

林建煌教授學術分享：肺部纖維化相關之轉譯醫學研究

林建煌老師近年來聚焦於探討肺部纖維化（pulmonary fibrosis）相關之轉譯醫學研究，特別著重炎症介質如凝血酶（thrombin）、內皮素（endothelin-1）和緩激肽（bradykinin）誘導結締組織生長因子（connective tissue growth factor, CTGF）表現的訊息調控機制，以及肺部纖維化的致病機轉，其相關研究成果皆發表於國際知名期刊如 J. Biol. Chem., J. Immunol. and J Leukocyte Biol.等。（編按）



本次要與大家分享的是今年發表於國際期刊《American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine》的研究成果：「The ETA receptor mediated fibrocyte differentiation in chronic obstructive asthma: the involvement of CTGF. (2013) Weng, C.M., Chen, B.C., Wang, C.H., Feng, P.H., Lee, M.J., Huang, C.D., Kuo, H.P.* and Lin, C.H.* Am J Respir Crit Care Med 188(3):298-308」(IF=11.04, RESPIRATORY SYSTEM, 1/50, 2.0%)。

氣喘是慢性呼吸道炎症反應的疾病，即使臨床無症狀時仍然有上皮細胞脫落、發炎細胞持續浸潤、與呼吸道平滑肌增生的發炎現象。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。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，氣道壁的厚度可增加 50%至 300%不等。氣道壁的增厚，會造成呼吸道產生氣流限制的現象，這些病理變化和肺功能之間的關係，被認為主要起因於氣道重塑（airway remodeling）。

下上皮纖維化是慢性阻塞性氣喘中氣道重塑的一個重要病理現象。研究顯示在周邊血液中存在一種由骨髓產生，具有分化能力的纖維球（fibrocytes），會聚集在氣喘病患支氣管黏膜上，研究也指出纖維球受到纖維化相關的細胞激素刺激後，可進一步分化為肌纖維母細胞，暗示在周邊血液中的纖維球為肌纖維母細胞的前驅細胞，並導致氣喘患者的上皮下層纖維化。

結締組織生長因子（connective tissue growth factor, CTGF）的過度表現會出現在肺部纖維化的進程之中。內皮素-1（Endothelin-1, ET-1）是血管收縮以及組織修復的重要媒介物，可貢獻於下上皮纖維化反應。然而對於 ET-1 誘導 CTGF 表現以及纖維球分化的分子機制，目前了解仍不完全。

在本研究中，除了發現在慢性阻塞性氣喘病人的氣道壁中有纖維球的聚集外，也發現了慢性阻塞性氣喘病人纖維球的 CTGF 呈現過度表現的情形。經過培養後，相較

於正常人或是輕度氣喘的病人，慢性阻塞性氣喘病人纖維球的 CTGF 表現有大幅增加的趨勢。

使用 ETAR 拮抗劑 (BQ123) 可抑制慢性阻塞性氣喘病人纖維球 CTGF、 α -SMA 表現以及纖維球分化現象。我們也發現慢性阻塞性氣喘病人的血清 ET-1 與纖維球 ETAR 表現比正常人和輕度氣喘病人高。更進一步地，使用 BQ123 或是 anti-CTGF 抗體可以有效抑制 ET-1 誘導正常人纖維球 α -SMA 表現。

綜合以上的結果，我們的研究第一次證實了 ETAR 依賴性路徑在 CTGF 表現過程中扮演重要的角色，以及 CTGF 會媒介纖維球的分化反應，這些反應可能會參與在慢性阻塞性氣喘的下上皮纖維化過程之中。因此，我們研究得出的結果將提供在慢性阻塞性氣喘伴隨下上皮纖維化的治療性藥物開發過程中一個良好的標的。(文/林建煌，臺北醫學大學醫學院醫學科學研究所教授)