

# 男女有別的 免疫陣線

人體免疫系統對疾病與疫苗會有何反應，受生理性別所影響，但多年來卻遭到學界忽視。

撰文／瑞文德蘭（Sandeep Ravindran）

插圖／史瓦姿（Julia Schwarz）

攝影／摩頓（Rosem Morton）

翻譯／連育德

柯萊恩（Sabra Klein）很清楚性別的重要性，她在約翰霍普金斯大學（Johns Hopkins University）博士班做研究時，發現性激素會影響一個人的大腦與行為。「我當時很天真，以為大家都知道賀爾蒙既然會影響很多生理過程，像是新陳代謝啦、心臟啦、骨質密度啦，所以一定也會影響免疫系統。」她說。

只不過，她在1998年畢業時，博士後研究想以免疫系統的性別差異當主題，卻到處碰壁，「我找不到願意讓我研究性別差異的微生物學家或免疫學家。」她說。

幾經尋覓，她在一間實驗室找到博士後研究職位，主持人是她的論文審查委員之一。接下來幾年，她在約翰霍普金斯大學彭博公共衛生學院（Bloomberg School of Public Health）成立了自己的實驗室，費盡心力要證明性別確實會影響免疫反應——性別以生物屬性定義，例如性染色體、性激素、生殖組織等等。

透過動物與人類的相關研究，柯萊恩與其他專家讓學界看到，男女的免疫系統對流感病毒、HIV病毒與某些癌症療法的反應如何、又為何會男女有別，而為什麼女性打疫苗的保護力更高，卻比較容易發生嚴重氣喘與自體免疫疾病（這個現象並非新聞，但過去並不認為是因為免疫系統的性別差異）。「她的實驗室做了很多重要研究，讓我們深入了解男女的疫苗反應與免疫功能。」位於田納西州納士維市（Nashville）的范德堡大學附設醫學中心（Vanderbilt University Medical Center）免疫學家紐寇恩（Dawn Newcomb）說。本文採取傳統定義的性別，男性具有XY染色體、陰莖與睪丸，而且經過睪固酮分泌旺盛的青春期的女性具有XX染色體與外陰部，而且經過雌激素分泌旺盛的青春期的。

又是投入研究工作，又是勞心勞力張羅座談會與會議，柯萊恩帶動了免疫學領域的轉變，破除性別差異並不重要的固有觀念。過去多數實驗只招募男性，導致公共衛生與醫學出現未經計算、亦可能



## 「兩組人的結果有差異，等於是發現金礦。」

無法計算的後果。比方說，由於實驗重男輕女，女性無法獲得可能救命的HIV療法，或是服藥與打疫苗的劑量跟男性一樣，結果出現嚴重副作用。

納入男女性別的免疫研究在2009年只占16%，如今拜柯萊恩與其他專家之賜，加上科學期刊與政府資助單位調整做法，比重已在2019年攀升至46%。柯萊恩「做得很好，她籌備研討會議，也施壓期刊的編輯，要求他們呈現數據時必須區分生理性別（Sex）或社會性別（Gender）。」哥本哈根南丹麥大學（University of Southern Denmark）的全球公衛教授本恩（Christine Stabell Benn）說。

研究男女免疫有別背後的機制，不僅有助於現行療法更加安全有效，也可能為新的療法鋪路，多發性硬化症與氣喘的相關實驗已有一些正面結果，值得期待。「兩組人的結果有差異，等於是發現金礦。」約翰霍普金斯大學醫學院免疫學家與傳染病研究人員史考莉（Eileen Scully）說。

然而，人之所以為人，並非只看生物學。要讓這些免疫學的新發現發揮最大貢獻，科學家必須考量到有些社會文化與環境因素會影響健康，而這些因素跟生理性別亦會產生微妙互動。史考莉說：「我覺得這個領域有推波助瀾的效果，能夠讓精準醫學更進一步，也就是以個人為本，提供最適當的醫療。」

傳染病或自體免疫疾病的罹患率男女不同，女性得狼瘡的機率是男性的9倍，感染某些流感病毒而住院的比例也比較高，反觀男性比女性更容易得結核病與死於新冠肺炎。

1990年代，科學家看到上述差別，通常會歸因於社會性別（亦即常規、角色、關係、行為等其他

社會文化因素），而非免疫系統的生理性別差異。

任職於加州大學洛杉磯分校的神經免疫學家沃絲庫（Rhonda Voskuhl）舉例說，儘管女性罹患多發性硬化症的比例是男性的3倍，但1990年代的免疫學家卻選擇忽視生理差異的可能性。「大家只覺得女人比較愛抱怨，容易歇斯底里。」沃絲庫說：「我們當時要讓大家知道，會這樣並非完全是主觀或環境因素，而是基本的生物學，過程很辛苦。」

過去的醫學觀念屬於「比基尼醫學」（Bikini Medicine），疾病治療並沒有重大的男女有別，唯一的差異在於比基尼蓋住的部位，但現在的觀念已經不同，無論是新陳代謝、心臟，還是免疫系統，均同時存在生理性別與社會文化性別的差異，兩者都會影響一個人是否容易感染疾病，亦即感受性（Susceptibility）。舉例而言，男性得結核病的機率幾乎是女性的1倍，一部分原因可能是男女的免疫反應不同，另一部分則是男性比女性更可能抽菸，也更可能在礦業或營建業工作，這類工作容易吸入有毒物質，損害肺部的免疫防禦機制。

如何分辨生理性別與社會性別的影響呢？動物模型（Animal Model）實驗這時就派上用場了。「社會性別是人類賦予的社會建構（Social Construct），因此動物不會有社會性別。」美國國家衛生研究院（National Institutes of Health）女性健康研究辦公室（Office of Research on Women's Health）基礎與轉譯研究副主任杭特（Chyren Hunter）說。如果動物與人類都出現相同結果，將有助於後續找出某種免疫反應是否受到生理性別的調節。

但如果只研究單一性別，就無法發現性別差



↑ 柯萊恩（左）與夏瑟洛在約翰霍普金斯大學的實驗室裡。該大學位於馬里蘭州巴爾的摩市。

異。柯萊恩記得有次出席會議，有位研究線蟲（一種寄生蟲）的學者說他只實驗公鼠，因為母鼠不會感染。她聽了很震驚，對方竟然沒想過研究母鼠為何不會感染線蟲。「天啊，你說不定可以找到線蟲病的療法啊！」她當時心想。

1992年，美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration）核准一款稱為Ambien的安眠藥，但後來陸續傳出意外案例，才知道其中的活性成分佐沛眠（Zolpidem）可能產生嚴重併發症，包括比夢遊危險許多的「夢駕」（Sleep Driving）。到了2013年，實驗室研究與駕駛模擬的結果顯示，服用佐沛眠後8小時，女性的血液比男性更可能殘留藥性，進而影響駕駛能力，增加車禍的可能性。同一年，食品藥物管理局決議將女性劑量設為男性劑量的一半。從動物與人類的相關

研究可看出，女性對這款藥物的代謝時間比男性更久，也更容易受到藥性影響。

在核准藥物上市前，如果忽視性別差異，可能會出現有害，甚至危及生命的副作用。更何況，實驗可能一開始便沒有研究性別差異；過去絕大多數的臨床試驗只招募男性，結果是女性承受嚴重副作用。1997年到2001年期間，被食品藥物管理局從市場撤下的藥品當中，10個有8個都是因為藥品經核准後，被發現對女性有較高的健康風險。「當時上市的藥品其實都是針對男性。」柯萊恩在約翰霍普金斯大學的同事摩根（Rosemary Morgan）說。

常被視為臨床試驗風向球的臨床前動物研究，同樣素行不良。即使是5年前，還有逾75%的實驗鼠只用公鼠。

同時研究雄性與雌性動物，可能要花更多心力與資金。許多科學家避免使用雌性動物，是因為他



## 強烈的免疫反應可以讓寶寶存活， 卻也增加罹患自體免疫疾病的風險。

們不想把生殖週期納入考量因素，但已有足夠數量的研究顯示，無論是小鼠、大鼠或倉鼠，母鼠的變數如基因表現與荷爾蒙水準等特徵，其實跟公鼠類似、有些情況甚至更少。有些研究人員則只使用母鼠，因為公鼠放在同一個籠子裡容易打架。柯萊恩說，這個問題有解決的方法，研究人員可以在雄性動物進到發育期前取得，讓牠們一起成長幾個星期。

1990年代中期，沃絲庫深入研究公鼠與母鼠，想找出女性為何更容易罹患狼瘡與多發性硬化症等自體免疫疾病。當時以老鼠研究多發性硬化症的數據已經很多，但因為公鼠的病況相對不嚴重，所以多數研究人員聚焦在母鼠的病程發展。沃絲庫選擇鎖定兩者的差異，她將母鼠的免疫細胞轉移到公鼠，反之亦然，結果發現母鼠免疫細胞比公鼠免疫細胞更容易誘發疾病。

這項研究有助於讓大家清楚看到，生理性別也會影響多發性硬化症的感受性——社會性別等其他因素可能也有影響，比方說，女性大致上更願意就醫，「這項研究顯示，疾病存在非常根本的生理性別差異。」沃絲庫說。這點非常重要，因為證實有生理性別這個因素後，才得以進一步調查背後運作的免疫機制。

到了1990年代中期，臨床試驗的情況也逐漸改善。美國國會於1993年立法要求，衛生研究院資助的臨床研究都必須納入女性實驗對象。至於動物研究，衛生研究院於2016年訂有「視性別為生物變數」（Sex as a Biological Variable）政策，明訂申請補助金的研究只要涉及脊椎動物與人類，研究的設計、分析與報告必須考量性別因素。加

拿大與歐洲當時已有類似政策，但在生物醫學研究的領域中，美國衛生研究院是全球最大的國立資助機構。

儘管如此，上述轉變只是第一步，仍有很大的進步空間，免疫學尤其如此。根據2011年一項評論，在以人類或動物為實驗對象且公布性別的已發表論文當中，免疫學排在十大生物學學科的最後一名。

比方說，柯萊恩在2010年重新分析一項公開數據，內容跟推行已久且效力高的黃熱病疫苗有關。當初提出數據的研究人員並未分析性別因素，但柯萊恩研究後發現，男女對於黃熱病疫苗的免疫反應存在差異，女性的反應較強烈，保護力可能較佳，「這個發現對相關領域有很大的貢獻，凸顯出分析數據的性別因素很重要。」班恩說：「原始結果有點模糊，反而掩飾了男女反應的一些重大差異。」

約在同時，柯萊恩把眼光放在解決存在多年的謎題：流感疫苗對女性的保護力為何高於男性？女性對流感的反應又為何比較嚴重？柯萊恩發現，母鼠感染流感後，發炎現象與肺部組織損害通常比公鼠多，整體病症也比較嚴重，原因就出在母鼠的免疫反應比較強烈，「隨便選一個免疫反應，母鼠的反應都比公鼠高出許多。」她說。

柯萊恩的研究成果顯示，這些生理性別差異會影響我們對病毒的反應。打完疫苗後，女性發生不良反應的情況高於男性，這是已知的現象，大家沒想過是生理性別的關係，而向來以為是因為社會性別，例如可能是男性比較不願意承認有不良反應，或女性比較願意承認會疼痛。但到了2000年

代末，柯萊恩與其他專家研究發現，除了上述的差別之外，女性的疫苗劑量就算比男性少很多，也能誘發相同程度的抗體反應。

這些發現「是一大突破」，班恩說：「從柯萊恩和其他專家的研究可以清楚看出，疫苗接種計畫可能必須男女有別。」

如果降低女性施打流感疫苗的劑量，可能同樣有效又可以減輕副作用，進而增加女性接種的意願。柯萊恩在無數場合鼓吹男女有別的疫苗政策，演講講過、受訪談過、科學論文寫過，2009年還在《紐約時報》寫了一篇名為〈女性的流感疫苗劑量需要這麼多嗎？〉的專欄文章，但一直到現在，她的觀念還是乏人問津。

班恩認為原因有很多，例如為了達到類似效果而另外分別男女劑量，一般人可能會覺得多此一舉。「研究人員有時候達成共識後，政府可能隔了很久才有動作。」她說：「從行政的角度來看，確實也會比較複雜。」

但柯萊恩指出，65歲以上的族群現在施打流感疫苗，劑量已經比年輕人高，以性別決定劑量並不會更麻煩。

疫苗政策若能納入性別差異的考量，受惠族群不只是女性。剛在柯萊恩與摩根旗下完成博士學位的夏琵若（Janna Shapiro）發現，年長男性施打流感或新冠疫苗一段時間後，疫苗免疫力的降低程度遠高於年長女性。第三劑新冠疫苗不但對年長男性尤其重要，夏琵若亦指出，年長男性如果在流感季節中期再打流感疫苗追加劑，也可能大有好處，只是目前還沒有這樣的追加劑。

許多物種都有雌性免疫反應較強烈的現象，例如海膽、果蠅、鳥類、鼠類、獼猴、人類等等。

「以演化的觀點來看，為什麼會有這些差異，一定有它的理由。」柯萊恩說。

有一派理論認為，雌性哺乳動物的免疫反應較強，可能有助於透過子宮和母乳把更多抗體傳

給嬰兒，進而保護後代不受感染。強烈的免疫反應可以讓寶寶存活，卻也導致女性年長後更容易罹患自體免疫疾病。從演化論來看，這樣的取捨或許值得。

觀察人類的基因組，免疫系統的性別差異常常顯現於X染色體，因為裡頭有大量跟免疫傳訊（Immune Signaling）與免疫反應有關的基因。「XX的免疫問題跟XY大不相同。」加州史丹福女性健康與醫學性別差異中心（Stanford Women's Health and Sex Differences in Medicine Center）主任史丹妮可（Marcia Stefanick）說。XX染色體可能意味著部分免疫基因的拷貝數多了1倍。理論上只能有1個拷貝呈活性，但實際上，基因表現會更明顯、免疫反應會更強烈。

位於X染色體的第七型類鐸受體（toll-like receptor 7；簡稱TLR7）基因，被認為跟許多免疫反應的性別差異有關。TLR7能夠偵測病原體與啟動免疫系統，也可能造成女性感染自體免疫疾病的比例較高，尤其是狼瘡。「沒有TLR7，就沒有了偏重女性的免疫力與疫苗保護力。」柯萊恩說。

女性對HIV病毒的免疫反應為何往往大於男性，或許也可從TLR7解釋。史考莉說，1990年代的研究人員不知道免疫反應存在性別差異，所以誰能夠取得HIV治療，有時決定在病毒量。然而，要預估HIV病毒感染是否進展到愛滋病，最重要的指標不是病毒量，而是免疫反應。也就是說，當初有許多女性患者得不到應有的治療。

「從女性接受治療的資格來看，這是一大漏洞。」史考莉說：「從這個HIV病毒量的例子就能看出，生物標記（Biomarker）的表現男女有別，而且臨床上會大幅影響治療建議。」

性染色體也會跟睪固酮、黃體酮與雌激素等性激素相互作用，這些賀爾蒙會直接影響免疫力。性激素可以跟人體幾乎每一種免疫細胞的受體結合，進而調節基因表現。

柯萊恩發現，雌激素能夠保護母鼠不會感染



## 「性別與性少數在臨床研究的代表性嚴重不足。」

流感，因為它能在打完疫苗後降低發炎反應與增加抗體反應。這些機制也可能是用於人類，「我們的研究顯示，無論是年輕還是年長女性，雌激素濃度愈高，對流感疫苗的抗體反應愈好。」柯萊恩說。

研究疾病是否在青春後、更年期後或懷孕期間出現改變，可以讓人一窺性激素的影響。「懷孕對多發性硬化症的患者很好，是已知的事實，病症會緩解。」沃絲庫說。她發現原因在於雌三醇，也就是只在懷孕期間大量分泌的雌激素，具有抗發炎與保護神經的特性。沃絲庫在臨床實驗中把雌三醇當成多發性硬化症的潛在療法，指出目前的實驗結果很有希望。

氣喘的盛行率在青春後大幅轉變，似乎也是受到性激素的影響。男童患有氣喘的比例高於女童，但過了青春後，女性比男性更容易患病，且程度更嚴重。

紐寇恩發現，移除老鼠的雄性激素（亦即睪固酮等男性賀爾蒙）後，會加重氣喘相關的呼吸道發炎，反觀如果移除雌激素，可以降低氣喘。「由此可知，雌激素會增加呼吸道發炎，雄性激素會降低呼吸道發炎。」她說。

睪固酮這類雄性激素可能會產生全身性反應，拿來治療氣喘可能不適合，但研究人員目前正在測試一種相關的荷爾蒙，稱為脫氫異雄固酮（DHEA），順利的話，它不但可以預防氣喘，也能夠預防狼瘡與多發性硬化症等自體免疫疾病。

性激素與性染色體的作用仍有待大量研究，但研究人員亦愈來愈清楚，其他類型的性別差異也會有影響，例如性染色體以外的基因與消化系統的微生物活性。人體腸道有10兆到100兆個微生物，再加上它們的基因組，稱為腸道菌相（Gut

Microbiome），同樣男女有別，會影響免疫系統，亦可能是女性更容易罹患自體免疫疾病的原因之一。

這些機制呈現出免疫系統的性別差異，相關研究雖然還在起步階段，但前景看好，「這個新領域逐漸成熟，值得研發相關療法。」沃絲庫說。

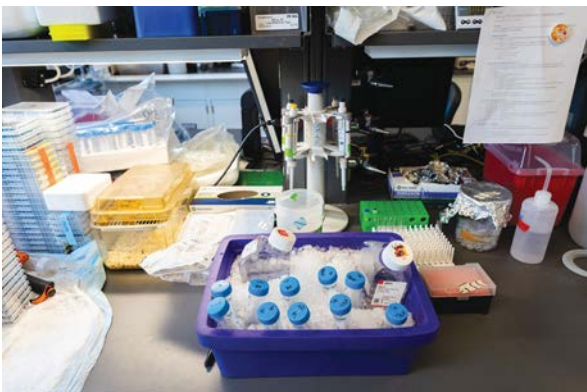
為了實現性別差異研究的願景，促進人類健康，研究人員還必須關注生理性別與社會性別的交互作用。

這點因為新冠疫情更顯得重要。根據中國在2020年的初期報告，男性比女性更容易死於新冠肺炎，一開始的假設聚焦在社會性別差異，「大家起初認為原因出在吸煙行為與就醫意願這些差異。」夏瑟洛說。

但隨著疫情蔓延全球，男性的致死率持續高於女性——至少排除種族因素是如此；根據2021年一項研究，在部分地區，黑人女性的死亡率是白人男性與亞洲男性的3倍以上。「我覺得這表示有更根本的因素。」柯萊恩說。

察覺新冠病毒感染可能男女有別後，柯萊恩隨即研究背後的機制，結果發現，公倉鼠染病後，病情比較嚴重、肺部受損較多、類似肺炎的症狀也比較多，跟人類的實際情況類似。

但要解讀人類對傳染病的反應並不容易，因為還要考量種族與社會性別等社會文化因素。「行為因素是絕對有的，例如對口罩的接受度、疫苗接種率、工作場合的接觸程度等，這些都會決定染病的風險。」史考莉說。女性礙於工作或家庭因素，更容易暴露在染疫的環境中，例如護理人員、老師、照顧生病的家人等等。



↑ 在柯萊恩的實驗室裡，研究人員使用病毒、免疫細胞（圖下的冰塊堆裡）與其他工具，研究免疫系統的性別差異。

研究人員也希望能進一步考量整個性別光譜，包括非二元性別者或跨性別者。「性別與性少數在臨床研究的代表性嚴重不足，原因有很多，有些是歷史因素，有些或許是醫學研究不歡迎。」夏瑟洛說。她與其他研究人員將性別相關行為與態度的調查結果，納入研究內容，產生性別分數。拜這些評估之賜，科學家可以研究社會性別對健康與疾病的影響，獨立於生理性別，甚至是性別認同的影響之外。

史考莉以跨性別者為對象，發起學界罕見的免疫學試驗，研究荷爾蒙療法與性別認同對一組跨性別女性的影響。「跨性別女性尤其是HIV病毒的高危險群。」她說：「很值得了解有哪些療法對她

們最適合。」荷爾蒙療法可能改變一個人的免疫反應，但社會因素可能增加心理壓力程度，進而影響免疫反應。史考莉希望了解這些影響，納入HIV療法的研究中。

還有一些族群的免疫系統尚未經過研究，雙性人即是如此，他們的性染色體、生殖器官、基因與荷爾蒙可能存在變異，並非傳統定義的男性或女性身體。

深入考量生理性別與社會性別的多元化，不僅有助於進一步了解更多族群的健康與疾病，或許也能讓人一探性染色體、性激素、基因與社會性別如何互相作用，影響免疫系統與疾病感受性。「我們必須研究男女與性別少數族群受到影響的差異性，才能有更好的醫療保健、藥品與疫苗等等。」摩根說。

柯萊恩希望能進一步拓展性別差異的研究領域。2022年5月，她為美國免疫學會（American Association of Immunologists）籌備首度以免疫反應的性別差異為主題的大型研討會，才剛結束不久，她現在又在籌備戈登研究會議（Gordon Research Conference）的第一場免疫學性別差異的國際會議，邀集各國科學家參與，預訂在2023年4月登場。「我希望請益不同領域的專家，像是癌症、自體免疫疾病、大腦的免疫反應等等。」柯萊恩說：「我希望在這個主題下讓大家齊聚一堂，了解生物學的性別差異，或許能夠找出放諸四海皆準的真理，或是各領域之間的微妙差別。」

這場會議想必跟柯萊恩初入免疫學領域時不一樣，當時的她談到性別差異，常常會覺得自己是異類。她說，過去這20年來，她努力把相關概念推廣到主流，如今已經看到轉變。「我覺得，免疫學領域逐漸重視男女有別的現象了。」■

---

瑞文德蘭是報導科學領域的自由記者，居住在美國馬里蘭州貝塞斯達區（Bethesda）。

---

Copyright©2022, Technology Review. All Rights Reserved.