

出國報告（出國類別：進修）

體外維生系統與低體溫心肺復甦的 基礎生理變化與臨床應用

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院/外科部

姓名職稱：王植賢/主治醫師

派赴國家：美國/美國賓州大學

進修期間：101年09月05日至102年09月04日

報告日期：102年10月21日

單位主管：

摘要

心因性猝死向來為院內急救(in-hospital CPR)與院外心臟停止(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)的最大原因。而如何減少急救後永久性神經學上的缺陷或是增加長時間急救後的存活率更成為急救加護領域一個重要的課題。

本人於 101 年 09 月 05 日赴美國賓州大學醫學院(Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA) 急救復甦科學中心(Center for Resuscitation Science)進行為期一年之公費進修，進修題目為「體外維生系統與低體溫心肺復甦的基礎生理變化與臨床應用」。

以大鼠建立之「長時間窒息心跳停止後以體外循環心肺復甦合併選擇性腦灌注急救」之模型，實驗結果顯示以治療性低體溫急救優於單純僅使用常溫之體外循環心肺復甦術，而治療性低體溫合併選擇性腦灌注之體外循環治療，其對於神經學上的保護或是存活率而言結果優於其他治療方式。

目次	
封面	1
摘要	2
目次	3
本文	4
進修背景	4
進修目的	4
進修機構簡介	5
進修過程	6
研究計畫	7
主題	7
目的	7
方法	7
結果與討論	8
心得	9
建議事項	9

本文

進修背景

心因性猝死向來為院內急救 (in-hospital CPR) 與院外心臟停止 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) 的最大原因。儘管傳統的心肺復甦術(體外心臟按摩)加上高級心臟救命術(advanced cardiac life support, ACLS)可以恢復約 10 至 30% 病人的自主循環(return of spontaneous circulation, ROSC), 然而, 一旦心臟停止超過 4 分鐘, 或是急救時間超過 10 分鐘, 則病患的死亡率或是存活後永久性神經學缺陷的比率便大幅增加。

因此, 如何減少急救後永久性神經學上的缺陷或是增加長時間急救後的存活率便成為急救加護領域一個重要的課題。目前, 治療性低體溫(therapeutic hypothermia)已被證實可以在特定的病人上減少急救後的永久性神經學缺陷, 因此被列入 ACLS 的建議準則中。而體外維生系統(extracorporeal life support, ECLS)或稱葉克膜(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), 在本院葉克膜團隊也發現, 可以增加長時間急救後的存活率。

利用體外維生系統進行低體溫的心肺復甦術是目前本院葉克膜團隊的發展項目之一, 然而目前在臨床實際應用上仍存在不少瓶頸有待克服, 且由於缺乏建立動物模型及相關基礎研究, 因此希望藉由出國進修之機會, 除了突破現有的臨床技術外, 也希望能帶回相關研究用動物模型及相關基礎研究項目, 以建立本土化的急救醫學研究能力。

進修目的

本人在本校畢業後, 擔任本院的外科住院醫師。經過五年心臟血管外科住院醫師訓練與第六年的研修醫師訓練後, 升任外科部與創傷醫學部主治醫師三年後, 借調臺大新竹分院(前衛生署新竹醫院)兩年半擔任心臟外科主任。因此, 曾經負責之業務包括創傷病患之急救、心臟血管創傷手術、創傷加護病房之專責照

護、成人心臟疾病的照會、手術、與照護。因此本人平日即實際參與第一線急診與院內之體外維生系統急救 (ECLS for CPR, ECPR) 的工作，和預定的研習項目息息相關。

誠如以上所述，本人為心臟血管外科，臨床上第一線擔任急診之院外心跳停止 (OHCA) 或院內急救 (in-hospital CPR) 之體外維生系統急救 (ECPR)。因此期待進修研究之成果，在臨床上預期可以提高院外心跳停止或是院內急救的存活，並在基礎上可以建立本土化的相關動物模型，具備將來更進一步的創新與突破。

進修機構簡介

賓州大學 (University of Pennsylvania) 位於美國東岸賓夕法尼亞州 (Pennsylvania) 費城 (Philadelphia) 市中心，為美國八所常春藤聯盟 (Ivy League) 學校之一，建立於 1740 年，由美國開國先賢班哲明·富蘭克林 (Benjamin Franklin) 所募款創立，是美國第一所綜合大學。以 US News 今年所公布之 2014 大學排名而言，賓州大學名列全美第 7 名，而醫學院則為全美第 4 名。

前往進修之研究單位為賓州大學的急救復甦科學中心 (Center for Resuscitation Science)，屬於賓州大學醫學院 (Perelman School of Medicine) 下之研究機構。其亦為全美治療性低體溫 (Therapeutic hypothermia) 的重要訓練中心之一，在急救加護領域占有一席之地，是許多急救加護相關臨床醫師的訓練基地。除了臨床服務上突出的表現外，此機構亦具備基礎實驗室的能力與人才，發表許多包括心肺復甦、治療性低體溫復甦、再灌流傷害、急救後神經保護等重要的研究成果。

主持人 Dr. Becker 為急救界的專家，目前任職賓州大學急診部。主要研究領域即為心肺復甦術。除擔任急救復甦科學中心 (Center for Resuscitation Science) 主持人外，亦擔任轉譯研究實驗室教員 (Translational Research Laboratory)，因此所發表的論文除了臨床結果外，亦包含基礎研究與動物模型。換言之，此機構可以提供從基礎到臨床 (from bench to bed) 的完整學習機會。

進修過程

本人於民國 101(2012)年 8 月 30 日提前赴美，在安排好租屋及家中內務事宜後，於 9 月 5 日正式到校報到，開始為期一年的訪問研究學者生活。

因美國政府對於有關動物實驗之規定相當嚴謹，因此在新學期開始的第一個月，須先完成數十節的新進人員線上課程，以及一周的實體實作課程，以取得包括農業署及動物倫理委員會等相關動保相關的認證，以及實驗室安全等證書，才得以真正進入動物實驗室開始進行動物實驗。

進入實驗室後的前三個月，主要工作在熟悉實驗室的庶務工作、儀器操作、以及熟習大鼠之動物心血管手術。實驗室除四位來自各國的短期(一至二年)訪問學者外，亦有多位博士後研究員或教員，因此在他們的協助下，得以在短期內獨立完成動物手術。

除了每週一次由 Dr. Becker 主持的實驗室會議外，實驗室內討論風氣亦盛，隨時都可找到機會坐下與各個領域的專家學者討論問題與實驗瓶頸，這種腦力激盪更是最為珍貴的，而研究主題的擬定與實驗的設計也一點一滴在這三個月中逐漸完成。

研究計畫的主題與實驗設計確定之後，便開始著手進行建立新的動物實驗模型。為期長達九個月的動物實驗中，一步一步從設計新的動物模型、試驗模型可行性與有效性，並調整實驗條件，使動物模型能穩定的被複製。進而進入真正空白實驗組(Sham model)、控制組(Control)、不同條件下之治療組(Treatment group)等，觀察收取組織，紀錄結果。並在 102 年 8 月進修截止前，幸運得到初步的實驗結果。研究之成果已被今年 11 月即將於美國德州達拉斯(Dallas, Tx)所舉行之美國心臟學會年會(American Heart Association, AHA)所接受(論文編號 ReSS-19476)。

在動物手術大致告一段落後，本人也利用未做動物實驗之餘，利用停留美國的最後一個月申請進入賓州大學附設醫院(Hospital of University of Pennsylvania, HUP)之心臟血管外科，觀摩該大學心臟血管外科手術技巧，並與

該院醫師互相交流經驗。

研究計畫

以下便簡述進修期間完成之動物模型與實驗結果

主題：

在長時間窒息心跳停止後以體外循環心肺復甦合併選擇性腦灌注急救：全新的大鼠動物模型前期研究

Selective brain perfusion (SBP) in addition to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPB) after prolonged asphyxial cardiac arrest - A pilot study of a novel rodent model

目的：

在此實驗，我們假設歷經長時間心搏停止的生物體，若能在利用緊急體外循環(Emergency Cardiopulmonary Bypass, ECPB)實行心肺復甦期間有效的控制其腦部的灌流量，並配合治療性低體溫的灌注，如此即可改善預後情況。

方法：

1. 採用 450-500 克之 Sprague-Dawley 雄性大鼠以 Isoflurane 進行氣管插管與氣體麻醉，並施行機械輔助呼吸。
2. 監控食道溫度、肛溫、心電圖、潮氣末二氧化碳等連續性生理訊號監控。
3. 進行左股動靜脈插管，建立靜脈輸液與動脈血壓監測。
4. 進行右頸動脈與右股動脈插管手術，建立體外循環管路。
5. 注入 2 mg kg^{-1} 的 vecuronium 並維持先前的通氣參數，等待大鼠穩定後將呼吸器關閉 15 分鐘誘發窒息性心搏停止。一般來說，當平均動脈壓(mean arterial pressure, MAP)低於 20 mmHg 後，即可稱做心搏停止。
6. 進行 30 分鐘的 ECPB，以體外幫浦與膜氧合器進行心肺復甦，並依據組別的分類同時進行不同的處理，而後脫離 ECPB 進行 4 小時的重症監護，並在重症監

護期間於不同時間點抽取動脈血分析。

7. 於 4 小時重症監護下仍存活的老鼠，關閉麻醉氣體，脫離呼吸器，紀錄神經學檢查與存活時間。

結果與討論：

在建立模型動物的先期試驗中，以組織學確定單邊頸動脈灌流可以有效分布於兩側大腦。而後以未窒息之老鼠(Sham model)進行 30 分鐘 ECPB 體外循環合併選擇性腦灌注，體外循環停止後移除所有管路，所有老鼠均可存活超過 3 天，且未有任何神經學傷害，證明此新的動物模型的安全性與可重複性。

而後在進行 15 分鐘窒息與 30 分鐘之 ECPB 急救時，分別體外循環灌注溫度與有無選擇性大腦灌注，分為(1)正常體溫、無選擇性腦灌注(NT w/o SBP)，(2)治療性低體溫、無選擇性腦灌注(TH 32 ° C w/o SBP)，(3) 正常體溫、合併選擇性腦灌注(NT w/ SBP)、(4) 治療性低體溫合併選擇性腦灌注(TH 32 ° C w/ SBP)等四組。

針對神經學症狀，在 ECPB 急救後，發生大發作癲癇的機會分別為 NT w/o SBP: 100%，TH 32 ° C w/o SBP: 75%，NT w/ SBP: 60%，TH 32 ° C w/ SBP: 0%。在 4 小時重症監護後神經學分數分別為 NT w/o SBP: 1.1，TH 32 ° C w/o SBP: 2.5，NT w/ SBP: 2.2，TH 32 ° C w/ SBP: 4.5。結果顯示治療性低體溫合併選擇性腦灌注(TH 32 ° C w/ SBP)對於急救後之神經學保護比單純只施行治療性低體溫、無選擇性腦灌注(TH 32 ° C w/o SBP)來得更好。

針對急救後存活率，4 小時重症監護期間內的死亡率分別為 NT w/o SBP: 33%，TH 32 ° C w/o SBP: 25%，NT w/ SBP: 0%，TH 32 ° C w/ SBP: 0%。而在移除呼吸器後，Ventilator-Free Survival 分別為 NT w/o SBP: 16%，TH 32 ° C w/o SBP: 50%，NT w/ SBP: 0%，TH 32 ° C w/ SBP: 75%。其結果亦顯示治療性低體溫合併選擇性腦灌注(TH 32 ° C w/ SBP)對於存活率亦比單純只施行治療性低體溫、無選擇性腦灌注(TH 32 ° C w/o SBP)來得更好。

由於目前臨床上針對體外循環心肺復甦術(ECPR)急救之患者，對於是否加入低體溫治療仍無定論，因此本實驗結果對於將來將低體溫體外循環心肺復甦術合

併選擇性腦灌注應用到臨床上急救之患者應具參考價值。

心得

感謝各位長官的支持，給予本人有機會赴美進行一年的進修生活，得以跳脫原來忙碌的臨床工作，進入大學，重新拾起書本，靜下心來思考許多臨床未解之問題，以動物實驗回答這些臨床上存在已久的困惑。

儘管台灣大學已進入全球百大，而台大醫學院與台大醫院亦在全球臨床工作與醫學研究中位居重要地位，然而畢竟比起美國一流大學而言，不論在校園的基礎建設、運作系統、所投入之經費、人力、與時間等，仍有所不及。已研究經費而言，美國的經費多，運用限制少，執行計畫以結果論，大量的經費得以聘請各方面研究人員，各專業領域分工詳細，不須身兼多職，自然每人都以己之長做最大發揮。而研究討論著重創意與創新，敢於天馬行空與追夢，也許耗費時間，但一但成功，即為突破性之發展。而國內儘管人才濟濟，但因限於經費與研究時間的壓力，往往只能做很好的 follower，而非 leader，這也許是我們所必須更加努力的方向。

建議事項

由於此次研究計畫所完成之動物實驗，是新建立的動物模型，國內亦無實驗室曾發表過，因此本人希望能將在美實驗室所進行之工作，移植至國內，建立本土的動物模型與實驗，以提升在體外循環與急救領域的基礎研究能力。利用此一模型，研究各種可能之治療，轉譯至臨床，以提高對於心臟停止患者急救之成功率。