

慢性阻塞性肺病的氣道發炎與重塑： 長效型支氣管擴張劑的角色

蕭逸函¹ 蕭光明¹ 張西川^{1,2} 彭殿王^{1,2}

¹ 臺北榮民總醫院 胸腔部

² 國立陽明大學

摘要

慢性阻塞性肺病是常見且重要的呼吸道疾病，主要因為長期吸菸或空氣汙染的刺激造成氣道的發炎與重塑，造成支氣管收縮、肺功能下降等後果。治療方面除了擴張支氣管緩解症狀以及延緩肺功能惡化之外，如何降低氣道發炎與重塑亦是重要課題。抗發炎的藥物例如類固醇、巨環內酯、第四型磷酸二酯酶抑制劑等仍有阻抗性或副作用等缺點，亦無法有效抑制氣道重塑。目前主要的支氣管擴張劑包括長效抗膽鹼製劑及長效乙二型交感神經興奮劑兩類，除了擴張支氣管之外，在細胞與動物實驗中，均有研究顯示其有對抗氣道發炎與重塑的效果。然而，這樣的結果對於臨床病人而言目前仍具爭議性，期待未來可藉由分析慢性阻塞性肺病患者的不同分型、合併多種藥物、或更大規模的臨床試驗等方式取得更有力的證據。

關鍵詞：慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)
長效型支氣管擴張劑 (Long acting bronchodilators)
長效抗膽鹼製劑 (Long acting muscarinic antagonist)
長效乙二型交感神經興奮劑 (Long acting β_2 -adrenergic receptor agonist)
氣道發炎與重塑 (Airway inflammation and remodeling)

前言

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一種常見而重要的呼吸道疾病，根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 的統計，每年約造成三百萬人死亡，佔全世界人口死亡原因第五位，並預期在 2030 年可能進一步成為第三大死因¹。

慢性阻塞性肺病的病生理機轉與氣道的發炎與重塑

慢性阻塞性肺病主要的原因與病生理機轉，是由於長期的抽菸或空氣汙染物刺激呼吸道發炎 (airway inflammation)，誘發各種免疫細胞如嗜中性白血球 (neutrophil)、巨噬細胞 (macrophage) 的活化、發炎物質如第八型介白質 (interleukin-8, IL-8) 的聚集，釋放許多蛋白酶 (proteases) 例如嗜中性彈性蛋白酶 (neutrophil

elastase)、第九型基質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinases-9, MMP-9)，使得杯狀細胞增生導致黏液分泌增多、破壞肺泡間質組織導致肺氣腫；另一方面也刺激呼吸道的上皮細胞與纖維母細胞增生、呼吸道周邊的膠原蛋白沉積，此為呼吸道的重塑 (airway remodeling)，呼吸道變厚變窄的結果，造成臨床上氣促、胸悶、咳嗽等症狀，長期下來會使肺功能與肺部氣體交換能力的下降，最後導致病患的失能與死亡；另外，這樣全身性的發炎反應亦會造成血管硬化、肺高壓、骨質疏鬆等後果^{2,3}。細菌或病毒感染常常造成慢性阻塞性肺病的急性發作 (acute exacerbation)，除了導致氣管收縮與肺功能不可逆地受損之外，病患痰液中的嗜中性白血球及第八型介白質都會明顯增加，代表急性發作的病患呼吸道發炎反應尤其嚴重⁴。由此可知，慢性阻塞性肺病除了氣管收縮、肺功能下降之外，如何處理氣道的發炎與重塑也是另一個重要的課題。

慢性阻塞性肺病的抗發炎藥物

因為空氣汙染及香菸的內容物複雜、需要長期暴露才能造成肺功能的明顯變化、並且參與氣道發炎與重塑的細胞及發炎物質眾多，使得慢性阻塞性肺病的研究非常多元。針對慢性阻塞性肺病的氣道發炎，主要的藥物包括：

一、類固醇

類固醇被認為是傳統的抗發炎藥物，其作用機轉在於透過細胞核內的組蛋白乙醯轉移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 將類固醇接受體乙醯化 (acetylation)，一方面啟動與類固醇相關的基因進行轉活化 (transactivation)，產生例如及第十型介白質 (IL-10) 等抗發炎物質，並產生其他可能造成副作用的蛋白，例如影響造骨功能的骨鈣素 (osteocalcin)；另一方面，類固醇接受體也會透過第二型組蛋白去乙醯酶 (histone deacetylase-2, HDAC₂) 去乙醯化 (deacetylation)，進而抑制轉錄因子 NF- κ B 轉錄發炎的基因 (transrepression)、抑制第八型介白質 (IL-8) 的產生。但是，近年的研究顯示，香

菸會導致 PI3K δ -Akt-mTORC1 路徑的激活與過多活化蛋白 -1 (activator protein-1; AP-1) 轉錄因子的產生，降低類固醇接受器在核內基因的轉活化 (transactivation)；HDAC₂ 的活性也會因為香菸產生的氧化壓力 (oxidative stress) 以及過氧化亞硝酸鹽 (peroxynitrite) 大幅降低，使得長期吸菸的慢性阻塞性肺病患者無法抑制 IL-8 的產生。因此，許多新的研究發現類固醇必須透過合併使用茶鹼 (theophylline)、PI3K δ 抑制劑、mTORC1 抑制劑等藥物，來克服這樣的類固醇阻抗性 (corticosteroid resistance)^{5,6}。

二、巨環內酯與第四型磷酸二酯酶抑制劑

近年的研究發現巨環內酯 (macrolides) 或第四型磷酸二酯酶抑制劑 (phosphodiesterase-4 inhibitor, PDE4i) 可以降低病患急性發作的機會，代表其有抗氣道發炎的效果。但是，在接受這樣治療的病患當中，也發現了有聽力變差或腸胃不適等副作用^{7,8}。

三、研發中的新藥

針對特定發炎機轉設計的藥物很多，但是往往因為效果不明顯或副作用很大，只有少數藥物得以進行臨床試驗。去年發表的第二期臨床試驗發現，MK-7123 作為第二型 CXC 接受器【Chemokine (C-X-C Motif) Receptor 2, CXCR-2】的拮抗劑，可顯著降低病患痰液中的嗜中性白血球，並可以改善其中因為吸菸導致慢性阻塞性肺病患者的症狀及肺功能、延長急性發作的時間，但是對於非抽菸者並沒有臨床上的明顯進步⁹。

綜上所述，目前針對氣道發炎的藥物治療，仍有一定的缺點及限制。而對氣道重塑而言，亦尚未有大規模臨床試驗證明有效的藥物上市。

長效型支氣管擴張劑的作用與發展

吸入性長效型支氣管擴張劑仍為目前慢性阻塞性肺病藥物治療的主流，對於減緩病患肺功能惡化、降低急性發作機會、緩解症狀、改善生活品質以及安全性方面，均有許多大型的

臨床試驗結果可供參考¹⁰。目前主要的支氣管擴張劑可分為兩類：長效抗膽鹼製劑 (long acting muscarinic antagonist, LAMA) 及長效乙二型交感神經興奮劑 (long acting β_2 -adrenergic receptor agonist, LABA)。LAMA 主要透過與乙醯膽鹼 (acetylcholine) 競爭第三型膽鹼接受器 (muscarinic acetylcholine receptors of the M3 type, mAChR₃)，阻止蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的活化，抑制支氣管平滑肌的收縮；LABA 則透過活化乙二型交感神經接受器 (β_2 -adrenergic receptor, β_2 AR) 增加胞內的環磷酸腺苷 (cyclic AMP, cAMP)，活化蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)，刺激支氣管平滑肌的舒張。近年的研究發現第三型膽鹼接受器與乙二型交感神經接受器之間也會互相影響，例如 PKC 的活化也可能導致乙二型交感神經接受器尾端的磷酸化，導致 LABA 無法有效與接受器結合¹¹。因此，目前最新的藥物發展著重於結合 LAMA 與 LABA，以達到最佳的支氣管擴張效果¹²。

長效型支氣管擴張劑的抗氣道發炎與重塑作用

除了支氣管擴張之外，LAMA 與 LABA 近年來也被發現有抑制氣道發炎與重塑的作用，分別說明如下：

一、長效抗膽鹼製劑 (LAMA)

乙醯膽鹼 (acetylcholine) 是副交感神經主要的神經傳遞物質，副交感神經主要分布在近端的呼吸道，而在末端的呼吸道則由上皮細胞等其他結構性細胞來分泌乙醯膽鹼，激活第三型膽鹼接受器 (mAChR₃) 造成支氣管平滑肌的收縮。另外，乙醯膽鹼也被發現可以促使呼吸道上皮細胞分泌第八型介白質 (IL-8) 並使纖維母細胞增生^{13,14}，香菸可以大幅增強因為 mAChR₃ 激活造成的 IL-8 分泌¹⁵。

在剔除膽鹼接受器基因的小鼠模型 (muscarinic receptor subtype deficient mice) 身上，缺乏 mAChR₃ 的小鼠跟缺乏其他亞型的小鼠相比，對於短期香菸的刺激無法產生明顯的發炎反應¹⁶，證明了香菸引起的呼吸道發炎與 mAChR₃

激活密切相關。目前的 LAMA 均與 mAChR₃ 的親和力最強，而在上述的細胞實驗當中，使用 LAMA 亦可降低 IL-8 的分泌與纖維母細胞增生^{13,14}。Dominguez-Fandos 等人在長期吸菸 (24 週) 造成肺氣腫的天竺鼠模型當中，也發現有使用吸入性 LAMA 治療的動物，其呼吸道周圍的發炎細胞較少、平滑肌增生的情形也較輕微¹⁷。因此，在細胞及動物實驗方面，皆有證據顯示 LAMA 可以抑制香菸引起的氣道發炎與重塑。但是，在臨床病患身上，僅有小規模的研究發現 LAMA 的使用並無法明顯降低痰液或血液中如 IL-6、CRP 等發炎指標¹⁸。

二、長效乙二型交感神經興奮劑 (LABA)

LABA 可以透過刺激乙二型交感神經接受器 (β_2 AR) 增加胞內的環磷酸腺苷 (cAMP)，活化蛋白激酶 A (PKA) 調控鈣離子的進出使支氣管平滑肌舒張。這樣的機轉在體外試驗中，也被發現可以降低已活化的發炎細胞中的促發炎活性 (proinflammatory activity)。另外 PKA 的活化也可以拮抗促發炎轉錄因子例如 NF- κ B 與 AP-1 的基因轉錄、與環磷酸腺苷相關的調節蛋白 (cAMP response element binding, CREB) 作用活化抗發炎物質第十型介白質 (IL-10) 的生成¹⁹。我們的研究團隊利用吸菸四週的小鼠模型，發現 LABA 可以顯著降低肺泡沖洗液中嗜中性白血球、淋巴球、巨噬細胞與發炎蛋白的產生；並且也可降低氣道周圍膠原蛋白的生成²⁰，證明了 LABA 具有抑制香菸引起的氣道發炎與重塑反應。但是，與 LAMA 類似的是，在臨床病患身上尚未有足夠證據顯示 LABA 具有這樣的能力。

結 論

長效型支氣管擴張劑在臨床上已經提供了良好的氣管擴張效果，在體外實驗中，亦被證實有抑制氣道發炎及重塑的作用。然而，其臨床效果目前仍具爭議性，未來期待可藉由分析慢性阻塞性肺病患者的不同分型、合併多種藥物、或更大規模的臨床試驗等方式取得更有力的證據。

參考文獻

1. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370: 765-73.
2. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 183-92.
3. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008; 31: 1334-56.
4. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224-38.
5. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 636-45.
6. Mitani A, Ito K, Vuppusetty C, et al. Restoration of Corticosteroid Sensitivity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Inhibition of Mammalian Target of Rapamycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 143-53.
7. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689-98.
8. Yu T, Fain K, Boyd CM, et al. Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD. *Thorax* 2014; 69: 616-22.
9. Rennard SI, Dale DC, Donohue JF, et al. CXCR2 Antagonist MK-7123. A Phase 2 Proof-of-Concept Trial for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1001-11.
10. Patel HJ. An update on pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 119-24.
11. Boterman M, Elzinga CR, Wagemakers D, et al. Potentiation of beta-adrenoceptor function in bovine tracheal smooth muscle by inhibition of protein kinase C. *Eur J Pharmacol* 2005; 516: 85-92.
12. Bateman ED, Mahler DA, Vogelmeier CF, et al. Recent advances in COPD disease management with fixed-dose long-acting combination therapies. *Expert Rev Respir Med* 2014; 8: 357-79.
13. Profita M, Bonanno A, Siena L, et al. Acetylcholine mediates the release of IL-8 in human bronchial epithelial cells by a NFkB/ERK-dependent mechanism. *Eur J Pharmacol* 2008; 582: 145-53.
14. Pieper MP, Chaudhary NI, Park JE. Acetylcholine-induced proliferation of fibroblasts and myofibroblasts in vitro is inhibited by tiotropium bromide. *Life Sci* 2007; 80: 2270-73.
15. Gosens R, Rieks D, Meurs H, et al. Muscarinic M3 receptor stimulation increases cigarette smoke-induced IL-8 secretion by human airway smooth muscle cells. *Eur Respir J* 2009; 34: 1436-43.
16. Kistemaker LE, Bos IS, Hylkema MN, et al. Muscarinic receptor subtype-specific effects on cigarette smoke-induced inflammation in mice. *Eur Respir J* 2013; 42: 1677-88.
17. Dominguez-Fandos D, Ferrer E, Puig-Pey R, et al. Effects of aclidinium bromide in a cigarette smoke-exposed Guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 50: 337-46.
18. Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 472-78.
19. Theron AJ, Steel HC, Tintinger GR, et al. Can the anti-inflammatory activities of beta2-agonists be harnessed in the clinical setting? *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 1387-98.
20. Hsiao YH, Tseng CM, Wu MT, et al. Long acting beta 2 agonist inhibits cigarette smoke-induced airway inflammation and remodeling through cAMP pathway. *Respirology* 2014; 19 (Suppl 3): 1-62.

Airway Inflammation and Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Long Acting Bronchodilators

Yi-Han Hsiao¹, Guang-Ming Shiao¹, Shi-Chuan Chang^{1,2}, and Diahn-Warnng Perng^{1,2}

¹*Department of Chest Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan;*

²*National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of mortality and morbidity worldwide. The etiology of COPD is mainly due to chronic exposure of cigarette smoke or air pollutants, causing airway inflammation and remodeling with the consequence of airflow limitation and emphysema. In addition to symptomatic treatment, numerous studies focused on how to inhibit airway inflammation and remodeling of COPD. Anti-inflammatory agents such as corticosteroid, macrolides or phosphodiesterase-4 inhibitor have limitations such as cigarette-smoke related corticosteroid resistance, concerns of major adverse effects, or failure of showing significant anti-remodeling activity. Bronchodilators including long acting muscarinic antagonist, LAMA, and long acting β 2-adrenergic receptor agonist, LABA, are mainstay pharmacological choices of COPD. Recent studies have shown that both LAMA and LABA had the abilities to inhibit cigarette smoke-induced airway inflammation and remodeling in vitro and in vivo. However, these anti-inflammatory and anti-remodeling effects remain controversial in the clinical setting. Future studies may be focused on combining different agents, analyzing these effects in different phenotype of COPD patients or larger numbers of study population. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 59-63)