

嗜伊紅性與非嗜伊紅性白血球氣喘 在致病機轉與治療上的差異

曾敬閔^{1,3} 蕭光明^{2,3} 陶啟偉¹ 彭殿王^{2,3}

¹ 振興醫院 呼吸治療科

² 台北榮民總醫院 胸腔部

³ 國立陽明大學

摘 要

氣喘是一種慢性氣道炎症疾病，通常會有呼吸困難、咳嗽、胸悶及喘鳴聲等表現。近年來經由非侵入性的痰液誘導技術 (induced sputum techniques)，分析痰液發炎細胞的類型，發現氣喘的炎症反應是一種異質性的變化，臨床上嗜中性球為主的氣喘病人，通常年紀較大，有抽菸病史，過敏成份較低，經常呈現固定性氣道阻塞 (fixed airway obstruction)；相對的，嗜伊紅性白血球為主的氣喘病人，通常年紀較輕，有較嚴重的氣道過度反應 (airway hyperresponsiveness)。另外，難治性氣喘的呼吸道炎症病變，常以非嗜伊紅性白血球 (特別是嗜中性白血球) 為主。不同的細胞分型，對於類固醇治療的療效，似有不同的影響，因此評估氣喘的異質性對於治療策略的選擇，十分重要。

關鍵詞：氣喘 (Asthma)
嗜伊紅性白血球氣喘 (Eosinophilic asthma)
非嗜伊紅性白血球氣喘 (Non-eosinophilic asthma)
分型 (Phenotype)

前 言

氣喘是一種炎症疾病，它影響了整個呼吸系統，臨床上症狀表現十分多樣，小如咳嗽、胸悶，大則有呼吸困難、胸痛、喘鳴聲與夜間症狀加劇等。近年來經由非侵入性的痰液誘導技術 (induced sputum techniques)，我們可以分析痰液裡發炎細胞的類型，也發現氣喘的炎症反應，其實是一種異質性的變化 (heterogeneity)，不同的細胞分型對於類固醇治療的反應，有明

顯的差異。因此瞭解氣喘的異質性對於臨床醫師治療策略的選擇，十分重要。

嗜伊紅性氣喘與非嗜伊紅性氣喘

氣喘的炎症分型，可以依照痰液內發炎細胞的類別，簡單分成嗜伊紅性白血球為主的氣喘 (eosinophilic asthma, EA, 簡稱嗜伊紅性氣喘) 與非嗜伊紅性白血球為主的氣喘 (non-eosinophilic asthma, NEA, 簡稱非嗜伊紅性氣喘) 兩類。非嗜伊紅性氣喘又可以分為嗜中

性球性氣喘 (neutrophilic asthma)、混合型氣喘 (mixed granulocytic asthma) 以及少顆粒球性氣喘 (paucigranulocytic asthma) (如圖一)。

前人的研究顯示嗜伊紅性氣喘的比例，約佔所有氣喘病人的 22% 至 88% 不等。¹ 根據 Simpson 等人在 2006 年對於控制穩定氣喘病人的分析，發現 41% 的氣喘病人屬嗜伊紅性氣喘，31% 屬少顆粒球性氣喘，另外 28% 屬於嗜中性球性氣喘。² 在困難控制的氣喘病人中，Green 等人發現超過 50% 的氣喘病人屬於非嗜伊紅性氣喘。³

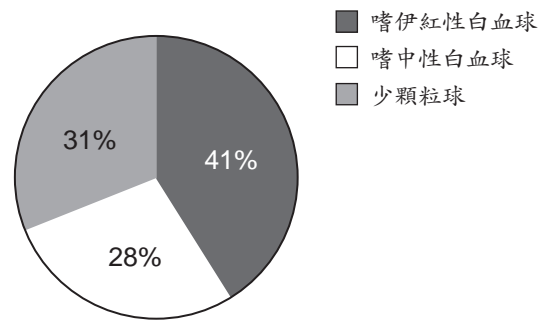
抽菸和正在使用類固醇的病人，呼吸道的嗜中性白血球數量會比較高，因此在做氣喘分型前，應該要求病人戒菸或暫時停用類固醇。另外痰液誘導發炎細胞的分類，可能會隨著時間而改變，尤其是非嗜伊紅性氣喘的病人，可能需要在幾週內重複檢查，才會比較準確。⁴

臨床上嗜中性球性氣喘病人通常年紀比較大，有抽菸史，過敏的比例較低，肺功能呈現固定性氣道阻塞 (fixed airway obstruction) 的較多。相對的，嗜伊紅性氣喘的病人通常年紀比較輕，有較嚴重的呼吸道過度反應 (airway hyperresponsiveness)。² 在高解析度電腦斷層檢查下檢視，發現無論是嗜中性球或是嗜伊紅性氣喘的病人，都會有小支氣管管壁增厚的情形。⁵

病理生理與致病機轉

傳統上對於氣喘 (特別是嗜伊紅性氣喘) 機轉的認知，一般認為是病人暴露於某些過敏原的環境下，造成免疫連鎖反應，包括由免疫球蛋白 E(IgE) 導致輔助型 T 細胞淋巴球 (CD4+ T helper cell 2) 的過敏反應，隨後透過介白素 5(IL-5) 的作用，導致嗜伊紅性球產生呼吸道過度反應，造成可逆性的呼吸道阻塞。最近的研究顯示，第九型基質金屬蛋白酶 (MMP-9) 在嗜伊紅性氣喘中的活性也會增加，認為其與呼吸道重塑 (airway remodeling) 的機制有關。⁶

至於非嗜伊紅性氣喘的病人，上述的過敏免疫機轉似乎不是造成氣喘的最主要機制。非嗜伊紅性氣喘的呼吸道發炎，主要與嗜中性



圖一：利用痰液發炎細胞檢查進行氣喘炎症分型之結果。

球和介白素 8(IL-8) 的增加有關。⁷ 造成這種介白素 8 增加導致嗜中性球活性上升，而產生呼吸道過度反應的原因很多，包括內毒素 (endotoxin)、臭氧、病毒感染等等。研究認為這個類型氣喘的免疫反應，主要為先天性免疫反應 (innate immune mechanism)，而不是後天性免疫反應 (acquired immune mechanism)，與類 Toll 受器 (Toll-like receptor) 及 CD14 免疫反應的過程有關。⁸ 其中，類 Toll 受器可以辨識造成非嗜伊紅性白血球氣喘的各種刺激，進而導致發炎前反應，包括 NF-kB 以及趨化素 (chemokine) 的生成，誘發氣道重塑 (airway remodeling)，藉由 TGF-β1 (transforming growth factor-beta1) 為主的細胞激素，刺激纖維母細胞 (fibroblasts) 或肌纖維母細胞 (myofibroblasts) 增生，導致氣道壁厚度增加，進而產生不可逆 (irreversible) 的氣流限制。

不同氣喘分型的治療反應

目前已知類固醇治療可以有效的抑制嗜伊紅性白血球相關的發炎，臨床上可以藉助快速非侵入性的痰液誘導檢查，協助氣喘的分型和預測類固醇的療效。在一個大型系統性回顧研究中，對於嗜伊紅性氣喘病人的治療，根據痰液嗜伊紅性白血球數值，來指引類固醇的使用，再輔以支氣管擴張劑，發現病人氣喘急性發作的次數大幅下降，⁹ 證實運用痰液發炎細胞作為指引的策略，是控制氣喘的有效方法。

臨床上有所謂的難治型氣喘，根據全球氣喘創議組織 (GINA)，「難治型氣喘」的定義為

氣喘病患依GINA指導方針接受治療，仍未能達到症狀控制者。這樣的病人數目並不多，約佔成年氣喘患者的5%至10%，可是這種病人發病率較高，也容易導致致命或接近致命的氣喘發作，因此需要更正確小心的處理。

臨床上，面對難治性氣喘患者，可依照下述步驟來處理：

- (1) 正確診斷的確認，與環境影響因素的控制。
- (2) 氣喘合併症的探討與控制：如鼻炎、鼻竇炎、胃食道胃酸逆流、阿斯匹靈敏感性氣喘、聲帶功能障礙、Churg-Strauss 症候群等等。
- (3) 類固醇抗藥性與嗜中性白血球氣喘的探討與控制。
- (4) 全身系統性合併疾病的探討與控制。如：糖尿病、心臟病、關節炎、骨質疏鬆、中風、癌症等等。

難治性氣喘患者的呼吸道炎症，常以非嗜伊紅性白血球，尤其是嗜中性白血球為主。許多難治型氣喘的病人都需要長期使用口服類固醇來控制，或是預防嚴重的發作。臨床上常根據病人的症狀或肺功能來調整口服類固醇的劑量，可是症狀的嚴重度、肺功能數值的高低，皆與氣道發炎的程度相關性不佳，Pizzichini 等人利用連續測量痰液裡面嗜伊紅性白血球作為監控難治性氣喘發炎指標，在調整口服類固醇至病人所需的最小劑量前，痰液中嗜伊紅性白血球在臨床症狀發作前六周將會增加，可由此幫助調整口服類固醇的劑量。¹⁰ 另一篇研究則發現利用評估病人呼氣之一氧化氮基礎量，可以作為使用類固醇與否的良好依據。¹¹

結 論

了解氣喘病人的呼吸道炎症病變的分型，可以讓臨床醫師針對不同特性的氣喘量身訂做治療策略，使病人得到更好的治療成效，協助醫師更有效地監測與管理難以控制的氣喘病患，從而提高病人的生活品質，進而降低發病率和死亡率。

參考文獻

1. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002; 57: 643-8.
2. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006; 11: 54-61.
3. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57: 875-9.
4. Hancox RJ, Cowan DC, Aldridge RE, et al. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum. *Respirology* 2012; 17: 461-6.
5. Simpson JL, Milne DG, Gibson PG. Neutrophilic asthma has different radiographic features to COPD and smokers. *Respir Med* 2009; 103: 881-7.
6. Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, et al. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 559-65.
7. Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, et al. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2295-301.
8. Reed CE, Milton DK. Endotoxin-stimulated innate immunity: A contributing factor for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 157-66.
9. Petsky HL, Kynaston JA, Turner C, et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005603.
10. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, et al. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13: 15-21.
11. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 2010; 65: 384-90.

Differences in the Pathophysiology and Treatment between Eosinophilic and Non-Eosinophilic Asthma

Ching-Min Tseng^{1,3}, Guang-Ming Shiao^{2,3}, Chi-Wei Tao¹, and Diahn-Warnng Perng^{2,3}

¹Division of Respiratory Therapy, Cheng-Hsin General Hospital;

²Department of Chest Medicine, Taipei Veterans General Hospital;

³School of Medicine, National Yang-Min University

Asthma is a chronic airway inflammation disease. Patients present variable symptoms such as cough, chest tightness, shortness of breathing or wheezing. In recent studies by induced sputum techniques, we find that the airway inflammation of asthma is heterogeneous. According to different cell types in induced sputum, such as eosinophil or neutrophil prominent, there is different response of inhaled corticosteroid in different phenotype of asthma patients. Furthermore, it seems that older, smoking history, fixed airway obstruction or non-allergic asthma patients have non-eosinophil profile of sputum. On the contrary, allergic asthma patients usually have dominant eosinophil in induced sputum. In conclusion, different phenotypes of asthma should have different choices of treatment. We need to arrange tailored plans for each asthma patient. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 64-67)