

行政院所屬各機關出國報告

(出國類別：進修)

胃腸道黏膜傷害與修復保護機轉之研究

服務機關：臺北榮民總醫院內科部胃腸科

職稱：主治醫師

姓名：羅景全 (Luo, Jiing-Chyuan)

出國地區：香港 香港大學醫學院藥理學科

出國期間：民國九十一年二月至民國九十三年一月

報告日期：民國九十三年三月十七日

J3/CO9101114

公務出國報告提要

頁數: 6 含附件: 是

報告名稱:

胃腸道黏膜傷害與修復保護機轉之研究

主辦機關:

行政院輔導會臺北榮民總醫院

聯絡人/電話:

/28757115

出國人員:

羅景全 行政院輔導會臺北榮民總醫院 內科部胃腸科 主治醫師

出國類別: 進修

出國地區: 香港

出國期間: 民國 91 年 02 月 01 日 -民國 93 年 01 月 31 日

報告日期: 民國 93 年 03 月 15 日

分類號/目: J3/醫療 J3/醫療

關鍵詞: 胃腸道黏膜傷害與修復保護機轉之研究

內容摘要: 消化性潰瘍為國人常見之胃腸道疾病，服用消炎止痛藥引起之胃黏膜傷害是主因之一，但在治療方面多只能仰賴抑制胃酸的特效藥，像是鉀氫離子幫浦阻斷劑(PPI)。進一步了解胃腸道黏膜傷害機制與修護保護之機轉，對預防及治療此類疾病將有很大的幫助。職獲國家衛生研究院醫師研究獎助，奉准於民國九十一年二月赴香港大學醫學院藥理研究所，跟隨消化道潰瘍專家曹之憲教授進行基礎研究，為期兩年。訓練期間積極學習各項實驗室技術與方法，尤其對類固醇藥物為何延遲潰瘍癒合有深入的研究與探討。目前已發表兩篇研究成果於國際藥理學雜誌，回國後當繼續致力於胃腸道黏膜傷害與修復保護機轉之研究，並期待這些研究成果日後能運用在臨床醫學上。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

## 摘要

消化性潰瘍為國人常見之胃腸道疾病，服用消炎止痛藥引起之胃黏膜傷害是主因之一，但在治療方面多只能仰賴抑制胃酸的特效藥，像是鉀氫離子幫浦阻斷劑(PPI)。進一步了解胃腸道黏膜傷害機制與修護保護之機轉，對預防及治療此類疾病將有很大的幫助。職獲國家衛生研究院醫師研究獎助，奉准於民國九十一年二月赴香港大學醫學院藥理研究所，跟隨消化道潰瘍專家曹之憲教授進行基礎研究，為期兩年。訓練期間積極學習各項實驗室技術與方法，尤其對類固醇藥物為何延遲潰瘍癒合有深入的研究與探討。目前已發表兩篇研究成果於國際藥理學雜誌，回國後當繼續致力於胃腸道黏膜傷害與修復保護機轉之研究，並期待這些研究成果日後能運用在臨床醫學上。

## 正文

### 目的：

胃潰瘍與十二指腸潰瘍為國人常見之消化道疾病，逆流性食道炎也隨著生活習慣之改變而有逐年增加的趨勢。此兩類疾病在胃腸科門診中相當常見，也可造成嚴重之併發症(出血、穿孔、食道癌等)，但在治療方面多只能仰賴抑制胃酸的特效藥，像是鉀氫離子幫浦阻斷劑(PPI)。進一步了解胃腸道黏膜傷害機制與修護保護之機轉，對預防及治療此兩類疾病將有很大的幫助。也因此學術研究的領域上頗有研究探討的價值，也期待這些研究的成果有朝一日能運用在臨床醫學上。

### 過程

經胃腸科張主任之推薦，職於民國九十一年二月赴香港大學醫學院藥理研究所，跟隨消化道潰瘍知名學者曹之憲(Cho, Chi-Hin)教授進行基礎醫學研究，為期兩年。職因獲國家衛生研究院醫師研究獎助之獎學金，兩年期間皆為留職停薪。訓練期間積極學習各項實驗室技術與方法，包括大白鼠誘導胃潰瘍之動物研究模式、大鼠胃正常上皮細胞之培養技術，尤其對類固醇藥物為何延遲潰瘍癒合有深入的研究與探討。受訓期間因香港暴發 SARS，疫情嚴重而被迫中斷，但在內科部

李主任鼓勵下，再接再厲，完成任務。截至目前為止已刊登兩篇論文於國際藥理學雜誌(見附件)，另有一篇文章送審中。

## 心得

茲將受訓兩年之心得依各主題分段敘述如下：

1. 消炎止痛藥 NSAID 造成胃傷害之機轉，主要是它同時抑制了環氧化酶 COX-1 與 COX-2 的活性，使胃黏膜之前列腺素 PG 無法生成。近年來已上市新一代的消炎止痛藥 COX-2 inhibitor 只選擇性的阻斷 COX-2 活性，但不影響 COX-1 的功能，所以大大降低服用消炎止痛藥而產生潰瘍的機會。但類固醇藥物在治療氣喘、inflammatory bowel disease、autoimmune disease 及治療腫瘤或降腦壓上，仍無單一種藥物可以取代它，並且在類固醇造成胃黏膜傷害的機轉上仍無一致的看法與共識，值得進一步研究探討。職在大白鼠的研究中發現，潰瘍發生後其週邊組織 COX-2 表達大量增加，PGE<sub>2</sub> 亦明顯上升，因此胃上皮細胞明顯增生 epithelial cell proliferation，新生小血管 angiogenesis 亦大量增加，目的皆在加速傷口的癒合。非潰瘍劑量的類固醇 dexamethasone (0.1 及 0.2 mg/kg/day) 會使潰瘍週邊組織 COX-2 表達下降，PGE<sub>2</sub> 下降，然後影響到小血管與上皮細胞的增生，於是延遲潰瘍之癒合。這當中

dexamethasone 抑制了潰瘍週邊組織血管內皮成長因子 VEGF 之表達是造成新生小血管增生受組之重要原因。

2. 以往文獻報導認為腫瘤壞死因子 tumor necrosis factor 與幽門螺旋菌感染及消炎止痛藥所造成之胃上皮細胞損傷或細胞凋零 apoptosis 有關。但腫瘤壞死因子為 cytokines 之一種，它可刺激 COX-2 之表達，而 COX-2 又是胃黏膜之重要保護因子，它可以刺激 PG 之生成。職之研究發現腫瘤壞死因子在適當濃度(1-10 ng/ml)，藉由刺激 COX-2 之表達及 PG 之生成，可以加速培養中老鼠胃上皮細胞 rat gastric mucosa cell (RGM-1 cell) 之生長，且不會造成細胞凋零與壞死。由此推論於胃黏膜受傷時所產生之腫瘤壞死因子，一方面可能與發炎及組織傷害有關，但另一方面也是組織再生與修護的重要物質。可見傷害與修護常是發炎的一體兩面。
3. 細胞移行(cell migration or restitution)為胃潰瘍發生後，週邊正常上皮細胞在尚未進行分裂前，靠著細胞本身的移動來填補傷口的一種作用。職在老鼠體外，以胃上皮細胞 RGM-1 cell 在培養盤的移行實驗，發現添加腫瘤壞死因子(1-20 ng/ml)，及 basic fibroblast growth factor (20ng/ml)皆可增加胃上皮細胞之移行，以加速傷口的癒合。此兩種物質皆於老鼠潰瘍週邊組織有大量增加的現象，其

作用似乎是在加速傷口的填補。但添加類固醇 dexamethasone ( $10^{-6}\text{M}$  &  $10^{-8}\text{M}$ )後則會減緩腫瘤壞死因子及 basic fibroblast growth factor 所促進的細胞移行作用。如此看來類固醇的確藉由上述多種機轉影響到潰瘍傷口的癒合。

4. 香港大學為排名前幾名之亞洲知名大學，其醫學院及附設瑪麗醫院為世界衛生組織在全球九個有合作關係的醫學中心之一。即使於五年前已回歸中國，仍有為數不少的外籍教授任教，學生上課完全使用英語。為鼓勵研究工作，碩士班與博士班學生每月可領到約四萬臺幣之獎學金，每年舉辦多次國際型學術會議，也會讓研究生發表研究成果。如此對增加學術交流，擴展視野與創新研究有莫大的助益。

#### 建議

1. 本院為國家級醫學中心，注重醫療品質，醫學教學，與學術研究。表現傑出者得以升任主治醫師，同時派往國外進修。即便於國外努力學有所成，返國後卻因研究經費，設備與人力無法銜接與取得，常無法立即投入研究工作，至為可惜。建議院方與上級單位於經費、設備、場地等取得上，給予協助，以期在提升學術研究與醫療水準上能日新又新，精益求精。

2. 基礎醫學（如分子生物技術）與臨床相結合乃未來醫學研究之必然趨勢，本院教研部與臨床各部科之橫向溝通及整合似不如國外先進研究機構完備。希望往後能在此方面多加強以維持本院之競爭優勢。