



從動物到臨床～ 兒童過敏氣喘研究現況與未來

◎林口長庚兒童氣喘風濕科主任 陳力振

台灣氣喘的盛行率與世界各國一樣，有逐年增加的傾向；大家似乎會有疑問，為何目前醫藥科技如此先進，仍無法克服此難題呢？面臨氣喘病對人類的衝擊，科學家仍不斷積極在解答及應付氣喘病帶來的迷惑及困擾，而最重要的是要避免氣喘病發的不幸。醫學研究的起源，常來自於臨床的發現，積極去尋找所謂科學的根據。在此過程中，動物實驗對病理機制的探討，扮演著極為重要的角色。因為有了動物實驗的證據，才能邁入新藥的研發，直接嘉惠病患。

氣喘病理機制臨床研究

臨床上從病人的病理組織，對於氣喘在人體內的致病機制，有更進一步的認識：(1)因氣喘發作而不治的病人病理組織中，發現其氣管平滑肌緊縮，內皮組織及腺體腫脹且剝落在管腔中；管腔內並且充滿很多的發炎細胞、痰液及黏液，致使空氣無法通過呼吸道，而這正是造成病人死亡的原因。死於其他原因的氣喘病人其呼吸道雖沒有阻塞的現象，但氣管內皮剝落及發炎細胞浸潤的現象，依然明顯可見；因此，氣管內皮細胞的發炎現象，可能是氣喘病人主要致

病的病理特徵。(2)經由氣喘病人接受氣管鏡檢查的組織切片，可發現很多發炎細胞浸潤，這些發炎細胞包括嗜伊紅性及嗜中性白血球、淋巴細胞、肥胖細胞等，尤其是嗜伊紅性細胞的含量，比在其他肺炎及慢性支氣管炎顯著上升。(3)病人接受過敏性物質氣管激發測試，並由氣管鏡觀察氣管阻塞的變化：由這項檢查發現，當氣管遭受外來過敏原刺激後，在早期（前30分鐘）的肺功能變化，主要是平滑肌收縮及上皮組織水腫造成，而晚期（6小時後）發生的肺功能變化，除上述變化外，還有許多發炎細胞的浸潤。綜合以上臨床病理的研究，可提供我們一些重要的臨床意義：(1)氣喘病人的死因，常來自於氣管嚴重收縮，此時氣管擴張劑具有重要的角色。(2)氣喘病人雖沒發病，但上皮細胞仍有發炎細胞浸潤，因此，並非沒有病狀就不要治療。(3)氣喘病人發作時，雖擴張劑可及時舒緩病狀，但後期仍有發炎反應發生，因此需要藥物持續治療。

氣喘動物模式的應用

氣喘動物實驗的目的，除了探討氣喘致病因子在體內的作用機制，並應用

於一些新藥在進入人體實驗前的評估。

1. 氣喘致病因子在體內的作用機制：
一般利用過敏原致敏的氣喘動物模式，使老鼠處在類似氣喘發作的狀態，再配合生物科技，經由實驗技術的分析，以了解氣喘的致病機轉。

2. 新藥人體實驗前的評估：
新藥進入人體試驗前，有關於藥物毒性及體內藥效的評估，動物實驗也扮演重要的角色。

當前過敏性氣喘的研究發現

氣喘發作頻繁意味著氣管上皮的發炎反應持續發生，將導致氣管變形，氣管阻塞後無法完全恢復，且肺功能逐漸喪失；在此種情況下，以致於氣管可能走向結構改變之路，進而增加氣管敏感度及氣喘嚴重度。致使某些病人雖積極藥物治療，但氣喘病仍無法完全緩解。此研究結果提醒我們應預防呼吸道感染，並提早將氣喘控制好。

過敏性氣喘的發生，除了高過敏原環境的暴露外，遺傳基因也扮演著重要的角色。目前利用分子生物的科技，配合流行病學及統計學的調查，發現一些與氣喘症狀有密切關係的基因，我們稱之為氣喘相關基因，例如位於第 5 對（與 IL-4 合成有關）、第 6 對（與細胞免疫有關）及第 11 對（與 IgE 受體製造有關）等染色體基因。研究顯示此些基因的多變性與氣喘免疫調控有密切關係，進而影響氣喘臨床表現。由於這些發現，臨床上已有白三烯素拮抗劑及抗免疫球蛋白 E 抗體使用於氣喘病人的治療。

氣喘研究的未來趨勢

1. 樹突細胞在肺部過敏免疫反應的角色：
樹突細胞屬於體內重要的抗原呈現

細胞，於體內免疫平衡扮演極重要的角色，當肺部組織受到傷害或感染時，樹突細胞將起動及協調體內的先天免疫及獲得性免疫，以期減低肺部的傷害。由於樹突細胞在誘發和決定免疫反應的走向具有關鍵性的作用，未來可望將免疫相關的基因轉殖到樹突細胞，進一步應用到臨床疾病的治療。

2. 拮抗細胞激素的單株抗體的應用：
過敏疾病是由第二型輔助性 T 淋巴球所主導的免疫反應，與其相關的細胞激素：IL-4（介白素-4）及 IL-5（介白素-5）與調控肺部發炎細胞聚集或 IgE 抗體產生有密切關係，因此，若能研發阻斷 IL-4、IL-5 的藥物，則可以抑制過敏氣喘的反應。

3. 氣喘基因疫苗：
基因疫苗最基本的組成就是質體（plasmid）DNA，通常含有一種或多種抗原基因。前長庚兒童醫院院長謝貴雄教授和新加坡大學蔡考圓教授，成功將家塵分離的 Derp-5 抗原製成 DNA 疫苗；如將老鼠先注射此 DNA 疫苗，再讓其吸入過敏原，可以發現抗體 IgE 的生成降低，進而抑制氣喘的發生；此 DNA 疫苗不僅有預防效果，在已經患有氣喘的老鼠身上也發現有很好的治療效果。DNA 疫苗雖具有易純化與體內表現較長時間的優點，但注射到體內的 DNA 是否會有不良副作用仍然未知？因此，若要實際應用在人類身上，仍需要更多的研究支持。

在實證醫學愈來愈受重視的今天，動物實驗與臨床研究的融合將對氣喘疾病的預防和治療提供莫大幫助。☺

更正啟示

本刊第 30 卷 3 期目錄我心深處專欄，作者吳寶媛誤植為吳寶緩，特此更正。