

氣道重塑於氣喘之機轉及治療

郭志熙^{1,2} 熊得志¹ 黃建達^{1,2} 郭漢彬²

¹天主教聖保祿修女會醫院 內科部胸腔內科

²林口長庚紀念醫院 胸腔內科系

摘要

上皮脫落、杯狀細胞及黏膜下腺體增生、上皮下纖維化、細胞外間質沉積、以及氣道平滑肌肥大增生，支氣管血管新生，是氣喘病患氣道重塑(airway remodeling)的主要特徵。由於這些病理變化導致氣道壁厚度增加，進而產生不可逆(irreversible)的氣流限制和氣道過度敏感。在氣喘病患的氣道中，纖維母細胞(fibroblasts)或肌纖維母細胞(myofibroblasts)被認為經由TGF-beta1(transforming growth factor-beta1)為主的細胞激素之刺激，改變了MMP-9(matrix metalloproteinase -9)與TIMP-1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1)的平衡，而促進了細胞外間質沉積。近來研究也發現，骨髓生成的纖維球(fibrocytes)扮演了纖維母細胞或肌纖維母細胞的前驅細胞(progenitor cells)角色，在特定細胞激素的引導下，由血流循環中移行(migration)至發炎的氣道。透過網狀複雜的機轉，因過敏性氣管發炎而產生的許多細胞激素，共同參與了氣道重塑的過程。另外，呼吸道平滑肌除了是一種被動的調節支氣管運動張力的組織外，在疾病狀況下如氣喘，呼吸道平滑肌進行顯著的表形變化，扮演調節氣道發炎與重塑的角色。基於許多氣喘病程與氣道重塑程度之不對稱，以及對類固醇治療之抗藥性，近期出現更多的關注在氣道重塑與氣管發炎是同時平行發生的新思維，一旦形成氣道重塑，則肺功能會出現不可逆之阻塞性變化。在當前，對新診斷的氣喘病患，早期使用吸入性類固醇治療，仍是防止其產生氣道重塑最有效的方法。最近，較新型的吸入性類固醇因具備超細微粒，例如hydrofluoroalkane (HFA)-ciclesonide，因而較能到達周邊型氣道和肺組織，較有效針對周邊型氣道的發炎和氣道重塑治療。白三烯素(leukotriene) C4及D4 被認為在纖維母細胞增生和細胞外間質的產生扮演一個重要角色，因此，白三烯素受體拮抗劑在影響氣道重塑的作用上值得更進一步地研究。另外，在一些老鼠氣喘模型的實驗中指出，上皮生長因子受器酰胺基酸激酶(epidermal growth factor receptor [EGFR] tyrosine kinase)與血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)也有可能成為一個未來的治療標的。

關鍵詞：氣喘(Asthma)
氣道重塑(Airway remodeling)
纖維球(Fibrocyte)
呼吸道平滑肌(Airway smooth muscle)
吸入性類固醇(Inhaled corticosteroid)

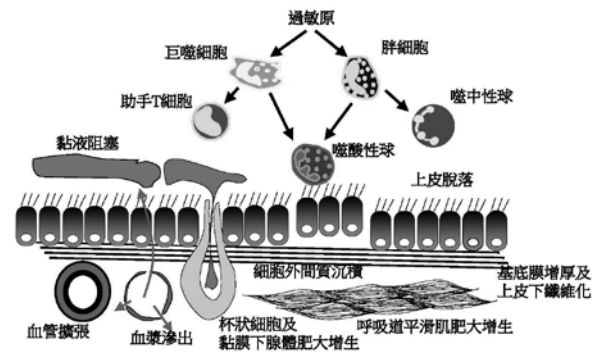
前言

氣喘是可導致肺功能慢性長期下降的呼吸道疾病之一。在各種阻塞性呼吸道疾病中，慢性阻塞性肺病廣泛地被認為會導致肺功能的長期下降，且包括不可逆的氣流限制(irreversible airflow limitation)。相對於慢性阻塞性肺病，可逆性氣流限制則是氣喘的一個典型生理特點。一般認為，以足夠的治療，氣喘的肺功能損傷能被控制在最小的程度。雖然吸入性類固醇療法(inhaled corticosteroids)在全世界已被廣泛使用，然而，許多臨床醫師發現氣流限制依然是發生在一些已使用口服類固醇、大劑量吸入性類固醇和支氣管擴張劑的氣喘病患身上。有報告顯示，因氣喘死亡的病患其氣道壁的厚度可增加50%至300%不等，而屬於輕度氣喘的患者其氣道壁也有10%至100%不等的增加¹。Peat和

Lange等學者報告，比起在正常人，氣喘病患的FEV1快速地下降^{2,3}。這些氣流限制被認為主要起因於氣道重塑(airway remodeling)。而上皮脫落(epithelial detachment)、下上皮纖維化(subepithelial fibrosis)、平滑肌肥大增生(airway smooth muscle hypertrophy/hyperplasia)、杯狀細胞與黏膜下腺體增生(goblet cells and submucosal glands hyperplasia)及血管新生(angiogenesis)都是構成氣道重塑的主要變化^{4,6}。在這篇回顧報告，我們將描述氣道重塑導致的氣道結構病理改變，氣道重塑的分子與細胞機制，以及臨床的相關與治療。

氣喘病患的氣道重塑

過去的報告指出，因氣喘死亡之病患經病理解剖顯示了氣道明顯的結構改變^{7,8}。這樣的變化包括上皮轉化成杯狀細胞，基底膜的變厚(basement membrane thickening)，細胞外間質於上皮層下的沉積，支氣管平滑肌肥大增生，以及黏膜下腺體(submucosal glands)及血管的增生⁹。這些結構改變的結果即為典型的氣道重塑(圖一)。從肺功能的觀點來看，過去即有報告描述慢性氣喘患者儘管以支氣管擴張劑，包括茶鹼和乙型交感神經興奮劑治療並合用口服類固醇，即



圖一：因過敏原刺激吸引了各種發炎細胞浸潤是氣道重塑的重要原因。慢性而持續的發炎導致上皮脫落、基底膜增厚、上下皮纖維化、呼吸道平滑肌肥大增生、細胞外間質沉積、杯狀細胞及黏膜下腺體肥大增生，以及支氣管血管新生。這些結構改變的結果即為典型的氣道重塑。

使在完全無症狀的期間，某些病患仍然呈現持續性的氣流限制。這種現象暗示著這類氣流限制並非由暫時性的氣道發炎所造成。有些報告顯示，在重度氣喘患者其氣道平滑肌較輕度氣喘患者明顯增生許多¹⁰且其平滑肌的位置較正常人更靠近氣道上皮，顯示了一個平滑肌細胞往氣道上皮移行(migration)之趨勢。氣道重塑造造成氣道壁變厚，而這些病理變化和肺功能之間的關係亦相當重要。其中，最主要被認為和導致不可逆的氣流限制有關。

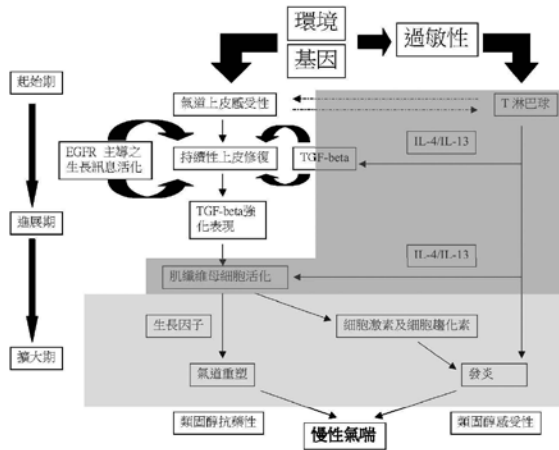
氣道重塑的病理變化

上皮脫落(Epithelial detachment)

在氣喘病患中，氣道上皮脫落是一個明顯的氣道重塑病理特徵¹¹(圖二)。雖然正常人的氣道也有程度不等的上皮脫落現象，但許多報告皆顯示，包括肺泡灌洗及痰液抹片在內，氣喘患者都呈現了此一一致性的表現¹²。經過TUNEL及p85PARP染色法證實，氣喘患者的上皮細胞較正常人容易產生細胞凋亡(apoptosis)^{13,14}。此一現象有可能與過度的氣道發炎及氣道收縮有關。

上下皮纖維化(Subepithelial fibrosis)

另一個氣喘的氣道重塑病理特徵是下上皮纖維化¹⁵，在慢性阻塞性肺病的患者並無這種病理現象。下上皮纖維化的區域是指基底膜以下



圖二：Th2為主的發炎性細胞激素與EMTU間的交互作用。此二者在圖示中為平行的位階，都可因外在環境的刺激，使得基因上有特定感受性的病患產生下游氣道重塑的結果，同時彼此可相互影響，放大各自的反應。(本圖取自參考文獻Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Bucchieri F, Puddicombe S, Davies DE. Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 93-8.)

的區域。相較於正常人，氣喘病患的基底膜並無顯著的差異^{16,17}。在正常人中，這個區域只有結構較為稀疏的膠原纖維(collagen fibrin)，但在氣喘病患中，此一區域則被緻密緊實的膠原纖維取代。這些纖維化相當程度起因於發炎細胞產生的細胞激素，尤其是TGF-beta，造成了纖維母細胞(fibroblast)向下上皮區域移行及活化¹⁵。

呼吸道平滑肌肥大增生(Airway smooth muscle hypertrophy/hyperplasia)

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¹⁰。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。Ebina等學者曾報告¹⁸，在因氣喘而死亡的患者經電腦斷層檢查後發現，呼吸道平滑肌增生的氣道重塑主要出現在中央型的氣道，而呼吸道平滑肌肥大變化則廣泛地出現在所有氣道，包括細支氣管。然而，關於這一類的研究，許多的研究結果並沒有一致性的結論。這些氣喘病患的呼吸道平滑肌肥大增生都相當靠近上皮細胞，因而有些研究結論顯示這些呼吸道平滑肌細胞可能是由周邊的間質組

織轉化而來或由其他位置移行過來¹⁹。

杯狀細胞及黏膜下腺體增生(Goblet cell and submucosal glands hyperplasia)

杯狀細胞及黏膜下腺體是黏液性糖蛋白(mucin glycoproteins [MUCs])的製造來源。目前為止，至少有十三個與黏液分泌有關的基因被發現。分別為MUC1-4, MUC5AC, MUC5B, MUC6-9, MUC11-13。在氣道中，黏液基因的表現主要仍是以MUC5AC為主，而在Fahy等學者的報告亦顯示，在氣喘患者的氣道切片檢體以免疫螢光染色檢查MUC5AC的表現也發現有顯著地增加²⁰。另外上皮生長因子受器(epidermal growth factor receptor [EGFR])的活化對於黏液蛋白的製造以及杯狀細胞增生也扮演重要的角色。在氣喘患者的氣道上皮中，上皮生長因子受器有顯著地增加，在老鼠的實驗模型中，上皮生長因子受器的活化亦可導致MUC5AC黏液糖蛋白的產生增加²¹。Takeyama等學者發表的研究指出，在氣喘病患的氣道，EGFR的螢光表現與MUC5AC黏液糖蛋白的染色強度有顯著的相關²²。另外，許多的細胞激素的刺激，包括IL-4, IL-13也會造成杯狀細胞增生及黏液蛋白過度分泌。這些因杯狀細胞及黏膜下腺體肥大增生而導致的黏液過度分泌，會使氣道管徑狹窄，也是造成氣喘病患氣道進一步阻塞的重要原因²³。

支氣管血管新生(Angiogenesis)

在傳統支氣管鏡切片檢查可以觀察到輕度氣喘患者支氣管血管新生的變化²⁴，使用新型的bronchovideoscope technique對穩定和最近被診斷的哮喘患者的支氣管黏膜也可以觀察到增加的新生血管²⁵。這些血管新生的現象被認為與血管內皮細胞的增長因子(vascular endothelial growth factor[VEGF])有關⁹。

氣道重塑的機轉

過度的細胞外間質沉積(Extracellular matrix deposition)

纖維化反應是組織傷害的修復過程其中的一個現象。氣喘的慢性氣道發炎會導致上皮傷害，而隨後的反復組織修復則會造成基底膜的變厚，這類特徵是氣喘的典型變化，也在氣喘

的早期被報告過。光學顯微鏡觀察到的變厚基底膜即對應於電子顯微鏡觀察到的上皮下區域的間質沉積，此一現象稱做上皮下纖維化^{15,26}。相較於正常人的基底膜約4~5 μm 這些纖維化造成的基底膜增厚可多至7~23 μm ²⁷。沉積的細胞外間質包括了第三型、第五型的膠原(collagen)、laminin、tenascin 和fibronectin。造成細胞外間質沉積的其中一個機制被認為是一種合成和破壞之間的不平衡⁴。諸如嗜酸性白血球(eosinophils)等發炎細胞在穿透基底膜的過程，會釋放metalloproteinase-9 (MMP-9) 來破壞基底膜的組成物—第四型膠原。同時，組織會釋放抑制MMP-9的物質--TIMP-1，TIMP-1會抑制細胞外間質的破壞，從而形成細胞外間質沉積和基底膜變厚²⁸。研究顯示，在氣喘患者的肺泡灌洗液中，MMP-9及TIMP-1的總量都有增加，但其比值相較於正常人是下降的，同時這個現象和氣道阻塞的程度呈現出顯著的相關性²⁹。TGF-beta1 是一種可增加細胞外間質產生的細胞激素，可經由各式各樣的細胞諸如巨噬細胞、淋巴細胞、纖維母細胞、氣道上皮細胞、嗜酸性白血球、胖細胞(mast cell)等生成^{30,31}。TIMP-1可經由TGF-beta1直接導致其增加，亦可經由IL-13間接導致其增加，這種情形顯示細胞外間質沉積是在Th2細胞激素為主的持續性發炎中進行的³²。

結締組織成長因子(connective tissue growth factor [CTGF]) 於近期也受到了注意，被認為參與了TGF-beta1導致的上皮下纖維化過程。一些研究顯示，經由卵蛋白致敏(ova-albumin sensitized)的老鼠氣喘實驗模型在接觸過敏原後，CTGF 的基因表現上升，同時CTGF mRNA 的總量和上皮下的膠原纖維總量十分相關³³。Smad7對TGF-beta1 的細胞內信息傳導是一種抑制性蛋白質，被認為可調控TGF-beta1的作用。Nakao等人以免疫螢光染色法檢查氣喘病患以及正常人氣管切片的Smad7表現，發現在氣喘病患其表現有顯著地降低³⁴。透過網狀複雜的機轉，以TGF-beta1為主軸的細胞激素，扮演了氣道重塑的重要角色。

然而，上皮下纖維化的程度是否與氣喘的嚴重度、症狀或氣道阻塞程度有明確的關係仍

然存在許多爭論。不少報告都曾提到基底膜厚度與FEV1%及激發測驗的劑量呈現負相關的表現³⁵，但另一方面，也有報告指出，某些重度氣喘患者並無上皮下纖維化以及某些非氣喘患者存在明顯的上皮下纖維化³⁶。因此，有學者認為這種上皮下纖維化導致的基底膜增厚現象可能是小兒氣喘的早期指標，而且和病患的症狀程度、年紀以及罹病時間不盡然有直接的關係³⁷。由此推測，某些人認為這個現象只是單純的上皮與間質訊息傳導異常的結果，而非組織因發炎而產生的結果³⁸。膠原纖維的沉積會使氣道更加僵硬，同時，Ward 等人也報告了有關氣道延展性與基底膜厚度的負相關性³⁹，然而這種僵硬也許對保護平滑肌收縮導致的氣道狹窄有所幫忙。在動物模型中，氣道壁變厚或因反復抗原刺激後的細胞外間質沉積與平滑肌縮短程度減少有關⁴⁰。此外，Niimi 等學者由電腦斷層測量了氣喘病人的支氣管壁厚度，發現了氣管敏感性與其厚度呈現負相關⁴¹。另外的一些報告則指出，從致命氣喘患者氣管的切片檢體分析指出，變厚的氣道壁包括了平滑肌、纖維化的組織和發炎細胞浸潤。這種氣道狹窄的情況顯示，氣道壁的纖維化可扮演一個抵禦平滑肌收縮的力量，也許同時可克服因平滑肌肥大增生而增加的收縮力引起的氣管塌陷⁴²。

纖維球及纖維母細胞的角色(Roles of fibrocyte and fibroblast)

一項最近的研究顯示了血流中存在一種類似纖維母細胞(fibroblasts)的纖維球(fibrocytes)⁴³。由骨髓(bone marrow)產生釋放至血流中的纖維球可移行到組織受傷位置，扮演纖維母細胞及肌纖維母細胞(myofibroblasts)來源的一個重要角色，從而參與組織修復的過程⁴⁴。有些報告顯示由骨髓製造的前驅細胞(progenitor cells)在bleomycin 導致的小鼠肺纖維化中可能是纖維母細胞的來源⁴⁵。Schmidt 等學者則報告了有關過敏性氣喘的病患曝露在過敏原下，導致類似纖維球的細胞聚集在支氣管黏膜。這些細胞是CD34陽性同時表現第一型膠原和 α 平滑肌肌動蛋白(α -smooth muscle actin[SMA])，並且聚集在上皮下的膠原沉積處。同時，研究顯示，

血流中的纖維球在體外以可導致纖維化的細胞激素刺激，可變化成肌纖維母細胞。這些結果暗示著，血流中的纖維球也許可成為肌纖維母細胞的前驅細胞並導致氣喘患者的下上皮纖維化⁴⁶。最近的一些研究則發現了相較於正常人，輕度氣喘患者的支氣管切片檢體及肺泡灌洗液中有較多的纖維球是CD34、CD45RO、procollagen I以及 alfa-SMA陽性。他們也發現基底膜厚度與組織中纖維球的數量有關聯⁴⁷。這些結果顯示，血流中的纖維球可能是氣喘導致的氣道重塑中的一個重要治療標的(target)。

呼吸道平滑肌的角色(Role of airway smooth muscle)

呼吸道平滑肌可見於氣管至末梢細支氣管中，它被認為是調節支氣管運動張力(motor tone)的重要組織⁴⁸。事實上，呼吸道平滑肌在正常肺部的生理相關機轉至今仍不清楚⁴⁹。在疾病狀況下如氣喘，呼吸道平滑肌的角色傳統上認為是一種調節支氣管運動張力的被動組織。然而，更多的證據顯示呼吸道平滑肌也可以參與氣道發炎與重塑的進行⁵⁰。呼吸道平滑肌的收縮可調節氣管的內徑大小與氣道阻力，而這些變化可以受到細胞素與細胞外間質改變的影響，進而導致氣道過度反應(hyperresponsiveness)。呼吸道平滑肌也可扮演成一種免疫調節(immunomodulation)的細胞，有分泌^{51,52}與增生⁵³功能，進而調控氣道發炎。除此之外，在氣喘患者，呼吸道平滑肌質量也明顯增加，這種現象代表著慢性發炎後的反應。呼吸道平滑肌增生是氣道重塑的一個主要特徵。而呼吸道平滑肌增生是其質量增加的一個重要機轉。這些機轉包括了細胞分裂的增加以及細胞凋亡(apoptosis)的減少⁵⁴，至少有三個主要的細胞內訊息傳導與其有關，而不同的分裂增生訊息則由不同的受器所主導。包括了(1) 受器酪胺基酸激酶(receptor tyrosine kinase [RTK]) (2) G-蛋白鍵結受器(G-protein-coupled receptor [GPCR]) (3) 細胞激素受器(cytokine receptor)。Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) 以及 extracellular signal-regulated kinase (ERK)的活化是這三種受器訊息傳遞的主軸。ERK的活化促使了p90 ribosomal S6激酶的

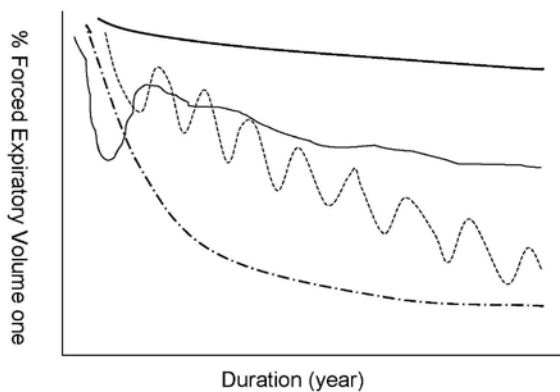
活化進而使得細胞核內的轉錄因子c-Jun、c-Fos以及c-Myc活化，這個結果進而經由cyclin D1促成DNA的複製以及平滑肌細胞的分裂。PI3K則經由轉化PIP2 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) 為PIP3 (phosphatidylinositol 3,4,5-bisphosphate)促使PKC (protein kinase C)活化，進而引發與ERK相似的下游細胞核內轉錄因子^{55,56}。

以上說明顯示呼吸道平滑肌除了是一種被動的調節支氣管運動張力的組織外，在疾病狀況下如氣喘，呼吸道平滑肌進行顯著的表形(phenotype)變化，扮演調節氣道發炎與重塑的角色⁵⁷。因此進一步的研究與了解調控呼吸道平滑肌的細胞與分子機轉，可提供未來治療氣喘的新方向。

氣道重塑的新思考

遠端與近端的氣道在結構和生理上有許多不同。有學者認為在肺中至少存在兩種型態的纖維母細胞，而這種差異也許可以解釋遠端與近端氣道在氣喘以及各類型肺病中受傷與修復反應的差異。從肺功能角度來看，因為中央型氣道的總面積比周邊型氣道來的小，因此氣喘的肺阻塞位置一直是被認為位於中央型氣道。但是，以管路測量發現周邊型氣道的阻力在氣喘患者較正常人來的高，顯示氣喘病患是存在有周邊型氣道的異常^{58,59}。此外，從因氣喘而死亡的患者氣道的病理研究，亦顯示了中央型及周邊型氣道的異常⁶⁰。因此，周邊型氣道發炎於氣喘患者有一定程度的重要性，但目前關於周邊型氣道重塑的證據仍需進一步加強。

另一方面，基於許多氣喘病程與氣道重塑程度之不對稱以及對類固醇治療之抗藥性，也有學者提出了epithelial mesenchymal trophic unit (EMTU)的概念(圖二)：他們認為因外在環境刺激氣道上皮，使得基因上有特定感受性的病患產生氣道上皮與皮下間質訊息傳導異常，促使TGF-beta增加，進而引發上皮下區域之纖維化。他們並認為這個過程與Th-2主導的氣道發炎是可同步且平行的，兩者可相互回饋影響，而不必然只是氣道發炎的結果^{58,61}。



圖三：氣喘病患FEV₁下降過程之多變性。正常人之FEV₁隨時間緩慢下降，不影響活動能力(粗實線)。部份之氣喘病患無論如何治療FEV₁仍持續下降，最終造成活動力受限(斷裂線)。部份之患者於氣喘初期FEV₁大幅下降，恢復後FEV₁雖較發病前減少，但之後其下降程度與常人無異(細實線)。另一些氣喘患者則反覆經歷急性發作，其FEV₁之下降雖屬可逆，但急性發作恢復後之FEV₁皆較發作前為差，病患最終亦有活動力受限之可能(點線)。(本圖取自參考文獻 Lazaar AL, Panettieri RA, Jr. Is airway remodeling clinically relevant in asthma? *Am J Med* 2003; 115: 652-9.)

氣喘與氣道重塑的臨床關聯

下上皮纖維化，細胞外基質的改變及氣道重塑與呼吸道平滑肌的增加，的確會造成氣管的過度敏感反應。但也不是所有的氣道重塑的病理變化都一定會有臨床上的意義，基於一些臨床觀察顯示氣喘病程表現之多樣性(圖三)，也有學者開始懷疑氣道重塑是否與氣喘嚴重度有絕對的關係⁶²。哪一類氣喘病人會表現出氣道重塑？多早會發生？對於氣喘之氣道重塑是否可逆？是否有一檢查能代表氣道重塑的程度？這一部分仍須有更多證據來證明，也才能更進步了解氣喘，而提出更有效的治療方式。

氣道重塑治療

吸入性類固醇(inhaled corticosteroids, ICS)仍是目前認為治療氣喘最有效的藥物。某些氣道變化經由治療是可逆的，某些則是不可逆的^{63,64}。例如，杯狀細胞增生經由足夠的吸入性類固醇治療可回復到正常上皮。相反地，變厚基底膜

和氣道壁纖維化對吸入性類固醇治療是相對無效的。因為慢性氣道發炎可解釋一部分氣道重塑的原因，因此控制氣道過敏發炎仍是當前最有效的治療。有些報告指出，氣喘患者儘早使用吸入性類固醇治療可預防肺功能的下降^{65,66}。然而，某些其他的研究並不認為有此效果⁶⁷。因為周邊型氣道的發炎對肺功能惡化及氣喘症狀有相當的重要性，因此，周邊型氣道應是氣喘治療中的一個重要目標。然而至今，吸入性類固醇微粒並不被認為能達到周邊型氣道。最近，較新型的吸入性類固醇因具備超細微粒，例如 hydrofluoroalkane (HFA)-beclomethasone 或 HFA-ciclesonide，因而較能到達周邊型氣道和肺組織。同時有學者報告，氣喘患者周邊型氣道的嗜伊紅性發炎可被 HFA-flunisolide 抑制⁶⁸。Bergeron 等學者發現了以 HFA-flunisolide 治療輕中度氣喘患者可使氣道平滑肌的區域減少，並改善周邊型氣道的氣流局限。這結果顯示：以更小顆粒的吸入性類固醇治療，對周邊型氣道的發炎和氣道重塑是有效的⁶⁹。另一方面，吸入性類固醇對於平滑肌於氣道重塑中的角色也有抑制性的作用。某些研究指出，吸入性類固醇可抑制經由 ERK 活化的 cyclin D1 蛋白，進而抑制平滑肌細胞的移行⁷⁰。而吸入性類固醇對於平滑肌細胞的增生的效果則有不同的見解，Lazaar 等學者認為其對平滑肌細胞的增生有抑制的作用⁷¹，但另外的研究卻指出，氣喘的平滑肌細胞因缺乏調控其增生的 C/EBPα 轉錄因子故對類固醇的抑制反應不佳⁷²。至於吸入性類固醇對下上皮纖維化則普遍性被認為並無抑制或改善的效果。總結來說，在當前，對新診斷的氣喘病患早期使用吸入性類固醇治療仍是防止其產生氣道重塑最有效的方法。

最近，Henderson 等學者報告了白三烯素受體拮抗劑(montelukast, a cysteinyl leukotriene-1 receptor antagonist) 在暴露於過敏原後的老鼠氣喘模型可抑制下上皮纖維化和平滑肌肥大。此外，他們並發現，montelukast 可改善暴露於過敏原後的老鼠氣喘模型所產生的氣道重塑^{73,74}。基於這些觀察，白三烯素 C4 及 D4 被認為在纖維母細胞增生和細胞外間質的產生扮演一個重要

角色，因此，montelukast在影響氣道重塑的作用上值得更進一步地研究。

上皮生長因子受器酪胺基酸激酶(EGFR tyrosine kinase)也有可能成爲一個未來的治療標的⁷⁵。在老鼠氣喘模型的實驗中指出，酪胺基酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor[TKI])能抑制氣管上皮生長、上皮下第一型與第三型的膠原沉著、上皮EGFR activation (P-tyr)⁷⁶。另外，血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor[VEGF])也是可能成爲未來的治療標的。氣喘病患的氣道切片亦顯示血管內皮生長因子及其受器的表現皆明顯上升⁷⁷。血管內皮生長因子可使上皮增生、血管增生、血管通透性增加，進一步造成氣道重塑⁷⁸。而在動物模型中，以血管內皮生長因子受器的抑制劑來治療，可顯著地降低氣道的發炎以及敏感性⁷⁹。

結論

氣喘病患氣道因重塑變化導致氣道壁厚度增加，進而產生不可逆的氣流限制和氣道過度敏感。在氣喘病患的氣道中，纖維母細胞或肌纖維母細胞被認爲經由TGF-beta1爲主的細胞激素之刺激，改變了MMP-9與TIMP-1的平衡，而促進了細胞外間質沉積。另外，骨髓生成的纖維球可能扮演了纖維母細胞或肌纖維母細胞的前驅細胞角色，在特定細胞激素的引導下，由血流循環中移行至發炎的氣道。而呼吸道平滑肌除了是一種被動的調節支氣管運動張力的組織外，在疾病狀況下如氣喘，呼吸道平滑肌進行顯著的表形變化，扮演調節氣道發炎與重塑的角色。近期出現更多的關注在氣道重塑與氣管發炎是同時平行發生的新思維，一旦形成氣道重塑，則肺功能會出現不可逆之阻塞性變化。

當前，對新診斷的氣喘病患，早期使用吸入性類固醇治療，仍是防止其產生氣道重塑最有效的方法。最近，較新型的吸入性類固醇因具備超細微粒，因而較能到達周邊型氣道和肺組織，較有效針對周邊型氣道的發炎和氣道重塑治療。白三烯素受體拮抗劑則在纖維母細胞增生和細胞外間質的產生作用上值得更進一步

地研究。另外，酪胺基酸激酶抑制劑(TKI)與血管內皮生長因子(VEGF)的拮抗劑也有可能成爲未來治療氣道重塑的藥物。

參考文獻

1. James AJ. Relationship between airway wall thickness and airway hyperresponsiveness. In: Stewart AG, editor. Airway wall remodeling in asthma. Boca Raton (FL): CRC Press 1997; 1-27.
2. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-200.
3. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 171-9.
4. Yamauchi K, Inoue H. Airway remodeling in asthma and irreversible airflow limitation-ECM deposition in airway and possible therapy for remodeling. *Allergol Int* 2007; 56: 321-9.
5. Sumi Y, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *Allergol Int* 2007; 56: 341-8.
6. Tagaya E, Tamaoki J. Mechanisms of airway remodeling in asthma. *Allergol Int* 2007; 56: 331-40.
7. Craigie B. Fatal bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1941; 67: 399-410.
8. Kountz WB, Alexander HL. Death from bronchial asthma. *Arch Pathol* 1928; 5: 1003-19.
9. Hoshino M, Takahashi M, Aoike N. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 295-301.
10. Carroll N, Elliot J, Morton A, et al. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 405-10.
11. Naylor B. The shedding of the mucosa of the bronchial tree in asthma. *Thorax* 1962; 17: 69-72.
12. Ordóñez C, Ferrando R, Hyde DM, et al. Epithelial desquamation in asthma: artifact or pathology? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2324-9.
13. Bucchieri F, Puddicombe SM, Lordan JL, et al. Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 179-85.
14. Trautmann A, Schmid-Grendelmeier P, Krüger K, et al. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 329-37.
15. Roche WR, Beasley R, Williams JH, et al. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; 1: 520-4.
16. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S28-38.
17. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003; 123: 417S-22S.
18. Ebina M, Takahashi T, Chiba T, et al. Cellular hypertrophy

- and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma. A 3-D morphometric study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 720-6.
19. Fernandes DJ, Mitchell RW, Lakser O, et al. Do inflammatory mediators influence the contribution of airway smooth muscle contraction to airway hyperresponsiveness in asthma? *J Appl Physiol* 2003; 95: 844-53.
 20. Fahy JV. Remodeling of the airway epithelium in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S46-51.
 21. Amishima M, Munakata M, Nasuhara Y, et al. Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1907-12.
 22. Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA. Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 511-6.
 23. Shim JJ, Dabbagh K, Ueki IF, et al. IL-13 induces mucin production by stimulating epidermal growth factor receptors and by activating neutrophils. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L134-40.
 24. Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 229-33.
 25. Tanaka H, Yamada G, Saikai T, et al. Increased airway vascularity in newly diagnosed asthma using a high-magnification bronchovideoscope. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1495-9.
 26. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 890-9.
 27. Homer RJ, Elias JA. Consequences of long-term inflammation. Airway remodeling. *Clin Chest Med* 2000; 21: 331-43, ix.
 28. Okada S, Kita H, George TJ, et al. Migration of eosinophils through basement membrane components in vitro: role of matrix metalloproteinase-9. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 519-28.
 29. Kelly EA, Jarjour NN. Role of matrix metalloproteinases in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 28-33.
 30. Ohno I, Nitta Y, Yamauchi K, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1) gene expression by eosinophils in asthmatic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 404-9.
 31. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, et al. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 591-9.
 32. Zhou X, Hu H, Huynh ML, et al. Mechanisms of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 augmentation by IL-13 on TGF-beta 1-stimulated primary human fibroblasts. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1388-97.
 33. Piao HM, Yamauchi K, Pan LH, et al. Increased levels of CTGF mRNA expression in a murine model of allergic airway inflammation. *Allergology International* 2005; 54: 105-17.
 34. Nakao A, Sagara H, Setoguchi Y, et al. Expression of Smad7 in bronchial epithelial cells is inversely correlated to basement membrane thickness and airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 873-8.
 35. Shiba K, Kasahara K, Nakajima H, et al. Structural changes of the airway wall impair respiratory function, even in mild asthma. *Chest* 2002; 122: 1622-6.
 36. Chakir J, Laviolette M, Boutet M, et al. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest* 1996; 75: 735-44.
 37. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 78-82.
 38. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, et al. Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 93-8.
 39. Ward C, Johns DP, Bish R, et al. Reduced airway distensibility, fixed airflow limitation, and airway wall remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1718-21.
 40. Palmans E, Kips JC, Pauwels RA. Prolonged allergen exposure induces structural airway changes in sensitized rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 627-35.
 41. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, et al. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 983-8.
 42. Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T, et al. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 663-9.
 43. Quan TE, Cowper S, Wu SP, et al. Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 598-606.
 44. Abe R, Donnelly SC, Peng T, et al. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *J Immunol* 2001; 166: 7556-62.
 45. Hashimoto N, Jin H, Liu T, et al. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2004; 113: 243-52.
 46. Schmidt M, Sun G, Stacey MA, et al. Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma. *J Immunol* 2003; 171: 380-9.
 47. Nihlberg K, Larsen K, Hultgardh-Nilsson A, et al. Tissue fibrocytes in patients with mild asthma: a possible link to thickness of reticular basement membrane? *Respir Res* 2006; 7: 50.
 48. Gunst SJ, Tang DD. The contractile apparatus and mechanical properties of airway smooth muscle. *Eur Respir J* 2000; 15: 600-16.
 49. Mitzner W. Airway smooth muscle: the appendix of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 787-90.
 50. Amrani Y, Panettieri RA. Airway smooth muscle: contraction and beyond. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 272-6.

51. Huang CD, Tliba O, Panettieri RA, et al. Bradykinin induces interleukin-6 production in human airway smooth muscle cells: modulation by Th2 cytokines and dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 330-8.
52. Huang CD, Ammit AJ, Tliba O, et al. G-protein-coupled receptor agonists differentially regulate basal or tumor necrosis factor-alpha-stimulated activation of interleukin-6 and RANTES in human airway smooth muscle cells. *J Biomed Sci* 2005; 12: 763-76.
53. Huang CD, Chen HH, Wang CH, et al. Human neutrophil-derived elastase induces airway smooth muscle cell proliferation. *Life Sci* 2004; 74: 2479-92.
54. Black JL, Roth M, Lee J, et al. Mechanisms of airway remodeling. *Airway smooth muscle. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S63-6.
55. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* 2002; 296: 1655-7.
56. Krymskaya VP, Penn RB, Orsini MJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase mediates mitogen-induced human airway smooth muscle cell proliferation. *Am J Physiol* 1999; 277: L65-78.
57. Huang CD, Amrani Y, Panettieri RA, et al. Role of airway smooth muscle in asthma: Contraction and beyond. *Thoracic Medicine* 2004; 19: 412-29.
58. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, et al. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 584-8.
59. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1016-23.
60. Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10: 292-300.
61. Davies DE, Wicks J, Powell RM, et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 215-25; quiz 26.
62. Lazaar AL, Panettieri RA, Jr. Is airway remodeling clinically relevant in asthma? *Am J Med* 2003; 115: 652-9.
63. Vanacker NJ, Palmans E, Kips JC, et al. Fluticasone inhibits but does not reverse allergen-induced structural airway changes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 674-9.
64. Tanaka H, Masuda T, Tokuoka S, et al. Time course study on the development of allergen-induced airway remodeling in mice: the effect of allergen avoidance on established airway remodeling. *Inflamm Res* 2002; 51: 307-16.
65. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, et al. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1228-34.
66. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
67. Dube J, Chakir J, Laviolette M, et al. In vitro procollagen synthesis and proliferative phenotype of bronchial fibroblasts from normal and asthmatic subjects. *Lab Invest* 1998; 78: 297-307.
68. Hauber HP, Gotfried M, Newman K, et al. Effect of HFA-flunisolide on peripheral lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 58-63.
69. Bergeron C, Hauber HP, Gotfried M, et al. Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 983-9.
70. Fernandes D, Guida E, Koutsoubos V, et al. Glucocorticoids inhibit proliferation, cyclin D1 expression, and retinoblastoma protein phosphorylation, but not activity of the extracellular-regulated kinases in human cultured airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 77-88.
71. Lazaar AL, Panettieri RA, Jr. Airway smooth muscle as an immunomodulatory cell: a new target for pharmacotherapy? *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 259-64.
72. Roth M, Johnson PR, Borger P, et al. Dysfunctional interaction of C/EBPalpha and the glucocorticoid receptor in asthmatic bronchial smooth-muscle cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 560-74.
73. Henderson WR, Jr., Chiang GK, Tien YT, et al. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 718-28.
74. Henderson WR, Jr., Tang LO, Chu SJ, et al. A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 108-16.
75. Ingram JL, Bonner JC. EGF and PDGF receptor tyrosine kinases as therapeutic targets for chronic lung diseases. *Curr Mol Med* 2006; 6: 409-21.
76. Long HC, Wang ZL, Xiao BR, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitors on airway remodeling in bronchial asthma. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 36: 39-42.
77. Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1034-8.
78. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 561-9.
79. Lee YC, Kwak YG, Song CH. Contribution of vascular endothelial growth factor to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. *J Immunol* 2002; 168: 3595-600.

Mechanism and Treatment of Airway Remodeling

Chih-His Kuo^{1,2}, Te-Chih Hsiung¹, Chien-Da Huang^{1,2}, and Han-Pin Kuo²

¹Department of Thoracic Medicine, Saint Paul's Hospital;

²Department of Thoracic Medicine, Chan-Gung Memorial Hospital

Airway remodeling is a consequence of asthmatic airway inflammation characterized by submucosal gland hyperplasia, subepithelial fibrosis, extracellular matrix deposition, smooth muscle hypertrophy and submucosal angiogenesis. The remodeled asthmatic airway contributes to the irreversible flow obstruction and bronchial hyper-responsiveness. Activated fibroblasts and myofibroblasts alter the balance of MMP-9 (matrix metalloproteinase -9) and TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1) through the stimulation of TGF-beta1 (transforming growth factor-beta1), therefore, promotes the extracellular matrix deposition. Bone marrow derived fibrocytes migrate to the asthmatic airway from blood circulation acts as a progenitor cell of fibroblast and myofibroblast. Chemokines and cytokines implicated in the fibrocytes recruitment orchestrate the complex network of asthmatic inflammation, thereafter, strengthen the asthmatic airway remodeling. Airway smooth muscle which is traditionally known to be a controller of the airway tone, also exhibits phenotype alteration during asthmatic inflammation, and mediates the progression of airway remodeling. Based on the finding that severity of airway remodeling sometimes disproportionate to the history of asthma, a new insight of the asthma points out the parallel contribution of airway remodeling and asthmatic inflammation. Currently, inhaled corticosteroid is the standard treatment of asthma, and the early administration of inhaled corticosteroid is the most effective strategy to prevent airway remodeling. Hydrofluoroalkane (HFA)-ciclesonide, a newer inhaled corticosteroid with fine particles which exhibits good lung deposition, effectively suppresses the asthmatic small airway inflammation. Leukotriene C4 and D4 which are recently known to mediate the fibroblast proliferation and extracellular matrix deposition, poses leukotriene antagonist a reasonable choice for further investigation of airway remodeling therapy. Furthermore, based on the finding of murine asthmatic models, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase and vascular endothelial growth factor are the future therapeutic targets of asthmatic airway remodeling. (J Inten Med Taiwan 2009; 20:129-138)