

บทความปริทัศน์หรือการทบทวนวรรณกรรม (Review article)

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังและสารต้านอนุมูลอิสระ

วรานุรินทร์ ยิสารคุณ (ปร.ด.) และ กุลวรา พูลผล (ปร.ด.)

คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ชลบุรี ประเทศไทย

บทคัดย่อ

บทนำ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีอัตราการเสียชีวิตเป็นอันดับสามของโลก และยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แน่ชัด แต่พบว่าเกี่ยวข้องกับสารอนุมูลอิสระจากการสูบบุหรี่ มลพิษ หรือปฏิกิริยาทางชีวเคมีภายในร่างกายเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบแบบเรื้อรังของหลอดลมและเกิดถุงลมโป่งพอง ซึ่งอาจพบการหลั่งเมือกมากผิดปกติร่วมด้วย ซึ่งปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาโรคนี้ได้หายขาดได้ แต่มีรายงานที่ระบุว่าการใช้สารต้านอนุมูลอิสระสามารถป้องกันและลดสารอนุมูลอิสระที่เป็นสาเหตุสำคัญของโรคนี้ได้

วัตถุประสงค์ ทบทวนสาเหตุของการเกิดและพัฒนาของโรค และความสัมพันธ์ของสารต้านอนุมูลอิสระในการป้องกันและรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

สรุป สารต้านอนุมูลอิสระเป็นแนวทางหนึ่งที่สามารถยับยั้งสารอนุมูลอิสระที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคได้ แต่พบว่าสารต้านอนุมูลอิสระยังไม่สามารถรักษาโรคนี้ได้หายขาด อาจเพราะมีปริมาณไม่เพียงพอต่อการกำจัดสารอนุมูลอิสระที่มีอยู่ในร่างกาย เนื่องจากการพัฒนาของโรคได้รับสารอนุมูลอิสระเป็นเวลานานจนกระตุ้นการอักเสบแบบเรื้อรัง เนื้อเยื่อในระบบทางเดินหายใจถูกทำลายจนยากที่จะซ่อมแซมหรือฟื้นฟู ดังนั้น จึงยังคงต้องศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคอย่างแท้จริง เพื่อการรักษาที่จำเพาะเจาะจงและฟื้นฟูร่างกายของผู้ป่วยให้กลับมาทำงานได้เหมือนเดิมมากที่สุด

คำสำคัญ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง สารอนุมูลอิสระ สารต้านอนุมูลอิสระ

ผู้นิพนธ์ที่รับผิดชอบ

กุลวรา พูลผล

คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ชลบุรี ประเทศไทย

E-mail: kulwara@go.buu.ac.th

วันที่รับบทความ : กรกฎาคม 2562

วันที่ตอบรับบทความ : พฤศจิกายน 2562

Chronic obstructive pulmonary disease and antioxidants

Waranurin Yisarakun (Ph.D.) and Kulwara Poolpol (Ph.D.)

Faculty of Allied Health Sciences, Burapha University, Chonburi, Thailand

Abstract

Introduction Chronic Obstructive Pulmonary Disease or COPD has been reported as the third leading cause of death in the world. However, the cause of this disease is still unclear. Several reports reveal that COPD is associated with free radicals derived from smoking, pollution and biochemical reactions in the body. It induces chronic inflammation of bronchus and emphysema including mucus hypersecretion exudate. Nowadays, COPD cannot be cured. However, many studies report that antioxidants can prevent and reduce the free radicals that are the major cause of this disease.

Objective To review the etiology and pathogenesis of COPD as well as its relationship to antioxidants for the prevention and treatment of this disease

Conclusion Antioxidant is one of choices that can inhibit free radicals in COPD. However, COPD cannot be cured because the insufficient levels of antioxidants. Moreover, development of disease induced with free radicals for long time activates chronic inflammation and damage the respiratory system. Therefore, the mechanism of this disease is still be explored for the effective treatment in COPD patients.

Keywords Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, Free radical, Antioxidant

Corresponding author Kulwara Poolpol

Faculty of Allied Health Sciences, Burapha University, Chonburi,
Thailand

E-mail: kulwara@go.buu.ac.th

Revised Date : July 2019

Accepted Date : November 2019

อ้างอิง

วรานูรินทร์ ยิสารคุณ, กุลวรา พูลพล. โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังและสารต้านอนุมูลอิสระ. บุรพาเวชสาร. 2563; 7(1): 76-88.

Citation

Yisarakun W, Poolpol K. Chronic obstructive pulmonary disease and antioxidants. Burapha Journal of Medicine. 2020; 7(1): 76-88.

บทนำ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือ Chronic Obstructive Pulmonary Disease เรียกว่า COPD เป็นโรคที่พบได้บ่อย มีอัตราการป่วยและตายในระดับสูงทั่วโลก ในปัจจุบันมีรายงานว่าโรคนี้เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสามของโลก^{1,2} โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมีลักษณะรอยโรคที่พบคือ การอุดตันของระบบการหายใจ การทำงานของระบบการหายใจและปอดที่ผิดปกติ ซึ่งได้รับการยืนยันโดยการทดสอบสมรรถภาพของปอดด้วยวิธี spirometry โดยจากการตรวจสมรรถภาพปอดจะพบว่าปริมาตรของอากาศในลมหายใจออกเต็มที่ในเวลา 1 วินาทีลดลง หรือที่เรียกว่า forced expiratory volume in one second หรือ FEV1³⁻⁴ ทั้งนี้รวมถึงภาวะหลอดลมมีการอักเสบเรื้อรังอุดกั้น (chronic obstructive bronchiolitis) และอีกรอยโรคที่พบคือ ภาวะถุงลมโป่งพอง (emphysema) ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงถุงลมส่วนปลายของหลอดลมให้มีการขยายตัวโป่งพองขึ้นและมีการทำลายผนังของถุงลมทำให้สูญเสียการยืดหยุ่น ส่งผลให้เกิดการดักอากาศทำให้มีการแลกเปลี่ยนก๊าซในปอดลดลงและเกิดการหายใจถี่⁵⁻⁶ ปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยที่สุดสำหรับการพัฒนาของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังคือการสูบบุหรี่⁷ แต่ปัจจัยแวดล้อมอื่น ๆ เช่นการสัมผัสกับมลพิษทางอากาศทั้งกลางแจ้งและในร่มโดยเฉพาะในประเทศที่กำลังพัฒนาอาจมีผลต่อความเสี่ยงปอดอุดกั้นเรื้อรัง⁸⁻⁹ เช่น ฝุ่น PM_{2.5}¹⁰ สำหรับอัตราการเกิดโรคมักพบในผู้สูงอายุ ในเพศชายมากกว่าเพศหญิง¹¹ ถึงแม้ในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคนี้แน่ชัด แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าโรคนี้มีความเกี่ยวข้องกับการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation)¹² และกลไกการซ่อมแซมที่ผิดปกติที่อาจเกิดจากความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation)¹³ โดยสาเหตุที่สำคัญล้วนมาจากสารอนุมูลอิสระ (free radical) โดยเฉพาะสารอนุมูลอิสระไฮดรอกซิล (hydroxyl radical) ซึ่งจัดเป็นสารออกซิไดซ์แรงสูง (Reactive Oxygen Species

หรือ ROS) ที่มีคุณสมบัติมีความว่องไวสูงสุด สามารถเข้าทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลต่าง ๆ ที่อยู่รอบข้างได้ทันทีที่ถูกสร้างขึ้นหรือได้รับมา ส่งผลให้เกิดความเสียหายต่อร่างกายทั้งในระดับดีเอ็นเอ (DNA) โปรตีนไขมัน ตลอดจนเอนไซม์ (enzyme) ทำให้มีหน้าที่ผิดปกติไปและส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพ เช่น โรคมะเร็ง โรคหลอดเลือดและหัวใจ และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นต้น¹⁴⁻¹⁵

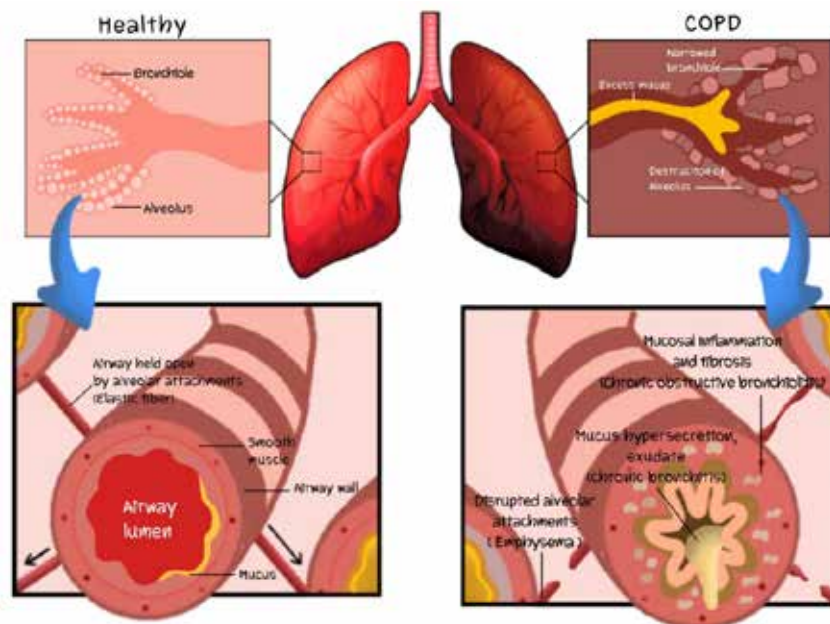
ในปัจจุบันมีรายงานว่ามีการศึกษาวิจัยอย่างแพร่หลายเกี่ยวกับการใช้สารต้านอนุมูลอิสระในการป้องกันและรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง¹⁶⁻¹⁷ เนื่องจากโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ การป้องกันจึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญที่สุด แต่เมื่อเกิดโรคแล้วการรักษาที่ดีที่สุดคือ การลดปฏิกิริยาการอักเสบของร่างกาย ทำโดยลดการหลั่ง cytokines เพื่อลดการกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวในการหลั่งเอนไซม์ทำลายเนื้อเยื่อปอดและหลอดลม มีงานวิจัยหลายฉบับรายงานว่า สารต้านอนุมูลอิสระ เช่น polyphenols ที่พบใน ขมิ้น ชาเขียว และหอมหัวใหญ่ สามารถลดการอักเสบของหลอดลมและปอดได้ โดยควบคุมการทำงานของ nuclear factor-kB โดยไปลดการส่งสัญญาณกระตุ้นการอักเสบต่าง ๆ ภายในเซลล์ของร่างกาย¹⁸⁻¹⁹ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า superoxide dismutase mimetic M40419 ซึ่งเป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่งที่จัดอยู่ในกลุ่มสารต้านอนุมูลอิสระ มีคุณสมบัติในการเร่งปฏิกิริยาทำลายสารอนุมูลอิสระ ส่งผลให้สามารถยับยั้งกระบวนการอักเสบที่มีสาเหตุมาจากบุหรี่ในหนูทดลองได้อีกด้วย¹⁶

การทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้มีจุดมุ่งเน้นเพื่อทบทวนปัจจัยที่สำคัญในการเกิดโรคและรวมถึงกลไกของการเกิดและการพัฒนาของโรค โดยจะกล่าวถึงความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่ การสัมผัสมลพิษทางอากาศรวมถึงฝุ่น PM_{2.5} ต่อการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังและความสัมพันธ์ระหว่างสารต้านอนุมูลอิสระในการป้องกันและรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

คำจำกัดความของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากร่างกายได้รับการกระตุ้นจากสิ่งแปลกปลอม เช่น สารอนุมูลอิสระ จากควันบุหรี่ มลพิษทางอากาศ หรือแม้กระทั่งปฏิกิริยาต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในร่างกาย เช่น เมตาบอลิซึมที่ไม่สมบูรณ์เป็นระยะเวลาอันส่งผลให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง²⁰⁻²¹ ทำให้ร่างกายมีการตอบสนองโดยหลั่งไซโตไคน์ (cytokines) ไปกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวให้มีจำนวนมากเกินไปจนส่งผลกระทบต่อหลอดลม เนื่องจากเมื่อมีการอักเสบบริเวณหลอดลม ร่างกายจะตอบสนองโดยหลั่งสารเมือกออกมา และเมื่อมีการหลั่งสารเมือกมากเกินไป (mucus hypersecretion exudate) ก็จะทำให้เกิดหลอดลมอุดตัน นอกจากนี้แล้วจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มากเกินไป ยังส่งผลกระทบต่อเนื้อเยื่อปอดถูกทำลายกลายเป็นถุงลมโป่งพอง²² อย่างไรก็ตามยังมีสาเหตุอื่น ๆ อีกมากมาย เช่น ร่างกายมีความผิดปกติในการตอบสนองต่อสาร ก๊าซหรือสิ่งแปลกปลอมที่มากกระตุ้น เช่น ร่างกายมีความผิดปกติที่สารพันธุกรรม alpha-1 antitrypsin ซึ่งทำหน้าที่เป็น inhibitor ของ serine proteases ที่อยู่ในกระแสเลือด โดยความผิดปกตินี้

ส่งผลให้ร่างกายเร่งการเกิดภาวะถุงลมโป่งพองก่อนวัยอันควร²³ ดังนั้นสรุปได้ว่า โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นภาวะที่ร่างกายตอบสนองโดยกลไกการอักเสบเรื้อรังเหนี่ยวนำให้เกิดพยาธิสภาพที่สำคัญคือ หลอดลมอักเสบ ถุงลมโป่งพองและมีการหลั่งเมือกมากกว่าปกติ ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยทั่วไปการอักเสบเรื้อรังที่เกิดขึ้นนี้จะไม่มีการซ่อมแซมที่สมบูรณ์หรือฟื้นตัวได้เต็มที่ และถ้าร่างกายยังคงมีการอักเสบมากขึ้นเรื่อย ๆ ไม่เพียงแต่หลอดลมและปอดที่จะเกิดผลเสีย แต่ยังส่งผลกระทบต่ออวัยวะและระบบอื่น ๆ ในร่างกายอีกด้วย เช่น ภาวะหัวใจซีกขวาล้มเหลวเมื่อเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังขั้นรุนแรง อันเนื่องมาจากปอดไม่สามารถนำเอาออกซิเจนจากอากาศเข้าสู่ร่างกายได้อย่างเพียงพอ และในขณะที่เดียวกันร่างกายก็ไม่สามารถขับของเสียคือก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ออกจากร่างกายได้อย่างเพียงพออีกด้วย จึงส่งผลให้ร่างกายขาดออกซิเจนและมีก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง ซึ่งเป็นสาเหตุให้เส้นเลือดในปอดเกิดการหดตัว หัวใจซีกขวาที่ต้องบีบเลือดไปปอดต้องทำงานหนักมากขึ้นจนทำให้กล้ามเนื้อหัวใจซีกขวาโตและวายในที่สุด²⁴



รูปที่ 1 แสดงการอุดกั้นทางเดินหายใจในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (ดัดแปลงจาก Barnes et. al., 2015)

กลไกการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

กลไกการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีกลไกพื้นฐานหลายประการในการเกิดโรคขึ้นอยู่กับสาเหตุของการเกิดโรค เช่น พันธุกรรม (genetic) ภาวะนอกเหนือพันธุกรรม (epigenetic) และสิ่งแวดล้อม แต่อย่างไรก็ตาม ทุกสาเหตุของการเกิดโรคล้วนเกี่ยวข้องกับกลไกหลักๆ ดังนี้

1. การอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) โดยเริ่มจากร่างกายได้รับสิ่งกระตุ้น เช่น การสูบบุหรี่หรือมลพิษทางอากาศ ร่างกายจะมีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นโดยระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immune response) ในปฏิกิริยาการตอบสนองนี้ ร่างกายจะมีการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil และ macrophage โดยสารสื่อกลางการอักเสบ (inflammatory mediators) เช่น interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8 และ interleukin-13 ซึ่งมีหน้าที่ในการเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการอักเสบในร่างกาย โดยการกระตุ้น nuclear factor-k β และ mitogen-activated protein kinase (MAPK) ทั้งในหลอดลมและปอดเพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอม และกระตุ้นการหลั่งสารเมือกโดยเอนไซม์ elastase จากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ (neutrophil)²⁵⁻²⁶ โดยทั่วไปเมื่อร่างกายได้รับการกระตุ้นเป็นระยะเวลานาน ร่างกายจะมีการตอบสนองแบบที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immune response) เนื่องจากการตอบสนองแบบ innate immune ไม่เพียงพอในการกำจัดสิ่งแปลกปลอม ในปฏิกิริยาการตอบสนองนี้ ร่างกายจะกระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD8⁺ cytotoxic T cells และ CD4⁺ T helper1 cells ในปอดและหลอดลม เพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอม²⁷ นอกจากนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4⁺ T helper17 cells ที่พบในการตอบสนองนี้ยังสามารถกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil มากขึ้น ทำให้มีการเพิ่มปริมาณของสารคัดหลั่งจนกลายเป็นเสมหะมากขึ้นและมีการกระตุ้น growth

factor เช่น TGF- β เพื่อส่งสัญญาณให้เซลล์ fibroblast มีการซ่อมแซมบริเวณที่บาดเจ็บเนื่องจากกระบวนการอักเสบที่มากเกินไปโดยสร้างเส้นใย fibrosis มากเกินไป จนส่งผลให้เกิดการอุดกั้นในระบบการหายใจ²⁸ ในขณะเดียวกันเม็ดเลือดขาวยังสามารถหลั่งเอนไซม์ matrix metalloproteinases เช่น MMP9 และ MMP12 ในการย่อยสลายผนังปอด (elastolysis) ส่งผลให้เกิดถุงลมโป่งพองอีกด้วย ยิ่งไปกว่านั้นในผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรังมักพบการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย และเชื้อที่พบบ่อยได้แก่ *Haemophilus influenzae* และ *Streptococcus pneumoniae* ซึ่งสาเหตุของการติดเชื้อเกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายบกพร่อง เช่น เม็ดเลือดขาวที่ปอด (alveolar macrophage) เกิดความบกพร่องในการจับกินเชื้อแบคทีเรีย (phagocytic defect) จึงส่งผลให้ร่างกายติดเชื้อได้ง่ายและอาจส่งผลให้เกิดการติดเชื้อทั้งระบบในร่างกายอีกด้วย (systemic inflammation)²⁹⁻³⁰

2. การแก่ที่เร็วขึ้น หรือการเร่งอายุ (accelerated aging) โดยทั่วไปโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังส่วนใหญ่เป็นโรคของผู้สูงอายุ แต่อย่างไรก็ตาม มีหลักฐานบ่งชี้ว่าถุงลมโป่งพองที่เกิดขึ้น มีสาเหตุมาจากการเร่งอายุของเนื้อเยื่อปอดโดยมีกลไกต้านการเสื่อมของ (anti-aging mechanisms) เช่น กลไกที่เกี่ยวข้องกับโปรตีน sirtuins ซึ่งเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเสื่อมของเซลล์ หรือระยะสงบของการแบ่งตัวของเซลล์ (cell senescence) เพราะถ้าโปรตีน sirtuins มีการแสดงออกมากเกินไปจะส่งผลให้เซลล์เสื่อมสภาพมากขึ้น³¹⁻³² นอกจากนั้นยังมีรายงานว่า การเร่งอายุของเซลล์เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของกระบวนการ autophagy ซึ่งเป็นกระบวนการตอบสนองของเซลล์ในการกำจัดส่วนประกอบของเซลล์หรือโปรตีนที่เสื่อมสภาพออกจากเซลล์ เพื่อควบคุมการเสื่อมสภาพของเซลล์ เนื่องจากถ้าส่วนประกอบของเซลล์บางส่วนมีการเสียหายและเสื่อมสภาพ ในทางตรงกันข้ามถ้าร่างกายไม่มีการกำจัดออกจะส่งผล

ให้เซลล์ส่วนอื่น ๆ ถูกเหนี่ยวนำให้เสื่อมสภาพตามไปด้วย และการสะสมของ autophagy ที่ผิดปกติก็เป็นสาเหตุหลักในการเหนี่ยวนำให้เนื้อเยื่อปอดเสื่อมสภาพหรือถูกมองโง่งก่อนวัยอันควร³³⁻³⁴

3. ความเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) เป็นกลไกที่สำคัญอีกหนึ่งกลไกในการพัฒนาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ซึ่งมีสาเหตุมาจากทั้งภายนอกเซลล์ เช่น สูบบุหรี่ หรือแม้แต่ภายในเซลล์ เช่น จากเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ถูกกระตุ้นการทำงาน สารที่ก่อความเครียดในปฏิกิริยาออกซิเดชันที่สำคัญคือ สารอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species; ROS) ซึ่งสาร ROS นี้สามารถกระตุ้นกระบวนการอักเสบ nuclear factor- κ B pathway และ p38 MAPK โดยเพิ่มการแสดงออกของยีนและโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ นอกจากนี้สาร ROS ยังสามารถยับยั้งเอนไซม์ anti-proteases ภายในเซลล์ เช่น alpha1-antitrypsin ส่งผลให้เกิดการสลายในเนื้อเยื่อปอด เป็นต้น ยิ่งไปกว่านั้นสาร ROS สามารถทำลายรหัสพันธุกรรม หรือ DNA เช่น ทำลายกระบวนการซ่อมแซม DNA ทำให้กระบวนการซ่อมแซมในร่างกายผิดปกติและอาจนำไปสู่โรคมะเร็งปอด (lung cancer)¹⁴⁻¹⁵

ผลของบุหรี่และการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

มีการศึกษาอย่างแพร่หลายเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่และการเกิดโรคปอด ซึ่งมีรายงานว่า การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุหลักในการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เนื่องจากควันบุหรี่ประกอบไปด้วยสารอนุมูลอิสระมากกว่า 1,017 โมเลกุล และสารเคมีอื่นๆ ที่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันมากกว่า 4,700 ชนิด³⁵⁻³⁶ และมีงานวิจัยมากมายยืนยันว่า สารอนุมูลอิสระจะพบสูงมากในเลือดของผู้ที่สูบบุหรี่ ซึ่งมาสาเหตุมาจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่กระแสเลือดถูกกระตุ้นการทำงานโดยสารอนุมูลอิสระ ส่งผลให้เม็ดเลือดขาวดังกล่าวเกิดความเครียดและหลังสารอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้น³⁷⁻³⁸ นอกจากนี้ยัง

มีรายงานว่า ผู้ที่สูบบุหรี่มักพบการคั่งของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่ปอด อันเนื่องมาจากการลดการหมุนเวียนเม็ดเลือดขาวในปอดโดยการลดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเม็ดเลือดขาว ซึ่งในภาวะปกติเม็ดเลือดขาวจะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเพื่อให้ตัวเม็ดเลือดขาวที่มีขนาดใหญ่เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 8-9 ไมโครเมตร ให้ผ่านหลอดเลือดฝอยที่ปอดที่มีขนาดเล็กกว่า โดยมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 5 ไมโครเมตร จึงส่งผลให้เม็ดเลือดขาวไม่สามารถเคลื่อนที่ในหลอดเลือดฝอยที่ปอดได้จนเกิดการคั่งในที่สุด³⁹⁻⁴⁰ และยังมีงานวิจัยรายงานอีกว่า พบการเพิ่มขึ้นของเยื่อหุ้มที่ทางเดินอากาศของผู้ที่สูบบุหรี่ ส่งผลให้หลอดลมแคบลงและยังทำให้หน้าที่ในการดักจับสิ่งแปลกปลอมโดยการหลั่งสารเมือกจากเยื่อหุ้มเดิมลดลงอีกด้วย ซึ่งเยื่อหุ้มเดิมของหลอดลมเป็นเยื่อที่มี goblet cells สำหรับหลั่งสารเมือก (pseudostratified columnar epithelium with goblet cells) แต่เมื่อใดก็ตามถ้าหลอดลมได้รับสิ่งแปลกปลอมมากเกินไปจะส่งผลให้ร่างกายตอบสนองโดยเปลี่ยนเยื่อหุ้มเป็นแบบไม่มี goblet cells แต่มีความทนทานต่อสิ่งแปลกปลอมมากขึ้น (squamous cell metaplasia) ซึ่งเป็นสาเหตุให้ร่างกายสามารถติดเชื้อในระบบการหายใจมากขึ้น และยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดโรคมะเร็งปอดอีกด้วย⁴¹

ความสัมพันธ์ของมลพิษทางอากาศและฝุ่น PM_{2.5} ต่อการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

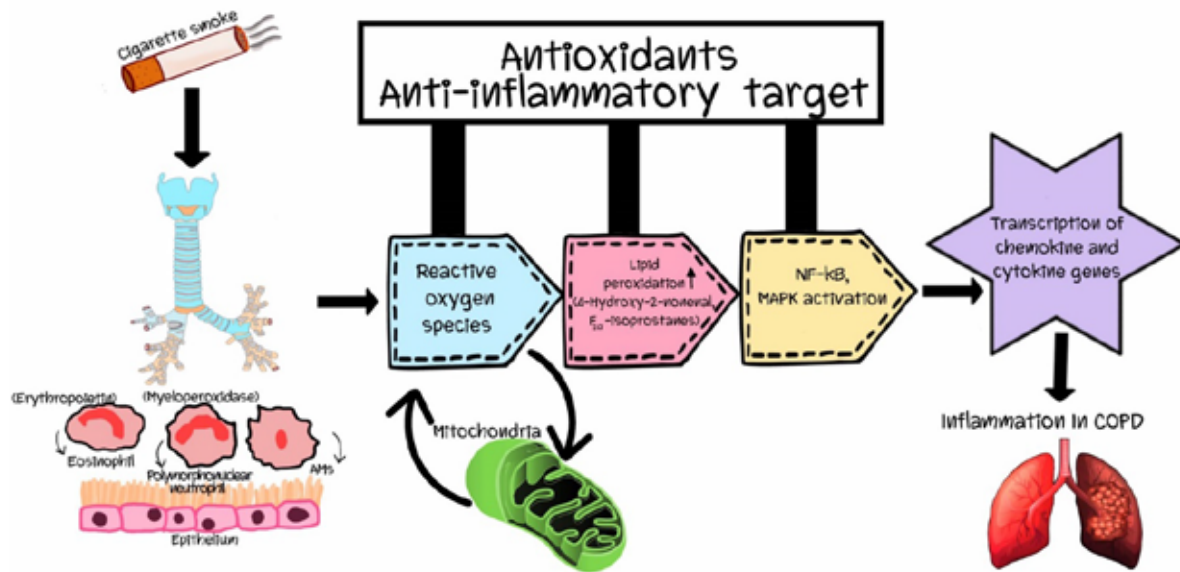
สำหรับมลพิษทางอากาศต่อการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีการศึกษาวิจัยพบว่ามลพิษทางอากาศถือเป็นปัจจัยที่สำคัญในการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เนื่องจากฝุ่นละอองในอากาศประกอบไปด้วยสิ่งแปลกปลอมมากมาย เมื่อร่างกายรับสิ่งแปลกปลอมจะเหนี่ยวนำให้เกิดการกระตุ้นการอักเสบของร่างกาย และเมื่อร่างกายได้รับสิ่งแปลกปลอมเป็นเวลานานส่งผลให้เกิดการอักเสบเรื้อรังและพัฒนาไปเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้⁴² ซึ่งมีงานวิจัยรายงานไว้ว่า ประชากรที่

อยู่อาศัยในเมืองมักมีอุบัติการณ์การเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมากกว่าประชากรที่อาศัยอยู่ในชนบทเมื่อควบคุมตัวแปรปัจจัยอื่น นอกจากนั้นยังมีงานวิจัยพบว่าประชากรที่สูบบุหรี่และอาศัยในพื้นที่ที่มีฝุ่น $PM_{2.5}$ มีอัตราการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หรืออาจกล่าวคือ ฝุ่น $PM_{2.5}$ ส่งเสริมให้เกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมากขึ้นในผู้ที่สูบบุหรี่⁴³ สำหรับกลไกที่เกี่ยวข้องกับการได้รับฝุ่น $PM_{2.5}$ ต่อการพัฒนาให้เกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า หนูทดลองที่ได้รับฝุ่น $PM_{2.5}$ มีการกระตุ้นสารสื่อกลางและโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น interleukin-6 และ interleukin-8 มากขึ้นตามปริมาณของฝุ่น $PM_{2.5}$ ที่ได้รับ นอกจากนั้นยังพบปริมาณเอนไซม์ที่ทำลายเนื้อเยื่อปอด MPP9 MPP12 และ TGF- β 1 มากขึ้นตามปริมาณฝุ่นที่ได้รับอีกด้วย^{10,44}

สารอนุมูลอิสระและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

มีการศึกษาวิจัยพบว่า ความไม่สมดุลของสารอนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระในร่างกายถือเป็นกลไกที่สำคัญมากในการพัฒนาของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เนื่องจากสารอนุมูลอิสระเป็นสาเหตุหลักในการเหนี่ยวนำร่างกายให้เกิดภาวะเครียดและส่งผลให้เซลล์ในร่างกายได้รับบาดเจ็บจากการขโมยอิเล็กตรอนของสารอนุมูลอิสระจากสารชีวโมเลกุลอื่น ๆ ในร่างกายหรือที่เรียกว่า ปฏิริยาความเครียดออกซิเดชัน เช่น ปฏิริยา lipid peroxidation ซึ่งปฏิริยานี้สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิริยาลูกโซ่อื่น ๆ ตามมาได้อีกด้วย หรือกล่าวคือ ผลผลิตที่ได้จากปฏิริยานี้สามารถเป็นสารตั้งต้นและเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิริยานี้กับร่างกายต่อไปเรื่อย ๆ จนส่งผลให้เซลล์ได้รับบาดเจ็บและเกิดการ

อักเสบเรื้อรัง^{16,21} แต่อย่างไรก็ตาม ถ้าร่างกายมีสารต้านอนุมูลอิสระที่สมดุลต่อสารอนุมูลอิสระ สารต้านอนุมูลอิสระจะสามารถป้องกันร่างกายไม่ให้เกิดภาวะออกซิเดชัน โดยสารต้านอนุมูลอิสระจะกำจัดสารอนุมูลอิสระโดยจับกับอิเล็กตรอนของสารอนุมูลอิสระที่เป็นพิษต่อเซลล์ในร่างกายให้กลายเป็นสารชีวโมเลกุลที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ในร่างกาย เช่น superoxide dismutase (SOD) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จัดอยู่ในกลุ่มสารต้านอนุมูลอิสระ โดยเอนไซม์นี้จะทำปฏิกิริยากับสาร superoxide radical (O_2^-) ให้กลายเป็น H_2O_2 และ O_2 ⁴⁵ นอกจากนี้แล้วยังมีงานวิจัยอีกมากมาย ได้ศึกษาเกี่ยวกับสารต้านอนุมูลอิสระต่อการยับยั้งสารอนุมูลอิสระในการพัฒนาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ซึ่งมีรายงานว่า ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมีปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระในเลือด เช่น SOD น้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติและยังพบสารที่เป็นผลผลิตของปฏิริยาออกซิเดชันในเลือดผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังสูงมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ เช่น malonyldialdehyde หรือ MDA ซึ่งเป็นผลผลิตจากปฏิริยา lipid peroxidation⁴⁶⁻⁴⁷ ในทางเดียวกันก็มีงานวิจัยมากมายรายงานว่า การรับประทานสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น วิตามิน A วิตามิน C และวิตามิน E สามารถลดภาวะถุงลมโป่งพองในคนสูบบุหรี่และยับยั้งการพัฒนาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้อีกด้วย และในปัจจุบันได้มีการนำสารต้านอนุมูลอิสระมาผลิตเป็นยาในการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมากมาย ซึ่งแบ่งออกเป็นหลายประเภทตามคุณสมบัติของสารต้านอนุมูลอิสระในแต่ละระยะของโรค สำหรับข้อดีของสารต้านอนุมูลอิสระคือ เป็นสารที่สามารถออกฤทธิ์ได้ทุกระยะของการพัฒนารอยโรคทำให้การรักษาและป้องกันการพัฒนาของโรคมีประสิทธิภาพสูง⁴⁸ ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของสารต้านอนุมูลอิสระในการยับยั้งสารอนุมูลอิสระจากบุหรี่ (ดัดแปลงจาก Rahman, 2006)

แนวทางการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันมียาขาดหลอดลมที่ออกฤทธิ์นานเพื่อรักษาตามอาการของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง แต่อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของยาดังกล่าวไม่สามารถรักษาต้นเหตุหรือยับยั้งการพัฒนาของโรคและอัตราการเสียชีวิตได้²⁰ ในปัจจุบันจึงมีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางเกี่ยวกับแนวทางการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ดังแสดงในรูปที่ 3 ซึ่งจากรูปสรุปได้ว่า ควันบุหรี่และสารชีวโมเลกุลที่ถูกเผาไหม้เป็นสาเหตุของการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และการหยุดสูบบุหรี่ (smoking cessation) ถือเป็น การยับยั้งการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ต้นเหตุ แต่อย่างไรก็ตาม การตอบสนองของร่างกายหลังจากร่างกายได้รับการกระตุ้นจากควันบุหรี่หรือสารอนุมูลอิสระ โดยกระตุ้นการทำงานของ inflammasome ในกระบวนการอักเสบแล้ว แนวทางในการรักษา คือ สามารถใช้สารต้านอนุมูลอิสระในการยับยั้งสารอนุมูลอิสระเพื่อลดกระบวนการอักเสบ หรือใช้ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งสารสื่อกลางการอักเสบ เช่น Toll-like receptor inhibitor หรือ TLR inhibitors และ inflammasome inhibitors

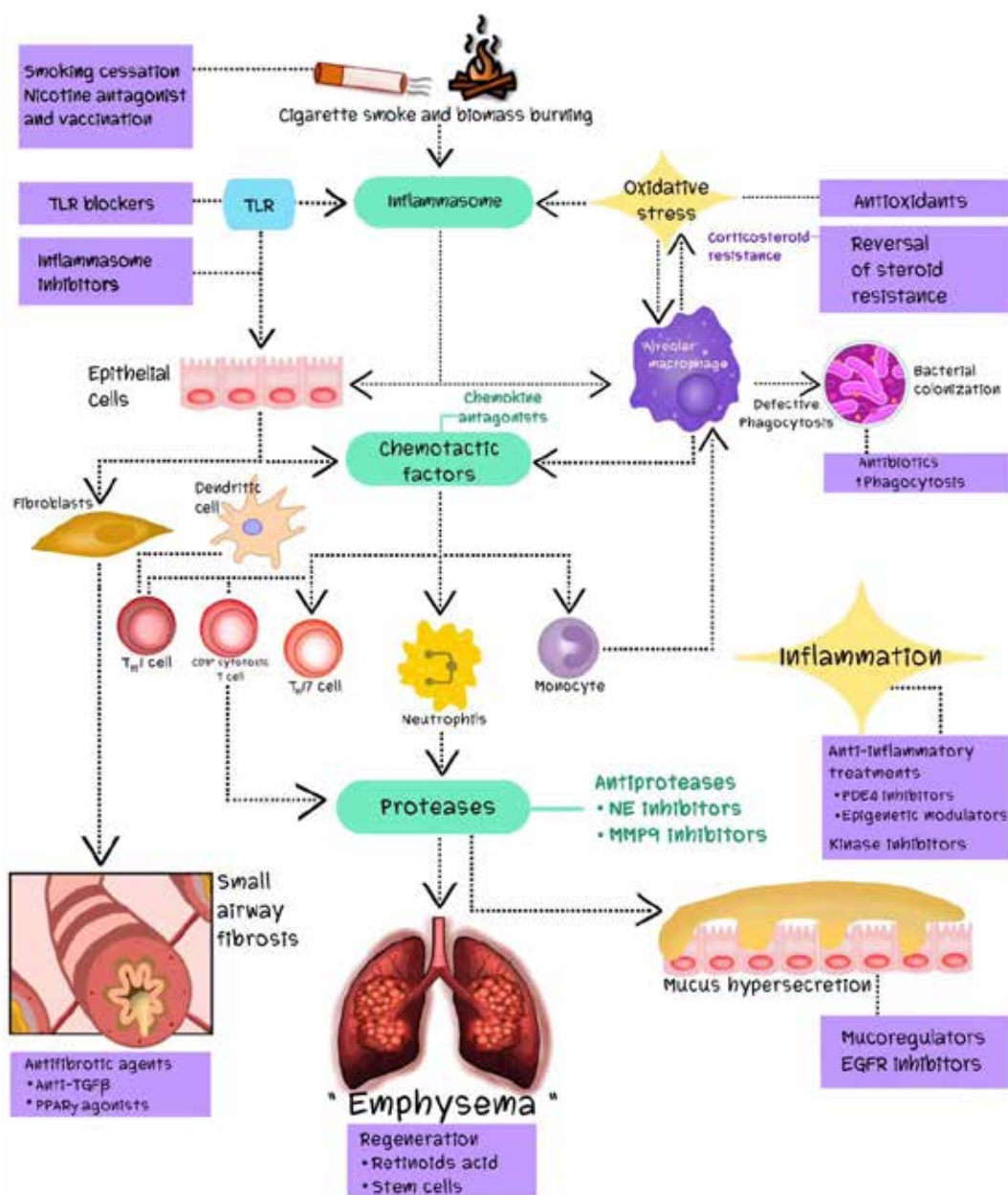
รวมถึงยับยั้งการกระตุ้นเซลล์เยื่อ (epithelial cells) ต่อการซ่อมแซมบริเวณที่มีการบาดเจ็บโดย fibroblast นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการสร้างเส้นใย fibrosis โดยตัวยับยั้ง growth factor เช่น anti-TGF β และ PPAR γ agonists เป็นต้น⁴⁹ และในกรณีที่ถูกลมโป่งพอง (emphysema) เนื่องจากเนื้อเยื่อปอดถูกทำลายโดยเอนไซม์ proteases จากเม็ดเลือดขาวที่ถูกกระตุ้นในกระบวนการอักเสบ เช่น เม็ดเลือดขาวชนิด CD8⁺ cytotoxic T cell เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์และเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ แนวทางในการรักษาในกรณีนี้คือ การให้ยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ proteases เช่น NE inhibitors และ MMP9 inhibitor รวมถึงการฟื้นฟูเนื้อเยื่อปอดโดย retinoic acid และ stem cells

อย่างไรก็ตาม สำหรับยาที่มีคุณสมบัติจำเพาะในการยับยั้งสารสื่อกลางการอักเสบ เพื่อลดการกระตุ้นกระบวนการอักเสบพบว่า ยามีประสิทธิภาพในการรักษาดี แต่ยังมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ถ้าให้ยานี้เป็นเวลานานอาจเกิดการดี้อยาและยาบางชนิดสามารถทำลายกระบวนการจับกิน (phagocytosis)

ของเม็ดเลือดขาวส่งผลให้ระบบการหายใจมีโอกาสติดเชื้อร่วมด้วยสูงขึ้น

ในปัจจุบันจึงมีงานวิจัยหลายฉบับมุ่งเน้นที่จะศึกษาสารต้านอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพสูงเพื่อรักษาและควบคุมโรค ซึ่งคุณสมบัติของสารต้านอนุมูลอิสระไม่เพียงสามารถยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เป็นสาเหตุของโรค แต่ยังมีคุณสมบัติที่สามารถออกฤทธิ์ได้มากมายหลายตำแหน่งหรือระยะของการเกิดโรค

ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นจนถึงระยะที่เรื้อรัง และที่สำคัญสารต้านอนุมูลอิสระปลอดภัยต่อร่างกาย และยังมีรายงานอีกว่า สารต้านอนุมูลอิสระสามารถส่งเสริมฤทธิ์ของยาบางชนิด เช่น corticosteroid ที่ใช้ในการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โดยสารต้านอนุมูลอิสระสามารถส่งเสริมการทำงานของยาในกรณีที่ต้องใช้ยาในปริมาณสูงต่อการกำจัดสารอนุมูลอิสระที่เป็นสาเหตุของโรค⁴⁸



รูปที่ 3 แสดงแนวทางในการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในปัจจุบัน (ดัดแปลงจาก Barnes, 2013)

สรุป

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า สาเหตุหลักหนึ่งในการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังคือ สารอนุมูลอิสระ และแน่นอนว่าในปัจจุบันการหลีกเลี่ยงสารอนุมูลอิสระเป็นเรื่องยาก เพราะแหล่งที่มาของสารอนุมูลอิสระมีมากมาย ไม่ว่าจะเป็นบุหรี่ยุ่่นละอองในอากาศ หรือแม้แต่ปฏิกิริยาต่าง ๆ ในร่างกายของเราเอง แต่จากข้อมูลที่ได้ทบทวนวรรณกรรมพบว่า สารต้านอนุมูลอิสระมีความสามารถในการยับยั้งสารอนุมูลอิสระที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรค แต่อย่างไรก็ตาม สารอนุมูลอิสระยังไม่สามารถรักษาโรคนี้ได้หายขาด ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสารต้านอนุมูลอิสระที่เราได้รับอาจยังไม่เพียงพอต่อการกำจัดสารอนุมูลอิสระที่มีอยู่ในร่างกาย เนื่องจากการเกิดโรคนี้อาศัยระยะเวลาในการพัฒนาโรค ซึ่งหมายความว่า กว่าที่จะเกิดโรคนี้ได้ร่างกายจะต้องได้รับสารอนุมูลอิสระมาเป็นเวลานาน และเกิดการกระตุ้นการอักเสบมานาน จึงทำให้เนื้อเยื่อในระบบหายใจถูกทำลายจนยากที่จะซ่อมแซมหรือฟื้นฟู เหตุนี้เองจึงทำให้ยังคงต้องศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคอย่างแท้จริง และรวมถึงการพัฒนาของโรคให้มีความชัดเจนมากขึ้น เพื่อการรักษาที่จำเพาะเจาะจงและฟื้นฟูร่างกายของผู้ป่วยให้กลับมาใช้ชีวิตได้เหมือนเดิมมากที่สุด และยิ่งไปกว่านั้นเพื่อการควบคุมหรือป้องกันการเกิดโรคนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095-128.
2. Burney PG, Patel J, Newson R, Minelli C, Naghavi M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. *Eur Respir J*. 2015; 45: 1239-47.
3. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 347-65.
4. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2: 258-66; discussion 90-1.
5. Mitzner W. Emphysema--a disease of small airways or lung parenchyma? *N Engl J Med*. 2011; 365: 1637-9.
6. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977; 1: 1645-8.
7. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370: 741-50.
8. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, McBurnie MA, Gislason T, Tan WC, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. *Eur Respir J*. 2012; 39: 1343-53.

9. Blanc PD, Eisner MD, Earnest G, Trupin L, Balmes JR, Yelin EH, et al. Further exploration of the links between occupational exposure and chronic obstructive pulmonary disease. *J Occup Environ Med.* 2009; 51: 804-10.
10. Zhao J, Li M, Wang Z, Chen J, Zhao J, Xu Y, et al. Role of PM_{2.5} in the development and progression of COPD and its mechanisms. *Respir Res.* 2019; 20: 120.
11. Maranetra KN, Chuaychoo B, Dejsomritrutai W, Chierakul N, Nana A, Lertakyamane J, et al. The prevalence and incidence of COPD among urban older persons of Bangkok Metropolis. *J Med Assoc Thai.* 2002; 85: 1147-55.
12. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014; 35: 71-86.
13. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, et al. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1476-83.
14. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013; 144: 266-73.
15. Caramori G, Adcock IM, Casolari P, Ito K, Jazrawi E, Tsaprouni L, et al. Unbalanced oxidant-induced DNA damage and repair in COPD: a link towards lung cancer. *Thorax.* 2011; 66: 521-7.
16. Rahman I. Antioxidant therapies in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006; 1: 15-29.
17. Sanguinetti CM. Oxidant/antioxidant imbalance: role in the pathogenesis of COPD. *Respiration.* 1992; 59 Suppl 1: 20-3.
18. Shishodia S, Potdar P, Gairola CG, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates cigarette smoke-induced NF-kappaB activation through inhibition of IkappaBalpha kinase in human lung epithelial cells: correlation with suppression of COX-2, MMP-9 and cyclin D1. *Carcinogenesis.* 2003; 24: 1269-79.
19. Biswas SK, McClure D, Jimenez LA, Megson IL, Rahman I. Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-kappaB activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7: 32-41.
20. Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15076.
21. Chen H, Li Z, Dong L, Wu Y, Shen H, Chen Z. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019; 14: 1009-18.
22. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004; 364: 709-21.
23. Stockley RA. Proteases and antiproteases. *Novartis Found Symp.* 2001; 234: 189-99; discussion 99-204.

-
24. Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007; 2: 273-82.
 25. Di Stefano A, Caramori G, Oates T, Capelli A, Lusuardi M, Gnemmi I, et al. Increased expression of nuclear factor-kappaB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J.* 2002; 20: 556-63.
 26. Renda T, Baraldo S, Pelaia G, Bazzan E, Turato G, Papi A, et al. Increased activation of p38 MAPK in COPD. *Eur Respir J.* 2008; 31: 62-9.
 27. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 183-92.
 28. McAleer JP, Kolls JK. Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense. *Immunol Rev.* 2014; 260: 129-44.
 29. Taylor AE, Finney-Hayward TK, Quint JK, Thomas CM, Tudhope SJ, Wedzicha JA, et al. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD. *Eur Respir J.* 2010; 35: 1039-47.
 30. Donnelly LE, Barnes PJ. Defective phagocytosis in airways disease. *Chest.* 2012; 141: 1055-62.
 31. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest.* 2009; 135: 173-80.
 32. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax.* 2015; 70: 482-9.
 33. Madeo F, Zimmermann A, Maiuri MC, Kroemer G. Essential role for autophagy in life span extension. *J Clin Invest.* 2015; 125: 85-93.
 34. Mizumura K, Cloonan SM, Haspel JA, Choi AMK. The emerging importance of autophagy in pulmonary diseases. *Chest.* 2012; 142: 1289-99.
 35. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect.* 1985; 64: 111-26.
 36. Rajendrasozhan S, Yao H, Rahman I. Current perspectives on role of chromatin modifications and deacetylases in lung inflammation in COPD. *COPD.* 2009; 6: 291-7.
 37. Hoidal JR, Fox RB, LeMarbe PA, Perri R, Repine JE. Altered oxidative metabolic responses in vitro of alveolar macrophages from asymptomatic cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 123: 85-9.
 38. Nauseef WM, Metcalf JA, Root RK. Role of myeloperoxidase in the respiratory burst of human neutrophils. *Blood.* 1983; 61: 483-92.
 39. Selby C, Drost E, Wraith PK, MacNee W. In vivo neutrophil sequestration within lungs of humans is determined by in vitro "filterability". *J Appl Physiol* (1985). 1991; 71: 1996-2003.
 40. MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Engl J Med.* 1989; 321: 924-8.

41. Shaykhiev R, Crystal RG. Early events in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Smoking-induced reprogramming of airway epithelial basal progenitor cells. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11 Suppl 5: S252-8.
42. Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Vierkötter A, Bruning T, Harth V, et al. Decline in air pollution and change in prevalence in respiratory symptoms and chronic obstructive pulmonary disease in elderly women. *Respir Res*. 2010; 11: 113.
43. Apte JS, Marshall JD, Cohen AJ, Brauer M. Addressing Global Mortality from Ambient PM_{2.5}. *Environ Sci Technol*. 2015; 49: 8057-66.
44. Abu-Elmagd M, Alghamdi MA, Shamy M, Khoder MI, Costa M, Assidi M, et al. Evaluation of the Effects of Airborne Particulate Matter on Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells (BM-MSCs): Cellular, Molecular and Systems Biological Approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14.
45. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 261-76.
46. Rahman I, Skwarska E, MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997; 52: 565-8.
47. Torres-Ramos YD, Garcia-Guillen ML, Olivares-Corichi IM, Hicks JJ. Correlation of Plasma Protein Carbonyls and C-Reactive Protein with GOLD Stage Progression in COPD Patients. *Open Respir Med J*. 2009; 3: 61-6.
48. Vezina FA, Cantin AM. Antioxidants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018; 5: 277-88.
49. Lomas DA, Lipson DA, Miller BE, Willits L, Keene O, Barnacle H, et al. An oral inhibitor of p38 MAP kinase reduces plasma fibrinogen in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52: 416-24.