

小兒科

# PM2.5空汙對於兒童氣喘症所扮演的角色

| 王玲 醫師

1952年12月4號，發生了史上最嚴重的大霧霾(The Great Smog)，當時逆溫層籠罩且空氣不流通，時值冬季人們多使用燃煤取暖，產生環境中大量的二氧化硫和粉塵污染，且因逆溫層而造成汙染物蓄積，這場空汙直接造成倫敦死亡12,000人，除此之外，事件發生的兩個月內因呼吸道疾病(肺炎、肺癌、流感)就醫的民眾也顯著增加，公共運輸、影院、劇院和體育場所全都關門停業，大批航班也都因此取消。在此重大事件後，空氣汙染第一次引起了民眾與政府的關注，使人類意識到控制空氣汙染的重要意義，相關的防治空汙法案也陸續通過。

## 空氣汙染物的分類

常見的空氣汙染物，包括懸浮微粒(particulate matter, PM)、一氧化碳(CO)、硫氧化物(SO<sub>2</sub>)、氮氧化物(NO<sub>x</sub>)，以及汽機車排氣中產生的光化煙霧。空汙物質主要來自於人為因素，像懸浮微粒主要是來自於交通工具(如汽機車)與燃煤等；一氧化碳則是燃料燃燒所造成及市區汽機車之排放；硫氧化物主要來自硫酸工廠與化石燃料等；氮氧化物的來源則是交通工具。因此在人口快速成長的發展中國家，由於有大量的人為汙染來源，會造成氣喘盛行率以及患者發作次數的快速上升。

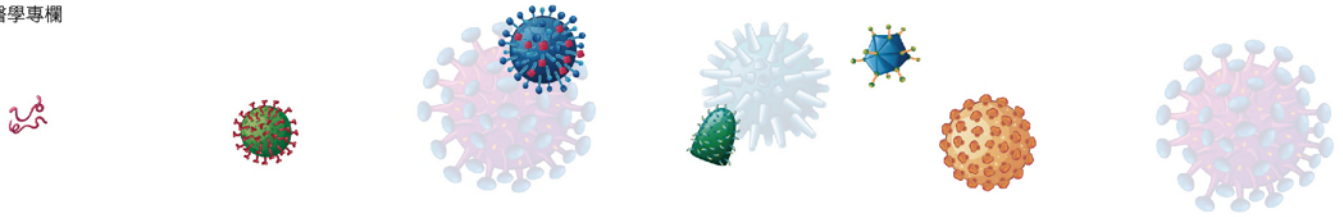
懸浮顆粒是空氣汙染物主要的來源之一，其為漂浮在空氣中類似灰塵的粒狀物，其內層的主成分為硫酸鹽、硝酸鹽、氨、黑碳、礦物等粉塵，外層則由有機或重金屬的複雜混合物(如柴油引擎微粒，DEP)所組成。細懸浮微粒(PM2.5)則指直徑小於

或等於2.5微米( $\mu\text{m}$ )的粒子，因粒徑小可深入肺泡，直接抵達細支氣管壁，去干擾肺內的氣體交換。

## 空汙對健康的危害

國際癌症研究署(IARC)在2013年將空氣汙染和它的主要成分—懸浮微粒列為第一級致癌物質(Group 1)。美國研究團隊的報告指出，PM2.5濃度每增加 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，老年婦女的認知功能(智力)約衰退兩歲；歐洲ESCAPE的跨國合作世代研究指出，PM2.5濃度每增加 $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，發生肺腺癌的危險性就會增加1.55倍，並會讓自然死亡的風險增加1.07倍；美國加州研究，懷孕期間暴露了PM2.5可能造成新生兒的出生體重下降；哈佛大學公衛學院的研究則顯示，PM2.5濃度每下降 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，可以讓平均壽命增加4個月以上。綜合這些數據，足見PM2.5對人類健康的影響非常深遠。

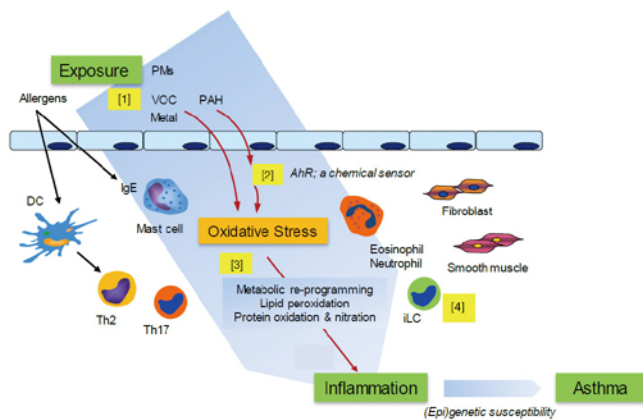




空汙對兒童健康的危害更為嚴重。兒童的肺部正值發育期，與成人相比，呼吸速率較快，戶外運動也較多；近期研究指出，仍在媽媽肚子裡的胎兒，若在懷孕中期(4-6個月大)就暴露高濃度的PM2.5，出生後變成氣喘兒童的機會大增；一個大型研究追蹤居住在不同程度空汙區域的10歲兒童長達8年，發現居住在高空汙區域的青少年成年後的FEV1很差；荷蘭PIAMA出生世代研究指出，幼年時的空汙暴露會造成4歲兒童易於食物過敏與易有呼吸道症狀；瑞典BAMSE出生世代研究也指出，經常性喘鳴與對吸入過敏原過敏的兒童竟然和嬰兒時期是否曾暴露空汙有關；而且這兩個國家的後續研究都指出，這些幼年暴露於空汙的兒童氣喘患者發作和環境中的過敏原並無相關連。綜合這些研究，足見幼年暴露空汙會大大影響兒童的肺部發育，進而影響肺功能，甚至引發非過敏性氣喘(non-atopic asthma)。

### 空汙引發氣喘的可能機轉

這些年來所發現空汙引發氣喘的最有可能的機轉如下(圖一)<sup>1</sup>，



圖一、空汙引發氣喘的可能的機轉。修改摘自國衛院黃嘯谷教授等人的發表<sup>1</sup>。

(1) 空汙物質會放大過敏原啟動的輔助T細胞二型反應(Th2)，還會啟動輔助T細胞十七型的免疫反應(Th17)。

科學家已經發現空汙會強化過敏原啟動的輔助T細胞二型反應(Th2)，同時還會進一步啟動Th17細胞免疫反應。Th17細胞是近年新發現的輔助型T細胞，因其可分泌IL-17家族(IL-17A-IL-17F)的細胞素而被命名，其轉錄因子為ROR $\gamma$ ，主要是參與發炎反應。當Th17細胞被空汙物活化時，會吸引嗜中性球(Neutrophil)聚集，製造發炎細胞素(IL-1、IL-6以及TNF $\alpha$ )，引發呼吸道的發炎反應，甚至呼吸道重塑。研究發現，長期抽菸的老年氣喘患者，其痰液中的發炎細胞是以嗜中性球為主，且從血液中找到任何過敏原的特徵，這和典型以嗜酸性白血球痰液為主的過敏性氣喘患者，臨床上的表現很不相同。因此得到空汙物質是透過啟動Th17細胞免疫反應造成氣喘的臨床實證。

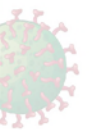
(2) 空汙物質會透過芳香烴受體(Aryl hydrocarbon receptor, AhR)訊號傳導來誘發發炎

除了典型Th2衍生的細胞激素(如IL-4、IL-5、IL-13)，另有三種上皮細胞衍生的細胞素(IL-25、thymic stromal lymphopoietin (TSLP)與IL-33)，已被證明是造成嚴重持續性氣喘的重要原因。吸入空氣中汙染物香煙、柴油廢氣及戴奧辛(主成分為poly aromatic hydrocarbons, PAH)，會經由上皮細胞、黏膜下發炎細胞或肺泡細胞上的AhR，引發IL-33、TSLP和IL-25等的細胞激素分泌，進而加重氣喘的發炎反應，而使得氣喘變成嚴重且難以控制。因此空氣汙染物中的PAH(包括香煙、柴油廢氣及戴奧辛)參與了嚴重氣喘的致病機轉，是透過aryl hydrocarbon receptor (AhR)與自由基的產生，而分泌IL-33、TSLP和IL-25等的細胞激素，導致持續性Th2導向的發炎。

(3) 空汙物質產生的高度自由基會造成體內氧化壓力反應(oxidative stress reaction)。

氧自由基是人體在氧化代謝過程及自然防禦系統中，所產生的高度活性物質。過量的氧自由基，會破壞體內抗氧化防禦系統恆定性，並攻擊體內細胞膜不飽和脂肪酸，也會攻擊體內蛋白質及DNA，





造成細胞破壞、死亡，導致微循環障礙及氧化壓力危機，產生各種疾病、老化現象及癌症。空汙物質(如汽、機車，工廠廢氣等)可以直接作用於呼吸道作用，並產生游離基(Reactive oxygen species, ROS)，並誘發發炎反應，造起肺損傷；且會使得氣管神經纖維(C fibers)變得過度敏感(airway hyper-sensitivity)，而導致呼吸道過度反應的產生。

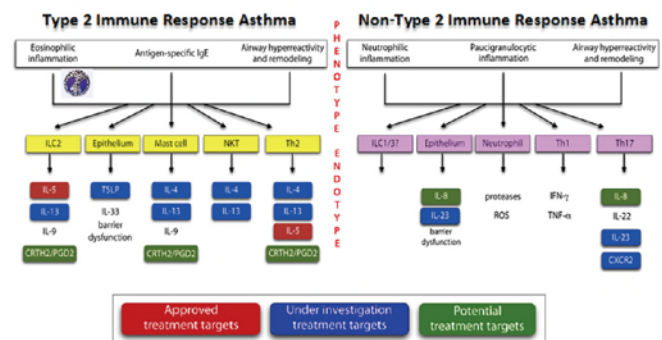
(4) 空汙物質會啟動第二型先天性淋巴細胞 (innate lymphoid cells, iLC2)參與反應

傳統上認為第二型輔助T細胞是過敏性氣喘關鍵的參與者，但最近的研究卻指出第二型先天免疫細胞(iLC2)也與氣喘的形成有莫大的關係。存在於肺黏膜上的第二型先天免疫細胞，可造成呼吸道過度反應；嗜酸性粒細胞增多；以及製造細胞素(IL-5和IL-13)。此外iLC2也能透過分泌趨化因子和誘導樹突狀細胞，來促進記憶T細胞對再次遭遇的過敏原產生強烈的反應。同時iLC2及其活化細胞激素(IL-33和TSLP)，也與無法有效被吸入型類固醇控制的氣喘有絕對的關聯性。而空汙正是透過啟動iLC2去致病氣喘的關鍵機轉之一。

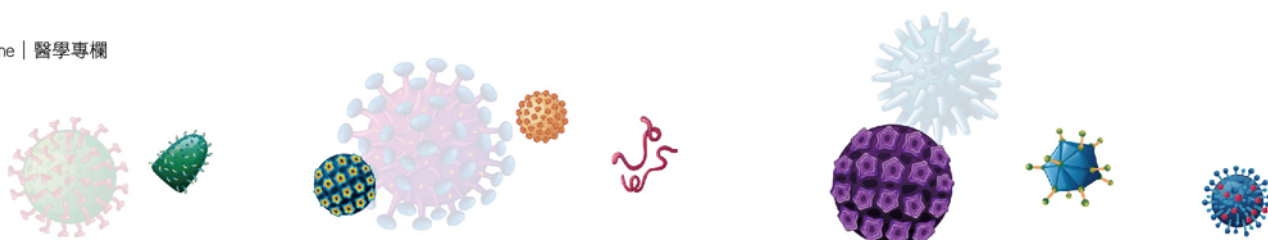
未來空汙引發的氣喘病極可能邁入精準治療的時代

因為疾病診斷技術的進步與藥物研發的進展，

使得我們對於嚴重氣喘的機轉已經清楚，氣喘的發炎反應是一種異質性的變化(heterogeneity)。根據發炎型態可分為嗜酸性球型(eosinophil asthma)、嗜中性球型(neutrophilic asthma)、免疫球蛋白E型(IgE-mediated asthma)，與寡顆粒球型(pauci-granulocytic asthma)等至少四種亞型(endotypes)；不同的細胞分型對於吸入性類固醇治療的反應，有明顯的差異。其中空汙引起氣喘與由過敏原致敏的氣喘患者，由於誘發物不同，發炎機轉也因此相異。所以在臨床上的表現型會有所不同。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。不久的將來，醫師則可能要根據病人個別的生物標記 (biomarkers)，給予不同的精準分子藥物來治療(圖二)<sup>2</sup>。



圖二、空汙引發之不同型別的嚴重氣喘患者，可根據個人的生物標記 (biomarkers) 給予精準治療。引用自參考文獻二。



Omalizumab (藥品名稱Xolair, 樂無喘乾粉注射劑), 又名「喜瑞樂」, 是唯一上市的anti-IgE單株抗體, 在IgE引發下游反應前將IgE結合掉, 達到對傳統吸入型類固醇效果不佳的氣喘患者。最新研究指出, Omalizumab 可以改善高表現的芳香烴受體 (AhR) 氣喘患者的用力呼氣一秒量(FEV1)和氣喘控制測驗(ACT), 這樣的結果代表Omalizumab對於空汙引發氣喘的患者會有療效<sup>3</sup>。

產前與產後補充維生素D可減弱空汙引發兒童氣喘的風險。

維生素D是近幾年來特別受到關注的微量營養素之一。它除了促進鈣吸收, 另外它可以調節免疫功能以及減少發炎反應的作用。倫敦的瑪莉皇后大學(Queen Mary University)進行的研究發現, 氣喘患者在冬季若適度補充維生素 D, 則發作送醫急診的機會能夠減半; 今年在過敏領域排名第一的期刊也指出, 產前與產後補充維生素D可減弱同時暴露塵蟎與空汙引發兒童氣喘的風險<sup>4</sup>。

## 結論

各種證據都支持空氣污染會增加兒童氣喘的發生與其惡化的風險, 甚至在產前暴露於空氣污染物也都會導致胎幼兒呼吸系統短期和長期的影響; 證據顯示幼年暴露空汙是人類引發非過敏性氣喘的原因之一, 甚至空汙極可能成病患發展成嚴重氣喘的關鍵。這些的證據讓我們人類應該好好思考, 工業與文明雖然提供我們便利與舒適的生活, 但是卻是用眾人的健康所換取來的代價。在日益嚴重的環境汙染下的今日, 人們需要盡速提出更具體的措施, 在兼顧生活品質下, 找出有效預防與治療因暴露空汙所引發兒童氣喘病的策略。

< 感謝 王志祿醫師 協助邀稿 >



王玲 醫師

現職 高雄柏仁醫院 兒童過敏免疫科 主任

學歷 高雄醫學大學醫學系  
長庚大學臨床醫學研究所博士

經歷 高雄長庚兒童過敏免疫科主任  
長庚大學部定副教授  
兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會理事  
兒科醫學會理事  
高雄市醫師公會理事

## 參考文獻

- Huang SK et al. Mechanistic impact of outdoor air pollution on asthma and allergic diseases. J Thorac Dis 2015;7:23-33
- Muraro A1 et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases PRACTALL document of EAACI and AAAAI. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 1347-58.
- Weng CM et al. Aryl hydrocarbon receptor activation by diesel exhaust particles mediates epithelium-derived cytokines expression in severe allergic asthma. Allergy. 2018;73:2192-2204.
- Bolcas PE et al. Vitamin D supplementation attenuates asthma development following traffic-related particulate matter exposure. J Allergy Clin Immunol. 2019 ; 143:386-394