

出國報告(進修研究)

心臟衰竭之生理病理變化與機轉研究

服務機關：國立台灣大學醫學院附設醫院

姓名職稱：黃建華 主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：91.12.20 ~ 93.10.08

報告日期: 94.01.06

摘要

雖然在過去幾十年來，心臟血管疾病的治療已有明顯而長足的進步，然而其依然是現今社會的重要死亡原因之一，其中心臟衰竭是所有心臟疾病最常見的結果及最終死亡的原因。然而在國內，心臟衰竭的研究仍未有計畫性及系統性的研究。美國德州貝勒醫學院醫學系 Winter's 心臟衰竭研究中心主要致力於心臟衰竭病理生理機轉的基礎與臨床研究，而此部門在 Dr. Douglas L Mann 的帶領下，研究成績斐然。本人在進修的過程中利用基因轉殖老鼠為對象，來研究以 TNF- α 為主的細胞素在其中所扮演的角色。研究的結果顯示，先天性免疫力(Innate Immunity)中的 TNF 扮演著控制病毒複製的重要角色，然而細胞素的過度活化，也會造成心臟功能長期的惡化，對預後會有不良的影響。在此研究中，吾人更證明了細胞素對生物體的作用是一體的兩面，不論是過多或是不足，都足以造成顯著的危害。本人更領會到，在美國藉由競爭而專注的醫學研究環境，充分合作及互動良好的研究團隊，使研究得以事半功倍的進行。吾人必須吸取其長處並配合國內研究環境，如此才能有迎頭趕上甚至超越的機會。

目次

目的-----第 1 頁

過程-----第 2 頁

心得-----第 5 頁

建議-----第 7 頁

目的:

雖然在過去幾十年來，心臟血管疾病的治療已有明顯而長足的進步，然而其依然是現今社會的重要死亡原因之一。在國內，心臟血管疾病的發生及盛行比率也日漸上升，因為此類疾病及急症求診的患者也越來越增加；心臟學界泰斗 Eugene Braunwald 也預測在公元 2020 年左右，此類疾病將會第一次成為全世界最主要造成死亡的原因。

心臟衰竭是所有心臟疾病最常見的結果及最終死亡的原因，在美國也是患者至醫院求診最多、最主要疾病。因此診治及照護此類患者的醫師，必須對此嚴重而常見疾病的病理機轉，各種治療及其機轉有所了解。同時不論是基礎或是臨床心臟衰竭的研究者，都必須對其分子、細胞、器官及臨床層次的關聯有深入的探討及了解。

雖然對於心臟衰竭的生理機轉已開始有所研究及了解，然而在最近二十年來，此疾病已被認為比預期更為複雜。特別是對其細胞生化及生物物理的變化才開始有所研究、而其基因及免疫反應的研究更是剛起步。在國內，心臟衰竭的研究仍未有計畫性及系統性的研究，而國人心臟衰竭的罹患狀況及治療，也都是根據現有國外資料及文獻。因此在此國人心臟疾病及心臟衰竭日增之時，吸取先進國家之研究經驗並對此疾病做出深入的本土性研究，是國內醫學界刻不容緩的課題。

因此本人此次出國進修的目的即是針對上述的議題，做一深入的了解及學習，以期能提高國內對於心臟衰竭研究的深度及廣度。

過程:

美國德州貝勒醫學院溫特氏(Winters) 心臟衰竭研究中心介紹:

美國德州貝勒醫學院醫學系 Winter's 心臟衰竭研究中心主要致力於心臟衰竭病理生理機轉的基礎與臨床研究。此部門中有十數位專精於病患處置、設計及實行大規模醫學中心研究，藥理及生理研究的專家，而研究的議題也包括心臟衰竭的血管生理、血管內皮細胞功能的侵襲及非侵襲性監測及評估、一氧化氮的代謝、心臟衰竭時氧化及細胞凋亡的機轉、神經荷爾蒙、內皮素拮抗劑的變化及應用等。而此部門在 Dr. Douglas L Mann 的帶領下，研究成績斐然，發表的論文相當豐富，堪稱是世界一流的研究中心。而其研究進修人員也可依其需求而安排不同的基礎及臨床訓練課程，可謂相當周到，每年均吸引來自世界各地的研究員前往學習，而其主任 Dr. Mann 也獲得貝勒醫學院榮譽教授的頭銜，而其在心臟衰竭及細胞素的研究，在全世界的學術領域上更是首屈一指。本人能到此機構進修，浸潤於一代大師的陶冶及一流的研究環境之中，實屬萬幸。而在此進修期間，本人也把握機會盡力學習及力求表現，受到了 Dr. Mann 的高度賞識，同時也在其指導之下，完成了一系列的研究，並發表論文中。

個人研究內容:

隨著因心臟衰竭死亡人數的比率增加，心臟衰竭的研究已是全世界越來越重視的一個課題。隨著國人生活型態改變，心臟疾病患者的增加，也將導致心臟衰竭的診治成爲治療心血管急症的最重要的部份。雖然現今在先進國家對心臟衰竭的基本病理機轉及治療已有相當的研究，然而也發現了更多相關而尚未了解的問題，許多曾經認爲是已經完全了解的機轉，如血管張力素(angiotensin)、細胞素(cytokines)及相關免疫反應等，都被發現有不同且更重要的生理病理機轉，而各種由此發展出的實驗性、甚至已應用在臨床上的治療也有不同預後的意義。因

此，對於心臟衰竭的研究已是心臟及急診學科最重要且迫切的議題。在 Winter's 心臟衰竭研究中心以其優秀的研究人員及環境，針對心臟衰竭的最重要機轉之一細胞素的機轉有獨到的研究。因此在其主任 Mann 教授的指導及 Vallejo 助理教授的協助之下，以造成心臟衰竭的重要原因之一的急性病毒性心肌炎為模式，並利用基因轉殖老鼠為對象，來研究以 TNF- α 為主的細胞素在其中所扮演的角色。此類基因轉殖老鼠，由於其 TNF 基因中的 AU rich element(ARE)被以人工的方式去除，因此雖然此類老鼠的基礎 TNF 表現雖然正常，一旦動物受到刺激而引發 TNF 的基因表現時，則由於其 RNA 將無法被回饋性的調控回到正常，動物體內會有過久及過度的 TNF 的表現。吾人利用此一動物模式，以動物特有的趨心肌病毒 Encephalomyocarditic virus (EMCV)來感染動物，引發急性病毒性心肌炎。以基因轉殖老鼠為實驗組，以正常老鼠為對照組，比較在心肌炎的狀態下，不同 TNF 活化程度對動物的影響。

研究的結果顯示，TNF 此類的細胞素對動物扮演著一體兩面的角色。在心肌炎引發之後，TNF 過度表現的基因轉殖老鼠於第十四天的存活率較低。探究其細胞素 mRNA 的表現，發現包含 TNF，IL-1 β ，RANTES，MCP-1 等多種細胞素及趨化素都有過多的表現，而其蛋白質的量也有過度的表現。心臟組織切片學檢查發現，相較於正常老鼠，在基因轉殖老鼠的心臟有過度的白血球浸潤。因此推斷是由於細胞素過度作用的結果，而非病毒直接造成的心臟毒性，使得罹患心肌炎的基因轉殖老鼠的心臟功能遭到較大損傷並導致了較高的死亡率。因此吾人進一步嘗試用免疫療法來減低心肌炎發作時細胞素產生的不良影響。結果如同預期的，在心肌炎發生的第七到十四天期間，給予基因轉殖老鼠類固醇治療，確實改善了其存活的机会。但是吾人也發現，若在心肌炎發生的早期，即第七天之前投予免疫抑制劑，則大大的增加了其死亡率。探查其變化，發現其心臟的 TNF 量明顯的減少而其病毒量則大大的上升，吾人同時測量其血中抗體的量，發現正常老鼠及基因轉殖老鼠之間，其血清抗體濃度並無明顯變化。因此吾人認為在病毒感染早期，先天性免疫力(Innate Immunity)中的 TNF 扮演著控制病毒複製的重

要角色，然而細胞素的過度活化，也會造成心臟功能長期的惡化，對預後會有不良的影響。在此研究中，吾人更證明了細胞素對生物體的作用是一體的兩面，不論是過多或是不足，都足以造成顯著的危害。

心得:

在美進修期間，不單是醫學的研究深度，研究團隊的架構及環境，以致於美國氏式的生命觀價值及人生觀，本人都有所心得及體會，並分述如下。

一、 競爭而專注的醫學研究環境:

美國的國力強大，其投入於生物醫學研究的經費也是超乎比例的高，然而並非所有的研究者或是計畫主持人皆能擁有高額的研究經費及資源。對於醫學研究的領域，美國人仍然用其資本主義的觀點來經營，如果計畫主持人無法展現其足夠的研究能力或是醫學上的貢獻，不只其無法申請到足夠的研究經費來維持實驗室的運作，甚至連計畫主持人本身的薪水及家計皆會受到影響。相反如果個人的研究成果傑出，並申請到完備的研究計畫，除了可以有更多的資源進行研究外，個人的回饋也相當優渥，因此對於致力於生物醫學研究的醫師，其可以盡心於最尖端的研究，不必於臨床服務與研究工作間兩頭奔波，而耗盡心力，反而難有突破性的發展。在美國的醫學研究，有許多優秀臨床醫師轉入單純研究領域，其成就往往相當高，而其適當的回饋，也鼓勵其投身於開發新的領域，並得到家人的全力支持。

二、 充分合作及互動良好的研究團隊:

現今的研究已超越個人單打獨鬥的階段，在美的期間也觀察體認到合作及互動良好的研究團隊的重要性。許多的研究上的瓶頸，往往在合作研究中迎刃而解。蓋因為以個人或一實驗室之力，並無法針對每一種新的觀念或是實驗有全盤深入的了解，透過誠心的合作及經驗的交換，不只節省了許多不必要的摸索及時間的浪費，更重要的是能激發出新的想法而得到意想不到的突破。因此互動良好及充分合作，其效果不只是相加，更有相乘的效果。

三、 細胞素理論的重要性

雖然細胞素理論已被提出有一段時間，然而隨著對於免疫反應的了解及其與臨床疾病的作用的釐清，其重要性也日益受到重視。近年發現的先天免疫反應中的 Toll-like receptor，更為百年來無法完全了解的生物現象找到了一些解答的方式，也如同所有的科學現象一般，此發現同時也帶來更多的未知需要我們去發掘。針對免疫學的日新月異，其中的奧秘實值得吾人加以深入探究。

四、 國情之差異:

雖然美國國力強盛，為全世界研究開發之重鎮。然而由於國情不同，個人相信吾人不能以全面複製的方式來移植美國之經驗。吾人必須吸取其長處並配合國內研究環境，如此才能有迎頭趕上甚至超越的機會。

建議:

一、重視並加強國內心臟衰竭相關的研究：

隨著因心臟衰竭死亡人數的比率增加，心臟衰竭的研究已是全世界越來越重視的一個課題。隨著國人生活型態改變，心臟疾病患者的增加，也將導致心臟衰竭的診治成爲治療心血管急症的最重要的部份。雖然現今在先進國家對心臟衰竭的基本病理機轉及治療已有相當的研究，然而也發現了更多相關而尚未了解的問題有待解決，許多曾經認爲是已經完全了解的機轉，如血管張力素(angiotensin)、細胞素(cytokines)及相關免疫反應等，都被發現有不同且更重要的生理病理機轉，而各種由此發展出的實驗性、甚至已應用在臨床上的治療也有不同預後的意義。吾人應重視此類研究，一方面深入研究其機轉，一方面研究國人可能特有的現象，才能發展出益於國人的治療觀念及策略。

二、創造並加強競爭性的研究環境：

經由資源的整合及規劃，提供有志於研究者正面而鼓勵性的研究環境。並透過資源的再分配，提供競爭性的研究環境，並給予優秀的研究人員充分的回饋，促使從事研究的人員能透過良性的競爭來提升研究的品質。而研究機構也應加強提供先進而完善的研究環境，並提供不同部門間合作的機會，以其利用最少的資源而能發揮最大的功效。

三、加強與國外先進實驗室之合作：

研究必須要交流才能激發新的想法及創見。以國內有限的資源，吾人必須經由經常性的研究及學術交流，才能保持與國際學術界接軌，將新的觀念引進國內，使得國內的研究水準能夠與先進國家並駕齊驅。