

出國報告（出國類別：進修）

美國范德堡大學醫學院暨醫學中心(Vanderbilt University Medical Center)過敏、胸腔暨重症醫學部(Division of Allergy、Pulmonary and Critical Care Medicine)進修報告

服務機關：臺北榮民總醫院 胸腔部呼吸治療科

姓名職稱：主治醫師 余文光

派赴國家：美國/田納西州

出國期間：106 年 4 月 01 日至 108 年 03 月 31 日

報告日期：106 年 05 月 02 日

目錄

1. 摘要.....	.p3
2. 目的.....	.p4
3. 過程.....	.p4
4. 心得.....	.p5
5. 建議.....	.p6
6. 附錄.....	.p7

摘要（含關鍵字）

范德堡大學為全美排名前十五之大學，醫學中心之醫療評比也位居全美前二十名。每年申請美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)的研究補助金額，亦是全美國排名前十之機構，整個大學與醫學中心研究風氣盛行。其中過敏、胸腔暨重症醫學部之 Lorraine Ware 教授在重症醫學方面研究傑出，曾榮獲 2015 年美國胸腔醫學會科學研究成就獎(Recognition Award of Scientific Accomplishment)。故決定於 2017 年出國進修，跟隨 Lorraine Ware 教授從事有關急性呼吸窘迫、急性肺損傷、與重症醫學研究。

研究方面，主要為研究敗血症(Sepsis)與急性呼吸窘迫症(Acute Respiratory Distress Syndrome)相關生物活性指標(Biomarkers)，並分析病患臨床資料與預後之相關性。目前已發表一篇論文並且刊登於國外醫學雜誌(Critical Care 2019:23;18)，第二篇論文亦在撰寫中。醫療方面，參加醫學院、胸腔暨重症醫學部演講，參與病歷討論會議，跟隨主治醫師查房，觀摩特殊醫療技術。

關鍵字：敗血症 (Sepsis)，急性呼吸窘迫症 (Acute Respiratory Distress Syndrome)，急性肺損傷 (Acute Lung Injury)，重症醫學 (Critical Care Medicine)

一、 目的

現今臨床醫學進步一日千里，不論是藥物發展、侵入性治療、外科手術、癌症與器官移植等醫學技術均日新月異。然而在許多不同的醫療情況下，重症醫學總是替一線崗位的醫師扮演者強而有力的後盾。重症患者病往往病情危急瞬息萬變，一般病房之醫療設備及人員配置，無法應付此等患者隨時可能發生之病情劇變。除此之外，重症醫學為各種專門學識和技術之配合，以促進各種重症患者之治療效果與提供重症病患全方位的照護。

胸腔重症是現代重症醫學中重要的一門學問，其中，急性呼吸窘迫症候群/急性肺損傷（Acute Respiratory Distress Syndrome/Acute Lung Injury, ARDS/ALI）不論是在基礎研究、轉譯醫學研究或是臨床試驗，在過去二十年間，已有長足的進步。另一項重症醫學領域之大學問:敗血症，亦隨著重症醫學的進步，病患的死亡率有逐漸降低的趨勢。所以重症醫學在現今分科精細的醫療時代，乃是集合各專科之特長，並且加以融合互補，用以治療情況危急而需要分秒必爭的重症患者。

范德堡大學(Vanderbilt University)位於美國田納西州(Tennessee)首府納什維爾(Nashville)，為全美排名前十五之大學，醫學中心(Vanderbilt University Medical Center)之醫療評比也位居全美前二十名。醫療、教學、與研究風氣十分興盛，有許多醫療專家在不同的胸腔暨重症與過敏免疫醫學研究領域中佔有一席之地。其中之一的 Lorraine Ware 教授在急性呼吸窘迫症候群/急性肺損傷與敗血症研究領域中，表現傑出，曾獲得 2015 年美國胸腔醫學年會表揚為年度優秀醫師科學研究成就獎(American Thoracic Society of Recognition Reward for Scientific Accomplishment)。此次出國進修目的，主要為學習國外胸腔暨重症醫學研究，故選擇跟隨 Lorraine Ware 教授，進行急性呼吸窘迫症候群/急性肺損傷與敗血症研究。並且於進修期間參與醫學院、胸腔暨重症與過敏免疫醫學部門教學活動、演講與病歷討論會議，跟隨主治醫師，觀摩加護病房查房，胸腔與重症醫學特殊醫療技術。

二、 過程

此次出國進修共計二年，相關研究分成三個面向敘述:

基礎與臨床研究:利用人體血清與肺臟組織標本，研究與尋找急性肺損傷與敗血症相關之生物標記物。

Lorraine Ware 教授的實驗室一共有成員十八名，包括臨床醫師、技術人員、研究護士、博士後研究生與研究所學生，每一個成員均分配至少一個獨立研究計畫。在出國進修之前，便開始與 Lorraine Ware 教授討論進修計畫。第一年進著重於研究生物標記、學習實驗技術與設計實驗方法。Lorraine Ware 教授於 2005 年開始收急重症病患之血清、尿液與肺泡灌洗液(Bronchoalveolar Lavage Fluid, BAL)等檢體，至今已累積超過 3000 名患者之檢體與臨床資料(Validating Acute Lung Injury markers for Diagnosis, VALID)。職之第一年進修研究計畫，著重於尋找能夠預測預後(器官衰竭與死亡)之相關生物標記物。目前已將此研究，發表第一篇論文(Critical Care. 2019;23:18)，並開始著手撰寫第二篇有關生物標記物之論文。

基礎研究:呼吸窘迫/急性肺損傷(ARDS/ALI)及敗血症(Sepsis)機制

Lorraine Ware 教授實驗室之基礎研究著重於游離血紅素(Cell Free Hemoglobin, CFH)對於肺臟急性

傷害之影響與敗血症之相關。美國器官捐贈觀念開放，故許多病患生病或意外死亡後，會將身體與器官捐贈給醫院，以提供相關研究。Lorraine Ware 教授利用器官移植捐贈者無法符合移植規定之肺臟，進行相關研究，模擬肺臟受損與給予藥物治療前後，肺臟之重量、肺動脈壓、肺泡灌洗液等相關參數之變化。職之第二年研究方向主要是分離人類或是小鼠肺臟中第二型肺泡細胞(type 2 pneumocyte, type II pulmonary alveolar cell)，並且培養於插入式細胞培養皿(Transwell Insert)，待形成空氣-液界面(Air-Liquid Interface, ALI)後，給予藥物或是抑制物(Inhibitor)刺激，以觀察生長狀況，測量分泌之特殊蛋白質與核糖核酸，或是利用螢光免疫染色(Immunofluorescence Stain)，從事急性肺損傷與敗血症之研究。另一項研究則是利用特殊儀器(Electric Cell-Substrate Impedance Sensing, ECIS)測量細胞間電阻，觀察肺泡細胞(Murine Lung Epithelial-12, MLE12)或是人類肺臟血管內皮細胞(Human Lung Endothelial Cells, HULEC)經培養後，細胞之間連結性之改變，之後給予藥物或是抑制物刺激，觀察電阻之改變，並收取細胞上清液(Supernatant)與細胞溶解後蛋白質(Cell Lysate)，測量細胞分泌之蛋白質、激素之變化。目前發現肺泡細胞與肺臟血管內皮細胞給予游離血紅素或是血基質(Heme)後，細胞會走向計畫性死亡(Programmed Cell Death)，細胞與細胞間連結性亦降低。若給予細胞凋亡抑制物(Apoptosis Inhibitor)治療，則此計畫性死亡現象明顯減少。回國之後，預計繼續研究此機制與現象，並且著手進行動物試驗。

醫療學習方面:參加醫學院、胸腔暨重症醫學部演講與病歷討論會議，跟隨主治醫師查房，觀摩臨床重症醫學與特殊醫療技術。Lorraine Ware 教授於每週四下午與實驗室同仁進行會議，先由一位實驗室同仁進行論文閱讀與討論，之後每位同仁報告實驗進度與結果，若有實驗困難或是結果不理想，大家會給予建議或是幫忙。另外每周一上午與 Lorraine Ware 教授進行一對一討論實驗計畫。過敏、胸腔暨重症醫學部於每周一、五中午舉行部內 Grand Round，邀請外賓或是各實驗室主持人演講。醫學院於每週四上午與下午舉辦全院性之演講，邀請美國國內或是世界各地頂尖之研究學者來學校進行交流與演講。並且跟隨 Lorraine Ware 教授於加護病房查房，觀摩美國醫學中心之臨床重症醫學。

參加學術會議:職利用於美國進修期間，參加 2018 年美國胸腔醫學會於聖地牙哥舉辦之胸腔醫學年會(American Thoracic Society 2018 International Conference, May 18-23, 2018-San Diego, CA)，並且將研究成果製成海報與口頭發表(Poster and Oral Presentation)。

三、心得

隨著精準醫學(Precision Medicine)與轉譯醫學(Translational Medicine)的蓬勃發展，基礎研究與臨床醫學的結合已成為目前醫學研究的主流，從基因定序、蛋白質研究與臨床大數據分析，已成為每個實驗室主要研究項目。然而這些研究均需要花費許多人力、時間與金錢。范德堡大學為全美排名前十五之大學，醫學中心之醫療評比也位居全美前二十名。每年申請美國國家衛生研究院的研究補助，是全美國排名前十之機構。除此之外，每年畢業校友與范德堡家族之私人捐贈金額亦是學校資源不虞匱乏的原因。也因為如此，學校能夠持續延攬與結合不同領域的專業人才，讓學校研究與醫學中心更具競爭力，排名能夠不斷往邁進。醫學中心內醫師臨床工作量不大，過敏、胸腔暨重症醫學部醫療工作採輪替制度，每位主治醫師一年只需約十周時間至重症加護病房輪值照顧重症病患，門診亦採預約制度，其餘時間則專注在研究工作上。部內氣氛融洽，各個實驗室亦互相幫忙與合作，以弭補不足之處。在胸腔專科醫師三年之訓練計畫過程中，便有一年是完完全全待在實驗室，跟隨教授做研究，也因此

奠定了醫師做研究的能力。除了研究資源豐沛之外，相互合作之觀念亦是美國醫療研究方面能夠居於領導世界，與整個歐洲抗衡的原因。Lorraine Ware 教授有許多跨院與跨國的研究計畫，除了分享彼此研究經驗之外，在臨床收案時也可以經由多家醫學中心相互合作，在短時間內大幅增加收案樣本數，提高統計結果的信度與效度。而且利用不同實驗室的專長，相互合作，截長補短與腦力激盪之下，產生出質與量均能具備的研究成果，這也是為何美國頂尖大學與醫學中心的研究環境創能夠創造出領先國內 5 到 10 年的研究。反觀國內醫師工作環境，除了在現有健保制度的不平等待遇之下，需要衝高門診量與住院占床人數，臨床工作繁重之外，還需應付醫院評鑑、面對研究與進修學位的壓力，因此如何兼顧研究與臨床病人照顧，一直是本國醫學中心醫師面臨的極大挑戰。

在跟隨 Lorraine Ware 教授於重症加護病房查房的過程中，驚訝整個醫療團隊陣容龐大，包含了總醫師、兩位住院醫師、一位實習醫師、一位藥師、一位營養師、一位社工、一位專科護理師、一位呼吸治療師與一位專責照護病患的護士。而且跟國內加護病房最大不同之處，乃是加護病房每一個床位都是一個獨立套房，病房內除了病患使用床之外，還有一張沙發床，允許家屬在病房內 24 小時陪伴，這與國內加護病房常把家屬隔離在外相比，是非常人性化的安排，減少鎮靜藥物的使用，真正的以病人為中心來做考量。也因為如此，在加護病房病患的譫妄(delirium)研究與治療指引，范德堡大學醫學中心一直居於領先與領導的地位。

此次於美國進修，除了感謝 Lorraine Ware 教授的指導研究之外，還要感謝另一位來自台灣，目前是范德堡大學醫學中心生物統計學部門(Department of Biostatistics)與量化科學中心(Center of Quantitative Science)主任石瑜(Shyr Yu Professor)教授的照顧。職剛到納什維爾時，生活起居上的問題完全是靠石教授與師母的幫助，一家人才能在人生地不熟的美國安定下來，開始進修的生活。之後陸陸續續參加石教授的演講，介紹范德堡大學醫學中心數據科學(Data Science)、生物統計(Biostatistics)、與生物資訊(Bioinformatics)，了解到台灣的醫學中心與美國這方面研究的落差是如此大。除此之外，石教授對於精準醫學(Precision Medicine)的研究，每年更是獲得美國國家衛生研究院數百萬美元的研究補助。這些大數據的發展，都是能夠在醫療上有非常大的助益。石教授非常歡迎來自台灣的研究生，台大、中榮與成大醫院均有醫師訪問學者，跟隨石教授學習與研究。希望未來有機會，石教授時間允許的情況下，能夠邀請老師到臺北榮總演講，讓大家能夠了解目前國外精準醫學之水準與進步之程度。

四、建議

此次出國進修時間原預計一年，但是來到美國進修後，扣除剛開始的適應時間，臨床觀摩學習，學習實驗技術與實驗方法設計之後，所剩時間已所剩不多，故決定延長進修時間，共計二年。之後參與實驗、資料整理與發表論文、增加實驗需要與修正論文內容、到接受與刊登，剛好需要兩年時間。而且許多國外頂尖之實驗室只願意接受兩年的訪問學者，希望院方能夠鼓勵醫師出國進修兩年。對於出國進修補助方案，由於國外生活與物價水準，往往是台灣目前兩倍以上，而出國進修之醫師，多是已成家立業，需負擔家庭經濟來源之重要支柱，在出國進修期間，院方補助之獎學金，多是僅能支持進修醫師於國外基本生活開銷，對於其他家庭成員生活支出，則完全需要依靠進修醫師本身多年之積蓄，這些原因均會增加出國進修難度與降低意願，建議院方可以考慮增加進修時間與補助，以增加出國進修之動機，期望能夠獲得實質的成果。

附錄

Lorraine Ware Professor 實驗室成員合照



台中榮民總醫院加護病房團隊參訪范德堡大學醫學中心，並且與石瑜教授合照



參加 2018 年美國胸腔醫學會於聖地牙哥舉辦之胸腔醫學年會(American Thoracic Society 2018 International Conference, May 18-23, 2018-San Diego, CA) , 海報與口頭發表(Poster and Oral Presentation)。

Shedding of Vascular Endothelial Cadherin (sVE-cadherin) Is Associated with Hepatic and Renal Failure, but Not Circulatory Failure, in Patients with Severe Sepsis

Wen Kung Yu^{1,2}, Nancy Wickertsham¹, J. Brennan McNeil¹, Laura S. Murphy¹, Nathan D. Ford¹, Chris M. Starnes¹, John A. Rosengren¹, Laurence B. Ware¹

¹Division of Critical Care Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; ²Department of Critical Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.

INTRODUCTION
Widespread endothelial activation and dysfunction play an important role in sepsis pathogenesis, leading to vascular hyperpermeability, hypotension and organ dysfunction. Vascular endothelial cadherin (VE-cadherin), an endothelial specific membrane protein, is a major component of endothelial adherens junctions that is crucial and robust over the circulation during inflammatory processes. Shedding of VE-cadherin (sVE-cadherin) indicates an activated, unstable, dysfunctional endothelium, causing microvascular and organ dysfunction, but has not been well studied in sepsis.

HYPOTHESIS
Shedding of sVE-cadherin is a marker of endothelial injury. We hypothesized the higher plasma sVE-cadherin levels would associate with organ dysfunction and mortality in severe sepsis.

METHODS
This was a prospective observational study of 242 critically ill medical ICU patients with sepsis and APACHE II > 7 enrolled in the VANDED cohort study with previously measured biomarkers of endothelial glycocalyx injury, syndecan-1 (Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 182). Plasma sVE-cadherin was measured on day 1 (median after ICU admission 12(10-14)). The primary analysis focused on the association between quartile of sVE-cadherin and development of organ dysfunction (hepatic failure, renal, and circulatory failure). Risk factors for AKI/ARF were defined as previously in non-sepsis patients. AKI/ARF was defined using the Berlin definition at a least two consecutive days within the first 4(3-7) days.

RESULTS

Table 1. Clinical characteristics of 242 severely critically ill medical ICU patients

	All patients (N=242)	Survival (N=146)	Dead (N=96)	p value
Age (years)	59(24)	59(17)	57(21)	0.544
Male	124(51.2)	85(58.9)	41(44.4)	0.288
APACHE II	33(6)	33(6)	34(6)	0.025
Ever Sepsis	145(60.3)	84(57.9)	61(64.6)	0.083
Alcohol abuse	56(23.1)	35(24.0)	21(22.0)	0.782
Chronic kidney disease	51(21.1)	34(23.3)	17(17.9)	0.143
Non-sepsis use	118(47.4)	85(58.3)	33(34.4)	0.176
AKI development	116(47.5)	68(46.2)	47(49.0)	0.882
AKI-free days	14(11)	21(17)	2(2)	<0.001
ARF development	10(4.1)	6(4.1)	4(4.2)	0.908
ARF-free days	17(14)	19(14)	14(14)	<0.001
ICU-free days	17(14)	19(14)	14(14)	<0.001
30-day mortality	107(44.2)	64(43.8)	43(44.8)	0.773

Figure 1. Plasma sVE-cadherin levels were significantly higher in patients with more organ failures (Branche criteria). $p < 0.001$

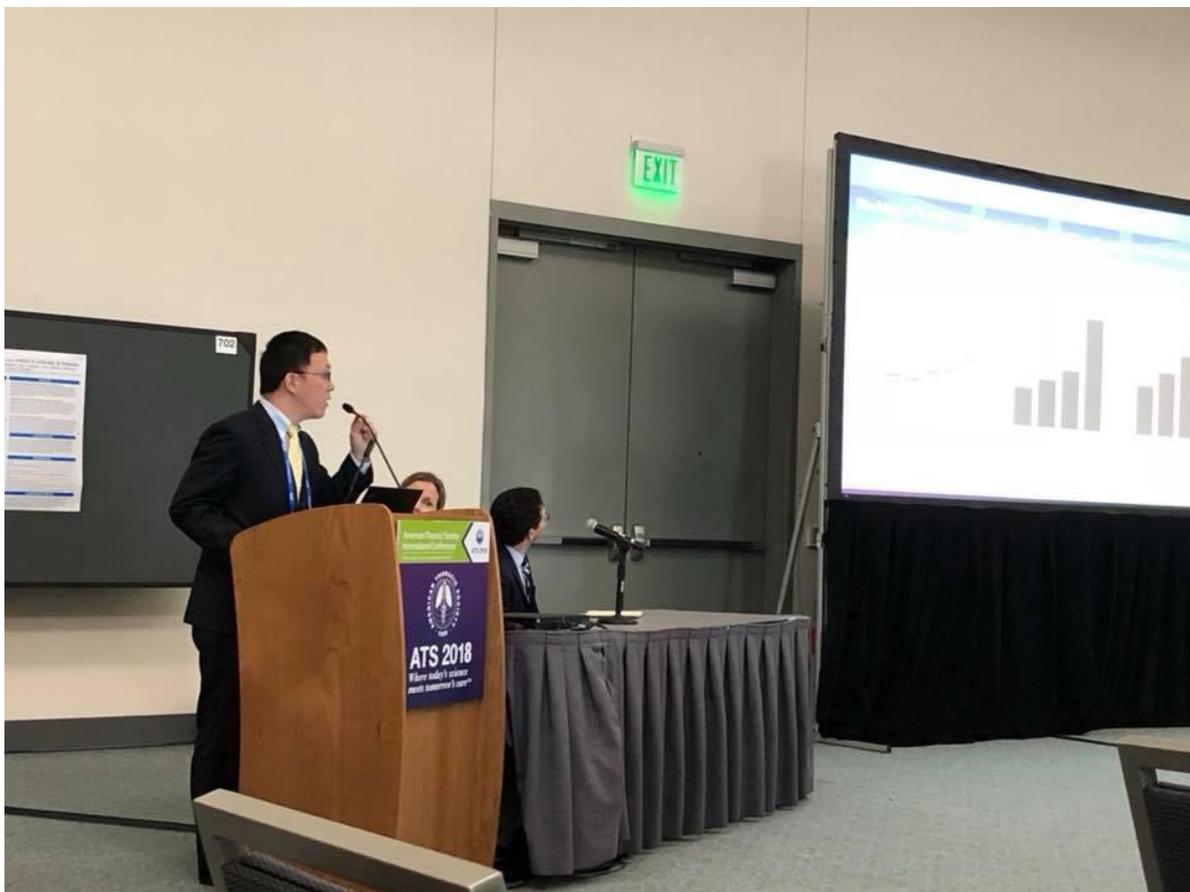
Figure 2. Plasma sVE-cadherin levels by quartile were significantly associated with renal and hepatic failure. $p < 0.001$ for renal, $p = 0.444$ for hepatic.

Figure 3. Plasma sVE-cadherin levels by quartile were significantly higher in severe sepsis patients requiring renal replacement therapy. $p = 0.003$

Figure 4. Plasma sVE-cadherin levels were significantly higher in patients with non-pulmonary sepsis compared to patients with pulmonary sepsis. $p = 0.001$

CONCLUSION
The plasma sVE-cadherin level is elevated in severe sepsis patients with hepatic and renal failure and is associated with the severity of sepsis. Severe sepsis patients requiring renal replacement therapy have higher plasma sVE-cadherin levels. Non-pulmonary sepsis patients have higher sVE-cadherin levels compared to pulmonary sepsis. Further studies of sVE-cadherin as a biomarker of severity in critical sepsis are needed in larger and less heterogeneous patients groups to better elucidate the role of sVE-cadherin shedding in sepsis-induced organ injury.

REFERENCE
1. Zhou X, Pinsky MR, Nguyen J. Soluble vascular endothelial-cadherin and microalbuminuria in human sepsis: endothelial dysfunction in human disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004; 287:F1011-1016.
2. Chomarov B, Bhandari N, Rosengren JA, Starnes CM, Ware LB, Ware CE, Wheeler G, Wheeler T, Wheeler T. Shedding of vascular endothelial-cadherin is associated with microvascular and organ dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 303:F1011-1016.



RESEARCH

Open Access



Vascular endothelial cadherin shedding is more severe in sepsis patients with severe acute kidney injury

Wen-Kuang Yu^{1,2,3}, J. Brennan McNeil³, Nancy E. Wickersham³, Ciara M. Shaver³, Julie A. Bastarache^{3,4,5} and Lorraine B. Ware^{3,5}