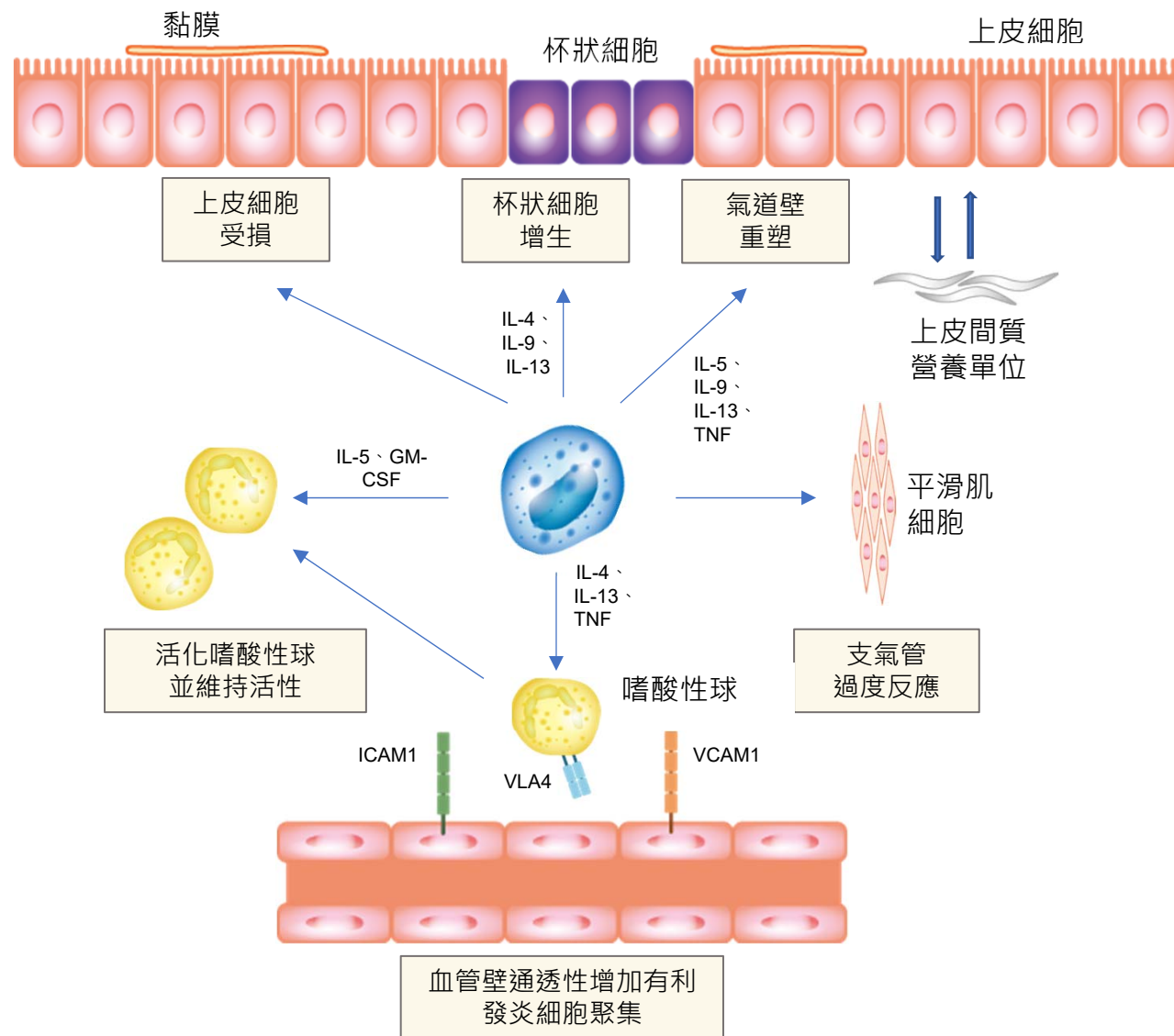
- 流行病學統計資料可看出：生活在工業化程度高的環境下生長的小孩，發生氣喘等過敏性疾病的機率較高
 - 以台灣為例：台北市兒童氣喘的盛行率是綠島的三倍、金門的兩倍
- 澳洲學者霍爾特（Holt）教授曾提出清潔假說來解釋此現象
 - 免疫系統內，T 細胞主要有兩種 Th1 / Th2，彼此互相調節：**細菌或病毒的感染會強化 T 細胞趨向分化成 Th1，相對減弱 Th2 的分化機會；而 Th2 在過敏反應中占有重要角色**
 - 決定T細胞分化的嬰幼兒時期，**過於清潔的環境，減少了對免疫系統 Th1 的刺激，使免疫系統偏向 Th2 分化，也就強化了日後的過敏反應**
- 關於清潔假說，學界**尚未**獲致結論





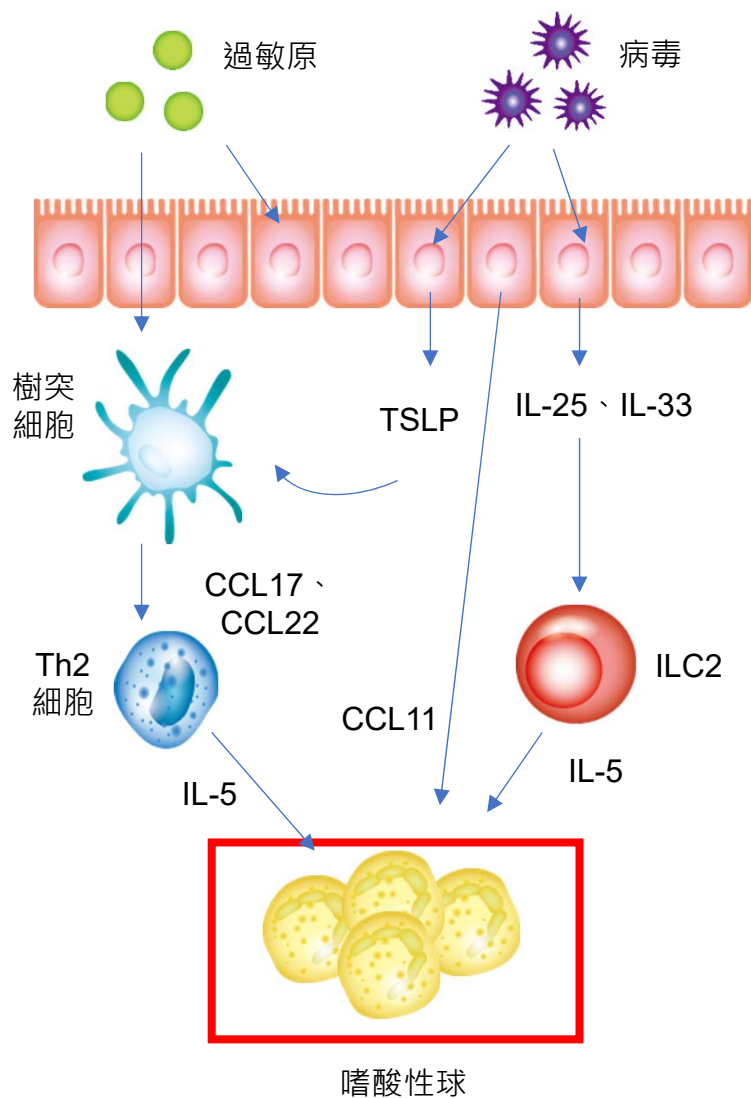
Th2 細胞是發炎性氣喘的關鍵

氣道

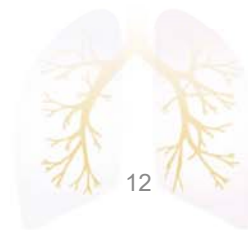




嗜酸性球浸潤

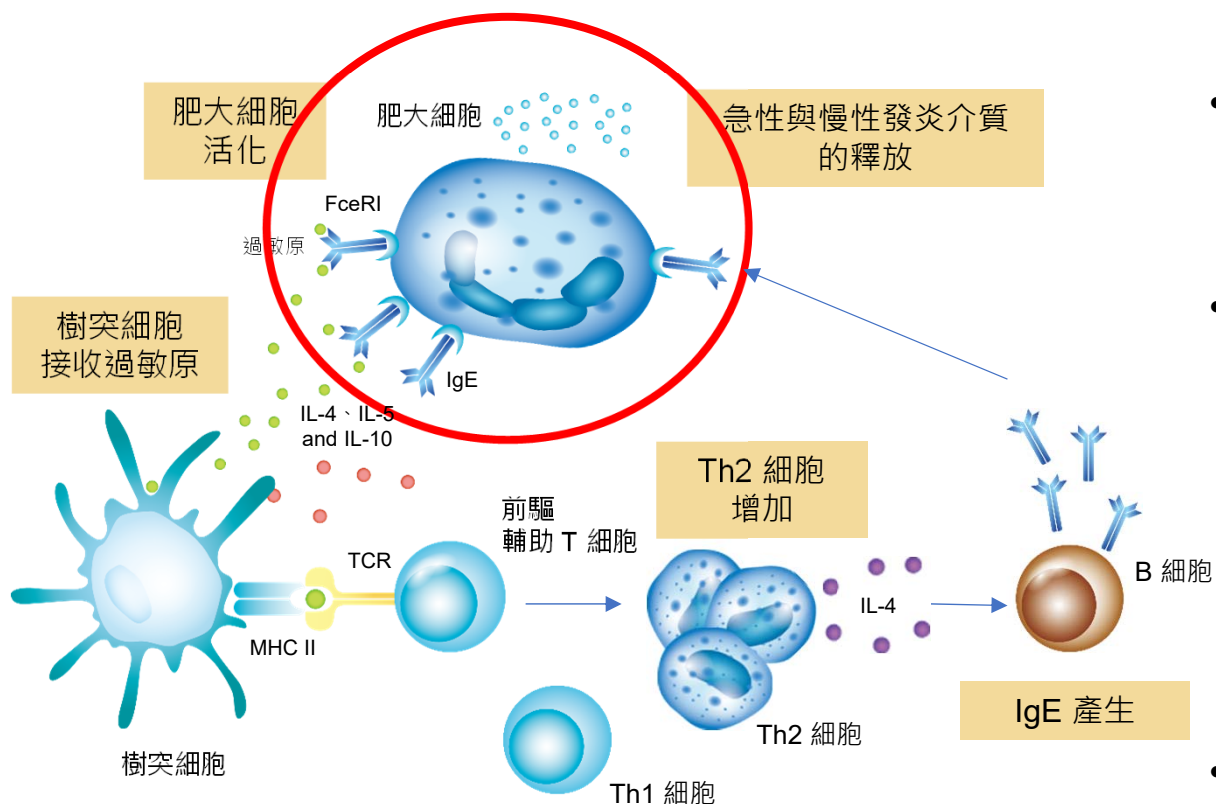


- 嗜酸性球浸潤是氣喘病人常見的病理變化之一
- 目前認為，嗜酸性球會釋放某些基礎蛋白質及氧化自由基，進而導致氣道過度敏感 (airway hyperresponsiveness)
- IL-5 是嗜酸性球分化的重要細胞因子，抗 IL-5 抗體在某些病人身上可以減少急性惡化的發生。但與病人症狀控制及控制氣道過度敏感較無關係。
- 嗜酸性球群聚後有可能黏附在血管內皮細胞，且嗜酸性球會釋放出多種發炎介質以及生長因子，這些生長因子可能促進氣管平滑肌的不正常增生，導致氣道重塑 (airway remodeling)





肥大細胞在過敏性氣喘中的角色



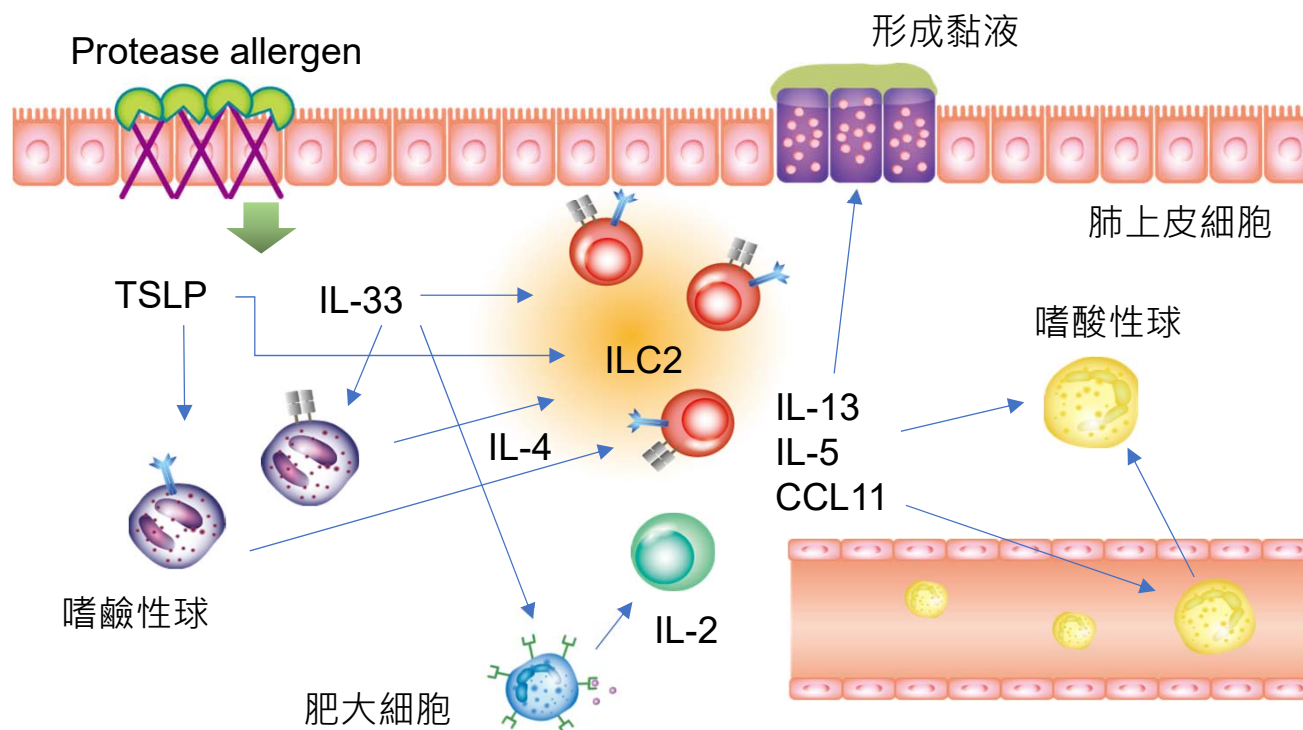
- 肥大細胞：受外界刺激後，與誘發急性氣管收縮相關
- B 細胞受到 Th2 分泌的細胞因子調控、製造抗體，IgE 為其一。
- IgE 會附著於肥大細胞表面，待第二次過敏原誘發過敏反應，且結合在附著於肥大細胞上的抗體時，肥大細胞會大量釋放發炎物質，例如組織胺、細胞激素、白三烯素與前列腺素 D2 (PGD2) 等
- 發炎物質會影響氣管收縮，屬於急性的過敏反應





非異位性氣喘

- Protease allergen 造成 IL-33 與 TSLP 等細胞激素上升，活化嗜鹼性球和 ILC2，分泌 Th2 相關細胞激素。
- 嗜鹼性球釋放 IL-4 與 IL-33 共同作用活化 ILC2，進而釋放化學趨化因子（如：CCL11）吸引嗜酸性球聚集
- 活化的 ILC2 同時分泌 IL-5 及 IL-13 等會造成嗜酸性球血與黏液分泌等症狀的早期發炎反應。

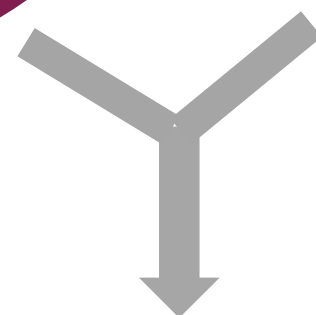




氣喘過敏反應的臨床表現

微觀
病生理

巨觀
臨床症狀



肺功能
障礙





過敏反應的影響：臨床症狀

- 氣喘常見呼吸症狀為：喘鳴（wheezing）、呼吸困難（shortness of breath）、胸悶（chest tightness）與咳嗽（cough）
- 氣喘症狀和氣道氣流的變化有其相關性，一般而言，呼氣困難可能原因為
 - 支氣管狹窄（bronchoconstriction）
 - 氣道壁增厚（airway wall thickening）
 - 氣道黏液分泌增加（increased mucus）

和過敏反應及
氣道慢性發炎相關



呼吸困難或胸悶



慢性咳嗽

（尤其是夜間、凌晨或運動時發作）



喘鳴

（一種高頻率的小咻咻聲）





氣道病理變化

- **氣管平滑肌**
 - 發炎反應可能會改變平滑肌細胞膜上的靜止電位，影響氣管反應性。
 - 氣管平滑肌增生可能與 PGDF 及 endothelin 1 等生長因子刺激有關。
- **血管反應**
 - 氣管黏膜層的血液流量增加，或許跟氣管狹窄有關
 - 過敏（慢性免疫反應）也促成血管新生（Angiogenesis），且發炎也會使血管通透性增加也造成氣管水腫，或多餘的液體滲漏至氣管腔中，惡化氣喘。
- **黏液增多**
 - 黏液增多會形成黏液塞（Mucous plug）
 - 某些研究顯示 IL-13 或許與氣管黏液的過度分泌相關。
- **氣管重塑**
- **氣管過度反應性**





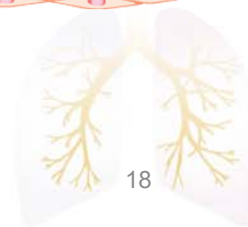
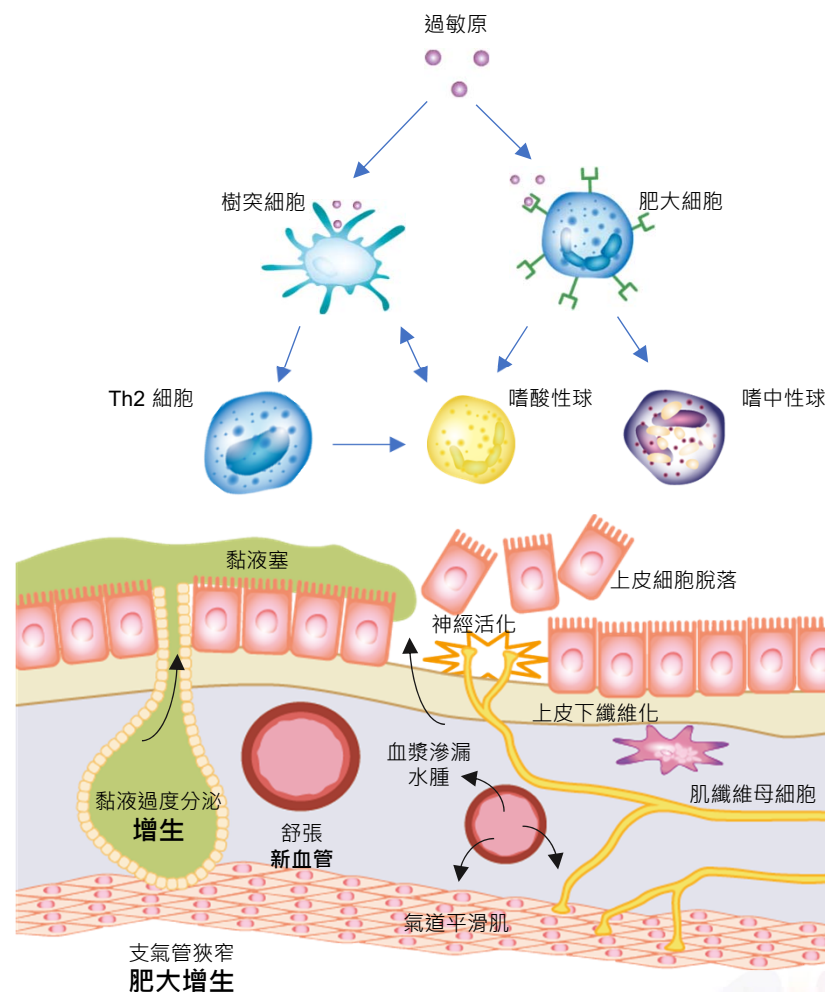
氣道纖維化

• 氣道表皮細胞

- 過敏誘發的發炎反應會破壞表皮細胞的完整
- 不只身體失去抵擋外來過敏原的防線、更會在氣道多處造成氣道過度反應性
- 因為防線的缺損，導致某些介質 (Relaxant factor) 的流失
- 因為表皮缺損導致神經暴露，更易引發氣管的神經反射

• 纖維化

- 嗜酸性球浸潤 (Eosinophil infiltration) 可能導致促纖維化介質的釋放
- 促纖維化介質會使 膠原蛋白 III/IV 沉積在基底膜，造成上皮下纖維化 (subepithelial fibrosis)





常見氣喘病生理症狀

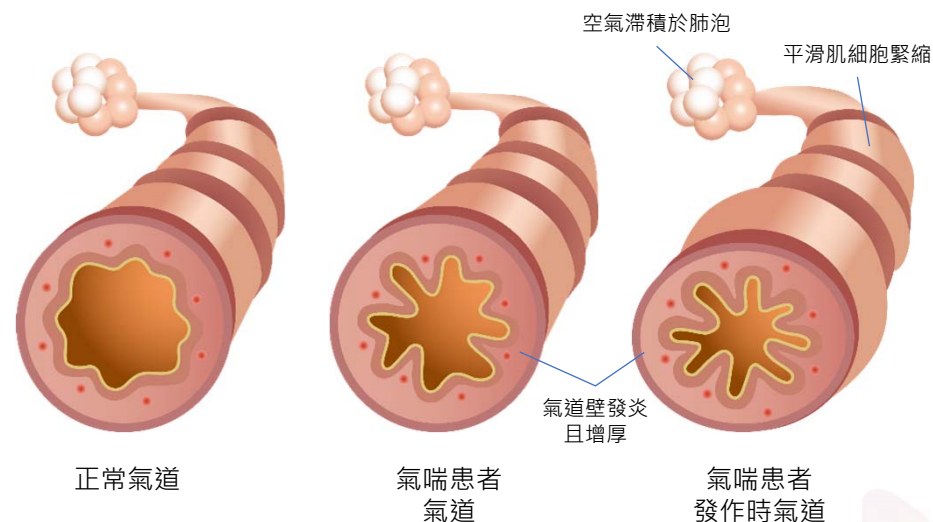
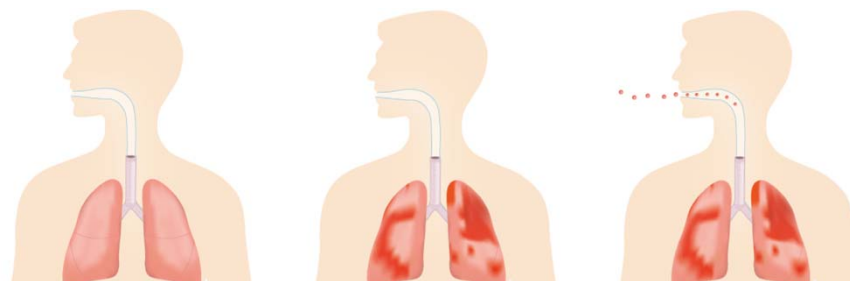
• 生理方面影響

- 支氣管收縮痙攣
- 過度分泌黏液
- 細胞液滲出
- 氣道過度反應
- 氣道結構改變

• 臨床症狀

- 喘、悶、咳
- 原因：氣道狹窄、呼吸管壁增厚、氣道分泌物增加

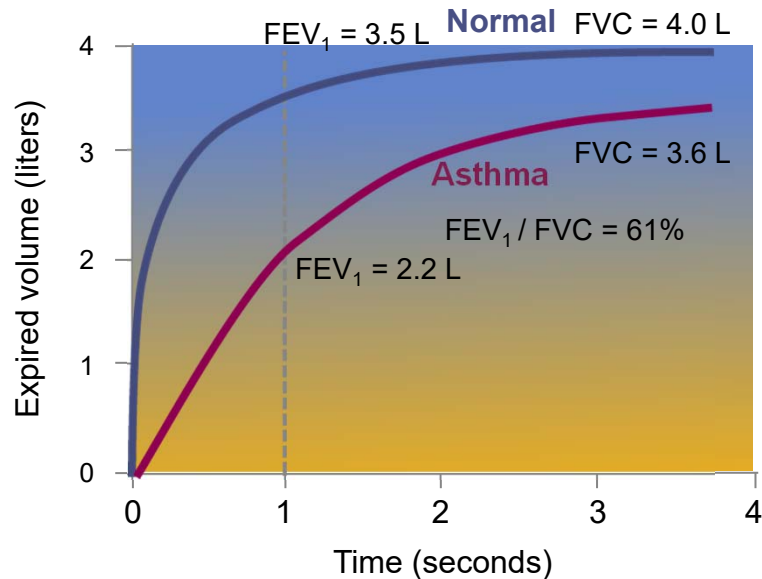
氣喘與氣道



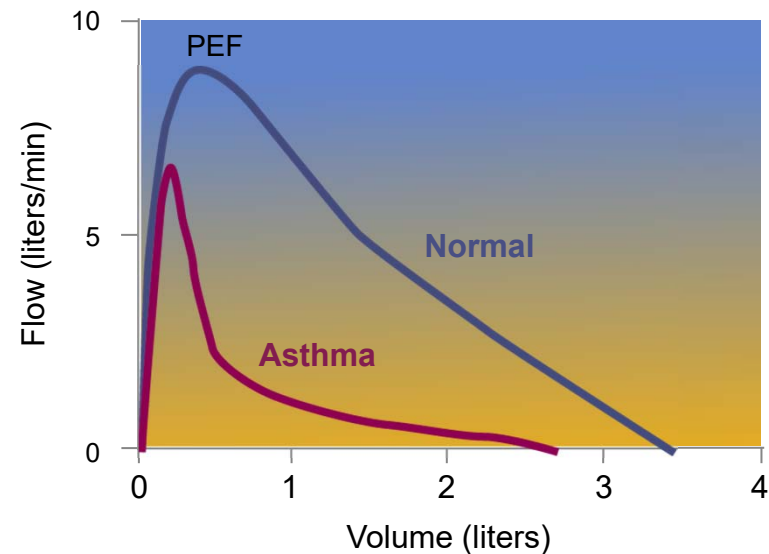


過敏反應的影響：肺功能

肺量計檢查



流量 - 容積環

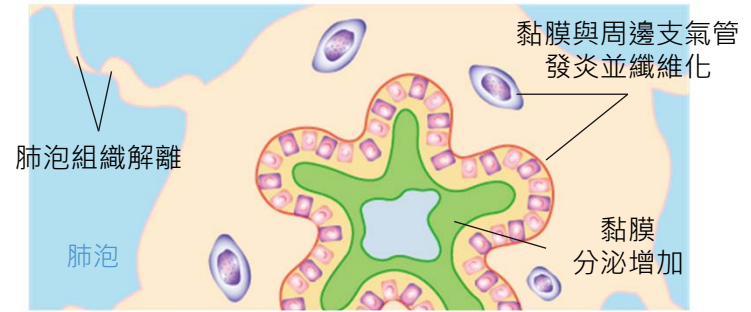
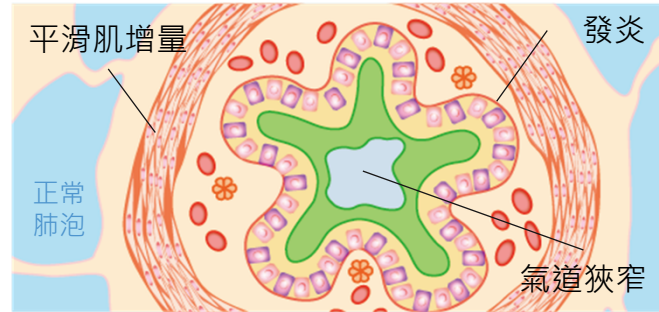


- 氣喘造成的氣管收縮是氣道通氣限制 (Limitation of airflow) 的主要原因。但血管雍塞、氣道水腫等都有可能是原因
- 氣流受限主要表現在兩項肺功能指標： FEV_1 / FVC 比例降低、PEF 的下降
- 觀察氣喘病人，周邊氣管可能有提早關閉，導致肺部過度充氣及滯留的現象 (Air-trapping)





肺阻塞與氣喘的鑑別診斷

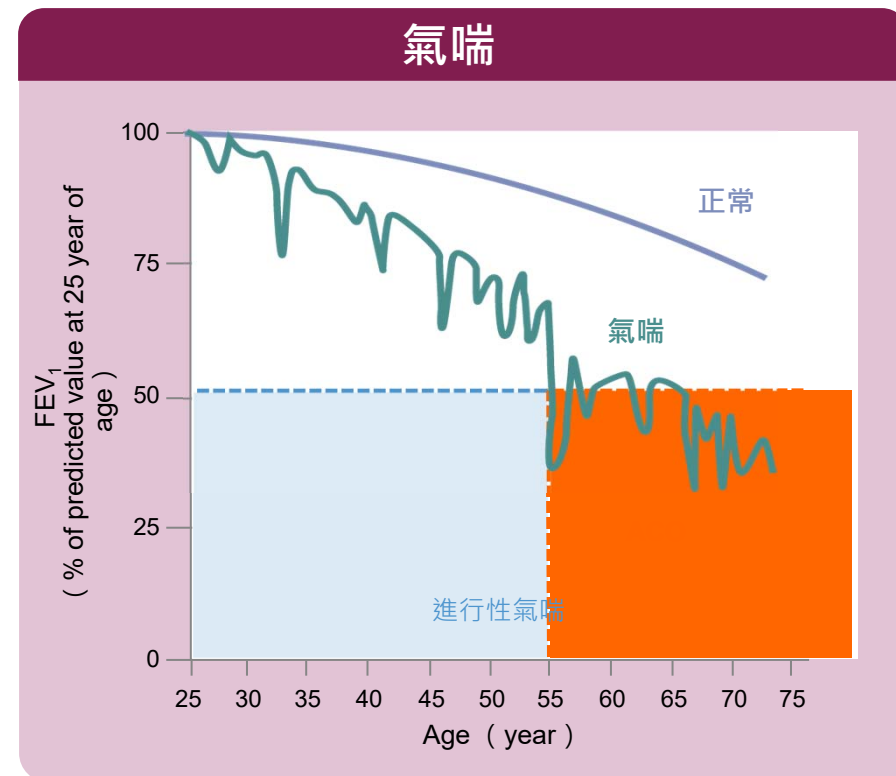
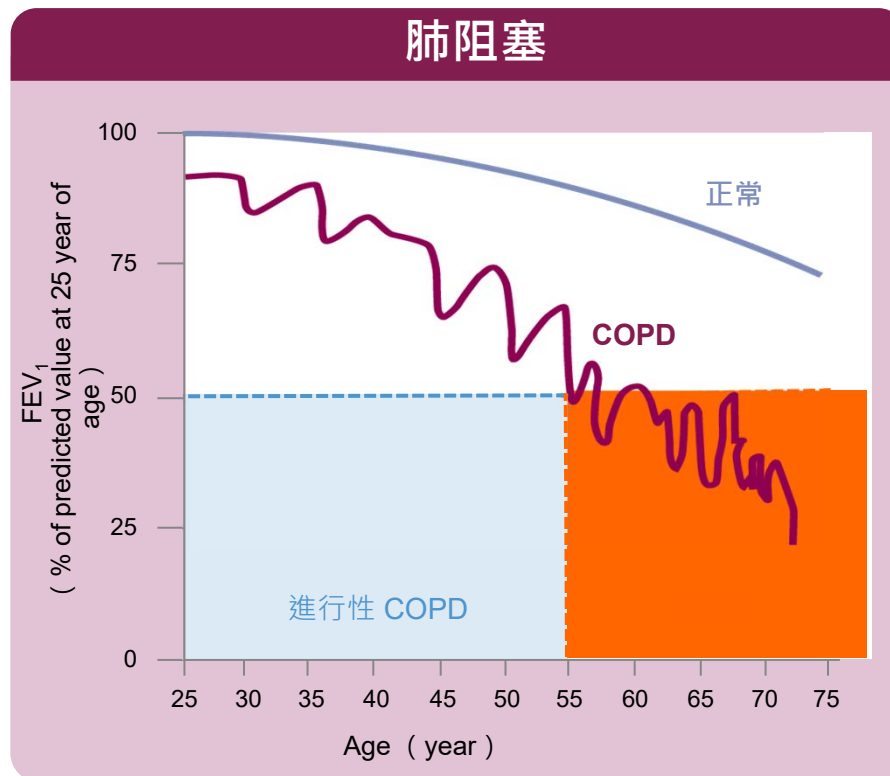


疾病特徵	氣喘	肺阻塞 (COPD)
發病年齡	20 歲前發病	40 歲後發病
症狀特點	<ul style="list-style-type: none"> • 症狀隨時都會有所變化 • 在夜晚或凌晨時症狀較嚴重 • 因運動或情緒變化、外在刺激等因素而誘發 	<ul style="list-style-type: none"> • 治療後症狀仍存在，伴隨運動性呼吸困難 • 慢性咳嗽有痰隨呼吸困難發作但並非成因
肺功能	呼氣氣流受阻，但程度不一	持續性呼氣氣流受阻 ($FEV_1 / FVC < 0.7$)
緩解期肺功能	正常	不正常
病史 / 家族史	<ul style="list-style-type: none"> • 曾被診斷為氣喘 • 有其他過敏性疾疾病家族史 (如過敏性鼻炎、濕疹等) 	<ul style="list-style-type: none"> • 曾被診斷為肺阻塞、慢性支氣管炎或肺氣腫 • 大量接觸菸、生物燃料等危險因子
病程變化	<ul style="list-style-type: none"> • 可能有季節性變化，但不一定隨時間惡化 • 可能自發性改善，或經支氣管擴張劑 / 吸入型類固醇等治療後立即有反應 	<ul style="list-style-type: none"> • 症狀緩慢惡化 (逐年進展) • 短效型支氣管擴張劑療效有限
胸部 X 光檢查	正常	嚴重肺部過度充氣



氣喘肺阻塞重疊 (ACO)

- 找出符合氣喘或肺阻塞的疾病特徵，經比較後，如病患具有前頁所列一種疾病 **3 項以上** 的特徵，則建議診斷為該疾病
- 如兩種疾病相符之症狀特徵數量相近，應考慮診斷為氣喘肺阻塞重疊 (**asthma - COPD overlap, ACO**)





氣喘的病理學表現

免疫
細胞浸潤

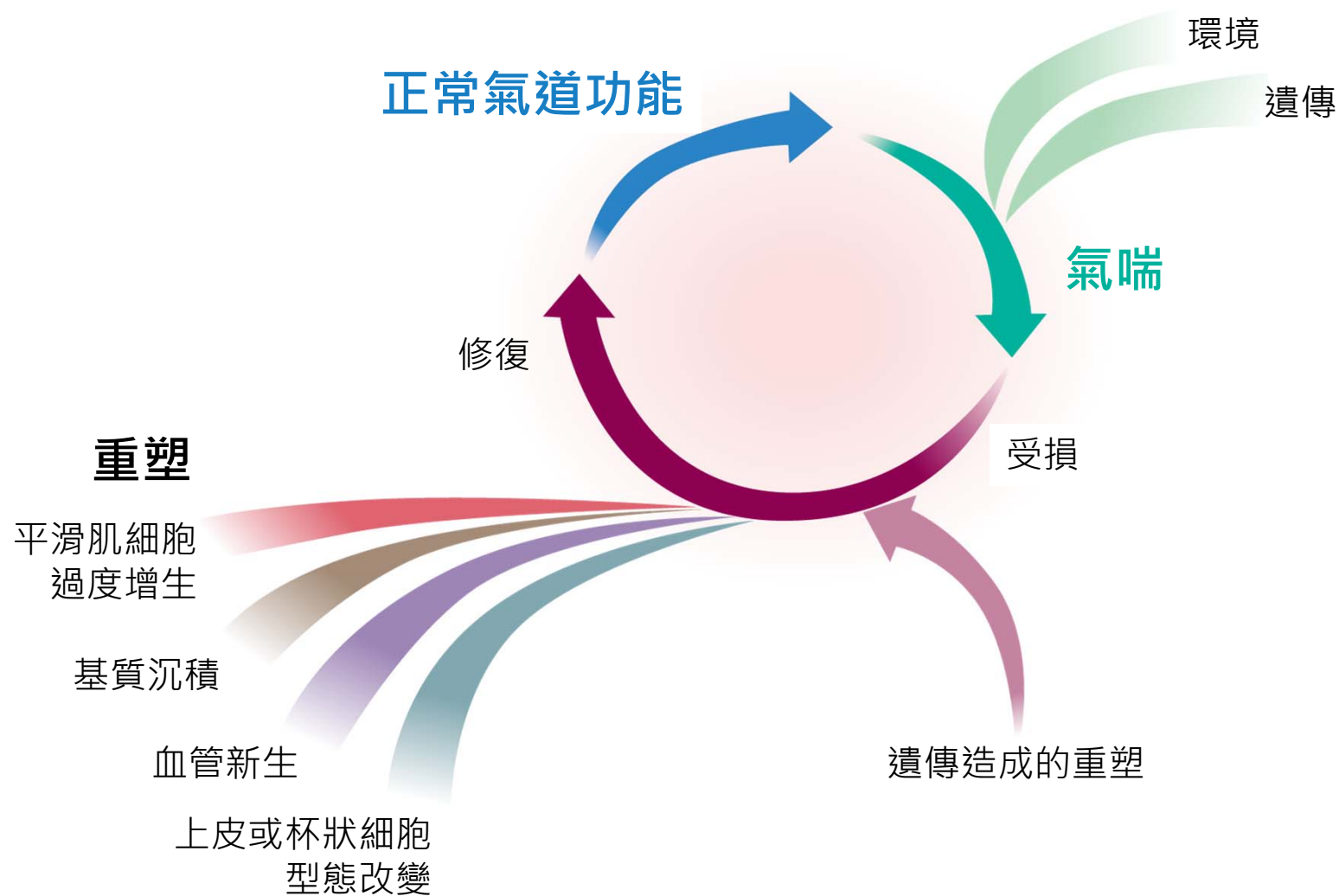
基底膜增厚
上皮脫落
平滑肌增生
血管新生

氣道
重塑



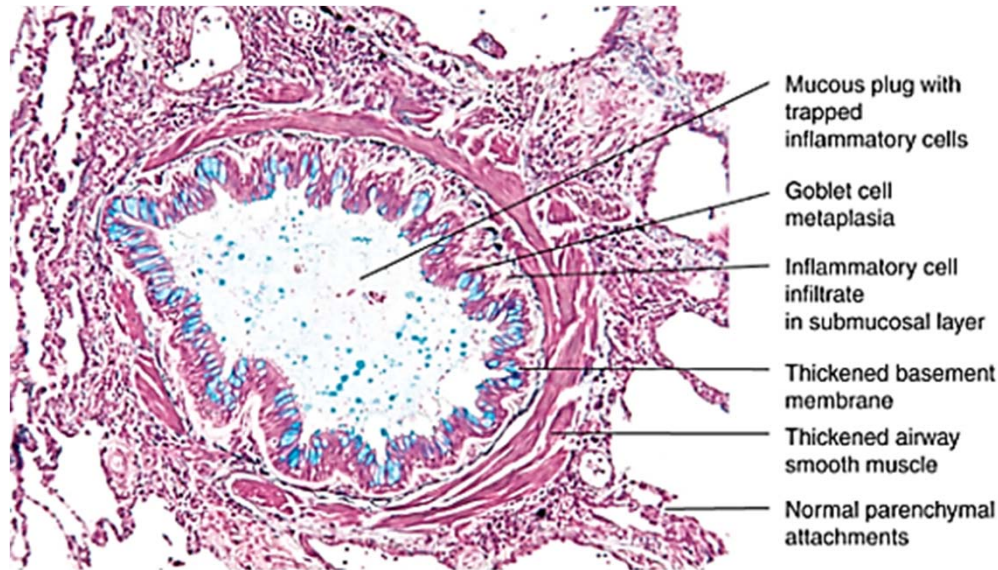


導致氣道變形的可能因子與機轉





氣道變形的病理學表現與氣道重塑



- 氣道重塑
- 基底膜因上皮下膠原蛋白沉積而加厚
- 黏液阻塞氣道
- 氣道黏膜發現有活化嗜酸性白血球及 T 細胞浸潤的現象
- 黏膜免疫細胞被激活

• 氣道重塑的主要特徵：

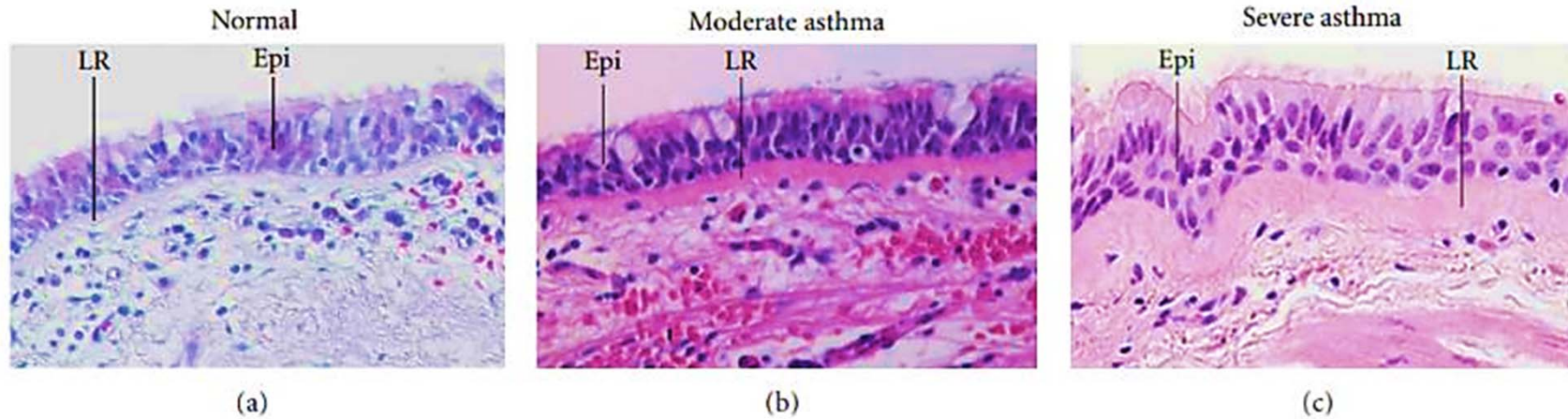
- 上皮脫落 (Epithelial detachment)
- 氣道平滑肌肥大增生 (Airway smooth muscle hypertrophy/hyperplasia)
- 杯狀細胞及黏膜下腺體增生 (Goblet cell and submucosal glands hyperplasia)
- 支氣管血管新生
- 氣道平滑肌的角色
- 纖維球及纖維母細胞的角色





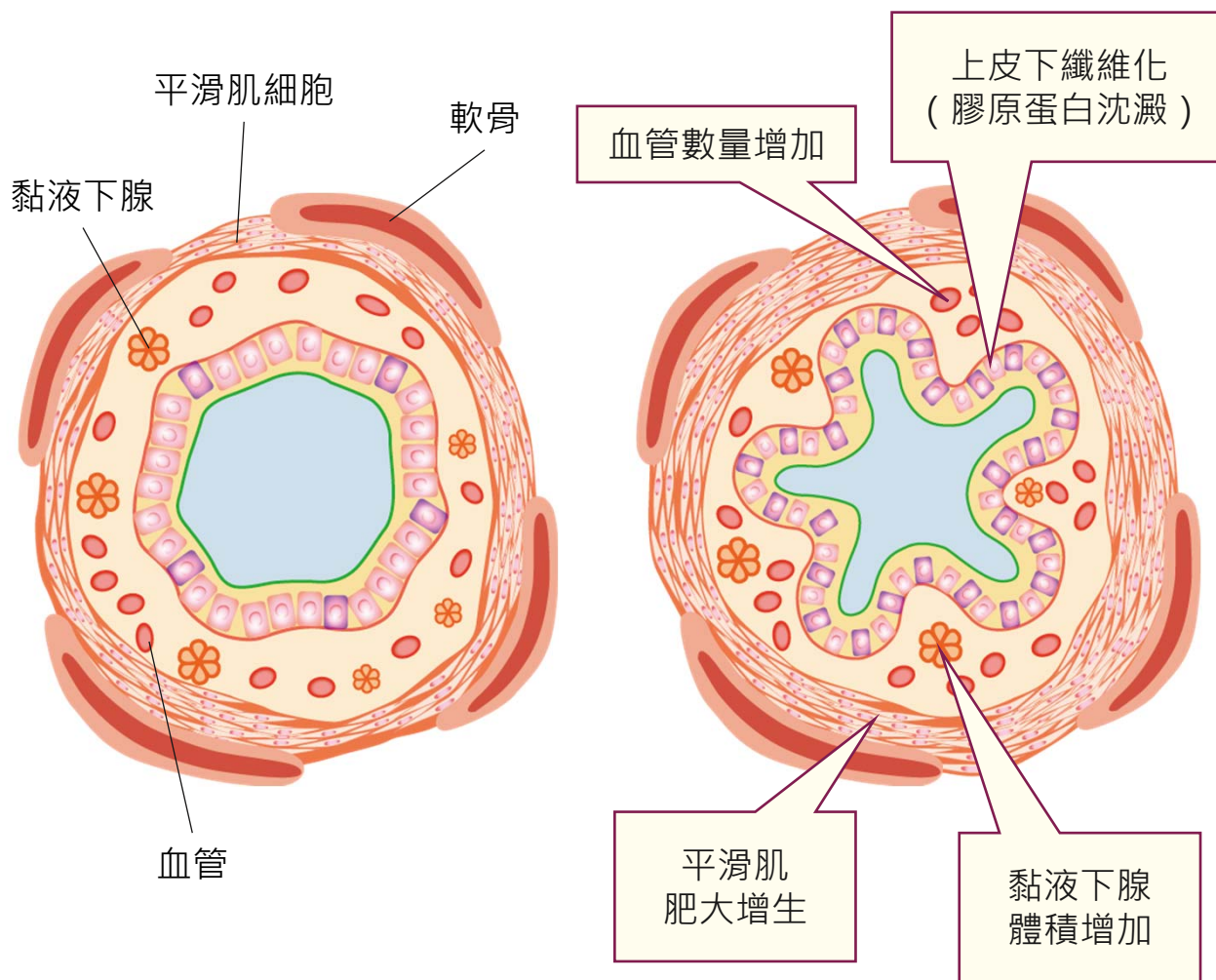
氣道表皮下層纖維化與基底膜增厚

- 膠原蛋白 I,III,V 等細胞外基質的累積會造成皮下層增厚。
- 從電子顯微鏡可見，基底膜 (LR) 下有一層膠原蛋白
- 正常人 LR 厚度約為 4-5 μm ；氣喘病人 LR 厚度約為 7-23 μm
- 此外，也有研究發現，高濃度的 TGF- β 與氣道纖維母細胞數量、表皮下層纖維化及氣喘嚴重度相關





杯狀細胞及黏膜下腺體增生



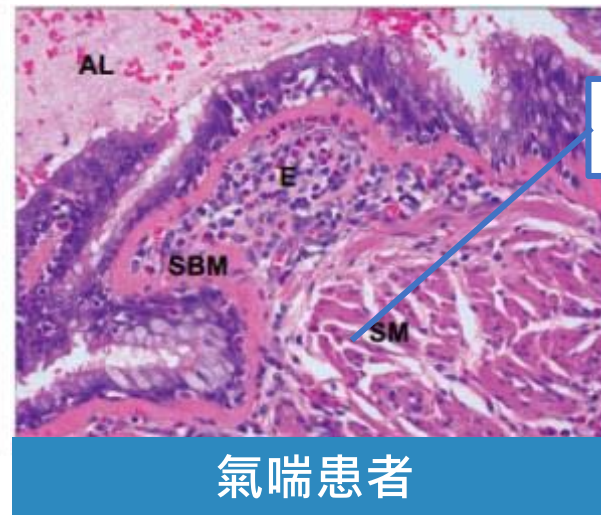
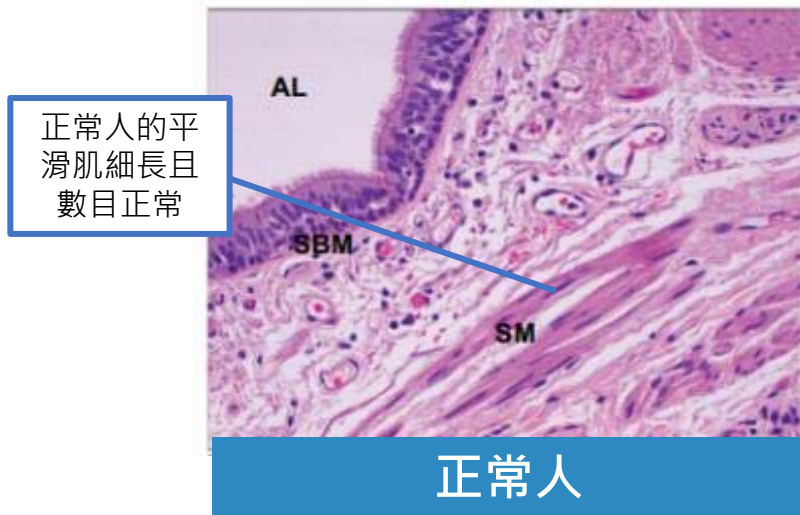
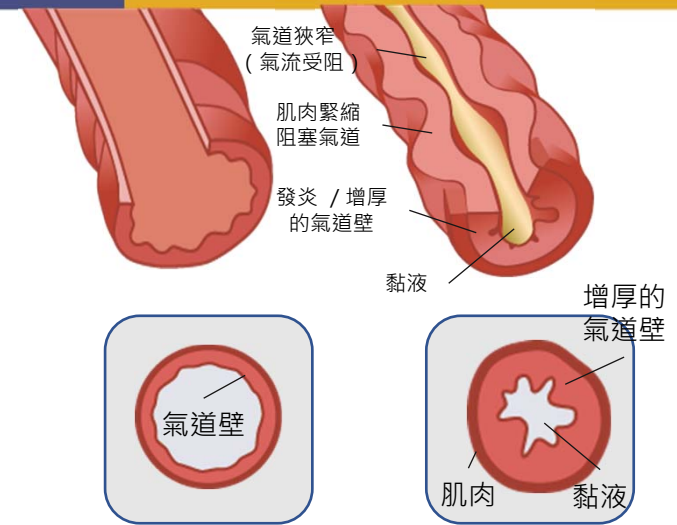
- 杯狀細胞數目增多
- 黏膜下層的腺體增生，分泌更多黏液
- 杯狀細胞將黏液分泌至管腔中，形成黏液阻塞
- 黏液可能阻塞氣道或刺激氣道神經誘發氣喘





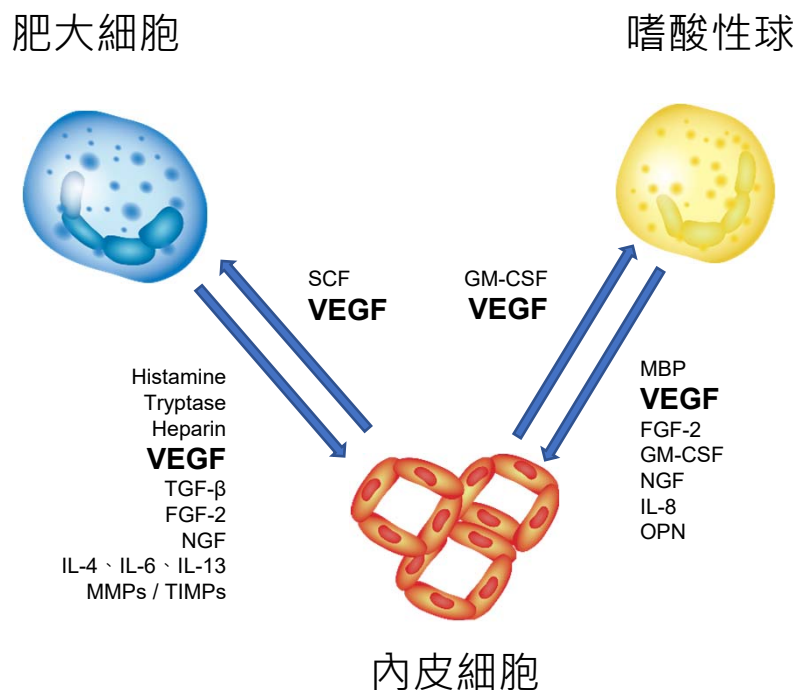
氣道平滑肌的角色

- 平滑肌質量的增加包括肥大變化及增生變化，此為氣道重塑的一個顯著且重要的現象
- 肥大變化是指平滑肌細胞變大，而增生變化是指平滑肌細胞變多
- 氣道平滑肌增生的氣道重塑主要出現在中央型的氣道

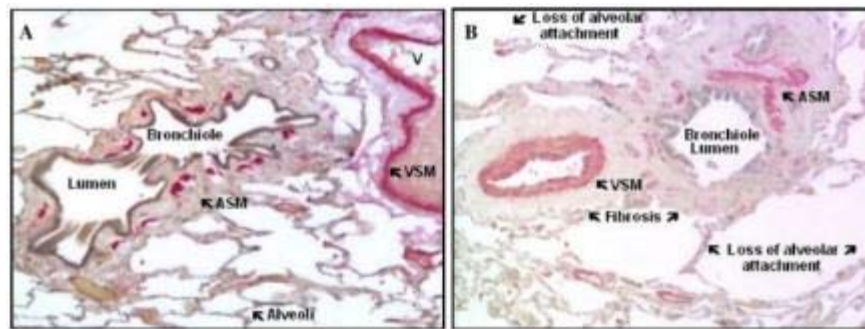




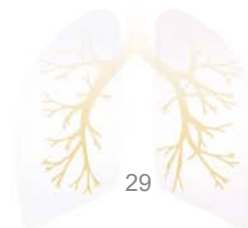
支氣管血管新生



- 慢性發炎反應會誘發嗜酸性球，肥大細胞增生且聚集在氣管壁附近
- 這些免疫細胞會產生許多中免疫介質，血管生成素 (VEGF) 即是其中一項
- 氣喘及慢性肺阻塞疾病病人的血管都會有膠原蛋白的沉積，久而久之會重塑血管。

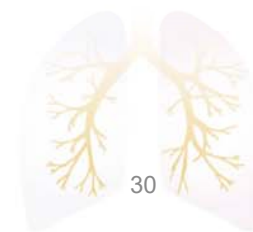
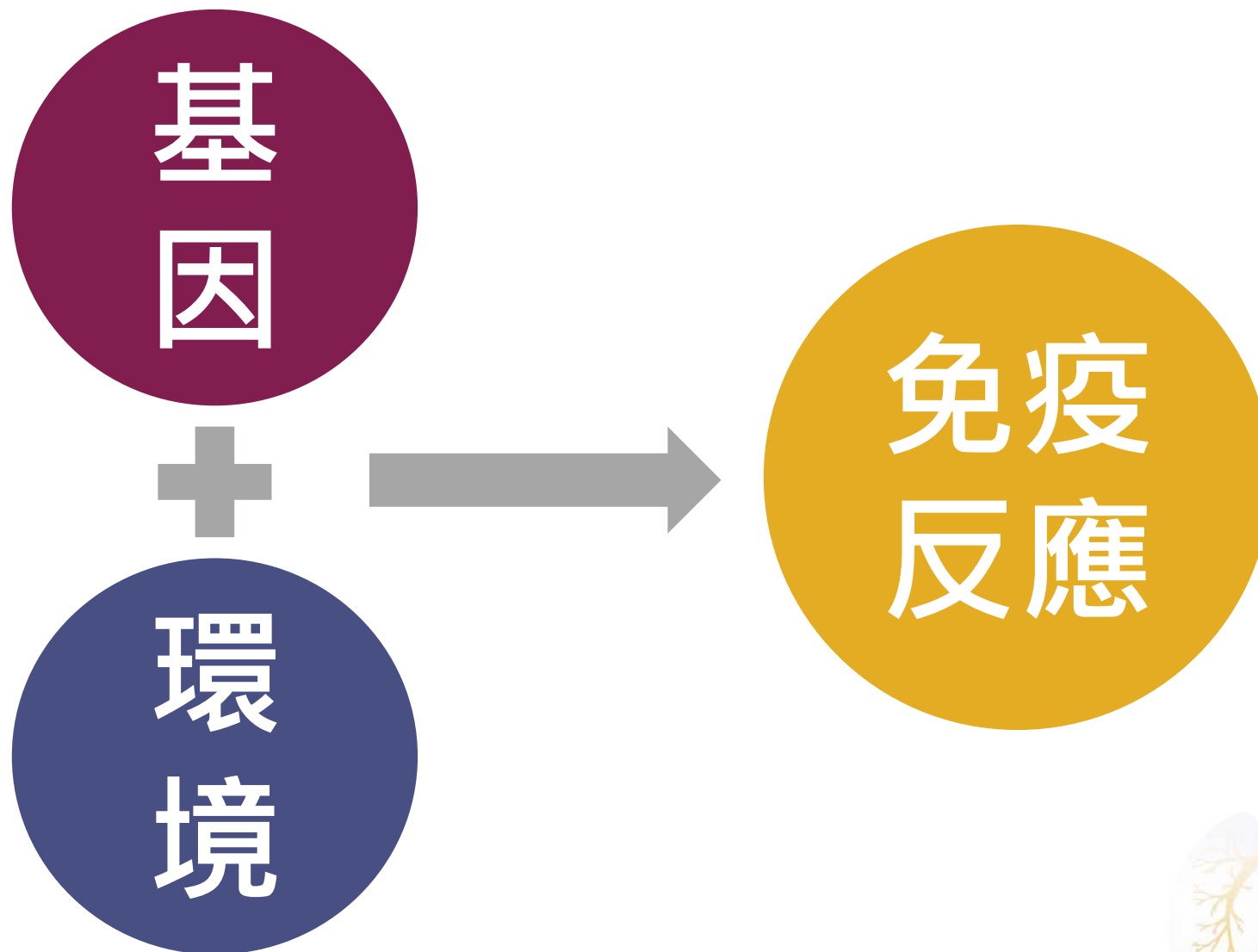


氣道與血管平滑肌細胞的比較
(左) 氣道 (右) 血管





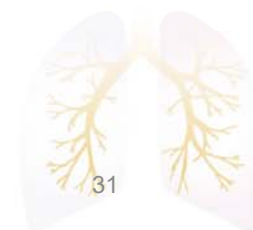
過敏反應的成因





常見氣道過敏&環境因子

- **環境因素**：刺激性空氣及味道、氣道感染、氣候變化、心理因素、劇烈運動等都可能引發過敏反應
- **過敏原**為一種會引發人體產生**過敏反應**的物質：
 - **蛋白質**：大部分過敏原屬於此類
 - **半抗原**：本身無法引發過敏，須與體內的蛋白（攜帶蛋白）結合才會引起過敏反應。包括金屬類物質（例如鎳或鉻）及一些化學物質（像甲醛）等
- 花粉過敏
- 塵蟎過敏
- 蟑螂過敏
- 黴菌過敏
- 動物過敏





職業性氣喘

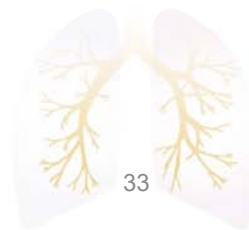
- 職業性氣喘 (occupational asthma) 依據 2008 年美國胸腔醫學會指引，定義為因工作環境中的化學物質引起急性發作或罹病之氣喘
- 工作相關氣喘 (work-related asthma) 則泛指因工作環境中的任意物質引發之急性發作或因此罹患之氣喘
- 對象：
 - ✓ 因職業持續接觸氣喘源而產生異位性或非異位性氣喘的成年患者
 - ✓ 共招募 1512 位參與者 (醫院氣喘患者對照組、社區控制組與醫院控制組各 504 位)
- 結果：
 - ✓ 異位性氣喘與暴露於大分子量的氣喘源有顯著相關 (校正勝算比：4.0；95% 信賴區間：1.8 - 8.9)；大分子氣喘源，如乳膠、塵蟎、麵粉、酶
 - ✓ 非異位性氣喘則與暴露於低分子量氣喘源成顯著相關 (校正勝算比：2.6；95% 信賴區間：1.6 - 4.3)，小分子氣喘源，包含工業用清潔劑、金屬感光劑、木屑、藥物





Take home message (I)

- 氣喘過敏反應可分兩部分討論：
 - 遺傳因子：基因傾向性、性別、種族（黑人患有氣喘比例高）等
 - 環境因子：過敏原、從小生活環境、二手菸、病毒感染等
- 氣喘主要是一種 Th2 cell 相關，且經由 IgE 調節的**過敏反應**
- Th2 細胞與異位性體質及過敏疾病相關，且會促進 IgE 的合成
- **過敏反應的影響**
 - 氣喘臨床症狀：喘、悶、咳
 - 肺功能下降： $FEV_1 / FVC \downarrow$ 、 $PEF \downarrow$
 - 發炎反應
 - 慢性：氣道重塑
 - 急性：氣喘急性發作





Take home message (II)

- 導致氣道變形的可能因子
 - 黏膜過度分泌
 - 平滑肌過度增生
 - 血管新生
 - 基質沉積在氣道表皮下層
- 常引起氣喘的因子包括：空氣汙染、花粉、微生物或某些特殊蛋白質
- 台灣常見過敏原：花粉、塵蟎、蟑螂、動物毛髮等
- 要注意過敏原的去除，以避免嚴重氣喘的發生





縮寫與專有名詞中英對照表

英文	中文	英文	中文
International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)	國際兒童氣喘暨過敏研究	chest tightness	胸悶
Global Initiative for Asthma (GINA)	全球氣喘創議組織	bronchoconstriction	支氣管狹窄
atopic	異位性	airway wall thickening	氣道壁增厚
aspirin sensitive	阿斯匹靈敏感型	increased mucus	氣道黏液分泌增加
allergic bronchopulmonary mycosis (ABPM)	過敏性肺支氣管黴菌病	platelet-derived growth factor (PDGF)	血小板衍生生長因子
API-positive preschool wheezer	氣喘預測指標陽性之學齡前喘鳴	angiogenesis	血管新生
severe late-onset hypereosinophilic	重度晚發高嗜酸性球性	mucous plug	黏液塞
exercise induced	運動誘發型	eosinophil infiltration	嗜酸性球浸潤
immunoglobulin E (IgE)	免疫球蛋白 E	subepithelial fibrosis	上皮下纖維化
type 2 helper T cell (Th2)	第 2 型輔助 T 細胞	limitation of airflow	氣道通氣限制
type 2 innate lymphoid cells (ILC2)	第 2 型先天淋巴細胞	air-trapping	肺部過度充氣及滯留
thymic stromal lymphopoietin (TSLP)	胸腺基質淋巴生成素	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	肺阻塞
CD4+ T cell	CD4 陽性 T 淋巴球	asthma -COPD overlap (ACO)	氣喘肺阻塞重疊
regulatory T cell	調節 T 細胞	epithelial detachment	上皮脫落
type 1 helper T cell (Th1)	第 1 型輔助 T 細胞	airway smooth muscle hypertrophy/hyperplasia	氣道平滑肌肥大增生
mycoplasma	黴漿菌	goblet cell and submucosal glands hyperplasia	杯狀細胞及黏膜下腺體增生
Hygiene Hypothesis	清潔假說	vascular endothelial growth factor (VEGF)	血管生成素
airway hyperresponsiveness	氣道過度敏感	occupational asthma	職業性氣喘
airway remodeling	氣道重塑	work-related asthma	工作相關氣喘
prostaglandin D2	前列腺素 D2	Forced expiratory volume in one second (FEV ₁)	第一秒用力呼氣量
wheezing	喘鳴	Forced vital capacity (FVC)	用力肺活量
shortness of breath	呼吸困難	Peak expiratory flow (PEF)	尖峰呼氣流速