

出國報告（出國類別：進修）

學習人工心臟治療計畫、心臟移植臨
床最新資訊及動物研究

服務機關：國立成功大學醫學院附設醫院

姓名職稱：阮俊能;主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：2016年11月20日至2017年11月19日

報告日期：2017年12月17日

摘要

杜克大學目前依據 2017-18, QS university ranking 排名全世界大學第十七名，在全美醫學院排名第七名。杜克大學最著名的科別之一就是心臟及胸腔外科，而心臟衰竭的治療團隊，包含心臟移植與心室輔助器的臨床運用等都有非常卓越的成就。報告者運用一年的時間加入由 Carmelo Milano 以及 Dawn Bowles 教授領導的研究團隊，除臨床觀摩心室輔助器、心臟衰竭外科治療等相關手術與臨床作業，並協助執行基礎研究計畫，以了解關於心臟移植與人工心臟的最新觀念與發展。

關鍵詞:杜克大學、心臟移植、人工心臟

目次

前言

(一) 研習目的	1
(二) 研習方法	2
(三) 過程紀要	3
(四) 研習成果	12
(五) 計畫成果自評	13
(六) 研習心得	15
(七) 建議事項	16
(八) 參考資料	17

前言

隨著老年人口的增長，慢性疾病如心肌梗塞、心臟衰竭、失智症等在各大醫院就診人次當中占重要的比例。除了預防醫學，針對已發生疾病的治療與處置也日新月異。成大醫學中心為南部重要之接受轉診的醫學中心，有關各種心臟病的治療已有三十多年的經驗，對於心臟衰竭的治療與研究在南臺灣亦舉足輕重。引發心臟衰竭的原因有許多，其中最常見的就是缺血性心臟病(ischemic heart disease)和擴張性心肌病變(dilated cardiomyopathy)，適當的藥物及飲食、運動等可以在疾病初期給予控制，甚至讓心臟重新塑形(remodel)使心肌功能回到常態。一旦心肌細胞受到長期失調的生理及物理性壓力，無法回復，則藥物成為輔助性的治療，甚至也無法維持身體其他器官的正常生理功能。我們稱為末期心臟衰竭(end-stage heart failure)，依照紐約心臟衰竭分級為第四級。或是新進的分級為 D 級心臟衰竭。患者靜態的姿勢也感到呼吸困難、食慾不振，無法躺著入眠，生活品質極度不良。於是，手術治療成為另外一個選項。包含冠狀動脈繞道手術、二尖瓣膜整形手術等傳統心臟手術方式做處置。然而，在左心室輸出量低於 20% 的條件下，前述手術方式有極高的機會無法改善心臟功能，通常需要選擇心室輔助器(人工心臟)或心臟移植作為最終的治療。臺灣在健保制度的推行下，對於心臟衰竭藥物多有使用規範與給付方式，少數藥物(例如 levosimendan)仍須以自費方式取得但非必要之藥材。至於體外生命支持系統，包含人工心臟、葉克膜、心室輔助器等等。健保給付短期性心室輔助器以及葉克膜，長期性心室輔助器如 Heartmate II, Heartmate III, Heartware 等等則尚未列入健保給付，目前維持自費，基本耗材費用多在臺幣六百萬元以上。心臟移植則已列入健保給付。醫療的選擇在某些程度上還是會受到健保的影響，尤其是高價位的醫療品項更是如此，長期心的心室輔助器使用數量在臺灣並不多，成大則為南臺灣首先使用長期性心室輔助器的醫學中心。但在使用經驗上仍與國外有相當大的差距，也因此亟需向國外學者請益相關照護的經驗。至於心臟移植領域，成大醫院自 2005 年開始進行到現

在已經有超過五十例的移植經驗，三年及五年存活率也相較於國內各醫學中心為佳。研究方面則有數篇會議摘要、個案報告以及原著論文發表。儘管如此，以長遠發展目標來說，在心臟移植的相關研究以及照護方面仍需持續精進。針對以上心臟衰竭的醫療照護，在英國有名的機構為劍橋大學附屬醫院 Papworth Hospital，而美國則有杜克大學醫學中心、紐約哥倫比亞大學醫學中心等等。以杜克大學為例，每年心臟移植案例約在七十到一百例左右，長期人工心臟如 Heartmate II 等手術個案則約一百五十例左右。葉克膜個案數原本在過去每年約五十例則上升至約兩百例左右。就臨床經驗來說十分的豐富。杜克大學同時也是許多臨床試驗進行的醫學中心，因此就研究方面也有期值得學習的地方。

心臟衰竭不僅是現在，更是未來最重要的醫療議題之一，而相關研究日新月異，因應未來的發展，在醫院的設備與人力的調整勢必預作準備，才能維持且精進成大醫院良好的醫療品質，臺灣的醫療資源及品質在全世界前百分之二十五之列，在心臟外科領域延續並提升此成果也是有其必要性。到全世界前二十名的醫學中心，如杜克大學醫學中心學習，應該會是個正確的選擇。

(一)研習目的

實際在國外醫學中心的學習，主要包含人際的互動，觀念上的交流，思考回國應用在臺灣的可行性，團隊架構的了解以及對未來發展趨勢的掌握。另基於個人專業培育及學習的目標，作者選擇申請至美國杜克大學醫學中心觀摩及研究心臟衰竭手術相關之議題，主要針對人工心臟以及心臟移植領域，本次出國目的在於：

1.與杜克大學學者建立心臟衰竭相關研究合作關係:

主要藉由本次參訪的機會，認識杜克大學知名人工心臟及心臟外科權威醫師，除了學習手術觀念及技巧外，也有機會認識該機構相關人員，實驗室研究團隊建立合作關係，對成大醫學中心在人工心臟及心臟移植手術發展上有可能產生重要的影響，因此本次出國十分有意義而且值得。

2.觀摩杜克大學心臟衰竭手術之技巧與手術相關照護:

手術技巧通常無法單純的由書本上得知，其中總有一些不可言喻的部分不會在書本上提及，到國外親眼觀摩相信能了解更多手術技巧上的細節，而這國外知名學者通常都有堅強的醫療團隊在其背後支持，負責手術前的評估及手術後的照護，有許多面向也是無法單純由書本得知，另外，國外總是有一些新穎的器材是國內所沒有的，參訪過程若有機會接觸一些新的醫材或衛材，或許能在回國後有機會引進國內，造福國內患者。

3.了解杜克大學心臟外科住院醫師訓練計畫

杜克大學對於外科住院醫師的訓練計畫相當的重視，第一任的外科部主任為擅長胸腔及心臟手術的 Dr. David Sabiston，他在完成約翰霍普金斯醫院的住院醫師訓練以及英國牛津大學的進修後，受邀到杜克大學服務，引進並改良約翰霍普金斯醫院的訓練計畫，為杜克大學外科住院醫師訓練計畫作規範，在美國亦受到許多著名醫院例如哈佛大學附設麻塞諸塞州總醫院 (Massachusetts General hospital)的肯定。藉由此長達一年的進修，能夠對於

其心臟外科住院醫師計畫有所了解，將架構引入成大醫院做為參考，也許能夠培育出同樣優秀的心臟外科醫師。

(二)研習方法

就臨床的學習方面，由於作者沒有美國醫師的執照，在美國醫院僅能以觀察、見習為主，無法參與醫療團隊的作業，也無法接觸患者，但病情的討論是可以參與的。而實驗室則沒有此類限制，但必須完成各種動物訓練相關課程，才能進入實驗室操作或為動物進行手術。由於杜克大學也是人工心臟手術訓練中心，提供動物模型讓來自美國其他醫院的外科醫師學習人工心臟植入的技巧，並且配合一系列的演講讓學習者能深入了解術前評估以及術後照顧的要點。所以到實驗室不但是學習研究，也能參與這個研習課程，並且親身參與人工心臟手術，比到醫院手術室觀摩要更為實際。因此，在這些背景下，筆者將研習方式分為臨床與研究作條列：

1. 臨床觀摩: 主要著重在人工心臟以及心臟移植手術前的評估，手術後的照護方式，人力的安排等等。
 - (1) 跟隨查房、觀摩手術以及加護病房。
 - (2) 參與平時會議討論或住院醫師報告。
2. 研究: 參與研究主題，發表人工心臟或心臟移植相關論文，了解目前心臟衰竭研究領域的主流議題與方向。
 - (1) 寫實驗流程，規劃實驗進程
 - (2) 進行動物手術，包含心臟移植與人工心臟植入
 - (3) 參與實驗室會議並參與實驗室進度報告
 - (4) 撰寫論文或 review articles

(三)過程紀要

本次出國行程為 105 年 11 月 19 日至 11 月 19 日在美國北卡羅萊納州 Duke University Medical Center 專題進修，參與 Dr. Carmelo Milano 研究團隊與進行中或即將進行的研究計畫。原本作者博士班畢業論文主題為動靜脈瘻管相關之研究，與進修之專題無直接連結，但由於血管生理、病理之學術基礎，加上動物模型之熟稔，足以在新主題，也就是人工心臟與心臟移植方面有所延續與發揮。在五月份得到 Dr. Milano 同意作者前往進修的信函後，配合教授的要求，希望作者在八月份前往 Duke 大學面談，為後續的進修作初步的溝通。在 8 月 24 日抵達北卡州後，暫住華盛頓大學終身榮譽教授(professor emeritus)張步良醫師的女兒(Dr. Patricia, Pat-Yue Chang)家中，Dr. Patricia Chang 是北卡州立大學心臟內科的副教授並擔任心臟衰竭與心臟移植團隊的主持人，她先生(Dr. Bennett Chin)則是 Duke 大學醫學中心核子醫學科的醫師。初次拜訪德罕市，人生地不熟，但在張步良教授與其家人的熱情接待下，順利地在二十五日與二十六日兩日與 Milano 教授、實驗室主持人 Dawn E. Bowles 博士(助理教授)、實驗室助理、就讀博士班的第三年住院醫師 Dr. Muath Bishawi、杜克大學心臟及胸腔外科主治醫師同時也是葉克膜團隊主持人(助理教授)的 Dr. Mani Daneshment、心臟內科兼任心臟衰竭團隊主持人 Dr. Chetal Patel 等人見面。在簡單的面談後，雙方對未來的一年要如何執行這個 fellowship 計畫都有了個概念，Milano 教授也十分歡迎作者的參與。順利完成面談後，作者便在 8 月 28 日飛回臺灣，為後續簽證事宜趕緊作準備。在確認進修時程後，作者提前五日於民國 105 年 11 月 14 日抵達美國安頓居住環境，選擇離實驗室步行約十分鐘的住所 Trinity Common，公寓一房一廳附設衛浴間。沒有座椅或寢具但設有洗衣機、烘衣機、冰箱、電磁爐及微波爐。每月房租將近一千五百美元，費用頗高，但離實驗室以及醫院近，對於準備以步行代替其他交通工具的作者來說十分便利，尤其夜晚進行實驗或觀摩急診手術(例如心臟移植)十分便利。住宿安定後，開始辦理簽證報到手續，並且申請員工證以方便進出實驗室

和醫院。在這段準備期間，也花時間對這間成立超過一百年的大學做一番認識。

杜克大學在 1838 年成立，最初的名稱為 Brown's schoolhouse，校址則在美國北卡羅萊納州一個小鎮，現今名為 Trinity town，1859 年學校改名為 Trinity College(三合一學院)，所謂三合一指的則是父、子以及聖靈三位合為一體。已故蔣宋美齡女士的父親，宋嘉澍曾在此校學習神學。當地主要有兩位富豪 Washington Duke 和 Julian S. Carr 資助學校的各項經費，1892 年學校遷址至北卡州德罕市(Durham city)，西元 1865 年，在南北戰爭結束時，德罕市曾是美國南軍向北軍投降簽約的地方(確切的地點稱為 Bennett place)。在北卡羅萊納州原本就是以栽植農業作物為主。菸草則是北卡州其中一項重要經濟作物，Washington Duke 便是投資菸草工業而致富並且不定期的捐款回饋鄉里 Durham、學校等單位。而為了感謝 Duke 家族對學校的巨額捐助，1924 年學校由三合一學院改名為杜克大學。杜克大學在全球大學排名前二十名，最著名的學院包含商學院(Fuqua School of Business)以及醫學院。杜克大學醫學中心(Duke University Medical Center, DUMC)及醫學院則在全美醫學院排名當中每年皆維持在前十名。2012 年的諾貝爾化學獎頒發給來自杜克大學的 Dr. Robert J. Lefkowitz (MD)以表揚其在 G protein coupled receptor 的研究所做出的貢獻。作者所聯繫的 Milano 教授(圖一)在其住院醫師的時候，便是在 Dr. Lefkowitz 的實驗室進行研究有關 beta-adrenergic receptor 的相關構造與功能，發表了一篇第一作者在 Science 雜誌，一篇非第一作者在 Science 雜誌，還有一篇非第一作者在 Nature 雜誌。杜克大學醫學中心在心臟方面的研究十分著名，感染性心內膜炎的診斷依據 modified Duke Criteria 便是發展自杜克大學。在心臟胸腔外科方面，杜克大學在 1964 年自約翰霍普金斯醫學院延攬 Dr. David Coston Sabiston, Jr.(October 4, 1924 - January 26, 2009) 擔任外科部主任，並建立外科住院醫師訓練制度。訓練出許多優秀的外科，心臟及胸腔外科醫師。例如:Dr. Milano 在芝加哥大學獲得醫學學位後，到杜克大學醫學中心接受外科訓練，成為知名的人工心臟及心臟移植專家。現任外科部主任 Dr. Allan D. Kirk 在杜克大學

醫學院畢業後，也是留在母校接受住院醫師訓練，在職進修免疫學博士，至 University of Wisconsin at Madison 服務及研究，由於表現優秀而在 2014 年被延攬回杜克大學服務，他同時也擔任美國移植雜誌主編(American Journal of Transplantation)。在 Dr. Kirk 積極的推動與支持下，整個外科實驗室都能往各自專業的領域繼續前進，包含經費的核發，行政人力的支援等等。年輕住院醫師也能受到支援參與臨床或基礎的研究。外科的學術風氣也有了新的氣象。也讓 Duke University Medical Center 不只是醫學教育舉世聞名，在研究方面，尤其是移植領域，也能與其他知名研究中心並駕齊驅。

詳細行程：

105 年 11 月 16 日抵達 Durham 市，在實驗室主持人 Dr. Dawn Bowles 的接送下前往預租的公寓 Trinity Common。隔日星期四便開始參加下午三點每周例行的實驗室會議，Dr. Milano 也會在繁忙的臨床業務之中抽空來參加，了解各種實驗的進度。與會的還有一位心臟外科住院醫師 Dr. Muath Bishawi，他參與 Duke University 新興的心臟外科醫師訓練計畫，兩年的住院醫師臨床訓練後，便待在實驗室二至三年的時間，修讀博士學位，然後再回到臨床完成另外三年的訓練。其他還有兩位實驗室專任助理 Michael Watson 和 Raj Mishra，以及一位短期助理 Dilan Isaac。第一次參加實驗室會議，主要認識同事並了解明年預定的實驗室計畫。隔日星期五早晨則為例行性整個外科研究成員的聯合會議，首先由外科各個 PI 口頭報告各自的研究進度，接著是簡單的重點文獻簡報，由其中一位研究員口頭報告一份論文的研究摘要，最後就是將近四十至五十分鐘的研究進度報告。每個外科實驗室的人員輪流整年的進度報告，我再接下來的一年當中也會被排入報告。報告的時程就要看到時候實驗的進度如何了。

1.105 年 11 月 29 日，與一家藥品研發公司人員接洽，討論一種實驗室發現的新藥，該公司希望藉由實驗室的動物模型來證實該新藥物對心肌梗塞的再灌流傷害

有保護心肌功能的作用。初步談論動物的模型可能考慮 coronary artery ligation 模型。後續的動物實驗申請手續等等則預定在 2017 年三月份至四月份左右進行。

2.105 年 11 月 21 日在短短幾天當中，將動物訓練相關網路課程休習完畢，並且通過線上考試取得證書。然後再 11 月 28 日取得動物中心的出入證明，同日取得 Duke University Medical Center 的員工證。方能自由進出研究大樓，醫院以及動物中心三個主要研習的地點。11 月 26 日星期六是美國的感恩節，Dr. Dawn Bowles 特地邀請我到家中作客，享受烤火雞大餐。與她的先生(在北卡羅來納州州立大學研究 Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV])還有好友聊天，感覺十分溫馨。

3.在 106 年二月到 106 年十一月中旬回臺的這段期間，陸陸續續參與醫院的手術觀摩、晨會、心臟移植前整合性討論會議以及各種教學性會議。外科每個月定期的 Grand round，由主治醫師報告各自的專業領域或邀請全球知名的人士來 Duke 演講。

(1) 三月中旬，Duke 外科部特別邀請心臟外科知名的 Dr.Magdi Yacoub 前來演講，講題為 From transplantation to regeneration and back。此外，在這為期一周的訪問行程當中，Dr. Yacoub 還有參與其他小型的演講，或與心臟外科、外科住院醫師座談等活動，十分的精采。

(2) 在人工心臟的手術方面，Dr. Milano 大多親自位患者消毒皮膚。然後再到刷手檯刷手、穿上手術無菌衣進行手術。左心室輔助器裝置後，經常遇到的問題就是右心衰竭，也許會是急性發作，或者是慢性衰竭都有可能，所以會有機會再加裝右心室輔助器，通常可以在手術前評估右心室功能，相關資訊包含:

[1] Pulmonary artery pulsatility index (PAPi)= (PAP systolic-PAPdiastolic)/central venous pressure(CVP);

[2] Right ventricular stroke work (RVSW)= Stroke Volume (SV) \times [(mean PA

pressure - PCWP)] \times 0.0136],

[3] RVSWI: [(mean PA pressure - PCWP)] \times 0.0136] \times SV Index
 (SVI)=(cardiac output/body surface area)/heart rate \times 1,000; (正常值 6-12
 gM/m²/beat)(2)

[4] CVP/PCWP (通常 \leq 1)

[5] Effective arterial elastance (EA): systolic pulmonary artery pressure (sPAP) /
 SV (通常 $<$ 1)

4.其他重要演講的主題與重點內容如表一；

表一、杜克大學外科部各式演講主要內容記錄

日期	演講者	主題要點
12/1/2016	Dr. Alan Kirk	Specificity Context Amplitude Eliminate memory T cell CD 28 is a memory function 小孩子接受 thymectomy 開心手術後接受 renal transplant 的結果
12/2/2016	Dr. Unda Cendales L	VCA vascularized composite Hand transplantation allograft transplantation Costimulation therapies , CTLA4 Ig with Belatacept 20mg/kg Memory effector T lymphocytes Tacrolimus helps tissue regeneration Check rejection from skin, how about nuclear image, mark the lymphocytes and neutrophils, CD4 cells? Inflammation, Gallium scan
12/9/2016		CMV in every monkey? Rats?

		Kp544 · TEM Flow cytometry Trypsinase muscle then Flow cytometry
12/10/2016		Flow induced PH use Fk506 PH use SB531642 PH use Belatacep, pcsk9 inhibitor
12/14/2016	Dr. Salt	What is the type of receptor in GRP78 protein receptor? What type of cells secrete GRP78? & GRP78 Ab? GRP78 Ab for C-terminal is endogenous or need supply, What is the sequence of GRP78 Ab mRNA for binding of C-terminal site? May we quantify endogenous GRP78 & GRP78 Ab for C terminal & N terminal using ELISA?
1/5/2017		Suture kit preparation Vilified dose of rats, kp. Compound dose Tuesday at 5pm Branding office in duke for downloading templates of poster
1/20/2017		Hafs co Ad virus Sastg virus
1/6/2017		Core lab support : specimen transport support; multi institutional specimen transport bio bank staff Surgery office of clinical research
1/18/2017	Dr. Kara Ravi	Review in cardiovascular medicine 2016:16;391 Vegf in cardiac

		regeneration from epicardial cells--> hif1, VHL1, proteases of vegf Fgf18 Gdf11 —TGF- β associated
1/20/2017	Dr. Alan Kirk	Sources of budgets, NIH, DoD FDA, ITN, Duke transplant center, Department of Surgery
1/30/2017		A strong intuition is much powerful than a weak test. "Normals" teach us rules; "Outliers" teach us laws. For every perfect medical experiment, there is a perfect human bias. From " The Laws of Medicine" Siddhartha Mukherjee, TED books 2015 "The Youngest Science" by Lewis Thomas
2/3/2017		Candida excites similar T cells as those excited by totemism
2/14/2017		Tx a qualified success Shortage of donor organs Non specific immunosuppressants Peter MedArwar Regeneration means Rejuvenate myocardium Cross talk with mayo grew and fibroblasts Direct reprogramming Modified R A Crisps-Cas9 Science 2013:339;819- Resuscitate marginal organs Marginal donors Ex Vivo gene editing Pig enterovirus Gene editing

2/24/2017		Endothelial cell acts as MHC class 2 APCs????
3/3/2017	Dr. Mani Daneshment	Lung tax restrictive chronic lung allograft disease (R-CLAD) 658 case 10 years, 288 bilateral lung CT criteria for CLAD Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) DSA class 1 or class 2 Echo for fibrosis, coronary flow Tissue injury responds to HLA class 2 Not only alloantigen
3/16/2017	Dr. Carmelo Milano	Transplant 62/yr VAD 152/ yr
3/22/2017	Dr. Carmelo Milano	VAD clinical trial update Duke durable VAD implants 150/yr HM 2 AJCC 2015 survival curve Heart ware: biventricle device for small patients Higher mean arterial pressure increase stroke Momentum trial for heart mate 3 NEJM 2017 heart mate 3 Bridge to recovery Mesenchymal stem cell therapy during LVAD implant
4/3/2017	Dr. Lu	101 Cooper court, Los Gatos, CA Cirtec co.
4/29/2017	Dr. Mani Daneshment	Inflammatory response in Transmedic perfusion system compared to in Siri heart Critical care medicine 2015

		donor care Leukocyte filtration on CPB prior to reperfusion
6/9/2017	Dr. Patrick	Mozobil for lung and liver transplant CXCR4-SDF1-alpha DAMP use HMG1B and hsp7, exDNA as representative TLR4 or 9

5. 研究領域時程

在 Duke 參與的研究計畫可大致分為兩類，一為心臟移植、另一則為人工心臟。心臟移植方面我選擇參與的計畫主要針對心臟移植手術後，心臟發生冠狀動脈病變的病態研究與治療。人工心臟研究方面則是著重於手術植入方法的探討。十一月中旬一到美國，就開始參與實驗室的會議以及每周五的大外科實驗室會議。熟悉實驗室的環境、完成網路課程與動物中心相關課程以便獲得進出動物中心的證件。十二月就參與人工心臟 Heartmate III 的研究手術並擔任第一助手協助 Milano 教授，接下來的六個月的時間在實驗室學習也協助培養病毒載體(腺病毒與類腺病毒兩種)；利用此載體針對移植的心臟進行基因療法的研究。四月份則陪同 Milano 教授、Dawn Bowles 博士以及研究團隊到聖地牙哥參加成大陸鵬舉教授所舉行的周邊幫浦人工心臟研發課程。Milano 教授給予非常多的建設性的意見，期待這個由成大孕育的人工心臟能早日進入臨床試驗。隨後便參加同時在當地舉行的世界心臟及肺臟移植會議。雖是第一次參加，但會議內容豐富、來自世界各地的移植專家、人工心臟專家齊聚一堂，討論各項議題。尤其是最近流行的過世後捐贈心臟議題，目前以英國 Papworth 醫學中心發表最多文獻。順帶一提的是，Milano 教授在 1998 年曾到 Papworth 醫院學習移植相關手術，成大心臟外科主任羅傳堯教授也在同一時期但不同時間於 Papworth 醫院進修，由於時間點不同，兩人當時並沒有見面的機會，但都認識現在的 Papworth 醫學中心心臟移植及人工心臟主持人 Dr. Tsui。套句英文

俗話，it is a small world。

這次聖地牙哥的會議也遇見 Dr. Tsui 並且有機會與他簡單聊幾句話。總之，這次開會受益良多。到了四月底，則搭機到波士頓參加 2017 年的美國胸腔外科年會(American Association of Thoracic Surgery, 4/29-5/3)，議程的第一天為教育訓練課程，其中有關人工心臟與葉克膜的議題，由 Milano 教授負責主持，身為 research fellow 的我當然要參加。未來會到臺灣，還是會積極地參與這些會議並且發表論文。

(四)研習成果

根據心臟移植與人工心臟兩方面，作以下的論述，其中涉及尚未發表的結果或內容，則考量研究倫理而不予提及:

1.心臟移植的基因療法，

基因療法針對某些遺傳性疾病例如 Inherited blindness (RPE65 gene)、Cerebral adrenoleukodystrophy(*ABCD1* gene)等等已經完成臨床試驗，即將開始臨床的使用。在心臟移植方面則仍維持在動物實驗的階段，儘管有許多動物研究顯示，基因療法可以改善心臟移植存活時間，或是減少移植後冠狀動脈病變，但並未能有相關的臨床試驗做進一步的人體實證。因素當然眾多，但最主要的因素之一便是如何運送基因至生物體內，並且兼顧安全性，不致將基因導入心臟以外的其他器官。我們運用體外溫體循環系統 organ care system 作為基因植入的平臺，利用實驗培育的腺病毒載體運送基因至心臟植體，成功的讓基因表現。這樣的模式可以提供未來的任何一種基因或是 Crispr-Cas9 系統，改變心臟植體的特性，減少移植後的併發症。

2.人工心臟的植入方法

左心室輔助器是目前治療末期心臟衰竭最有效的儀器。一年存活率可達 70-80%。另外，還有一種儀器稱為全人工心臟則仍在改良當中，其主要的問題在於血栓生成率很高，接受全人工心臟植入的患者容易併發中風等血栓導致併發

症。所以全人工心臟尚未廣泛的使用。目前常用的左心室輔助器有 HeartMate 與 HeartWare 兩種機型。我們嘗試將兩個心室輔助器分別裝置在左及右心室，並且保留左、右心房。如此而成為雙心室輔助器，也相當於一種人工心臟的型式。

3.其他

實驗方面，另外有一個小型的計畫，研究一項新的化合物對於心臟再灌流傷害的潛在作用。以大白鼠為模型，將心臟左前降支暫時封閉，經過一段時間再放開，這段期間或手術前給予新的試驗藥物，審視結果。初步驗證起來似乎能改善存活率。未來應該會進入臨床試驗檢視此化合物對人體的功效。

(五)計畫成果自評

在杜克大學醫院可以見到最新的人工心臟以及心臟移植相關設備，每位患者在加護病房設有二十四小時心輸出量監控儀器，心臟功能的變化一目了然，除護理師外，每四位患者會有一位護佐、一位復健師、一位專科護理師以及醫師助理，協助患者提早下床活動。如何落實提早下床的觀念到臺灣會是一種挑戰，畢竟人力的配置不同，但總是一個目標，能夠讓整個心臟手術術後護理品質提升，降低加護病房住院日數等。另外，研究方面可以嘗試臨床試驗，為改善葉克膜護理、藥物等方式作實證。

長期體內人工心臟方面在臺灣仍需自費，身為醫療人員這部分無法作改變。而臺灣短期心室輔助器以及葉克膜有健保給付，杜克大學醫院的葉克膜患者以及主動脈幫浦患者都會儘早下床活動，葉克膜以及主動脈幫浦的植入部位改為腰部以上為主，這是未來能夠執行的部分。研究方面，預計尋找業界或其他學院學者合作，研發居家護理復健相關的設備，協助患者儘早恢復身體機能，減輕家屬負擔。

移植方面則是持續追蹤心臟移植患者的冠狀動脈病變情形，建立病歷與實驗室檢測資料庫，檢視其可能之危險因素。在動物實驗模式方面也可以考慮動脈移植手術，觀察動脈病變機制，尋找治療方針。

綜觀杜克大學研習的這一年，研究之學術論文針對人工心臟有一篇、針對心臟移植的回顧性論文(review article)有一篇投稿中、對基因治療臨床運用的原著論文有一篇投稿中、另外有一篇受邀於國際知名期刊 Journal of Thoracic Diseases 編輯而完成的一篇編輯評論。其他則是原先在成大醫院就完成的研究而在進修期間持續投稿而刊登的論文有第一作者一篇、通訊作者一篇、第二作者一篇、第三作者一篇。期望能以這些研究所獲得的一些觀念為自己的臨床經驗帶來一些正向的改變。

1. Muath Bishawi, Jun-Neng Roan, Jordan Richards, Laura Blue, Mani A. Daneshmand,

- Jacob N. Schroder, Dawn E. Bowles, Carmelo A. Milano. Use of two intracorporeal ventricular assist devices as a total artificial heart. *JoVE* 2017, in press.
2. Chwan-Yau Luo, **Jun-Neng Roan**(correspondence). Re-visiting D-dimer and fibrin degradation products in diagnosis of acute aortic dissection. *Journal of Thoracic Disease* 2017;9(7):1744-1747 (Editorial review)
 3. **Jun-Neng Roan**, Chih-Hsin Hsu, Shih-Yuan Fang, Hung-Wen Tsai, Chwan-Yau Luo, Chien-Chi Huang, Chen-Fuh Lam. Exendin-4 Improves Cardiopulmonary Function and Survival in Flow-Induced Pulmonary Hypertension. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2017, (SCI) in press.
 4. Ting-Wei Lin, Meng-Da Tsai, Yu-Ning Hu, Di-Yung Chen, Wei-Hung Lin, Wei-Ming Wang, Chwan-Yau Luo*, **Jun-Neng Roan***. Postoperation extracorporeal membrane oxygenation support for acute type A aortic dissection: an Important risk of in-hospital mortality. *Annals of Thoracic Surgery* 2017; epub ahead of print (SCI)
*Equal contribution.
 5. Chih-Hsin Hsu, **Jun-Neng Roan**, Jieh-Neng Wang, Chien-Chi Huang, Chao-Jung Shih, Jyh-Hong Chen, Jing Ming Wu, Chen-Fuh Lam. Hemodynamic, biological, and right ventricular functional changes following intra-atrial shunt repair in patients with flow-induced pulmonary hypertension. *Congenital Heart Disease* 2017;12(4):533-539.
 6. Yu-Ning Hu, Nan-Yao Lee, **Jun-Neng Roan**, Chi-Hsin Hsu, Chwan-Yao Luo. High-dose calcineurin inhibitor-free everolimus as a maintenance regimen for heart transplantation may be a risk factor for pneumocystis pneumonia. *Transplant Infectious Disease* 2017; Apr 20. doi: 10.1111/tid.12709. [Epub ahead of print]

(六)研習心得

作研究最重要的還是經費的來源，在美國所作的研究所費不貲，光是體外循環機(Organ care system circulation)系統，目前還沒引進臺灣，使用一次就需花費將近四萬美金。人工心臟的研究費用更是驚人，光是目標用來替代心室功能的Heartmate III 一組就需美金二十多萬元，更何況是用兩組來各自取代左心室及右心室。考量自己在臺灣所能申請到的研究經費(科技部、成大醫院、成大與其他醫院合作計畫等等)，實在無法帶回臺灣繼續進行。但從中所習得的觀念與想法，倒是能夠應用在未來自己的研究當中，例如:為心臟移植患者監測血中特定蛋白質，檢視其與心臟功能的相關性等等。

現在的研究強調團隊合作，回臺後，除了繼續保持與醫工所老師、其他科部醫師的合作，應該與更多成大醫學院的老師們聊天、認識其專長。相信能藉由合作的關係，一起研究與成長，解決臨床所遇到的困擾與問題，提升患者治療的品質。而原先與杜克大學的團隊情誼更應繼續保持，也許能夠針對某主題一起合作，讓研究合作國際化，對自己所屬的成大研究團隊而言也會有不同層次的提昇。

(七)建議事項

臺灣人口老化問題日益明顯。此外，每年十大死因當中，心臟病始終居前幾名，若包含血管病變則有三大死因排名前十(高血壓與腦血管病變)。心臟衰竭是重大議題，針對這方面的預防醫學、醫療與相關研究也相形重要。政府在這方面應予重視並給予支持。以下分為幾點建議：

- 1.透過心臟學會與外科學會的力量，宣傳預防心臟及血管病變的重要性，傳達相關的知識讓民眾自我照顧，降低心臟血管疾病的發生率。
- 2.政府應考慮提升人工心臟的健保給付，讓嚴重心臟衰竭的患者有更多的選擇，尤其是年齡超過六十五歲，無法接受心臟移植的老年患者。人工心臟植入能改善患者的生活品質。
- 3.科技部應支持心臟衰竭相關研究，對於肺高壓引起右心衰竭，心血管疾病或其他原因引起之左心室衰竭等臨床或基礎研究給予考量增加研究經費。
- 4.居家照護設立心臟衰竭專業人員，將照護地點與時間予以延伸至老年人家裡，減輕年輕世代的負擔。

(六)參考資料

References

1. Healthcare Access and Quality Index based on mortality from causes amenable to personal health care in 195 countries and territories, 1990-2015: a novel analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2017.
2. Brittain EL, Pugh ME, Wheeler LA, et al.: Prostanoids but not oral therapies improve right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. JACC Heart failure 2013;1:300-7.



圖一、與 Duke 兩位指導教授的合照，Dr. Milano(左)與 Dr. Bowles (中)。