

出國報告(出國類別：博士班進修)

# 心臟衰竭發展過程中心肌細胞之鈣 離子調控及電生理變化

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：柯宏彥、主治醫師

派赴國家：英國

報告日期：103年9月22日

出國時間：99年6月28日至103年6月27日

## 摘要

隨著近幾十年來醫藥及公共衛生的進步，人類的平均餘命已大幅延長，故許多的社會都已經面臨高齡化的現象。在高齡人口中，心血管疾病及心臟衰竭是醫療照護系統面臨的極大挑戰，亦往往造成鉅額的醫療支出。據現今的研究顯示，心肌收縮力與細胞內鈣離子的調控息息相關，且在心臟衰竭時心肌細胞內鈣離子調控功能顯現衰退的現象。但對於從心臟肥大發展至心臟衰竭過程中鈣離子調控機轉的變化瞭解較為有限。我們的研究著重於瞭解此疾病發展過程中發生之變化。此研究採用一個漸進式心臟衰竭的動物模型，藉由窄縮天竺鼠之升主動脈導致其逐漸發展出心臟肥大並最終產生心臟衰竭，觀察期間心臟功能變化及心肌細胞電生理特性之改變。結果證實此動物模型是一個成功的漸進式心臟衰竭模型，可供作為病程發展之觀察。以分離之單一心肌細胞進行心臟電生理實驗亦觀察到細胞內鈣離子調控機轉之變化。此單一細胞之發現往後可望進一步研究並應用於臨床治療以阻斷病程發展至末期心臟衰竭。

關鍵詞：心臟衰竭、鈣離子、心臟電生理

目次

摘要 .....	2
本文 .....	4
目的 .....	4
過程 .....	6
心得與建議 .....	8
附錄 .....	10

共 10 頁

# 本文

## 一、目的

心臟衰竭之治療與預防一直是臨床醫師面對的重要課題，不只因為心臟疾病本身的複雜性，當心臟衰竭導致的循環不足時更會影響全身器官的功能，進而導致多重器官衰竭，故研究心臟疾病的致病機轉一直是生醫研究的熱門科目。

自從實習接觸臨床後，開始對於重症病患的照護產生興趣。加上祖母亦因心臟衰竭導致多重器官衰竭而過世，更讓我立志成為一個能幫助心臟衰竭病患的醫師。及後有幸進入心臟外科接受各位老師的指導，學習處理並照顧有心臟疾病之患者。但是越資深越瞭解到醫師的能力還是有限，雖然近幾十年來醫學已有長足進步，但救治末期心臟衰竭病患仍唯有心臟移植一途。南非醫師 Dr Barnard 在 1967 年進行第一例成功的成人心臟移植後，隨著 1990 年代抗排斥藥物的發展，移植病患之存活率已大大的提升。但目前心臟移植所面臨的最大難題仍是捐贈心臟的短缺，導致等候名單大排長龍，有些病患仍然因為苦等不到可供移植的心臟而反覆入院甚至死亡。面對並照顧這些病患使我興起了研究心臟衰竭進展及惡化機轉之想法。

根據現有研究顯示，鈣離子扮演了將心臟電氣活動轉換成心肌收縮訊號的角色。當心臟衰竭發生時心肌細胞內鈣離子調控之機轉產生變化造成細胞內鈣離子流失導致心肌收縮力下降並增加心律不整發生之機率。但是對於從心肌肥大發展至去代償性心臟衰竭的過程，鈣離子調控機轉的變化尚未有詳細之研究，故積極

朝此方向收集相關文獻及資料，以期能夠研究心臟衰竭發展過程之電生理變化（主要朝向鈣離子調控機轉之改變）。若能瞭解此一過程將有助於預防心臟疾病患者進一步發展至心臟衰竭，或至少維持等候心臟移植患者狀況之穩定，等待適合移植之心臟。

## 二、過程

在大三接受任益民主任指導 PBL 小組討論時，他常常與我們分享全家在英國進修的點滴，當時已在心中埋下若有機會也想追隨師長的腳步出國進修的種子。及至進入心臟外科，在老師蔡副院長的鼓勵支持下，出國進修的道路逐漸成形。自民國 99 年 8 月正式卸下總醫師職務奉派至基隆分院補服隊勤後，開始投注較多的精神時間蒐集相關文獻並鎖定研究方向。此時一方面準備心胸外科專科醫師及心臟專科醫師的筆試及口試，一方面亦利用時間加強英文以準備托福英文能力測驗。另一項挑戰則在於體能測驗的準備。所幸在繁忙的臨床工作之餘，利用時間專心致志一一克服各項挑戰，於該年年底前除取得心胸外科及心臟專科醫師外，亦取得達到入學標準之托福成績。也在農曆過年前的寒冬中順利通過體能測驗，取得出國進修的資格。在向曾在英國進修的蒙恩學長、范洪春學長請教後決定申請英國的學校，並經由網路申請及電話口試後終獲倫敦帝國學院國家心肺研究所錄取。申請學校前後亦獲司徒院長的悉心指導，方能堅定的踏上出國進修博士之路。

99 年 6 月底帶著全家大小舉家遷移至倫敦，不止個人需適應環境，太太及孩子們也都必須面對新環境的衝擊及挑戰。還好有太太堅定地安定家務並照顧小孩，以及當時在英國進修的蔡宗能、林煊懷學長的協助下，方能站穩在英國的腳步開始研究求學。由於我們欲採用漸進式心臟衰竭的動物模型，所以進行實驗的第一個挑戰就是建立動物模型。經過一番學習及嘗試，我們終於成功的為天竺鼠

進行麻醉及主動脈窄縮的手術並進行術後的照護。期間我們以心臟超音波監測心臟功能的變化，實驗組及對照組的天竺鼠心臟在術後 30、60、及 150 天被取出進行實驗。

心臟重量/體重比及心臟超音波資料顯示術後 60 天開始發展出心臟肥大但心臟收縮力仍維持正常（代償性心臟肥大）；至術後 150 天時產生去代償性心臟肥大，即心臟衰竭。術後 30 天後細胞動作電位即顯示延長的現象並一直維持至心臟衰竭。鈣離子調控機轉之指標如肌質網（sarcoplasmic reticulum）鈣儲存量及鈣瞬變(Ca transients)在術後 60 天都呈現增加的現象，但是鈉鉀離子幫浦（Na/K ATPase）功能卻呈現降低的現象。及至術後 150 天，所有的指標功能皆呈現降低的結果。故我們推測鈉鉀離子幫浦功能之改變是造成心臟收縮功能去代償（decompensate）的轉捩點，並就此引發後續一系列的惡性循環及心臟功能的惡化，終於導致心臟衰竭。接下來我們將進一步研究鈉鉀離子幫浦功能變化之機轉以期將來運用於臨床治療上，避免心臟疾病患者往下發展至心臟衰竭。

### 三、心得及建議

經由此次難得的出國進修經驗讓我深刻的體驗到成功並非偶然，都是一步一腳印，面對困難、克服挑戰，終於到達終點目標，取得實驗成果。其中任何一個步驟的失誤都可能導致實驗不順甚至失敗的結果。而博士生最主要的訓練也在於發現問題、面對問題、並解決問題。一貫的實驗流程思路邏輯就在不斷的嘗試失敗中養成了。這個歷程也讓我見識到先進國家科學研究基礎之深厚，其投注的研究經費令人驚訝，其科學家的執著、實事求是精神令人佩服！凡事不躁進、不造假，有幾分證據作幾分結論，並不為發表文章及其 impact factor 而作研究。當一個深思熟慮的假設經由完整而嚴謹的實驗證實後，發表可信、有建設性的結果只是水到渠成罷了。我想這種追求真理不鄉愿的研究精神是吾輩應該學習的。這四年的研究蒙指導教授 Dr. MacLeod 悉心指導，終於發現在心臟衰竭發展過程中的鈉離子調控機轉首先變化，導致往後一連串鈣離子的調控問題導致心臟衰竭。故返國後將持續朝此方向進一步深入研究，以期發展出針對此病變機轉之治療方式，預防心臟衰竭之發生及惡化。

這次的進修是經由許多師長們的指導及協助方能成行，著實令人感恩。但囿於服役年限規定，四年期滿必須準時返國不得延長修業期限，確實讓實驗及最後的論文寫作顯的匆促而緊迫。此次進修過程中適逢實驗室搬遷至新校區，校方給予所有受影響學生延長兩個月修業期限，而實際上等到所有實驗器材重新歸零校正、動物實驗重新建立可以再次進行實驗時已經超過半年後了，所以整個實驗進



度嚴重落後，導致最後論文差點無法在回國前完成，時間緊迫且精神壓力非常之大。若是有辦法視不同狀況核予延長進修期限將可有助於進修學員順利完成研究並從容取得學位。

舉家在國外生活的經驗應是學習研究之外的另一種收穫，但同時也是另一種負荷。國外大都市，如此次進修所居住的倫敦，生活基本花費動輒為台灣物價的3-6倍，所以目前補助之國外生活費是遠遠不足以維持全家在國外的生活所需（而且生活補助費往往未能按時發放）。我們很感恩接受國家的栽培能在一流的學府跟頂尖的老師、同儕一起研究、學習，若國外的生活補助費也能根據該城市的消費水準而因地制宜的增加，將可減輕國外生活之壓力，更能專心於研究學習上。提高生活補助除可吸引有志後進出國進修外（現在許多學弟看到學長們出國回來都傾家蕩產心中不免擔心而裹足不前），亦可維持國家顏面（公費留學生有時也被視為一國實力之指標），應積極考慮調升。

回想四年歷經的酸甜苦辣，除感謝國家師長的栽培及家人堅定的支持，更感返國後責任之重大。返國是進修的結束，更是個人生涯的另一個開始。期許自己今後能持續努力不懈，本著實事求是之研究精神，在臨床、教學、研究上都能貢獻所學，追隨師長們的腳步繼續為病患的福祉而努力！

## 附註論文

1. **Hung-Yen Ke**; Thomas P Collins; Christina Rowlands; Kenneth T MacLeod. A decrease in Na/K ATPase function occurs before changes to calcium handling in a guinea-pig model of progressive heart failure. *Circulation*. 2012;126:A16055
2. **Hung-Yen Ke**; Thomas P Collins; Anita Alvarez-Laviada; Christina Rowlands; Kenneth T MacLeod. Na/K ATPase Function Declines Before Changes to Calcium Handling in a Guinea-Pig Model of Progressive Heart Failure. *Biophysical J*. 2014 Jan;106(2) supp. 1:763a.
3. **Hung-Yen Ke**. The effects of progressive heart failure on the Na/K ATPase and intracellular calcium regulation. (2014)博士論文