

出國報告(出國類別：進修)

膽酸離子通道阻斷在治療 膽汁鬱積型肝傷害的運用

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：陳宣位、少校軍醫官

派赴國家：荷蘭/阿姆斯特丹

出國期間：104 年 8 月 1 日至 108 年 9 月 6 日

報告日期：108 年 9 月 21 日

摘要

膽酸鬱積可能起因於肝細胞內膽酸排出受阻或肝外膽管阻塞，常見的臨床疾病有原發性膽管炎或總膽管結石及惡性病灶。過多的膽酸鬱積會造成病患肝臟及膽道的病變，治療方面主要著重於疾病本身的處理及增加膽酸的排出，目前藉由抑制腸道膽酸再吸收進而促進排出的藥物已進入臨床人體試驗階段，然而此類藥物會增加大腸和膽酸的接觸而有導致腸瘻肉形成的風險，故腸道膽酸再吸收抑制劑無法被長期使用，尋求另一種可能的治療方式有其必要性。

在我們的研究中，藉由靜脈注射膽酸離子通道抑制劑在膽道結紮的小鼠模型身上，可發現小鼠的肝傷害得到了明顯的改善。這開啟了另一種治療的新思維，即利用遠曲小管的膽酸離子通道抑制也可有效改善病人的膽酸鬱積型肝臟傷害。

最後，我們嘗試另一種不同的膽酸鬱積型模型鼠，藉由測試不同模型的膽酸鬱積的治療效果來觀察我們的假設。在藥物引起的膽酸鬱積型模型鼠身上，膽酸離子通道抑制劑仍有其治療功效，因此這證明只要有膽酸鬱積的出現，腸道或非腸道的膽酸離子通道抑制都是有用的治療選擇。

目次

摘要	2#
目次	3#
本文	4#
目的	4#
過程	4#
結果一: 膽酸離子通道基因踢除鼠呈現較輕的肝傷害	4#
結果二: 膽酸離子通道基因踢除鼠呈現較少的膽酸整體容量	5#
結果三: 膽酸離子通道基因踢除鼠呈現較少的發炎基因表現	6#
結果四: 膽酸離子通道基因踢除鼠呈現較輕的組織肝傷害	7#
結果五: 膽酸離子通道基因踢除鼠的膽酸循環基因有了變化	8#
結果六: 膽酸離子通道阻斷在不同的膽酸鬱積型模型鼠也有作用	9#
心得及建議	10#

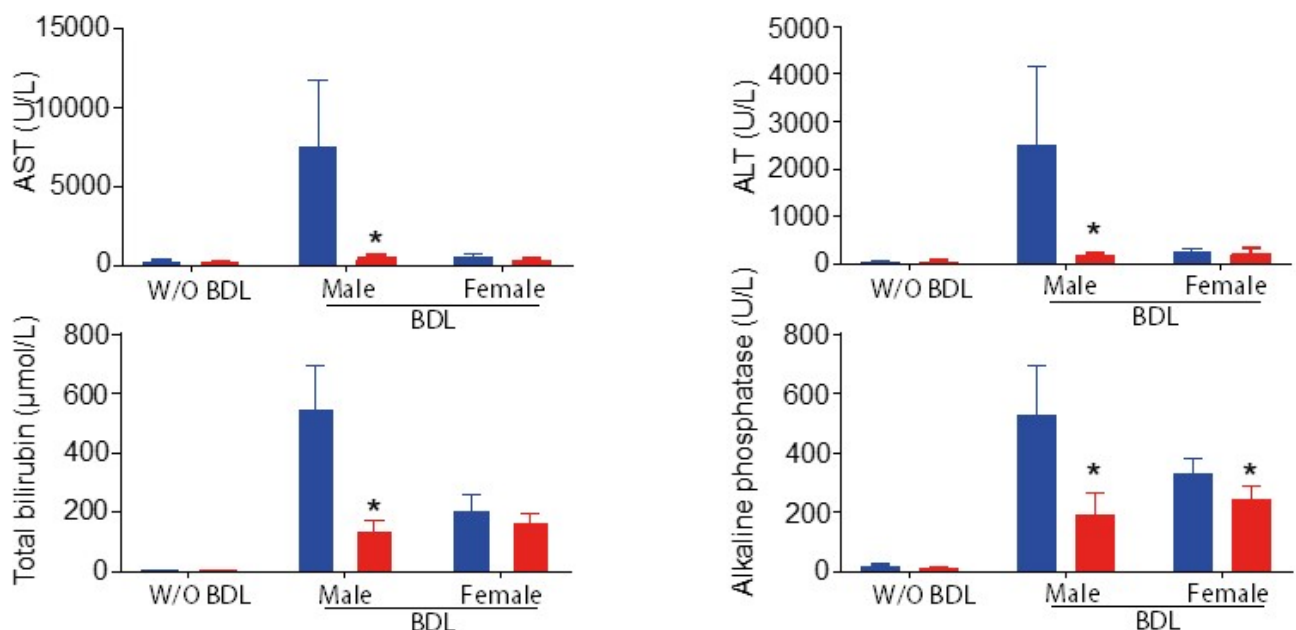
本文

目的

利用阻斷腸道的膽酸離子通道可以有效打斷腸肝循環，增加膽酸自腸道的排出，但相對增加大腸和膽酸的接觸機會，若改由阻斷腎臟遠曲小管的膽酸離子通道應也能增加膽酸由尿液排出，間接打斷腸肝循環。我們假設利用阻斷腎臟遠曲小管的膽酸離子通道來減少整體膽酸量的方式應也能治療膽酸鬱積型肝臟傷害。

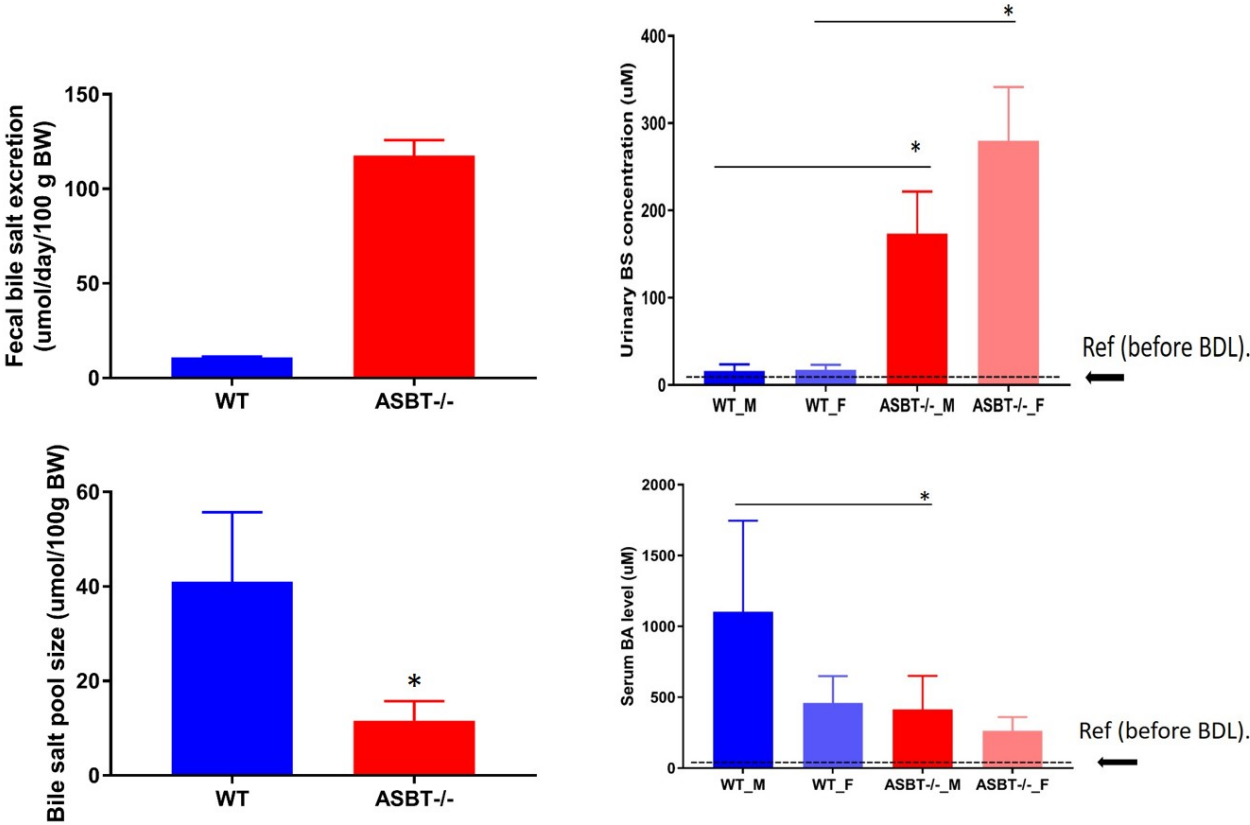
過程

結果一:



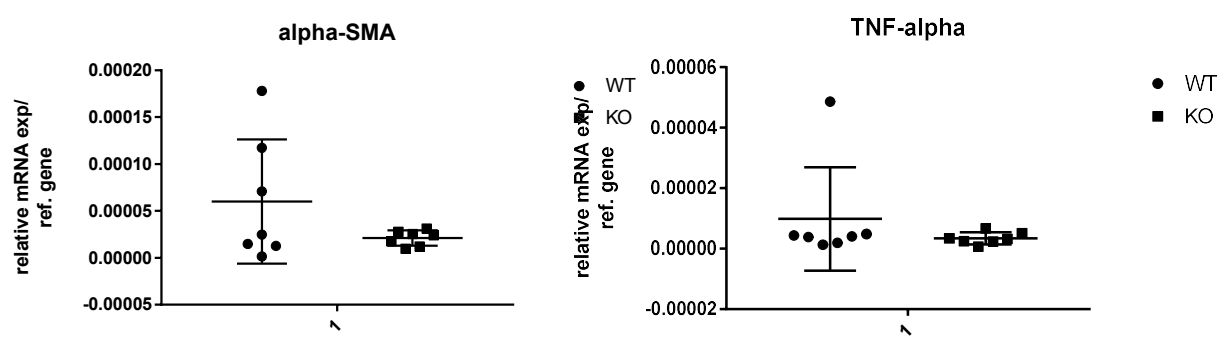
小鼠接受膽道結紮後，呈現嚴重的肝傷害，阻斷腸道的膽酸離子通道(ASBT)可發現小鼠的肝臟傷害可得到改善。ASBT^{-/-}係指 apical sodium-dependent bile salt transporter knockout 的基因剔除鼠。肝臟的受傷指標(total bilirubin、Alkaline-Phosphatase、AST、ALT)中可見 ASBT^{-/-}小鼠肝臟受傷明顯較輕微。

結果二:



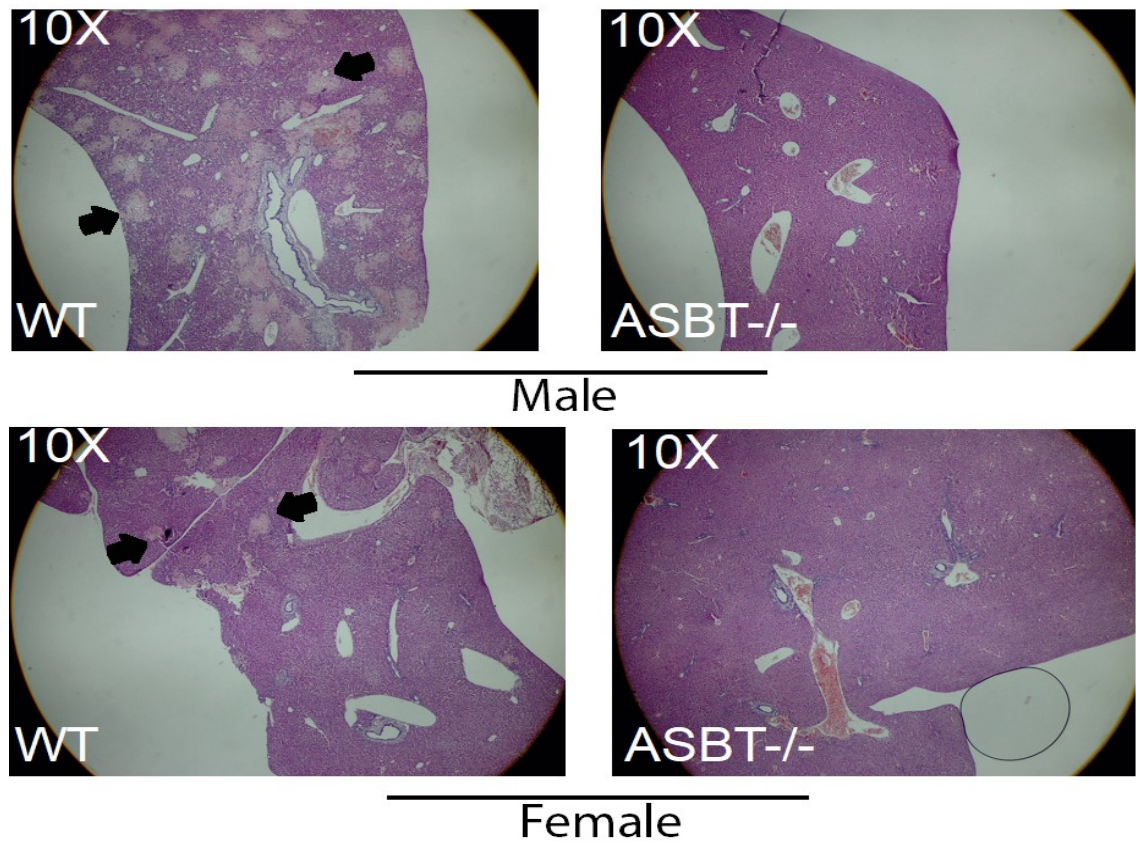
膽道結紮後小鼠的血中膽酸濃度明顯上升，阻斷腸道的膽酸離子通道(ASBT)會使得糞便中的膽酸排出增加，尿中的膽酸排出增加，同時也可見小鼠的整體血中膽酸濃度較低。膽酸離子通道基因剔除鼠呈現較少的膽酸整體容量。

結果三:

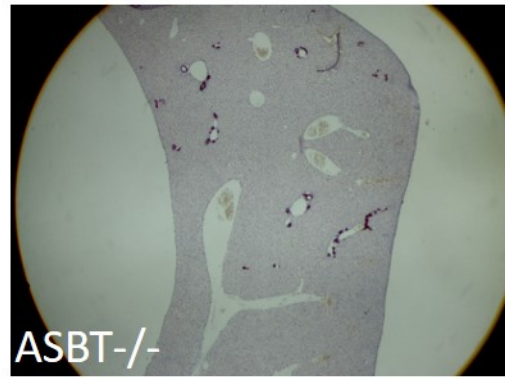
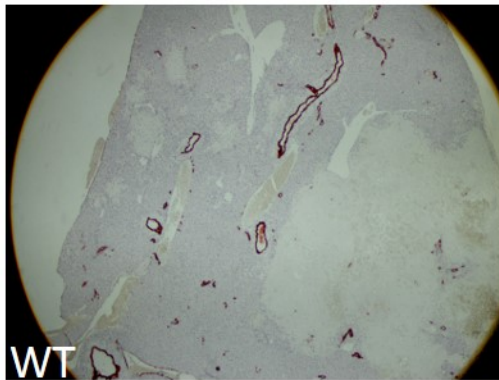


膽道結紮後小鼠的發炎基因比較，我們可發現阻斷腸道的膽酸離子通道 (ASBT) 會使得肝臟纖維化基因表現較低，雖然這個現象只有在 SMA 中被觀察到，但仍可注意到發炎基因 TNF 的表現並無因膽酸離子通道的踢除而上升。

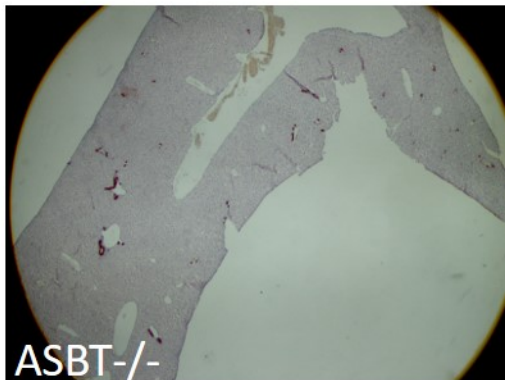
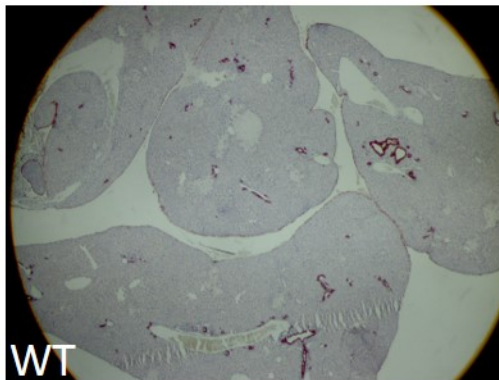
結果四:



CK-19 IHC stain



Male

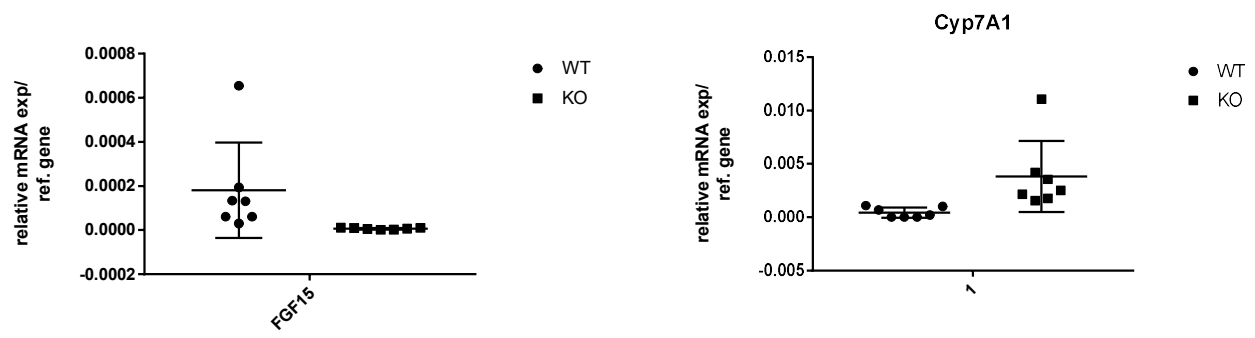


Female

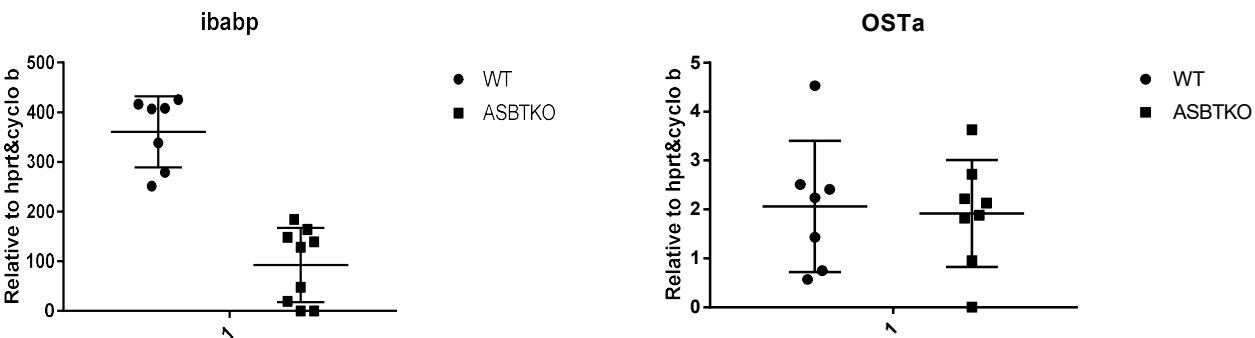
在肝臟組織染色上，我們能看到膽道結紮使得肝組織壞死增加，阻斷腸道的膽酸離子通道(ASBT)部份，可見肝組織壞死明顯減少。至於在 CK-19 的膽道增生染色上則無明顯改變。

結果五:

肝臟部份

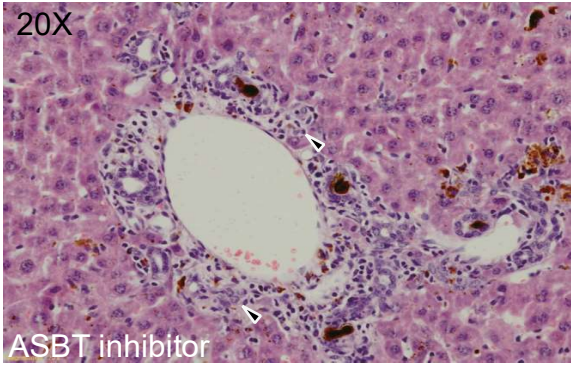
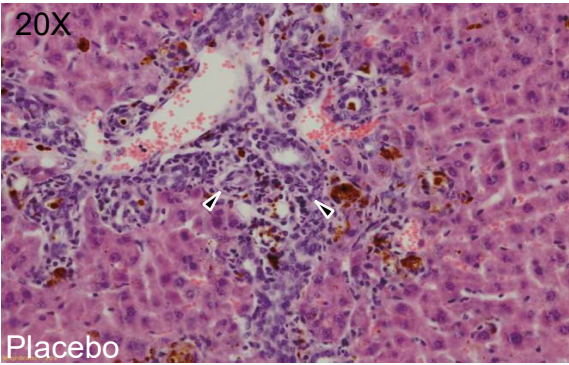
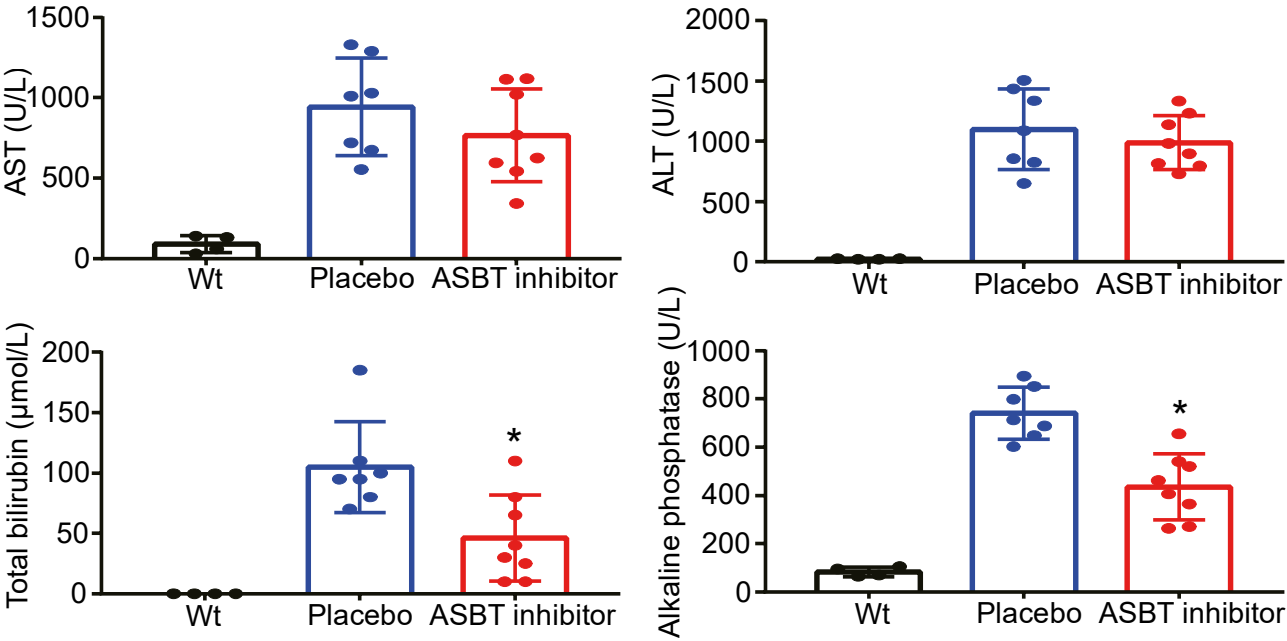


腸道部份



在膽酸的肝膽循環中，FGF15 是負責抑制 Cyp7a1 的蛋白，而 Cyp7a1 則是膽酸形成的重要酵素，腸道的 ibabp 是膽酸吸收反應蛋白，ost-alpha 也是膽酸反應蛋白，我們觀察到阻斷腸道的膽酸離子通道(ASBT)會造成肝膽循環負責蛋白表現的改變。

結果六:



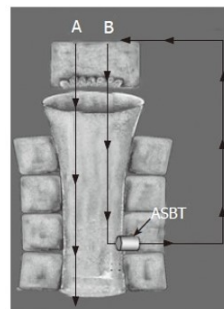
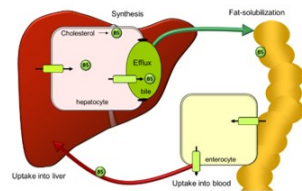
在藥物 DDC 引起的肝臟傷害中，吾人可見口服藥物阻斷腸道的 ASBT 也可有效改善小鼠的肝傷害。

心得及建議:

在肝臟製造的膽酸會保存在膽囊中，當我們進食時膽酸會分泌到腸胃道，小腸中的膽酸會再被吸收回血液中，膽酸離子通道(ASBT)正是負責再回收的關鍵角色，利用膽道結紮我們能阻斷膽酸流到腸道，因此可專一性的研究肝外 ASBT 的阻斷效益，由研究結果我們能推論腸道及非腸道的 ASBT 阻斷皆能改善膽酸鬱積病人的肝臟傷害。目前腸道 ASBT 阻斷劑已用於臨床試驗，我們的研究說明了另一種藉由阻斷腎小管通道 ASBT 來改善肝功能的可能應用。

職所在的實驗室為一開放性的實驗室，所有的儀器皆是共同使用，可有效避免重複購買的可能性，同時也能節省經費用來採購其他貴重儀器，這點或許可供我們在實驗室管理上參考。

The majority of bile salts are excreted by intestine.



cholehepatic shunt

WJG 2012 review

Kidney processing much volume of blood

Glomerular filtration rate (GFR)
125mL/min