

出國報告 (出國類別：進修)

不同分子量玻尿酸經由不同給藥方式對火災吸入性肺損傷的影響

服務機關：台大醫院

姓名職稱：黃培銘

主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：2005/12/30 至 2006/12/29

報告日期：2007/4/2



摘要

火災時吸入性的肺損傷常是造成死亡的原因，而高分子量玻尿酸具有抗發炎的效果，在臨床應用上已使用於關節炎抗發炎的治療，動物實驗上也有多篇幅的報導使用於呼吸器造成的肺損傷，但是用於火災時吸入性的肺損傷的研究並還沒有人報導，因此我們假設能應用它來阻斷火災時吸入性的肺損傷。實驗的方法簡單的敘述主要是經由插管及麻醉的大白鼠實驗，我們進行皮下注射3 西西生理食鹽水當成控制組或是3 西西不同分子量玻尿酸皮下注射當治療組，在經過15分鐘的煙燻後來看肺損傷的程度，及其基因、化學激素、發炎反應的表現和分子機轉。並且用氣管內注射當作吸入性肺損傷治療的模式。研究結果發現在組織切片上發炎程度的表現，低分子量玻尿酸會加重肺損傷的程度而高分子量玻尿酸可顯著改善肺損傷的程度，在化學激素、發炎反應的反應濃度上同樣有一致的表現情形。我們期待將來可以應用高分子量玻尿酸來改善這類患者的疾病。

目次

| | |
|---------|---|
| 摘要..... | 2 |
| 本文..... | 4 |
| 附錄..... | 5 |

本文

目的

在火災住院的病患當中其死亡率約 6%，而吸入性的肺損傷是造成死亡的主要原因。根據統計在火災中 12 小時內死亡的患者中， 70%有合併的吸入性肺損傷，而吸入性肺損傷可造成火災病患 19 倍的死亡率。吸入性肺損傷時可造成巨細胞釋放許多化學因子吸引白血球、造成肺組織水腫及呼吸道黏膜水腫，類似於胸部創傷中的急性肺損傷，和常造成致死原因的呼吸窘迫症。在吸入性肺損傷疾病或受傷後的急性肺損傷復原情況，傳統上都採取保守性治療，提供氧氣及呼吸器支持，但病況常是自行好轉，或是惡化，並無良好的治療方式或預防方法；但是近年來，急性肺損傷的分子研究已成為當今生醫研究之重要課題，惟醫藥治療已達一瓶頸，應用上述方法從事基礎研究並延伸臨床治療，有很大的發展潛力，因此筆者前往美國進修，期望對急性肺損傷的進一步研究，可以改善此一疾病的預後和提供新的治療希望。

過程

近年來利用基因選殖、基因工程及基因轉殖等生物技術，在疾病的治療上已有相當成果，是眾所周知的。為了解決發炎疾病的問題，目前已陸續的開發出具有抗發炎及降低組織傷害基因轉殖的藥物使用，為一世界性的新趨勢。經過在國外實地觀摩研習與從事研究後，對於研究的架構及方針已能有完整概念，期能建立本土之研究實驗室，整合與創新各項基礎研究方法，並嘗試應用於其他肺部疾病的

臨床治療，病因的探討，期能改善病患之預後。

由於國內基因研究之成果日漸增多，為使我國生物技術的發展能與國際接軌，目前除結合臨床工作經驗與基礎研究心得，正積極努力收集、研讀文獻，並期望從事基礎動物實驗研究，來完成研究計劃服務更多病患，以提供國內相關研究專家、學者或大眾，具科學性、專業性的資訊。也希望有助於政策擬訂時的參考，訂定周延而實用的治療規範與追蹤檢測機制，進而與國際接軌，才能落實與促進生物技術產業的發展。

心得

關於呼吸系統的研究，在美國地區基礎與臨床醫學能緊密的結合。此次有機會能與國外有關的大師同台研討，興奮之情溢於言表。在經過這一年的研究參與中，發現國外學者對於問題的剖析相當的仔細，豪不徇私的傳授與探討，而且每個實驗的設計都精挑細選過，具有高度的專業知識與能力，針對每個問題都能詳細的加以闡述與說明，對於實驗結果所產生的問題可以很清楚的提供方向。除此之外，這年當中藉由參與許多精采的論文發表場次，與全世界各地相同研究領域的菁英相處，並就研究主題進行研討的經歷收穫匪淺，並且更加堅定目前研究主題，以及未來研究方向與趨勢，並且借此機會擴大交流，也建立未來國際合作的研究管道和人脈。因此，希望能夠朝著未來研究方向，接續研究成果的出現，使

自己的研究能穩定的成長與進步，並與歐美先進並駕齊驅。

目前經由基礎研究的細胞培養與動物實驗，找出顯著改善肺臟復原及再生之方法，配合藥物、手術及免疫治療，期能減緩肺部損傷的程度，增加病患存活，這對於提升本院的肺損傷基礎研究及臨床服務水準將有莫大幫助。

建議事項

非常感謝補助本人參與此次出國研習，此行成果非常豐碩視野也增進不少。除了收穫豐富、拓展人脈和未來國際合作機會外，也有一些建議事項：語文能力是搭啓溝通科學的橋樑，能與更多的外國學者分享研究經驗可以幫助思考自己的研究瓶頸，並且更可以激勵自己做更好的研究。另一方面，要做出色的研究，除了平常多下苦工在讀論文做實驗外，還需要多出國參加會議，瞭解國際科學發展的走向，如此才能把這些經驗帶回台灣，提升台灣的競爭能力。此外，國內應該多多舉辦國際性研討會，藉由各國菁英的交流與討論下，促進國內研究蓬勃發展，提升國際競爭力。

目前創傷醫學部擬定的研究/醫療整合方向，有創新尖端醫療科技，組織工程；肺部損傷再生方面的研究工作符合其精神，為求研究發展更上一層樓，目前已將免疫治療及再生列為重點發展項目。惟目前欠缺空間、人力及經費，造成發展困難。

與國外著名大學的合作/學習，將可縮短本院發展所遭遇的瓶頸，透過積極的合

作，同時也建立本院團隊與國外單位進行更實質的交流，也因為更細緻的合作，使台大的肺部損傷研究可以很快的與國際接軌，帶動科部內這方面的研究發展。

另外，配合國家六年生物科技計畫和中央研究院/台大整合之組織工程研究計畫，為本院為準備未來生物醫學科技與醫療整合之重大方向之一。

總而言之，從事學術研究如於逆水行舟，不進則退。此次的出國的研習，個人收穫良多，對於日後的學術研究助益甚大，於此個人深深感謝教育部的經費補助！

附錄

研究主題: A Comparative Study of the Effects of Different Size Hyaluronan and Different Prescription Route on Smoke Inhalation Injury

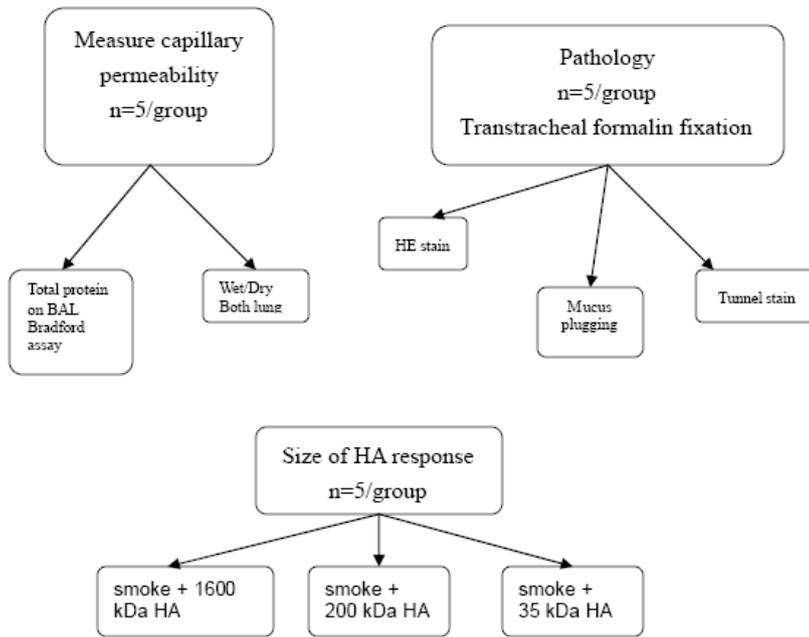
吸入性肺損傷時的化學激素、發炎反應表現 (J Burn Care Rehabil 2005;26:422 - 429)

Table 2. CEC, AT, and cytokines by time intervals

| Parameters | Normal | Days 1-2 | Days 3-6 | Days 7+ |
|--------------------------------------|----------|--------------|-----------|-------------|
| White blood count, K/mm ³ | 4.0-10.0 | 17 ± 3 ▲ | 9 ± 1 | 16 ± 0.2 |
| CEC/10 ⁶ PBLs, P < 0.059* | 5 ± 5 | 14 ± 7 ▲ | 9 ± 5* | 54 ± 25* |
| IFN-γ, pg/ml | 3 ± 3 | 24 ± 6 ▲ | 42 ± 29 | 80 ± 77 |
| TNF-α, pg/ml | 1 ± 1 | 4 ± 2 ▲ | 2 ± 0.3 | 6 ± 4 |
| IL-10, pg/ml | 2 ± 2 | 44 ± 15 ▲ | 22 ± 6 | 31 ± 21 |
| IL-6, pg/ml | 4 ± 1 | 1154 ± 646 ▲ | 416 ± 189 | 2569 ± 2490 |
| IL-4, pg/ml | 1 ± 2 | 5 ± 1 ▲ | 4 ± 1 | 11 ± 8 |
| IL-2, pg/ml | <1 | 4 ± 1 ▲ | 4 ± 1 | 13 ± 11 |
| AT (%) P < 0.05† | 100 ± 20 | 57 ± 7† ▼ | 76 ± 3† | 86 ± 8 |

Mean ± SE. Normal CEC levels in healthy volunteers: 6 (range, 1-10)/10⁶ peripheral blood leukocytes (PBLs).

吸入性肺損傷的動物實驗設計



各組實驗中的吸入性肺損傷程度

