

## กลไกการป้องกันของปอด

สมเกียรติ วงษ์ทิม\*

**Wongthim S. Pulmonary defense mechanism. Chula Med J 1987 Jul; 31(7) : 573-582**

*The major function of the respiratory system is to procure oxygen from the external environment and to eliminate carbon dioxide from the body. Ambient inspired air contains many gases and particulates including microorganisms, organic and inorganic substances. Pulmonary defense mechanism can prevent the development of lung diseases by resisting invasion of pathogenic organisms. Although the pulmonary defense mechanism provide an ability to protect the host, in some circumstances, they may contribute to lung injury.*

Reprint requests : Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,  
Bangkok 10500, Thailand.

Received for publications. February 2, 1987.

## กลไกการป้องกันของปอด

ปอดมีหน้าที่สำคัญในการหายใจซึ่งนำก๊าซออกซิเจนเข้าสู่ร่างกายและเปลี่ยนก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ออกไป อากาศที่หายใจเข้าไปมีส่วนประกอบมากมายรวมทั้งจุลชีพเชื้อโรค ฝุ่นละออง สารอินทรีย์และอนินทรีย์ต่าง ๆ ดังนั้นระบบทางเดินหายใจจึงต้องมีกลไกการป้องกันเพื่อให้อากาศที่หายใจเข้าไปเป็นสิ่งเป็นพิษ อย่างไรก็ตามกลไกการป้องกันดังกล่าวอาจมีความ

ผิดปกติทำให้ร่างกายเป็นอันตรายจากสิ่งแวดล้อม และกลไกนี้อาจเป็นสาเหตุทำให้มีการทำลายเนื้อปอดเป็นผลเสียต่อร่างกายได้<sup>(1)</sup>

กลไกการป้องกันของปอดอาจจำแนกได้หลายแบบ เช่น ชนิดจำเพาะและไม่จำเพาะ หรือแบ่งตามกายวิภาคเป็นทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง เป็นต้น<sup>(2,3,4)</sup> ในที่นี้จะแบ่งตามตารางที่ 1

**Table 1 Pulmonary Defense Mechanism**

- I. Physical mechanism
  1. Filtration system
  2. Mucosal adherence and bacterial interference
  3. Airway reflex
  4. Mucociliary clearance
- II. Detoxification mechanism
  1. Enzyme and nonspecific soluble factors
  2. Phagocytosis
  3. Humoral mediated immunity (HMI)
  4. Cellular mediated immunity (CMI)

### 1. ระบบการกรอง (Filtration system)

กลไกด่านแรกคือการกรองและกำจัดสารซึ่งอยู่ในอากาศที่หายใจเข้าไป เพื่อให้สะอาดปราศจากสิ่งเจือปนให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ การที่เซลล์บุผิวของทางเดินหายใจยึดติดกันแน่น (tight junction epithelium) และการแตกแขนงของหลอดลมทำให้สารที่อยู่ในอากาศซึ่งหายใจเข้าไปตกค้างอยู่ตามส่วนต่าง ๆ ตั้งแต่จมูกจนถึงถุงลม ซึ่งอาจเป็นแบบ impaction, sedimentation, หรือ diffusion ขึ้นกับขนาด รูปร่าง ความหนาแน่นของสารนั้น และลักษณะของการหายใจ<sup>(5,6)</sup>

1.1 Impaction สารที่มีขนาดใหญ่กว่า 10 ไมครอน และก๊าซที่ละลายได้ดี เช่น โอโซน, แอมโมเนีย, ซัลเฟอร์ไดออกไซด์ เป็นต้น จะติดอยู่ภายในจมูกซึ่งมีขนจมูกและน้ำมูกกรองไว้<sup>(7)</sup> สารที่มีขนาดเล็กประมาณ 10 ไมครอน จะผ่านเข้าไปได้และชนติดกับผนังด้านหลังของ nasopharynx โดยแรงเฉื่อยของสารเนื่องจากกระแสอากาศเปลี่ยนทิศทาง ดังนั้นอากาศที่ผ่านเข้าไปในหลอดลมจึงมีสารขนาด 10-15 ไมครอนอยู่จำนวนน้อย และที่ผ่านเข้าไปได้จะตกติดบริเวณ carina เกือบทั้งหมด นอกจากนี้ประมาณ 20% ของสารที่มีขนาดเล็กกว่า 2 ไมครอนก็เกาะติดโดยวิธี impaction นี้

1.2 Sedimentation เป็นกลไกสำคัญของสารขนาด 5-0.2 ไมครอนตกอยู่ในหลอดลม<sup>(8)</sup> เมื่อกระแสอากาศเข้าหลอดลมเล็กบริเวณชายปอดจะมีอัตราการไหลของอากาศช้าลงมากและเรียงตัวเป็นระเบียบ (slow laminar flow) เนื่องจากพื้นที่หน้าตัดของหลอดลมเพิ่มขึ้นมากทำให้ความต้านทานลดลง ขณะที่อากาศไหลช้าแรงโน้มถ่วงจะดึงดูดให้สารตกลงบนหลอดลม และถูกกำจัดออกไปโดย mucociliary clearance

1.3 Diffusion สารที่มีขนาดเล็กกว่า 0.2 ไมครอนเปรียบเสมือนก๊าซ มีการเคลื่อนที่แบบ brownian motion ทำให้เข้าไปตกในผนังถุงลมได้ อย่างไรก็ตามพบว่ามีเพียง 20% ของสารขนาด 0.5-0.1 ไมครอน ที่คงค้างอยู่ในปอด ส่วนใหญ่จะผ่านเข้าออกตามการเคลื่อนไหวของก๊าซ<sup>(5)</sup>

สารขนาดใหญ่บางชนิด เช่น ไฟเบอร์ของแอสเบสตอส มีความยาว 300 ไมครอน แต่เส้นผ่าศูนย์กลางเล็กมาก สามารถผ่านลงไปถึงถุงลมได้ โดยเรียงตัวขนานไปกับกระแสอากาศ โดยสรุปแล้วสารที่มีขนาดใหญ่กว่า 10-15 ไมครอน เช่น ละอองเพชรจะไม่ผ่านเข้าไปในหลอดลม สารขนาด 2.5-10 ไมครอน เช่น ซิลิกา จะตกในหลอดลม สารขนาด 0.1-2.5 ไมครอน เช่น ซัลเฟตและแบคทีเรียอาจลงไปถึงถุงลมได้ตามตารางที่ 2 และ 3

**Table 2** Aerodynamic Size of Airborne Gases and Particles<sup>(1)</sup>

A. Gases - SO <sub>2</sub> , O <sub>2</sub>	0.0001 - 0.0006	micron
B. Particles		
1. Organic		
a. pollen	10 - 100	''
b. Fungi	3 - 100	''
C. Bacteria	0.3 - 15	''
d. Virus	0.15 - 0.45	''
2. Inorganic		
a. Cement dust	3 - 100	''
b. Metal oxides	0.1 - 1	''
c. Tobacco smoke	0.01 - 1	''

**Table 3** Particle Size and Site of Deposition<sup>(6)</sup>

Particle size (u)		Deposition in Respiratory Tract
100 - 5		Trapped in nose
5 - 2		Deposited somewhere proximal to alveoli
2 - 1		Can enter alveoli, with 95 - 100% retention
1 - 0.25		Stable with minimal setting
< 0.25		Increasing alveolar deposition

## 2. Mucosal Adherence and Bacterial Interference

ปกติภายในปากและลำคอมีเชื้อแบคทีเรียจำนวนมากมายเรียกว่า normal flora<sup>(9)</sup> ซึ่งพบเป็นเชื้อแบคทีเรียกรัมลบเพียง 2%<sup>(10)</sup> แต่ในคนที่มีความเจ็บป่วยเรื้อรัง, เข้าอยู่ในโรงพยาบาลโดยเฉพาะ ICU หรือใช้ยาปฏิชีวนะ จะมีเชื้อโรคแบคทีเรียกรัมลบมาอาศัยอยู่มากขึ้น เรียกว่า colonization ทำให้มีโอกาสสำคัญเข้าไปในปอดเกิดการติดเชื้อได้<sup>(11)</sup> กลไกที่แบคทีเรียจะมาอาศัยอยู่ได้ต้องเกาะติดกับส่วน Specific binding site ของเซลล์บุผิว พบว่าเชื้อแบคทีเรียกรัมลบที่มี pili จึงสามารถเกาะติดได้<sup>(12)</sup>

กลไกการป้องกันไม่ให้เชื้อโรคมาระบาดของร่างกาย ได้แก่ salivary flow, secretory IgA, lysozyme, secretory glycoprotein แย่งจับกับ binding site, Fibronectin เป็นโปรตีนโมเลกุลใหญ่มีอยู่บนผิวของเซลล์บุผิว<sup>(13)</sup> และ bacterial interference จาก normal flora จะป้องกันไม่ให้เชื้อโรคอื่นมาอาศัยโดยกลไกต่าง ๆ ดังนี้<sup>(14)</sup>

ก. แย่งอาหารจากเชื้อโรค (interference)

ข. แย่งจับกับ binding receptor site บนเซลล์บุผิว (tropism)

ค. สร้าง bacteriocin ทำลายแบคทีเรียอื่น

ง. กระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันเป็นแอนติบอดีตามธรรมชาติ

## 3. Airway Reflex

กลไกอัตโนมัติป้องกันไม่ให้สิ่งแปลกปลอมเข้าไปในหลอดลม ประกอบด้วยระบบประสาทซึ่งมีปลายประสาท

อยู่ในบริเวณเยื่อบุผิวรับสิ่งกระตุ้น นำความรู้สึกเข้าสู่ระบบประสาทกลางแล้วออกมาตามเส้นประสาทเวกัส, เส้นประสาท phrenic ได้แก่

3.1 การจาม (sneezing) เพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามากระตุ้น receptor ที่อยู่ในจมูกและ nasopharynx

3.2 Epiglottis ป้องกันการสำลักเข้าไปในหลอดลม พบว่าคนปกตินอนหลับสนิทมีโอกาสสำลักประมาณ 50% คนไข้ที่ไม่รู้สึกตัว, ชัก หรือมีความผิดปกติของ epiglottis ยังมีโอกาสสำลักมากขึ้นจึงง่ายต่อการติดเชื้อในปอด<sup>(15)</sup>

3.3 การไอ (coughing) เป็นการขับอากาศออกจากปอดอย่างแรงรวดเร็ว เมื่อมีสิ่งกระตุ้นต่อ receptor ที่อยู่ในคอ, กล้องเสียง และหลอดลม ทำให้หายใจเข้าลึกจนเต็มปอดแล้วหายใจออกทันทีขณะที่ epiglottis ยังปิดอยู่ ทำให้ความดันในปอดสูงมากกว่า 100 มม.ปรอทเมื่อ epiglottis เปิด ความดันในหลอดลมต่ำลงเป็นผลทำให้ความดันในปอดสูงกว่าในหลอดลมและกดหลอดลมให้แคบลง อัตราการไหลของอากาศในหลอดลมจะแรงและเร็วทำให้ขับสิ่งแปลกปลอมออกไปภายนอกได้ เมื่อมีโรคของระบบประสาทหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง จะทำให้การไอไม่ได้ผล รวมทั้งคนไข้ COPD และ cystic fibrosis ไม่สามารถขับเสมหะออกไปได้แต่ยังอาจทำให้เสมหะเคลื่อนย้อนกลับไปยังชายปอดได้<sup>(16)</sup>

3.4 การหดตัวของหลอดลม (bronchoconstriction)<sup>(17)</sup> เมื่อหายใจเอาก๊าซที่ระคายเคือง ฝุ่นละออง เข้าไปในหลอดลม จะมีการหดตัวของหลอดลมและเยื่อบุผนังวม

ทำให้ความต้านทานของหลอดลมเพิ่มขึ้นเพื่อลดสารที่จะผ่านเข้าไปในปอด แต่การที่มีการหดตัวของหลอดลมมากเกินไป อาจเป็นผลเสียเช่น โรคหืด ไม่สามารถกำจัดเสมหะออกไปได้

#### 4. Mucociliary Transport System<sup>(18)</sup>

สารที่หายใจเข้าไปแล้วติดอยู่บนเยื่อหลอดลมจะถูกขับออกมาโดยขนเล็ก ๆ ที่ผิวของเซลล์ พร้อมกับมูกที่ปกคลุมอยู่ (mucociliary transport) ซึ่งต้องอาศัยส่วนประกอบที่สำคัญ 2 ประการคือ

ก. เซลล์บุผิวซึ่งมีขนเล็ก ๆ (ciliated cell) เซลล์บุผิวของทางเดินหายใจมีหลายชนิดที่สำคัญได้แก่ ciliated columnar epithelial cells, goblet cells มีต่อมมีวีสอยู่ ในชั้นได้เยื่อซึ่งมีกระดูกอ่อนเสริมความแข็งแรง คนปกติมี goblet cells และต่อมมีวีสมากในหลอดลมใหญ่แต่น้อยในหลอดลมเล็กส่วนปลาย แต่ละเซลล์มีขนประมาณ 200 เส้น ซึ่งมีความยาว 5 ไมครอน กว้าง 0.3 ไมครอน ภายในขนประกอบด้วยไมโครทิวบูลตรงกลาง 1 คู่ และอยู่รอบ ๆ 9 คู่ ทำให้มีการเคลื่อนไหวโดยอาศัยพลังงานจาก ATP โบกพัดต่อเนื่องกันไปสู่ทิศทางด้านบนด้วยความเร็วประมาณ 1000-1500 ครั้งต่อนาที

ข. สิ่งคัดหลั่ง (tracheobronchial secretion) เป็น mucus blanket ปกคลุมอยู่บนเซลล์ได้จากการแตกของผิว goblet cells โดยการระคายเคืองต่อเซลล์ 0.1 มล. และหลั่งออกมาจากต่อมมีวีสโดยการควบคุมของประสาทเวกัส 4 มล. นอกจากนี้ยังได้จาก Clara cells ซึ่งอยู่ใน respiratory bronchiole และได้จาก transudation ของน้ำและเกลือแร่ที่ซึมผ่านออกมาจากเลือดปริมาณทั้งหมดที่ออกมาจากหลอดลมวันละ 10-100 มล. ประกอบด้วยน้ำ 95%, โมเลกุลขนาดเล็ก เช่น อิเล็กโตรไลต์ และโมเลกุลขนาดใหญ่ได้แก่ ไขมัน คาร์โบไฮเดรต, โปรตีน, กรด, นิวคลิก, มีวีนิน, เอนไซม์ เป็นต้น mucus blanket ประกอบด้วย 2 ชั้น

1. Sol layer เป็น periciliary fluid อยู่ติดกับเซลล์บุผิว เชื่อว่าหลั่งออกมาจาก Clara cell และ transudation

2. Gel layer อยู่ชั้นบนเป็นมีวีสหลั่งออกมาจาก goblet cell และต่อมมีวีสมีโครงสร้างเป็นไกลโคโปรตีนเชื่อมต่อกันด้วยไดซัลไฟด์และไฮโดรเจนบอนด์

การไหลของมีวีส (rheologic property) เป็นปฏิกริยาระหว่างมีวีสกับเซลล์ขนซึ่งขึ้นกับ viscoelasticity และความหนาที่เหมาะสมของมีวีสประมาณ 5 ไมครอน

การไหลของมีวีสแปรผันตรงกับความยืดหยุ่น (elasticity) แต่แปรผกผันกับความหนืดข้น (viscosity) ในกรณีที่มีวีสยืดหยุ่นน้อยลงหนืดข้นมากขึ้น เช่น ภาวะขาดน้ำ, มีไกลโคโปรตีนหรือ DNA มากขึ้น (เสมหะเป็นหนอง) ทำให้การไหลผิดปกติ ปกติความเร็วของการไหลในหลอดลมเล็ก 0.5-1 มม./นาที ในหลอดลมใหญ่ 5-20 มม./นาที ดังนั้นโดยทั่วไปสารที่ตกอยู่บนผิวหลอดลมจะถูกขับออกไปภายในเวลา 24 ชั่วโมง

ความผิดปกติของการไหลอาจเกิดจากโรคทางกรรมพันธุ์ เช่น กลุ่มอาการขนไม่เคลื่อนไหว (immotile cilia syndrome เช่น Kartagener's syndrome, cystic fibrosis) หรือเกิดจากสิ่งเป็นพิษต่อขน (ciliostasis) เช่น การติดเชื้อไวรัส คิวบุนทรี เป็นต้น

ยา B agonist และ methylxanthine กระตุ้นทำให้การทำงานของ mucociliary transport ดีขึ้น

#### 5. Enzyme และ Nonspecific soluble factors

ในสิ่งคัดหลั่งของทางเดินหายใจตั้งแต่จมูก น้ำลาย มีวีส ตลอดจน alveolar surfactant มีสารซึ่งมีคุณสมบัติในการต่อต้านและทำลายสิ่งแปลกปลอม ที่สำคัญได้แก่

5.1 Lysozyme<sup>(2)</sup> เป็นเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ทำลายเชื้อโรค โดยออกฤทธิ์บริเวณตำแหน่งกรดนิวคลีอิกซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์แบคทีเรีย จึงมีผลฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่าแกรมบวกมากกว่าแกรมลบ เนื่องจากแบคทีเรียแกรมลบมีชั้นไลโปโปรตีนปกคลุมอยู่นอกผนังเซลล์ แต่ถ้ามีแอนติบอดีและคอมพลีเมนต์ร่วมด้วยจะทำลายแบคทีเรียแกรมลบได้ นอกจากนี้ยังเป็นเอนไซม์ที่สำคัญใน lysosome ใน phagocyte ที่จับกินสิ่งแปลกปลอม

5.2  $\alpha_1$  antitrypsin<sup>(19)</sup> เป็นเอนไซม์ที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ของแบคทีเรีย และยับยั้งเอนไซม์ protease, elastase ที่หลั่งออกมาจากกรามูลของนิวโทรฟิล รวมทั้งเอนไซม์ collagenase, plasmin, thrombin และ chemotactic factor ต่าง ๆ เพื่อป้องกันการอักเสบทำลายเนื้อปอดจากเอนไซม์เหล่านั้น ถ้าร่างกายขาด  $\alpha_1$  antitrypsin จะทำให้เนื้อปอดถูกทำลายเป็น pulmonary emphysema<sup>(20)</sup>

5.3 Lactoferrin<sup>(21)</sup> เป็นโปรตีนที่จับเหล็ก สร้างจากต่อมซีรัสและมีวีสในผนังหลอดลม มีหน้าที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียที่ต้องใช้เหล็กในการเจริญเติบโต

5.4 โปรตีนและมิวโคโพลีแซคาไรด์ในสิ่งคัดหลั่งสามารถลดพิษ (detoxify) ของก๊าซและสารที่หายใจเข้าไป เช่น ซัลเฟอร์ไดออกไซด์เมื่อละลายในน้ำกลายเป็นกรดแล้ว

จะถูกทำให้เป็นกลางโดยโปรตีนและมิวโคโพลีแซคาไรด์ ซึ่งเป็น polyionic organic molecule<sup>(22)</sup>

5.5 Pulmonary surfactant<sup>(23)</sup> เป็นสารเคลือบถุงลม ประกอบด้วยไลโปโปรตีน  $\gamma$  dipalmitoyl phosphatidylcholine (หรือ  $\gamma$  dipalmitoyl lecithin) ทำหน้าที่ลดความตึงผิวของถุงลมป้องกันถุงลมแฟบ และยังมีผลเป็น Opsonic, bactericidal activity

5.6 Interferon (IFN)<sup>(24)</sup> เป็นโปรตีนหรือไกลโคโปรตีนสร้างจากเซลล์ที่ถูกกระตุ้นโดยไวรัส, กรดนิวคลิก, เอนโดทอกซิน เป็นต้น มี 3 ชนิดคือ  $\alpha$  IFN สร้างจากเม็ดโลหิตขาว,  $\beta$ IFN สร้างจากไฟโบรบลาสต์ และ  $\gamma$  IFN สร้างจาก T lymphocyte พบว่า IFN มีความสำคัญในการต่อต้านการติดเชื้อไวรัส เมื่อไวรัสเข้าไปในเซลล์หนึ่งแล้ว เซลล์นั้นจะสร้างและหลั่ง IFN ออกมา ไปจับกับ Ganglioside (GM<sub>1</sub>) จำเพาะซึ่งอยู่บนผิวของเซลล์ใกล้เคียง กระตุ้นให้มีการทำงานของเอนไซม์ adenylyl cyclase เปลี่ยน ATP เป็น cAMP แล้วมีการสร้างโปรตีนในเซลล์เพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลยับยั้งไม่ให้ไวรัสเข้าไปในเซลล์นั้นและเจริญเติบโตต่อไปได้

5.7 สำหรับอิมมูโนโกลบูลินและคอมพลีเมนต์ จะกล่าวในภายหลัง

## 6. Phagocytic cell<sup>(25)</sup>

เมื่อเชื้อโรคผ่านลงไปถึงถุงลมของปอดจะถูก alveolar macrophage จับกิน โดยขบวนการ phagocytosis แล้วมีการกระตุ้นนิวโทรฟิลจากเลือดให้เข้ามาในปอดเพื่อทำลายเชื้อโรคนั้นเกิดการอักเสบ (inflammatory response) พร้อมทั้งมีการกระตุ้นลิมโฟไซต์ทั้ง B และ T cell เกิดภูมิคุ้มกัน (immune response) สำหรับ phagocyte ที่สำคัญคือ

6.1 Alveolar macrophage (AM)<sup>(26)</sup> เป็น mononuclear phagocyte ที่อยู่ประจำในเนื้อปอด มาจากโมโนไซต์ในกระแสโลหิตซึ่งมีต้นกำเนิดจากไขกระดูก ขนาดประมาณ 15-50 ไมครอน ภายในไซโตพลาสซึมมี azurophilic granules ประกอบด้วยเอนไซม์หลายชนิด เช่น lysozyme, neutral protease, acid hydrolase เป็นต้น AM ยังสร้างและหลั่งสาร chemotactic factor สำหรับกระตุ้นนิวโทรฟิล รวมทั้งสารอื่น ๆ หลายชนิดซึ่งมีความสำคัญในการจับกินและทำลายเชื้อโรคที่ผิวของ AM มี receptors สำหรับ Fc portion ของ IgG และ C<sub>3</sub> ทำให้เสริมประสิทธิภาพในการจับกินจุลชีพ (Opsonization)

หน้าที่ของ AM<sup>(27)</sup> ได้แก่กำจัดเซลล์ผิดปกติ เศษของเซลล์ จับกินเชื้อโรค สิ่งแปลกปลอมที่เข้าไปในปอด โดย

เฉพาะเชื้อโรคที่อยู่ในเซลล์ (intracellular organism) เช่น เชื้อวัณโรค เป็นต้น การหลั่ง chemotactic factor เพื่อดึงดูดนิวโทรฟิลให้เข้ามาจับกินทำลายเชื้อโรคเกิดการอักเสบ เมื่อ AM กินสิ่งแปลกปลอมแล้วอาจยังคงอยู่ในเนื้อปอดเพื่อจับกินสิ่งแปลกปลอมอื่นต่อไป หรือเคลื่อนที่ไปยังหลอดลมส่วนปลายเพื่อถูกขับออกมาโดย mucociliary transport หรือเคลื่อนไปยังต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง ทำให้มีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ โดยนำเสนอแอนติเจนให้กับลิมโฟไซต์ เพื่อสร้างแอนติบอดี หรือ cellular immunity รวมทั้ง AM เองก็เป็น effector cell ในการตอบสนองแบบ CMI และ AM ยังมีบทบาทในการควบคุมการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (immunoregulation) เป็นต้น

6.2 นิวโทรฟิล<sup>(28)</sup> ปกติในเนื้อปอดมีนิวโทรฟิลอยู่น้อย ส่วนใหญ่อยู่ในกระแสเลือด (circulating pool และ marginal pool) ภายในไซโตพลาสซึมมีกรานูลจำนวนมาก แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ primary granules (azurophilic) ซึ่งมีเอนไซม์พวก acid hydrolase, neutral protease, myeloperoxidase, lysozyme เป็นต้น และ secondary granule (specific) ซึ่งมี lactoferrin, lysozyme, vitamin B<sub>12</sub> binding protein เป็นต้น

หน้าที่ของนิวโทรฟิลคือจับกินเชื้อโรคที่มีแอนติบอดีหรือคอมพลีเมนต์เกาะติดอยู่โดยขบวนการ opsonization เพราะนิวโทรฟิลมี Fc และ C<sub>3</sub> receptor อยู่บนผิว ขั้นตอนการจับกินของนิวโทรฟิล เริ่มต้นโดย chemotaxis ซึ่งมีสาร chemotaxin ที่หลั่งออกมาจากเชื้อโรค, AM, คอมพลีเมนต์ กระตุ้นให้นิวโทรฟิลออกจากเส้นเลือดมาอยู่ในบริเวณนั้น ต่อมากมี opsonization โดย opsonin คือ แอนติบอดีและคอมพลีเมนต์ แล้วตามด้วย phagocytosis และ digestion ตามลำดับ

ขบวนการ phagocytosis และ digestion มีขั้นตอนตามลำดับดังนี้

1. การจับระหว่างสิ่งแปลกปลอมกับ receptor ที่อยู่บนผิว phagocyte
2. Phagocyte มี pseudopodia โอบล้อมรอบสารนั้นไว้
3. สารนั้นเข้าไปในเซลล์ (internalization) เกิดเป็น phagosome
4. มีการเชื่อมติดผนังของ phagosome กับ lysozyme
5. Digestion และ microbicidal mechanism

มีขบวนการ 2 ประการ

5.1 กลไกซึ่งไม่ต้องใช้ออกซิเจน (oxygen in-

dependent mechanism) คือใช้เอนไซม์ต่าง ๆ โดยเฉพาะ lysosome ทำลายเชื้อโรค เป็นต้น

5.2 กลไกซึ่งต้องใช้ออกซิเจน (oxygen dependent mechanism) มีการใช้ออกซิเจนเกิดปฏิกิริยาที่เรียกว่า respiratory burst โดยอาศัย hexose monophosphate shunt ทำให้ได้ superoxide, hydrogen peroxide และ oxygen free radical ซึ่งมีพิษทำลายเชื้อโรค นอกจากนี้ปฏิกิริยาระหว่างเอนไซม์ myeloperoxidase กับ halide anion และ hydrogen peroxide จะได้ oxidant ที่รุนแรง เช่น hypochlorous acid และ singlet oxygen ยังเพิ่มการทำลายเชื้อโรคได้มาก<sup>(21)</sup>

## 7. Humoral Mediated Immunity (HMI)

7.1 Local secretory immunologic system<sup>(5)</sup> คือ secretory IgA ซึ่งเป็นแอนติบอดีที่เคลือบบนเยื่อผิวตั้งแต่จมูก ทางเดินหายใจส่วนบนและหลอดลม<sup>(30)</sup> IgA สร้างจาก B lymphocyte ในบริเวณเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองในบริเวณคอคือ Waldeyer's ring และในชั้น lamina propria ของหลอดลมเรียกว่า bronchus associated lymphoid tissue (BALT) ซึ่งพบมากในบริเวณหลอดลมแตกแขนงและหลอดลมส่วนปลาย<sup>(3)</sup> สำหรับ secretory IgA เป็น dimer ของ IgA ซึ่งต่อกันด้วย J chain และ secretory component ทำให้ IgA ไม่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ต่าง ๆ secretory IgA พบมากในทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนกลาง แต่ในบริเวณทางเดินหายใจส่วนล่าง ฝูงลมจะพบ IgG มากกว่า IgA มีหน้าที่จับกลุ่มเชื้อโรคเพื่อให้ง่ายต่อการถูกขับออกโดย mucociliary transport, ป้องกันการเกาะติดของเชื้อโรคบนเซลล์บุผิวและทำลายสิ่งเป็นพิษของเชื้อโรค เป็นต้น

7.2 Serum immunoglobulin<sup>(31)</sup> ส่วนมากเป็น IgG สามารถซึมผ่านเข้าไปในฝูงลม (transudation) พบว่าน้ำล้างฝูงลม (alveolar lavage) พบเป็น IgG มากกว่า IgA เมื่อ AM processing และ presenting แอนติเจนให้กับ B lymphocyte จะมีการกระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลงและเพิ่มจำนวนของ B lymphocyte สร้างอิมมูโนโกลบูลินซึ่งเป็นแอนติบอดีเฉพาะต่อเชื้อนั้น ๆ มีการทำลายเชื้อโดยการ opsonization ทำให้ง่ายต่อการถูก phagocyte จับกิน ทำให้เชื้อโรคแตกทำลายโดยผ่านทางคอมพลีเมนต์ ทำลายพิษจากเชื้อแบคทีเรียและไวรัส และยังร่วมมือกับ mononuclear cell ในการทำลายเซลล์แปลกปลอมที่เรียกว่า antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) นอกจาก IgG แล้วยังมี IgM, IgD และ IgE

7.3 Complement component<sup>(32, 33)</sup> ใน bronchoalveolar lavage ของคนปกติพบปริมาณคอมพลีเมนต์เล็กน้อย ซึ่งส่วนมากซึมผ่านออกมาจากเลือดและส่วนน้อยสร้างจาก AM แต่เมื่อเชื้อโรคเข้าไปจะมีการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ 2 ทางคือ classical และ alternate pathway ได้สารหลายชนิดซึ่งมีคุณสมบัติต่าง ๆ กัน เช่น C<sub>3a</sub> และ C<sub>5a</sub> เป็น anaphylatoxin, C<sub>3b</sub> และ C<sub>5a</sub> เป็น opsonin, C<sub>5a</sub> เป็น chemotactic factor, C<sub>1q</sub> และ C<sub>4b</sub> เป็น viral neutralization และ C<sub>56789</sub> ทำให้เชื้อแตกทำลาย นอกจากนี้ระบบคอมพลีเมนต์ยังมีปฏิกิริยาสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับระบบการแข็งตัวของเลือด และ kinin system เพื่อทำให้เกิดการอักเสบเพิ่มขึ้น

## 8. Cellular Mediated Immunity (CMI)<sup>(30,34)</sup>

เซลล์ที่สำคัญคือ T lymphocyte ซึ่งมีทั้งเฉพาะที่ในทางเดินหายใจ (local CMI) และในกระแสเลือด ใน bronchoalveolar lavage พบทั้ง B และ T lymphocyte แต่เป็น T lymphocyte ประมาณ 77%

เมื่อเชื้อโรคถูก AM จับกินจะมีแอนติเจนออกมาอยู่ที่ผิวของ AM แล้วถูกนำเสนอ (processing และ presenting) ให้ T cell มีการหลั่ง interleukin I จาก AM ทำให้ T cell ถูกกระตุ้นเปลี่ยนแปลงกลายเป็น specific sensitized T cell (ss T cell) ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนนั้น เมื่อ ss T cell พบกับแอนติเจนอีกครั้งจะกลายเป็น cytotoxic T cell มีความสามารถในการฆ่าเชื้อโรคทำให้เกิดการอักเสบ นอกจากนี้ ss T cell ยังหลั่งสาร lymphokine ออกมาซึ่งมีคุณสมบัติหลายประการเช่น MIF, MAF เพื่อกระตุ้น AM ให้มี phagocytic activity มากขึ้น, IF, interleukin II เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อทำให้เกิดการอักเสบขึ้น CMI มีความสำคัญในการเป็นกลไกของร่างกายต่อต้านเชื้อโรคโดยเฉพาะเชื้อที่อยู่ในเซลล์ (intracellular organism) เช่น เชื้อวัณโรค เชื้อรา ไวรัส และโปรโตซัว รวมทั้งมีความสำคัญในการทำลายเซลล์มะเร็งด้วย

## ความผิดปกติของกลไกการป้องกันของปอด

ความผิดปกติในกลไกการป้องกันของปอดในระดับต่าง ๆ จะทำให้เชื้อโรคหรือสารเป็นพิษในบรรยากาศเข้าไปในปอดทำให้เกิดโรครุนแรงได้แก่

1. ความผิดปกติของ nasopharyngeal infiltration system ในทางกายวิภาค เช่น เนื้องอกในจมูก (nasal polyp หรือ tumor), nasal septal deviation เป็นต้น ทำให้มีการติดเชื้อมันในบริเวณนั้น และอาจสาหัสเชื้อโรคเข้าไปในปอดทำให้เกิดการติดเชื้อในปอดได้

2. Mucosal adherence และ bacterial interference ผิดปกติ เช่น ในภาวะโรคเรื้อรัง, หายใจวาย, ขาดอาหาร, เบาหวาน การผ่าตัด และการใช้ยาปฏิชีวนะ ทำให้มีเชื้อโรคมะ colonization ในทางเดินหายใจส่วนบน โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ทำให้เพิ่มโอกาสการติดเชื้อในปอดมากขึ้น

3. Airway reflex ที่สำคัญคือ epiglottis อาจผิดปกติจากโรคทางระบบประสาท เช่น CVA หรือ ความผิดปกติทางกายวิภาคของ epiglottis เอง ทำให้สำลักเข้าไปในปอดเกิดเป็น aspiration pneumonia และฝืนปอดได้

สำหรับ bronchoconstriction activity ที่มากเกินไปในกรณี bronchial hyperreactivity ทำให้คนไข้เป็นหอบหืด มีเสมหะอุดตันในหลอดลมได้

4. ความผิดปกติของ mucociliary transport อาจเกิดจากความผิดปกติของขนกวัด หรือคุณสมบัติของมีวักส์ ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวอาจเป็นตั้งแต่กำเนิด เช่น immotile cilia syndrome, cystic fibrosis<sup>(35, 36)</sup> หรือเป็นความผิดปกติของโรคที่เกิดภายหลัง เช่น โรคหลอดลมอักเสบ เรื้อรัง โรคหืด การติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ ภาวะหายใจวาย ใส่ท่อช่วยหายใจ ภาวะขาดน้ำ (dehydration) หรือเกิดจากยาบางชนิด เช่น narcotic drug ทำให้ลด mucociliary transport นอกจากนี้อาจเกิดจากสารที่หายใจเข้าไป เช่น ควันบุหรี่ ภาวะมลพิษของอากาศ และพิษของออกซิเจน ทำให้ขนกวัดไม่ทำงาน (ciliostasis) และลด mucociliary clearance เป็นต้น

5. ความผิดปกติของ phagocyte เช่น เม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำ, การใช้ยาสเตรอยด์ ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug), ภาวะเป็นกรด, uremia, ภาวะขาดออกซิเจน ทำให้ phagocyte เคลื่อนไหวผิดปกติและขบวนการ phagocytosis ผิดปกติ โรค chronic granulomatous disease (CGD) มีความผิดปกติของนิวโทรฟิลไม่สามารถทำให้เกิด respiratory burst ทำให้ง่ายต่อการติดเชื้อของเชื้อโรคที่มีเอนไซม์ catalase เช่น S. aureus โรค pulmonary alveolar proteinosis มีความผิดปกติของ AM ทำให้เพิ่มโอกาสติดเชื้อ Nocardia<sup>(37)</sup>

6. HMI ผิดปกติ เช่น คนไข้ที่ขาด IgA จะมีอัตราการเกิดโรคติดเชื้อของทางเดินหายใจโดยเฉพาะจากเชื้อไวรัสหรือโรคภูมิแพ้ต่าง ๆ เช่น allergic rhinitis เพิ่มขึ้น คนไข้ที่ hypogammaglobulinemia มีโอกาสเพิ่มการติดเชื้อในปอดโดยเฉพาะแบคทีเรียที่มีแคปซูลหุ้ม (encapsulated bacteria) เช่น Streptococcus pneumoniae, Klebsiella เป็นต้น<sup>(38)</sup> คนไข้ที่มี mast cell และ IgE มากในชั้นเยื่อบุทางเดินหายใจทำให้เกิดภาวะหลอดลมตอบสนองไวต่อสิ่งกระตุ้น เช่น โรคหืด

สำหรับภาวะการขาด C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> ทำให้ง่ายต่อการติดเชื้อแบคทีเรียที่มีแคปซูลเช่นกัน

7. ความผิดปกติของ CMI เช่น ได้รับยาสเตรอยด์, ภาวะกดภูมิคุ้มกัน, โรคเอดส์ เป็นต้น เพิ่มการติดเชื้อวัณโรคและปอดอักเสบจากเชื้อ Pneumocystis carinii เป็นต้น

**Table 4** Abnormality of pulmonary mechanism.

Defense	Defect	Potential Infection
1. Filtration	Anatomic เช่น polyps	Local infection, aspiration pneumonia
2. Mucosal adherence	Increase binding for potential pathogen	GNB pneumonia
3. Bacterial interference	Altered normal flora เช่น antibiotics	Superinfection
4. Reflex	Neurologic เช่น CVA Anatomic barrier	Aspiration pneumonia
5. Mucociliary clearance	Ciliary dyskinesia, Cystic fibrosis, Aging, Smoking, Viral infection	Sinusitis, Bronchitis, Bronchiectasis, Pneumonia
6. Phagocytosis	↓ AM ↓ Neutrophil,	Opportunistic infection GNB, fungal pneumonia
7. HMI	Hyposecretory IgA, Hypogammaglobulinemia, Hypocomplementemia	Sinupulmonary infection-virus Encapsulated pneumonia
8. CMI	↓ lymphocytenu- ber and function เช่น Steroid, AIDS	Opportunistic pneumonia เช่น pneumocystis carinii, CMV, Nocardia เป็นต้น

## บทบาทกลไกป้องกันของปอดในการเกิดโรคปอด

กลไกการป้องกันของปอดนอกจากจะป้องกันเชื้อโรคหรือสารเป็นพิษจากสิ่งแวดล้อมภายนอกแล้ว กลไกดังกล่าวอาจมีผลเสียคือเป็นบทบาทในการทำลายเนื้อปอด ทำให้เกิดภาวะโรคต่าง ๆ ได้ ได้แก่

1. บทบาทของ phagocyte ในการทำลายเนื้อปอด ดังได้กล่าวมาแล้วว่า AM และนิวโทรฟิลมีสารต่าง ๆ อยู่ในเซลล์มากมายซึ่งหลังออกมาภายนอกมีฤทธิ์สามารถทำลายเนื้อเยื่อของปอดได้ เช่น lysosome รวมทั้งเอนไซม์อื่น ๆ, prostaglandin metabolites, oxygen radicals เป็นต้น เมื่อมีสิ่งกระตุ้นทำให้ AM และนิวโทรฟิลเพิ่มจำนวนมากในปอด และหลังสารดังกล่าวออกมา ย่อมทำให้เนื้อเยื่อของปอดมีการอักเสบและถูกทำลายด้วย ตัวอย่างที่สำคัญได้แก่ ภาวะเป็นพิษจากออกซิเจนเมื่อร่างกายได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูง ๆ (hyperoxia), ภาวะ adult respiratory distress syndrome (ARDS) และโรคพวก interstitial lung disease ต่าง ๆ เป็นต้น<sup>(39, 40, 41)</sup>

ภาวะเป็นพิษจากออกซิเจนเกิดจากการที่ร่างกายได้รับออกซิเจนซึ่งมีความเข้มข้นและความดันสูงเป็นเวลานานพอสมควร เช่น ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจได้รับ FIO<sub>2</sub> 100% จะทำให้เกิดพิษจากออกซิเจนได้ ซึ่งกลไกเชื่อว่ามีการกระตุ้น AM ให้หลั่งสาร chemotaxin กระตุ้นในนิวโทรฟิลมาชุมนุมเพิ่มจำนวนมากในเนื้อปอด แล้วมีการหลั่งเอนไซม์และสารต่าง ๆ ดังกล่าวออกมาทำลายเนื้อปอด โดยเฉพาะ oxygen radicals มีการสร้างเพิ่มขึ้นอย่างมาก ทำให้เกิด

peroxidation ของไขมันในผนังเซลล์ เซลล์ถูกทำลายและยังมี prostaglandin metabolites ออกมา ยิ่งเพิ่มการทำลายเซลล์ในเนื้อปอดมากขึ้น โดยเฉพาะ pneumocyte type I และผนังเส้นเลือดฝอย ทำให้มีน้ำ, โปรตีน และเลือดซึมผ่านเข้าไปในถุงลม เกิดภาวะ right to left shunt, ปอดขยายตัวลดลง (lung compliance) ทำให้เกิดเลือดขาดออกซิเจน (hypoxemia) อย่างรุนแรง อาจทำให้เสียชีวิตได้

2. บทบาทของระบบภูมิคุ้มกันในการทำให้เกิดโรคปอด<sup>(42, 43)</sup> โรคปอดอาจเกิดจากกลไกทางภูมิคุ้มกัน HMI หรือ CMI ซึ่งตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกายหรือต่อเนื้อเยื่อของตนเอง (autoimmune disease) แล้วเป็นสาเหตุทำให้เกิดความผิดปกติเป็นโรครื่น ตัวอย่างเช่น โรคหืด ซึ่งเป็นภาวะที่หลอดลมมีความไวต่อสิ่งกระตุ้น (bronchial hyperreactivity) อาจเกิดจากกลไกทางภูมิคุ้มกันชนิด hypersensitivity type I โดยที่เมื่อมีสิ่งกระตุ้น เช่น ฝุ่นละออง, เกสรดอกไม้ เป็นต้น ซึ่งเป็นแอนติเจนเข้ามาจับกับแอนติบอดี IgE ที่เกาะอยู่บนผิวของ mast cell ทำให้มีปฏิกิริยาหลั่งสารต่าง ๆ ออกมา เช่น histamine, serotonin, SRS-A เป็นต้น ทำให้หลอดลมหดตัวตีบแคบลง ผนังหลอดลมมีการอักเสบวาม มีมูกหลังออกมาภายในหลอดลมมาก ทำให้คนไข้เกิดอาการหอบเหนื่อย อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น ปอดแฟบ, ลมรั่วออกมาในช่องเยื่อหุ้มปอด, มีการติดเชื้อเป็นปอดบวม, ภาวะหายใจวาย จนกระทั่งเสียชีวิตได้

สำหรับโรคอื่น ๆ ของปอดที่เกิดจากภาวะกลไกทางภูมิคุ้มกันมีอีกมากมาย ดังตัวอย่างที่แสดงไว้ในตารางที่ 5

**Table 5** Immunologic role in causing pulmonary disease

Disease	Type of Hypersensitivity
Bronchial asthma	I (IgE, IgG <sub>4</sub> )
Goodpasture syndrome	II
Idiopathic pulmonary fibrosis	III
Hypersensitivity pneumonitis	III, IV
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	I, III
Pneumoconiosis	IV
Sarcoidosis	IV
etc	

## สรุป

สิ่งแปลกปลอมในอากาศที่หายใจจะถูกร่างกายป้องกันไม่ให้เข้าไปในปอด โดยวิธีการต่าง ๆ ได้แก่การกรอง การไอจาม หรือถูกขับออกมาโดยสิ่งคัดหลั่ง ส่วนหนึ่งของเชื้อโรคที่เข้าไปในปอดได้จะถูกจับกินโดย alveolar macrophage แล้วมีการหลั่งสารกระตุ้นนิวโทรฟิลให้เข้ามาชุมนุมในบริเวณนั้น

เพื่อช่วยจับกินเชื้อโรค ต่อมาจะกระตุ้นให้เกิดระบบกลไกทางภูมิคุ้มกันเพิ่มจำนวนมากมายซึ่งมีความจำเพาะต่อเชื้อโรคนั้น เพื่อช่วยกันทำลายเชื้อโรคที่บุกรุกเข้ามา เมื่อมีความผิดปกติของกลไกป้องกันในระดับต่าง ๆ ทำให้เชื้อโรคเข้าไปในปอดเกิดการติดเชื้อขึ้น อย่างไรก็ดีตามกลไกดังกล่าวนี้อาจมีบทบาทในการทำอันตรายแก่ปอดและทำให้เกิดโรคต่าง ๆ ได้เช่นกัน



## อ้างอิง

1. Harada RN, Repine JE. Pulmonary host defense mechanisms. *Chest* 1985 Feb; 87(2): 247
2. Murray JF. Defense mechanism. *The Normal Lung*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1976. 277
3. Pennington JE. Respiratory Treat infection: intrinsic risk factors. *Am J Med* 1984 May; 15(5):
4. Green GM, Jakab GJ, Low RB, Davis GS. Defense mechanisms of the respiratory membrane. *Am Rev Respir Dis* 1977 Mar; 115(3): 479
5. Newhouse M, Sanchis J, Bienenstock J. Lung defense mechanisms. *N Engl J Med* 1976 Oct 28; 295(18): 990-998
6. Egan DF. *Fundamentals of Respiratory Therapy*. 3 ed. St. Louis: CV. Mosby, 1977. 213
7. Proctor DF. The upper airways. I. Nasal physiology and defense of the lungs. *Am Rev Respir Dis* 1977 Jan; 115(1): 97-129
8. Goldberg IS, Lourenco RV. Deposition of aerosol in pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1973 Jan; 131(1): 88-91
9. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982 Jul 8; 307(2): 83-93
10. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969 Nov 20; 281(21): 1137-1140
11. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infection with gram negative bacilli. *Ann Intern Med* 1972 Nov; 77(5): 701-706
12. Johanson WG Jr, Higuchi JG, Chaudhuri TR, Wood DE. Bacterial adherence to epithelial cells in bacillary colonization of the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1980 Jan; 121(1): 55-63
13. Woods DE, Straus DC, Johanson WG, Berry VK, Bass JA. Role of adherence in the pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis patients. *Infect Immun* 1980 Nov; 30(2): 694-699
14. Mandel GL. *Principle and Practice of Infectious Disease*. New York: John Willey, 1985.
15. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978 Apr; 64(4): 564-568
16. London RG, Shaw GB. Mechanics of cough in normal subjects and in patients with obstructive respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1967 Oct; 96(4): 666-677
17. Nadel JA. Mechanisms of airway response to inhaled substances. *Arch Environ Health* 1968 Feb; 16(2): 171
18. Wanner A. Clinical aspects of mucociliary transport. *Am Rev Respir Dis* 1977 Jul; 116(1): 73-125
19. Ralamo RC. The  $\alpha_1$  antitrypsin in man. *J Allergy Clin Immunol* 1971 Oct; 48(4): 240-250
20. Morse JO. Alpha-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1978 Nov 16; 299(20): 1045-1048
21. Massan PL, et al. Lactoferrin. *Thorax* 1966 Nov; 21(6): 538-544
22. Green GM. Lung defence mechanisms. *Med Clin North Am* 1973 May; 57(3): 547-562
23. Morgan TE. Pulmonary surfactant. *N Engl J Med* 1971 May 27; 284(2): 1185-1193
24. Grossbery SE. The interferon and their inducer. *N Engl J Med* 1972 Jul 13; 287(2): 79-80
25. Storrei TP. Phagocytosis. *N Engl J Med* 1974 Mar 30; 290(13): 717-733
26. Hocking WG, Golde PW. The pulmonary-alveolar macrophage. *N Engl J Med* 1979 Sep 20; 301(12): 639-645
27. Nathan CF, Murray HW, Cohn ZA. The macrophage as an effector cell. *N Engl J Med* 1980 Sep 11; 303(1): 622-626
28. Klebanoff SJ. Antimicrobial mechanism in neutrophilic polymorphonuclear leukocytes. *Semin Hematol* 1975 Apr; 12(2): 117-142
29. Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 1978 Mar; 300(12): 659,721
30. Tomasi TB. Secretory immunoglobulins. *N Engl J Med* 1972 Sep 7; 287(10): 500-506
31. Barret JT. *Textbook of Immunology*. 4 ed. St. Louis: C.V. Mosby, 1983. 141-151
32. Ruddy S, Gigli I, Austen KF. The complement system of man. *N Engl J Med* 1972 Sep 7; 287(10): 489, 545, 592
33. Frank MM. The complement system in host defense and inflammation. *Rev Infect Dis* 1979 May-Jun; 1(3): 483-501
34. David JR. Lymphocyte mediators and cellular immunity. *N Engl J Med* 1973 Jan 18; 288(3): 143-144
35. Rossman CM, Forrest JB, Lee RM, Newhouse MT. The dyskinetic cilia syndrome: ciliary motility in immotile cilia syndrome. *Chest* 1980 Oct; 78(4): 580-582
36. Wood RE, Boat TF, Doershuk CF. Cystic fibrosis-state of art. *Am Rev Respir Dis* 1976 Jun; 113(6): 833-878

37. Nugent KM, Pesanti EL. Macrophage function in pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1983 Jun; 127(6): 780-781
38. Reynolds HJ. Normal and defective respiratory host defense. In: Pennington JE, ed. *Respiratory Infection: Diagnosis and Management*. New York: Raven Press, 1983. 1-23
39. Tate RM, Repine JE. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983 Sep; 128(3): 552-559
40. Janoff A. Proteases and lung injury: a state-of-the-art minireview. *Chest* 1983 May; 83 (5 Suppl): 54s-58s
41. Harada RN, Bowman CM, Fox RB, Repine JE. Alveolar macrophage secretions: initiators of inflammation in pulmonary oxygen toxicity. *Chest* 1982 May; 81 Suppl: 52s-53s
42. Hunninghake GW, Gallin JI, Fanci AS: Immunologic reactivity of the lung, the in vivo and in vitro generation of a neutrophil chemotactic factor by alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1978 Jan; 117(1): 15-23
43. Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF. *Allergy Principles and Practice*. 2 ed. St. Louis: C.V. Mosby, 1983.