

【台灣藥理學會會務】**【2021APFP】**

第14屆亞太國際藥理學家聯盟國際大會(2021APFP)將於今年11月26-29日在台北國際會議中心舉行，論文投稿截止期限至9月30日為止，歡迎各位會員踴躍投稿並共襄盛舉。會議中共有6位特別演講，分別是諾貝爾獎得主Tasuku Honjo、Plenary speakers 翁啟惠、洪明奇，及3位唐獎得主Tadamitsu Kishimoto、Charles Dinarello、Marc Feldmann，以及15場symposia。報名網址：

<http://submission.2020apfp.com/login>

【台灣藥理學會會員大會及學會研究獎項】

將在2021APFP會議期間110/11/29的上午舉辦會員大會，同時舉行《台灣藥理學會-杜聰明博士研究生論文獎》口頭報告決選及學會研究獎項頒獎，期盼會員踴躍出席。

109 年度「台灣藥理學會-李鎮源教授傑出研究獎」得獎人：

簡銘賢 教授（台北醫學大學/臨床醫學研究所）

108 年度「台灣藥理學會-杜聰明博士年輕學者獎」得獎人有兩名：

王湘翠 助理教授（國立陽明大學/藥理學科）

蔡秉興 博士（國立陽明大學/藥理學科）

109 年度「台灣藥理學會-杜聰明博士年輕學者獎」得獎人有兩名：

張婷婷 助理教授（國立陽明大學/藥理學科）

張安辰 助理教授（新光吳火獅紀念醫院/轉譯醫學中心）

108 及109 年度「台灣藥理學會-杜聰明博士研究生論文」入選者共5位，將於110/11/29口頭報告決選：

何秋億 國立中山大學生物醫學研究所 博士

曾泓叡 國立台灣大學醫學院藥理所 碩士

楊正毅 成功大學基礎醫學研究所 博士

陳若瑜 成大生物科技宇產業科學系 博士

蘇倬慧 陽明大學藥理所 博士

【110年度台灣藥理學會學術獎項申請】

擬於10月初寄發給會員申請110年度「台灣藥理學會 李鎮源教授傑出研究獎」、「台灣藥理學會 杜聰明博士年輕學者獎」以及「台灣藥理學會 杜聰明博士研究生論文獎」獎項通知信函，預定申請截止日期為110年12月31日止。

【台灣藥理學會會員會費】

這兩年因為疫情影響未開生物醫學聯合學術年會，因此仍有會員未繳會費，為免因為兩年會費未繳而被除籍，希望會員以匯款方式繳交年費，或於參加 2021 APFP會議時繳交。

【2022 JACBS會議】

第36屆生物醫學聯合學術年會將於明年3月26-27日於陽明交通大學陽明校區活動中心及守仁樓舉行，大會主題是Good Health and Well-Being。

【學術研究發展新知】

探討幹細胞治療肺炎相關疾病之潛力

作者：中興大學獸微所 博士班 李明維

審訂：中山醫學大學醫學系 關宇翔 教授

前言

肺炎 (Pneumonia) 為由諸多病原體引發的感染性疾病，如：細菌、病毒及真菌。肺炎的症狀可以從輕微的呼吸困難、咳嗽到嚴重呼吸性窘迫、肺部纖維化不等。肺炎感染的過程中，將刺激肺部產生發炎反應對抗外來病原體入侵，過度的發炎反應促使了大量免疫細胞浸潤及細胞激素風暴 [1, 2] 進而導致肺部積滿膿液 (化膿性物質)，過度的膿液堆積引發帶痰性咳嗽、發燒、發冷及嚴重性呼吸困難。治療肺炎的方式主要取決肺炎的病因、症狀嚴重程度、年齡及病患之整體健康狀況。大多數成年人能在一至三週內從肺炎中康復，但嚴重性的急性呼吸窘迫綜合症 (Adult respiratory distress syndrome, ARDS) 則會危及生命，ARDS 病徵主要病理變化為肺部內肺泡及微血管大面積受損導致通透化，引發肺部水腫促使肺部纖維化的產生，而肺部功能受損將導致多重性器官衰竭 [3]。多種生物體，包括細菌、病毒和真菌，均可引起肺炎，其中近年來被廣泛探討及積極研究的為 SARS CoV-2 病毒引發的肺炎與 ARDS，而臨床上 ARDS 目前尚未有有效的治療方式，故研發 SARS CoV-2 病毒引發的肺炎與 ARDS 新型治療方法是極具潛力的研究項目。

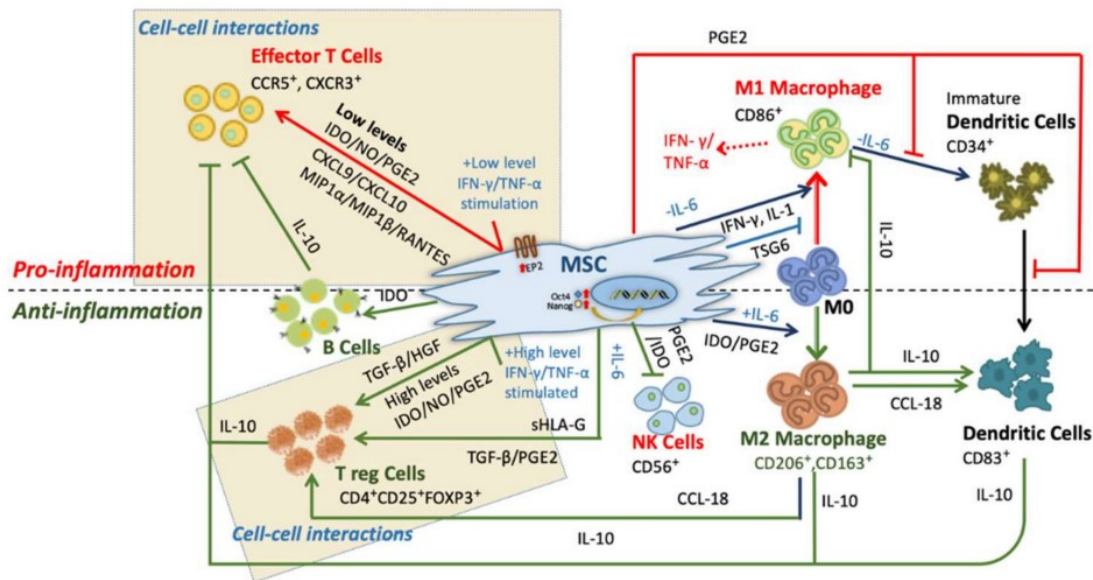
間質幹細胞於臨床上的治療潛力與限制

間質幹細胞 (Mesenchymal Stem Cells, MSCs) 為多功能細胞，可自骨髓、脂肪、牙齒、臍帶、臍帶血、羊膜、胎盤中分離出來並培養於體外。MSCs 因其巨大的免疫抑制潛力及其在免疫疾病中的治療作用而受到了全球關注。MSCs 除了能在發炎的環境下作用，產生抗發炎因子同時能將自身隱藏在免疫系統之外，還能分泌細胞因子及生長因子利於受損組織修復 [4, 5]，基於上述的低抗原性、組織再生性及無吻合度問題 (HLA match)，奠定了 MSCs 在許多疾病的臨床治療中具有高度的潛力，目前已應用到許多的疾病中，如免疫異常、退化性關節炎、腦部損傷、心臟等疾病，現今 MSCs 對於肺炎及 ARDS 治療效益已陸續被大家探討，但確切治療如何尚待開發。然而不論 MSCs 在免疫疾病中的治療效益如何，一些因素限制了其在臨床上的治療效果，例如細胞特徵的不一致、不同的給藥方式、劑量高低及和不同的輸血模式皆能影響間質幹細胞的治療效果。

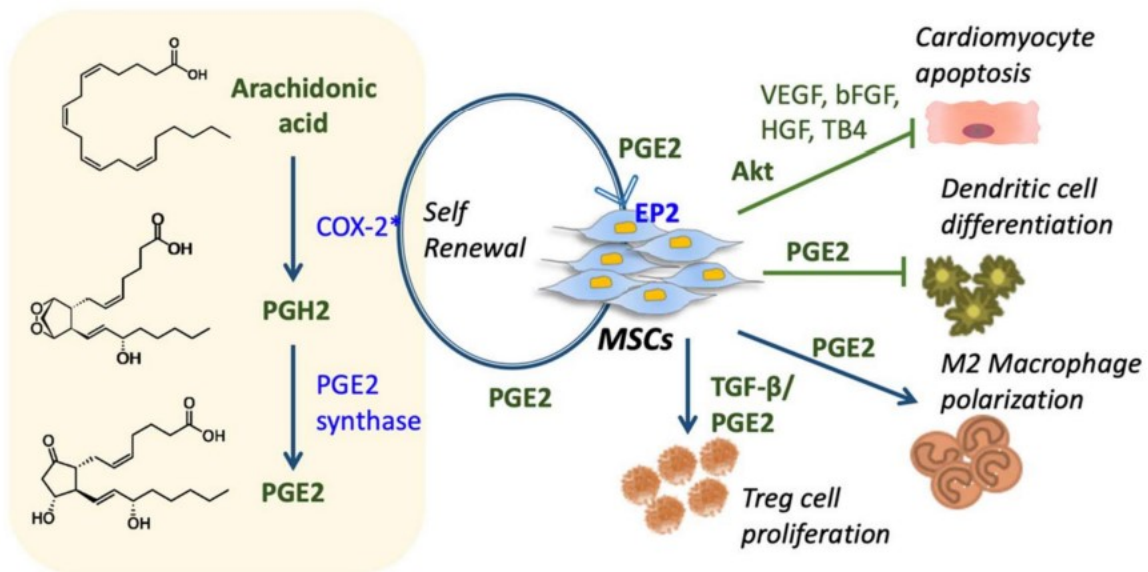
間質幹細胞的三大功能

MSCs 主要的三大功能為：免疫調節 (圖一) [6]、自分泌及旁分泌細胞因子及生長因子、逃避先天免疫。間質幹細胞的免疫調節功能分為促發炎及抗發炎，促發炎反應僅發生在低水平的促發炎因子環境中，低水平促發炎因子能促使 MSCs 產生 MIP-

1 α / β 、CXCL9、CXCL10 活化 T cell [7]；低水平的 IL-6 能促使間質幹細胞活化 M1 型巨噬細胞 [8]，基於上述可得知，MSCs 能於低水平的發炎因子中，活化免疫細胞以啟動免疫反應抵抗外敵。第二項功能為 MSCs 能自分泌與旁分泌生長因子、細胞因子及趨化因子，藉由這種方式來適應不一樣的環境，MSCs 能通過自分泌前列腺素 E2 (PGE2) 來調控免疫調節因子及趨化因子 [9]，例如：PGE2 的活化能上調 VEGF 表現促使血管細胞增殖與血管新生、抑制心肌細胞凋亡及樹突細胞的分化、促進 M2 巨噬細胞與調節 T 細胞的增生 (圖二) [6]，基於上述可得知，MSCs 得自分泌具有多效性。最後一項功能為 MSCs 能通過產生免疫調節分子 (如 IFN- γ 、COX 2、PGE2 和 IDO) 與微環境中的細胞相互作用以避開免疫系統 [7, 10]。綜合上述，我們能得知 MSCs 依靠自有德天獨厚的三大主要功能，能在諸多環境中如魚得水發揮其治療效益。



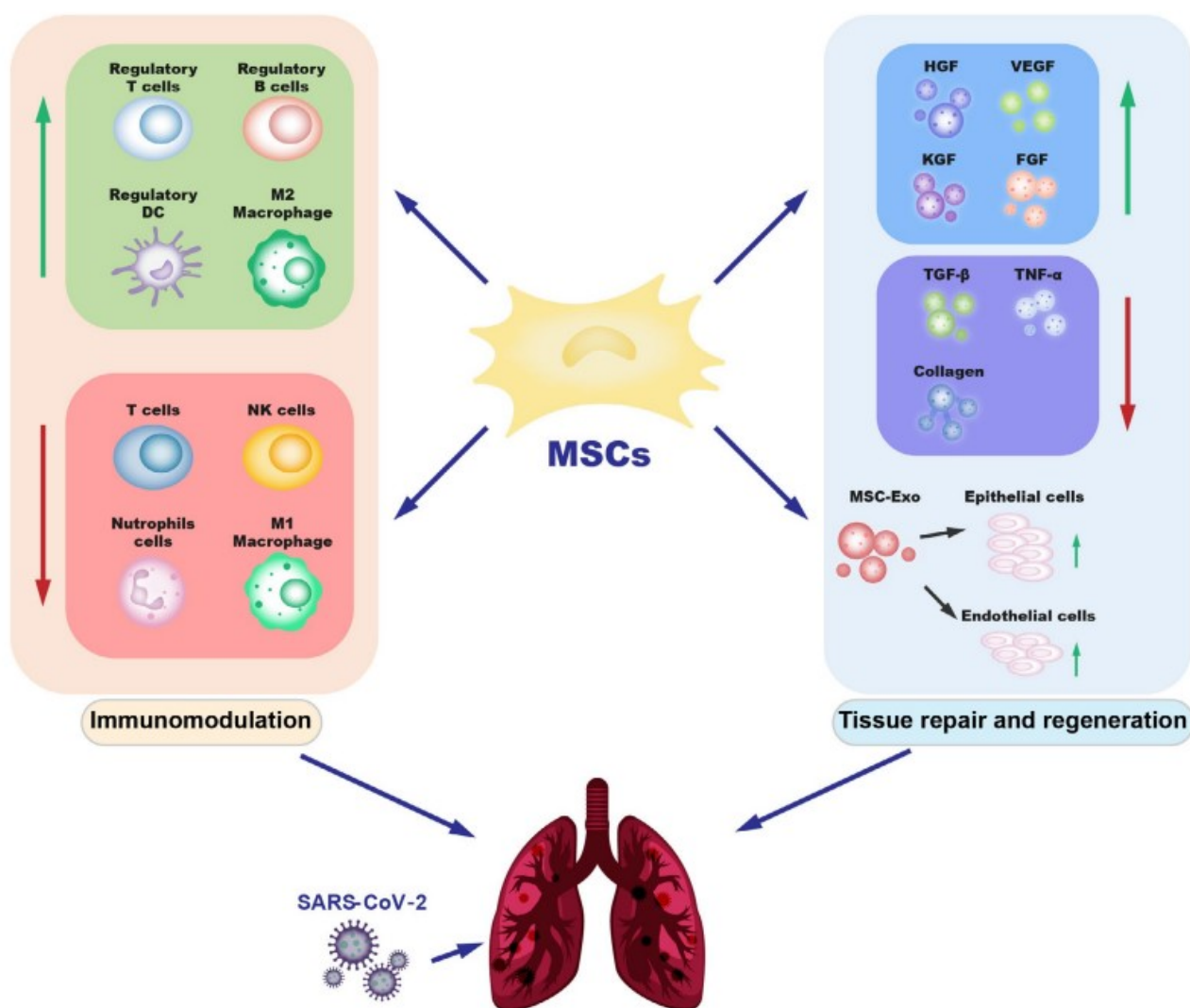
圖一、間質幹細胞參與免疫反應的核心作用 [6]



圖二、間質幹細胞的自分泌與旁分泌功能 [6]

間質幹細胞與新冠肺炎

新冠為感染 SARS CoV-2 病毒所引發的具高度傳染性的肺炎與 ARDS。SARS CoV-2 病毒主要針對肺部造成損害並間接傷害其他器官和系統，如心臟及免疫系統等。儘管現今對於新冠肺炎的發病機制已被完全闡明，但自 2019 年底疫情爆發席捲全球以來，時至今日尚未開發出穩定且有效的特異性療法，現今針對新冠肺炎的治療主要以支持性療法為主。根據臨床試驗研究顯示，在涉及新冠肺炎治療的臨床研究中，MSCs 治療可能是具有高度前景的有效治療方法(圖三)[11]。臨床的研究顯示給予新冠肺炎患者適當劑量 MSCs 後 14 天內，觀察到了血清內促發炎因子及趨化因子的顯著降低 [12]；另一個臨床研究顯示，每隔三天投予 MSCs，於四天後能觀察到患者體內免疫細胞活化程度回歸正常範疇 [13]；近期也有統計型研究指出幹細胞能降低體外試驗及臨床試驗中，由 SARS CoV-2 病毒所引發的細胞激素風暴 [14]。綜合上述能得知 MSCs 能緩解肺炎及 ARDS [15, 16]，但仍需大量的研究輔證及再現 MSCs 對肺炎及 ARDS 之功效。



圖三、間質幹細胞治療新冠肺炎的潛在機制 [11]

結語

自 SARS CoV-2 病毒席捲全球於各地爆發嚴重疫情以來，現有的醫療團隊及相關領域的學者們正積極的尋找有效治療新冠肺炎的特異性方法，雖然現今已有不少有效的疫苗能預防感染，但礙於 SARS CoV-2 病毒防不勝防的變種速度，局限了疫苗的功效，個人認為研發穩定且有效的療法是值得投入的，現今對於新冠肺炎的特異性療法必定是百家爭鳴的戰爭。基於現有的研究，相信 MSCs 對於治療新冠肺炎的潛力是值得眾多學者探討的，不只 MSCs，期望未來其他類型之幹細胞也能於治療新冠肺炎上建功。

參考文獻

1. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-2273. doi:10.1056/NEJMra2026131
2. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316-329. Published 2021 Jan 1. doi:10.7150/thno.49713
3. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):18. Published 2019 Mar 14. doi:10.1038/s41572-019-0069-0
4. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair--current views. *Stem Cells.* 2007;25(11):2896-2902. doi:10.1634/stemcells.2007-0637
5. Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ.* 2014;21(2):216-225. doi:10.1038/cdd.2013.158
6. Mishra VK, Shih HH, Parveen F, et al. Identifying the Therapeutic Significance of Mesenchymal Stem Cells. *Cells.* 2020;9(5):1145. Published 2020 May 6. doi:10.3390/cells9051145
7. Ren G, Zhang L, Zhao X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell.* 2008;2(2):141-150. doi:10.1016/j.stem.2007.11.014
8. Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. *Cell Stem Cell.* 2013;13(4):392-402. doi:10.1016/j.stem.2013.09.006
9. Lee BC, Kim HS, Shin TH, et al. PGE2 maintains self-renewal of human adult stem cells via EP2-mediated autocrine signaling and its production is regulated by cell-to-cell contact. *Sci Rep.* 2016;6:26298. Published 2016 May 27. doi:10.1038/srep26298
10. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2006;24(2):386-398. doi:10.1634/stemcells.2005-0008
11. Li Z, Niu S, Guo B, et al. Stem cell therapy for COVID-19, ARDS and pulmonary fibrosis. *Cell Prolif.* 2020;53(12):e12939. doi:10.1111/cpr.12939
12. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11(2):216-228. Published 2020 Mar 9. doi:10.14336/AD.2020.0228
13. Liang B, Chen J, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(31):e21429. doi:10.1097/MD.00000000000021429
14. Cuevas-Gonzalez MV, Garcia-Perez Á, Gonzalez-Aragon Pineda AE, et al. Stem Cells as a Model of Study of SARS-CoV-2 and COVID-19: A Systematic Review of the Literature. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9915927. Published 2021 Aug 25. doi:10.1155/2021/9915927
15. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(1):24-32. doi:10.1016/S2213-2600(14)70291-7
16. Chen J, Hu C, Chen L, et al. Clinical Study of Mesenchymal Stem Cell Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Epidemic Influenza A (H7N9) Infection: A Hint for COVID-19 Treatment. *Engineering (Beijing).* 2020;6(10):1153-1161. doi:10.1016/j.eng.2020.02.006

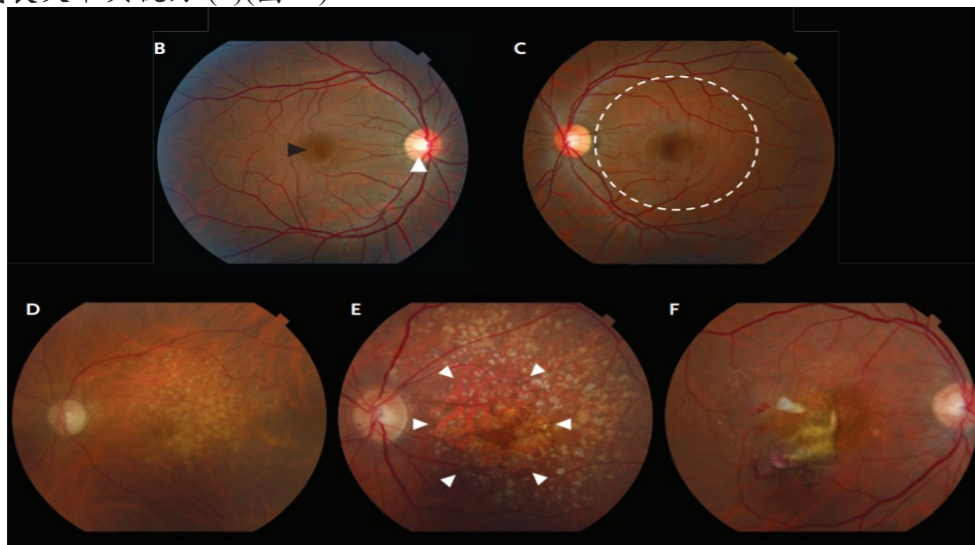
【藥物新知-1】

淺談年齡相關性黃斑病變的機轉與 anti-VEGF 目標導向藥物

中興大學獸醫所博士班 葉坤霖

審訂：中山醫學大學醫學系 關宇翔 教授

在開發中國家，年齡相關性黃斑病變 (Age-Related Macular Degeneration, AMD) 是 60 歲以上成年人失明的主要原因。據統計，目前 AMD 的全球發生率約為 8.7%，而在 2020 年，全球估計已經有超過 1.9 億人患有 AMD (1,2)。AMD 主要影響視網膜中的黃斑部，黃斑部位於在眼球正後方的視網膜中心，為視網膜感光細胞最密集，也是最重要的視覺中心。AMD 又分為乾性和濕性兩種類型，乾性 AMD 初期通常並無症狀，是最常見的 AMD 型態，大約佔所有 AMD 的 85% - 90%，而其特徵是視網膜下形成富含脂蛋白的沉積物，稱作玻璃疣 (drusen)，此外，玻璃疣會造成視網膜中的視網膜色素細胞層的色素發生改變以及布魯赫膜層 (Bruch's membrane) 增厚，進而引起區域性的萎縮導致嚴重的視力喪失。玻璃疣的面積越大，則會造成疾病進展的風險增加 (3)。濕性 AMD 較不常見，大約佔所有 AMD 患者的 10-15%，其特徵為在黃斑部下方會有異常血管生長，滲漏血液並產生積液，可能會因脈絡膜新生血管而產生黃斑部水腫、出血等現象，而液體的滲透引起在黃斑部內的光敏感視網膜細胞的永久性損害，並在患者的視野中心形成盲點，進而造成視覺變形或喪失中央視力 (4)(圖一)。



圖一、正常眼睛和年齡相關性黃斑變性患者的裂隙燈檢查的結果 (5)。

臨床治療方法

目前在臨床上治療 AMD 的方式分為雷射治療以及藥物治療。雷射治療又分為經瞳熱療雷射以及光動力療法，經瞳熱療雷射是利用波長為 810 nm 的遠紅外光，以光生熱的方式進行治療 (6)。光動力療法是透過光敏感藥物 visudyne 以及遠紅外光進行治療，Visudyne 的作用機轉是利用藥物對血漿中低密度膽固醇的高度親和能力，由於新生血管膜上富含低密度膽固醇受體，因此 visudyne 可以選擇性的聚集在新生血管內。接下來再使用 689 nm 的遠紅光照射，導致光化學反應發生，產生高破壞性的單氧自由基，引發新生血管組織的破壞，但仍然保留正常感光細胞、色素上皮細胞或脈絡膜組織 (7,8)。藥物治療又分為營養補充療法以及抗血管生成藥物療法。營養補充療法主要是透過補充眼睛所需的營養來延緩 AMD 病情的進展，如：攝取適當的維他命 C 或 E、氧

化鋅及氧化銅等等。此外，類胡蘿蔔素中的葉黃素和玉米黃素也能夠延緩 AMD 病情的進展，它們是屬於同質異構物。當這兩種色素經由吸收進入血液循環，會囤積在視網膜黃斑部，可預防自由基所引起的氧化傷害。濕性 AMD 患者之所以會產生新生血管，主要是由於色素上皮層會分泌血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)，VEGF 會使血管通透性增加利於白血球及抗體滲透血管壁，修復發炎傷口，以及促進脈絡膜新生血管生成，進而導致 AMD 的發生，因此抗血管生成療法只要是阻斷各種新生血管的增生途徑，來達到治療 AMD 的效果 (9)。

Vascular endothelial growth factor (VEGF) 目標導向藥物

多項隨機臨床試驗表明，玻璃體內注射抗 VEGF 藥物來治療新生血管性 AMD 患者的脈絡膜新生血管，可降低中度視力喪失的風險 (10)。目前已經有許多藥物被研究於治療眼睛血管新生的疾病，其中包含 pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab 與類固醇藥物 anecortave。Pegaptanib 為一種寡聚核苷酸與 polyethylene glycol 共價結合體，其作用機轉為可以與細胞外的血管內皮細胞生長因子結合，抑制 VEGF 與它的接受體結合，進而抑制新血管生成與延緩視力喪失 (11)。Ranibizumab 是一種對抗血管內皮生長因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 的單株抗體片段，對人類 VEGF-A 的所有亞型均具有特異性與親和力，當 ranibizumab 與 VEGF-A 結合後，會阻礙 VEGF-A 與表皮細胞表面的受體 VEGFR-1 及 VEGFR-2 結合，進而達到抑制新生血管的形成與血管滲漏的作用 (12)。Bevacizumab 屬於 humanized 的單株抗體，可以與 VEGF-A 結合，並且抑制 VEGF 與其接受體的結合，進而抑制新血管生成 (13)。Anecortave 是一種類固醇藥物，可藉由抑制發炎反應，來減少視網膜色素上皮層分泌血管內皮生長因子 (14)。

Anti-VEGF agents	Mode of action	Molecular weight (kDa)	The phase III trail	Year approved by FDA
Pegaptanib	28-base ribonucleic aptamer	50	Vision trial	2004 for wet AMD
Ranibizumab (Lucentis, Genetech)	a monoclonal antibody fragment (Fab) derived from bevacizumab	50	Anchor, marina, pier (wet AMD) Ride/rice(DME)	2006 approved by FDA for wet AMD 2012 approved by FDA for diabetic macular edema
Bevacizumab (Avastin, Genetech)	Humanized anti-VEGF mAb, specific against VEGF165. It was first used as an adjunct treatment for metastatic colon cancer	149	None for eye diseases	2004 approved by FDA for colorectal cancer
Aflibercept (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals)	Recombinant VEGFR fusion protein that binds VEGFA and B, PGF	115	VIEW 1 and VIEW2 for wet AMD	2011 approved by FDA for wet AMD 2012 European Medicines Agency approved for AMD
KH902 (Chengdu Kanghong Biotechnology Co. Ltd)	A humanized fusion protein that binds all forms of VEGFA, VEGF receptor 1 and 2 and the Fc portion of IgG1	143	Lamp, phoenix	2013 approved by cFDA for wet AMD

AMD age related macular degeneration.

FDA food and drug administration.

圖二、目前針對 AMD 的 anti- VEGF 藥物 (15)

結語

隨著科技的日新月異，近幾年來抗血管內皮細胞生長因子藥物療法，已經改變舊有年齡相關性黃斑病變的治療準則。但是對於抗血管內皮細胞生長因子藥物療法的一些潛在性問題，仍需注意，包括治療的循環費用、長期使用血管內皮細胞生長因子對於生理功能的影響、注射部位的副作用，如：眼內炎、視網膜剝離、白內障與葡萄膜炎等等。但是至少目前使用抗血管內皮細胞生長因子藥物治療眼睛新血管生成的疾病被證明是有效的改善。

參考文獻

1. Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:371-389.
2. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010;117:921-927.
3. Davis MD, Gangnon RE, Lee L-Y, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 17. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1484-1498.
4. Anguita R, Tasiopoulou A, Shahid S, Roth J, Sim SY, Patel PJ. A Review of Aflibercept Treatment for Macular Disease. *Ophthalmol Ther.* 2021 Sep;10(3):413-428.
5. Rajendra S. Apte, M.D. Age-Related Macular Degeneration. *The new england journal of medicine.* 2021; 385:539-547.
6. Iu LP, Kwok AK: An update of treatment options for neovascular age-related macular degeneration. *Hong Kong Med J* 2007; 13:460-70.
7. Nowak JZ: Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological Reports* 2006; 58: 353-63.
8. Smith TC, Lee L: Age related macular degeneration New developments in treatment. *Aust Fam Physician* 2007; 36: 359-61.
9. Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 119(10), 1417-1436.
10. Kim R: Introduction, mechanism of action and rationale for anti-vascular endothelial growth factor drugs in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007;55: 413-5.
11. Shukla D, Namperumalsamy P, Goldbaum M, et al: Pegaptanib sodium for ocular vascular disease. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 427-30.
12. Singh RP, Kaiser PK: Role of ranibizumab in management of macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 421-5.
13. Grisanti S, Ziemssen F: Bevacizumab: offlabel use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 417-20.
14. Regillo CD, D' Amico DJ, Mieler WF, et al: Clinical safety profile of posterior juxtasclear depot administration of anecortave acetate 15 mg suspension as primary therapy or adjunctive therapy with photodynamic therapy for treatment of wet age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2007; 52:Suppl 1: S70-8.
15. Zhang Y, Han Q, Ru Y, Bo Q, Wei RH. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: from molecular characterization to update on clinical application. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3413-3421.

【藥物新知-2】

心衰竭未來可能應用之藥物與治療方式

長庚大學生物醫學系與健康老化研究中心 博士後研究員 黃君邦

心衰竭 (Heart failure, HF) 大約在 25 年前開始被認為是一種全球性健康的重要課題，而目前全世界大約有 2600 萬人深受心衰竭的困擾¹。因此，心衰竭仍然是全世界人類健康的一大隱憂。據美國醫療統計顯示，每年花費在心衰竭之醫療費用便超過 40000 美元²，顯示出心衰竭對人民健康與社會消耗之嚴重性。心衰竭又被稱為鬱血性心衰竭或是心臟無力，顧名思義便是可能由於心臟損傷(如心肌梗塞、高血壓或瓣膜性心肌病變與心肌病變等等)導致心輸出率(Ejection fraction, EF)比例下降，造成心臟無法輸出足夠血液供給全身組織器官利用，因此常伴隨著呼吸困難、疲倦、心搏過速、水腫或是胸痛等等症狀。正常心臟左心室輸出率大約為 50-85%，但是低收縮分率心衰竭病人 (HF with reduced EF, HFrEF) 之心輸出率最嚴重則可能只剩下 20%-30%³。除了心臟損傷之外，長期心輸出量不足在生理代償之下也會活化神經交感系統與腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)。在長期 RAAS 刺激之下會造成心肌細胞減少、心肌組織纖維化與心臟肥大之惡性重塑(Maladaptive response)，並且與心輸出量不足產生惡性循環⁴。因此心衰竭的治療目標就是症狀改善、延緩疾病惡化以及增加病人存活率，希望在治療之後能讓病人有更好的生活品質。

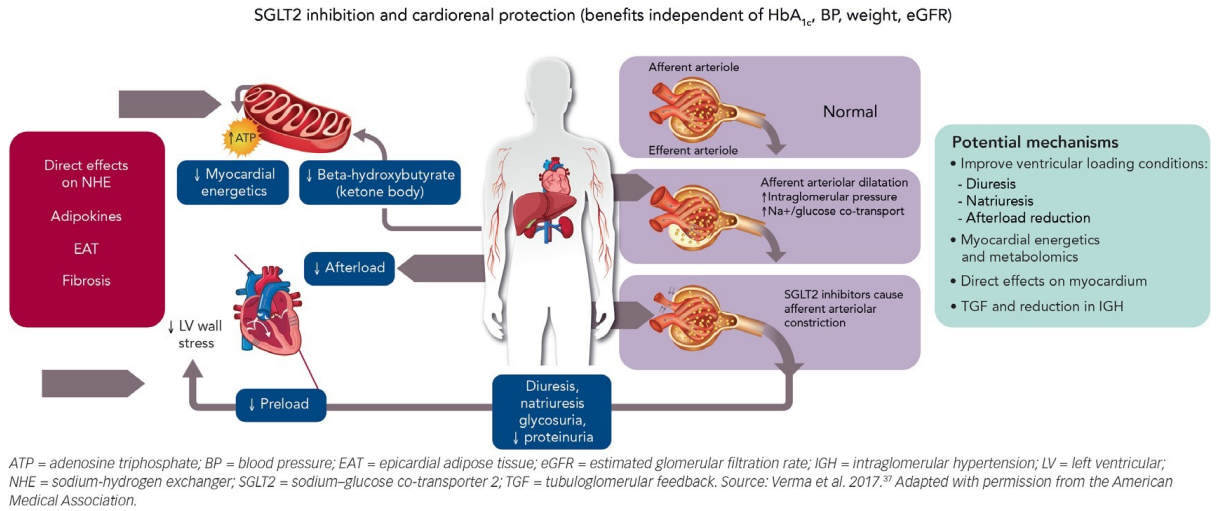
目前臨床心衰竭用藥

目前使用於臨床有下列藥物對心衰竭病人有良好治療效果：(1) 血管收縮素轉換酶抑制劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEi)，(2) 血管收縮素受體抑制劑 (Angiotensin-2 receptor blockers ARB)，(3) 醛固酮拮抗劑 (Aldosterone antagonists)，(4) β -阻斷劑 (Beta blockers)，(5) 利尿劑 (Diuretics)，(6) 直接血管擴張劑如 Hydralazine，(7) 強心劑如 Digoxin 等等。在治療用藥評估主要是依據心臟衰竭的嚴重性與病患狀況來給予一種或一種以上藥物。良好的藥物治療可以對病人心臟功能提供之好處為減輕心肌負荷、減少細胞外液體積、改善心臟收縮力與延緩心臟惡性重塑造造成之惡性循環。

未來可能應用之新穎藥物及治療方式

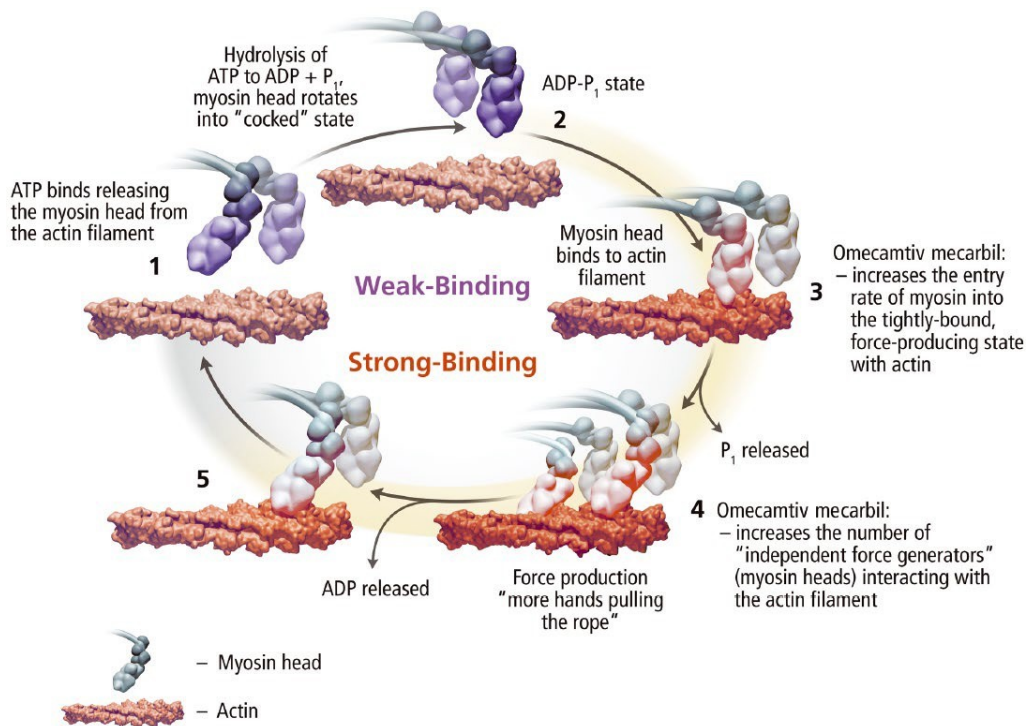
近來除了臨床應用之藥物研究外，許多新穎或是新的複方藥物及治療方式也正在被專家學者研究當中。下面列述三種較為創新與未來可能實際應用之新藥與治療方式。

(1) 第二型鈉離子-葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2i)：此類藥物在臨床研究中發現如 dapagliflozin (DAPA-HF) 以及 empagliflozin (EMPEROR-Reduced) 合併現在臨床用藥可以更有效降低心衰竭死亡率、住院率，以及更加改善低收縮分率問題進而提供心衰竭病人更有品質之日常生活⁵⁻⁷。SGLT2i 對心血管與心衰竭作用機制如圖一所示⁸。另外，在臨床實驗中也發現不管在有無糖尿病之心衰竭患者搭配 SGLT2i 之後，其心臟功能都較目前使用藥物有更顯著之療效，是目前相當看好的新穎藥物。但是，未來 SGLT2i 藥物若實際應用之後仍然必須要監測其安全性與有效性是否與臨床試驗結果相當。



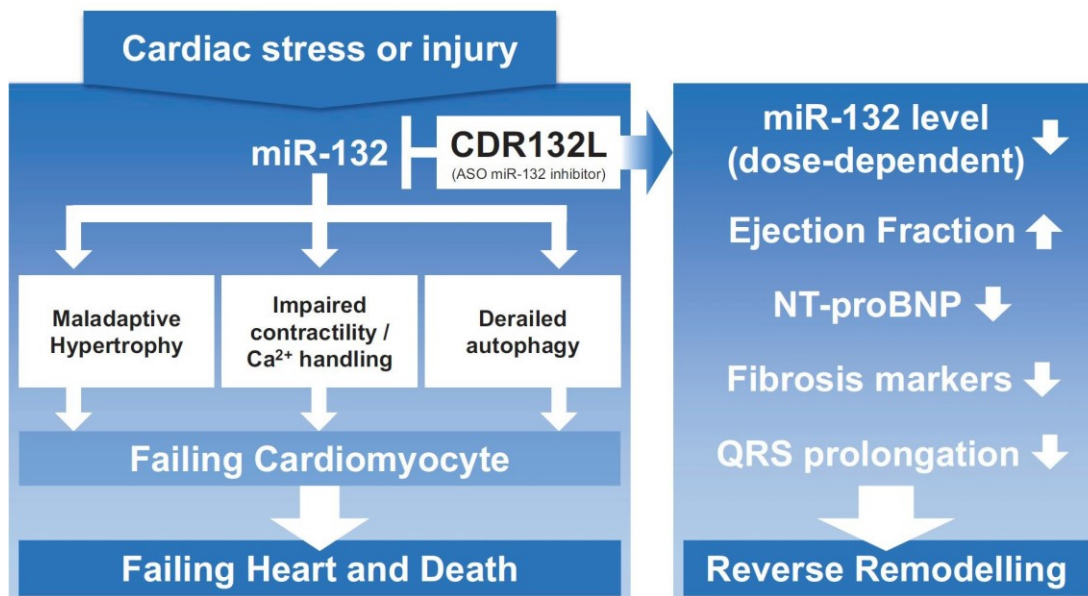
圖一：SGLT2 抑制劑對心血管之保護作用機制

(2) 心肌肌球蛋白促進劑(Cardiac myosin activator)：心肌肌球蛋白促進劑如 omecamtiv mecarbil (OM) 也在最近的臨床實驗中發現可以有效治療低收縮分率心衰竭病患，而且也可以顯著降低心血管疾病患者死亡率^{9, 10}。OM 可以在心肌肌凝蛋白(Myosin)上透過增加興奮收縮聯合作用(Excitation-Contraction Coupling, EC coupling)中磷酸根(Phosphate)釋放與 ATP 水解，使得肌凝蛋白與肌動蛋白(Actin) 強結合階段增加，進而增加心肌收縮力(如圖一)^{11, 12}。在臨床實驗中不同劑量 OM 顯示出它具有良好的安全性與病人耐受性，以及它可以有效的增加收縮時間與射血量；而同時也可以降低心跳、臨床心衰竭指標 NTproBNP 以及左心室容積¹³。因此 OM 特別適用於在心肌正向肌力(positive inotropy) 降低、心因性休克以及組織灌流量不足之心衰竭病患。目前 OM 使用在臨床上最大的爭議為雖然在臨床實驗中 OM 可以降低心血管疾病死亡率，但是對於降低心衰竭死亡率仍十分有限，因此 OM 可能還需要一些時間與正面的研究結果來支持其臨床應用效益。



圖二：Omecamtiv mecarbil 增加心肌收縮力之機制

(3) 基因相關治療 (Gene related treatment)：基因相關治療已經被認為是許多先天性疾病治療的新希望；但是由於風險過高，科學倫理爭議以及只有少許基因治療成功案例，許多科學家也認為基因治療是一個不切實際的方式。基因相關治療運用在心血管疾病還有許多爭論，但是近來越來越多基礎研究指出過度表達 (overexpression) 某些微小 RNA (miRNA, miR) 如 miR-1 and miR-378 可以減少心臟肥大與纖維化^{14,15}。除了治療心血管疾病之外，血液中微小 RNA 的變化在也可能被用於診斷心衰竭¹⁶。先前的研究指出 miR-132 會讓心肌細胞收縮力下降，是造成心衰竭的重要生物指標。今年(2021)在歐洲心臟雜誌 (European Heart Journal) 發表了第一篇利用抑制 miR-132 藥物 CDR132L 之人體實驗結果¹⁷。上述實驗雖僅為臨床第一期實驗，但實驗結果顯示 CDR132L 擁有非常良好的安全性與耐受性，同時沒有明顯藥物毒性。給予 CDR132L 後也可以有效降低心衰竭病患血液中 miR-132 以及 NT-proBNP 的表現。另外 CDR132L 造成之 QRS narrowing 也可能趨使心臟來改善心衰竭，其詳細作用方式如圖三所示¹⁶。由於醫藥科技研發迅速，相信未來基因相關治療在心衰竭以及其他疾病之應用發展會進展得更加迅速。在安全性及有效性都有所保證的前提下，基因治療將會面對的主要問題仍然是科學倫理爭議。人類到底該不該扮演上帝?這個問題目前只能靜待社會各界廣泛的討論才能決定基因治療未來是否可以實際應用在人體身上。



圖三：CDR132L 治療心衰竭之作用

結語

心衰竭機制研究與治療藥物方式一直是醫藥學界在心臟領域著重的項目，並期待能為患者提供更安全及更有效的藥物與治療方式。心衰竭本身就是一種複雜性很高的疾病，因此在日常生活中心衰竭患者也有諸多限制，例如限制水分、鹽類攝取以及因為運動能力降低而造成社交範圍受限等等問題。因此，除了更有療效的藥物治療之外，心衰竭病患也需要家人朋友的關心與扶持來提供心理層面的依靠。在家人朋友的幫助之下，搭配正確及有效之心衰竭治療用藥便能更快速的提升身體功能與生活品質，達到避免住院與回復正常生活。

參考資料：

1. Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, AlHabib KF, ElSayed A, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF)

- prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2017;5:e665-e672.
2. Urbich M, Globe G, Pantiri K, Heisen M, Bennison C, Wirtz HS, et al. A Systematic Review of Medical Costs Associated with Heart Failure in the USA (2014-2020). *Pharmacoeconomics* 2020;38:1219-1236.
 3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
 4. Blaufarb IS, Sonnenblick EH. The renin-angiotensin system in left ventricular remodeling. *Am J Cardiol* 1996;77:8c-16c.
 5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
 6. Clark BC, Arnold WD. Strategies to Prevent Serious Fall Injuries: A Commentary on Bhasin et al. A Randomized Trial of a Multifactorial Strategy to Prevent Serious Fall Injuries. *N Engl J Med*. 2020;383(2):129-140. *Adv Geriatr Med Res* 2021;3.
 7. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J* 2021;42:681-683.
 8. Rosano G, Quek D, Martínez F. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Recent Data and Implications for Practice. *Card Fail Rev* 2020;6:e31.
 9. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:97-108.
 10. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;384:105-116.
 11. Woody MS, Greenberg MJ, Barua B, Winkelmann DA, Goldman YE, Ostap EM. Positive cardiac inotrope omecamtiv mecarbil activates muscle despite suppressing the myosin working stroke. *Nat Commun* 2018;9:3838.
 12. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psootka M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1064-1078.
 13. Greenberg B. Novel Therapies for Heart Failure- Where Do They Stand? *Circ J* 2016;80:1882-1891.
 14. Karakikes I, Chaanine AH, Kang S, Mukete BN, Jeong D, Zhang S, et al. Therapeutic cardiac-targeted delivery of miR-1 reverses pressure overload- induced cardiac hypertrophy and attenuates pathological remodeling. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000078.
 15. Ganesan J, Ramanujam D, Sassi Y, Ahles A, Jentzsch C, Werfel S, et al. MiR- 378 controls cardiac hypertrophy by combined repression of mitogen-activated protein kinase pathway factors. *Circulation* 2013;127:2097-2106.
 16. Peterlin A, Počivavšek K, Petrovič D, Peterlin B. The Role of microRNAs in Heart Failure: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:161.
 17. Täubel J, Hauke W, Rump S, Viereck J, Batkai S, Poetzsch J, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo- controlled study. *Eur Heart J* 2021;42:178

【學術會議、演講與活動】

1. 中國醫藥大學將在11/19-11/20水湳新校區舉辦2021台灣國際創生物醫學峰會，International Conference on Advanced Biomedical Sciences，Taiwan 2021，為線上實體混合會議。邀請了10位美國科學院院士Drs William Kaelin (諾貝爾獎得主)、Randy Schekman (諾貝爾獎得主)、Chien-Jen Chen (陳建仁)、Tony Hunter (唐獎得主)、Chi-Huey Wong (翁啟惠)、Lewis Cantley、Irving Weissman、Zhijian James Chen、Dinshaw Patel、Ron Depinho；國際癌症頂尖學者James Lu、Xiang-Dong Fu、Dihua Yu、Wenyi Wei、Nagahiro Minato (日本京都大學校長)；以及中央研究院院士Pan-Chyr Yang (楊泮池)與Mien-Chie Hung (洪明奇，主辦人) (研討會網頁：<https://icabs.org.tw/>)
2. 「第36屆天然藥物研討會及藥學暨中醫藥學門成果發表會」訂於10月15-16日在高雄國立中山大學海洋科學學院舉行。(研討會網頁：<https://sites.google.com/g-mail.nsysu.edu.tw/36th-natural-products/conference-home>)
3. 「2021 臺灣粒線體醫學暨研究學年會」訂於11月13日在國立台灣大學醫學院R102演講廳舉行。(研討會網頁：http://www.tsmrm.com/ugC_News.asp)
4. 世界藥理學會WCP 2023 將在2-7 July 2023 於 Glasgow, Scotland, UK 舉辦。(網頁：<https://wcp2023.org/>)

【徵才公告】**【誠徵教師】**

1. 國立中山大學學士後醫學系籌備處誠徵藥理學領域專任助理教授(含)以上教師 (網頁：<https://imst.nsysu.edu.tw/p/406-1188-262832,r11.php?Lang=zh-tw>)
2. 國立中山大學生技醫藥研究所誠徵具開發下一代新穎藥物及相關技術專長領域的專任助理教授(含)以上教師1名 (網頁<https://ibps.nsysu.edu.tw/p/404-1198-265720-1.php?Lang=zh-tw>)

【第十一屆藥理簡訊編輯委員】 (依照姓名筆劃排序)

王湘翠 (陽明) 吳文彬 (輔大) 吳宗圃 (長庚) 吳青錫 (台大) 吳炳男 (高醫)
洪浩淵 (國防) 陳炳焜 (成大) 陳俊翰 (北醫) 賴志嘉 (慈濟) 謝文聰 (中國醫)
關宇翔 (中山) 鍾鏡湖 (馬偕)
召集人 林泰元 (台大)

台灣藥理學會 The Pharmacological Society in Taiwan

理事長：林琬琬 教授

秘書長：林泰元 副教授

秘書處聯絡人：黃婷茵

電話：0966-528529；02-23123456 轉 88324

Line ID: **tpharmacol**；傳真：02-23915297

學會會址：10051 台北市中正區仁愛路一段1號 11樓

聯絡地址：10051 台北市中正區仁愛路一段1號 11樓

電子信箱：tpharmacol@gmail.com

學會網址：<http://www.pharmacology.org.tw/>
