

【台灣藥理學會會務】**【2022第36屆生物醫學聯合學術年會(JACBS)】**

感謝大家踴躍參加於3/25-27在國立陽明交通大學陽明校區活動中心所舉行的第36屆生物醫學聯合年會，受到COVID-19疫情影響已兩年無法舉行的生醫年會，今年由九大學會齊心協力，採實體會議結合線上多功能平台的虛實整合(hybrid)形式舉辦，以「虛實整合」的方式呈現九大學會精采的演講、研討會及口頭論文競賽，諸多虛實整合的安排及相關配套措施，都將為國內大型研討會的創舉！本屆生醫年會論文投稿總數1166篇，本學會計有171篇論文(大會主題競賽：1、口頭論文：5、壁報論文：165)。再度感謝大家的協助及熱烈參加，讓此會議達到學術交流，提供國內醫學界及生技產業從業人員獲取最新學術新知的目標。

【110年度台灣藥理學會學術獎項得獎名單】

- (1) 110年度「台灣藥理學會-李鎮源教授傑出研究獎」
得獎人：楊鎧鍵 台大醫學院藥理所
- (2) 110年度「台灣藥理學會-杜聰明博士年輕學者獎」
得獎人：許家齊 國立台灣大學腫瘤醫學研究所
陳柏任 義大醫院醫學研究部
- (3) 110年度「台灣藥理學會-杜聰明博士研究生論文獎」
優等：鄭方茹 同學 中國醫藥大學基礎醫學研究所
蔡宗志 同學 成功大學基礎醫學研究所
佳作：石馥瑄 同學 成功大學基礎醫學研究所
江雅靖 同學 中國醫藥大學生物醫學研究所
吳昇懋 同學 中興大學生物醫學研究所

【2022永信李天德醫藥基金會壁報論文獎得獎名單】

- (1) 特優獎
鄭方茹(博士後研究員)/中國醫藥大學
蔡宗志(博士生)/國立成功大學
邱鈴雅(博士生)/國立台灣大學
黃于玲(碩士生)/國立台灣大學
- (2) 優等獎
博士生組：
孔柏雄/長庚大學
江雅靖/中國醫藥大學
呂彥鋒/國立台灣大學
吳祐任/國立陽明交通大學
林鈺喬/國立台灣大學
碩士生組：
王則元/國立陽明交通大學
王俞喬/國立成功大學
黃崇睿/國立台灣大學
朱其俊/國防醫學院
彭思媛/臺北醫學大學
范雅淇/國立陽明交通大學
蔡尚杰/義大醫院

第一屆【生化學會_陳炯霖轉譯醫學獎座】甄選

凡任職於中華民國各級政府機關、公私立研究機構與醫院、公私立民營企業機構，於轉譯醫學專業領域有傑出貢獻，且主要研究成果為在國內完成者。

推薦方式，下列方式擇一：

- 1、由服務機構或單位主管推薦，並於推薦書加蓋機構或單位印信。

- 2、由學會或團體負責人推薦，並於推薦書加蓋學會或團體印信。
- 3、由轉譯醫學領域聲望卓著之教授至少三名推薦，並於推薦書親筆簽名。

收件方式：

自民國111年5月1日起至6月30日止，以郵戳為憑，逾期恕不受理。

請自行下載甄選報名表格，填寫完成並檢附相關資料後，以掛號郵寄至生化學會秘書處(11221 台北市北投區立農街二段155號生物醫學大樓502室)

獎勵辦法：

每年選拔講座乙名，得獎者將可獲獎牌乙座及獎金新台幣30萬元整，並於下一屆生醫年會會中舉辦公開頒獎儀式以及進行專題演講。

詳細甄選資訊：

詳細辦法請至網站 (http://www.tsbmb.org.tw/html_zh/news-7.html) 或洽詢電話：02-2826-7000轉65667。

【學術研究發展新知】**新冠長期症狀：心血管相關的 COVID-19 急性後遺症**

馬偕醫學院 醫學系 陳韻芳博士

COVID-19 (coronavirus disease 2019) 對全球的醫療和經濟體系產生嚴重的影響，是過去幾十年中經歷的最嚴重災難之一。世界上 COVID-19 的倖存者，現在已超過數億人，其中部分倖存者在感染後三個月仍無法完全恢復，且持續至少二個月，並且沒有其他疾病可解釋，這種情況被稱為新冠長期症狀 (Long COVID)。包括呼吸困難、胸痛、疲勞、頭痛、腦霧或心悸的症狀持續發生，以住院患者為研究對象的報告指出，患病率高達 71-76% [1, 2]，提醒人們對這種病毒造成的破壞及長期損傷，有必要保持警惕。其中，心臟代謝相關的風險因素管理，更應該成為治療的優先事項，因為心血管病變會加劇 COVID-19 疾病的嚴重程度[3]。因此，COVID-19 對心血管健康和死亡率的長期影響也成為全球關注的主要議題。

與心臟有關的新冠長期症狀流行病學

導致新冠長期症狀的風險因子是固定的，女性、年齡增長、肥胖、哮喘、原本的健康狀況不佳、大流行前心理健康狀況不佳和經濟狀況不佳的社會人口，這些在多項研究中都顯示為重要的決定性風險因子[4-6]。其中超重與肥胖症的族群，產生新冠長期症狀的可能性，比正常體重的族群發生率高了 25%[5]。美國心臟協會 (American Heart Association) 2021 的更新也顯示，美國的兒童和成人肥胖、代謝綜合症、不良飲食習慣和缺乏運動，導致中風和心血管疾病的高發病率[7]。目前也已經確認，肥胖和其他心臟代謝危險因子，通常會導致炎症和內皮功能障礙，這可能會降低心臟代謝儲備和勞累性症狀的閾值[8, 9]。

胸痛、呼吸困難、疲勞、心悸和咳嗽等心肺症狀在新冠長期症狀患者中很常見。在 4182 名 COVID 症狀 app 用戶中，有 13.3% 的患者在感染 4 週後，發生至少一種的新冠長期症狀，其中一半被認為由心臟相關症狀引起的[4]。在一項國際型線上調查 (3762 名新冠長期症狀患者) 的研究中發現，在感染後 7 個月內，高達 86% 的患者出現的心臟相關症狀，包括胸痛 (~53%)、心悸 (~68%) 和昏厥 (~13%) [10]。另一個使用社群媒體調查的研究也顯示，2550 名新冠長期症狀患者中，高達 89% 的參與者都報告了心肺症狀[11]。另一項研究顯示，31% 的患者發生體位性心動過速綜合症 (Postural orthostatic tachycardia syndrome)，其特徵是從仰臥到站立姿勢時，心率至少增加了 30 bpm[12]。

產生心臟相關症狀的可能機制

在急性期，SARS-CoV-2 影響心臟的作用中，血管緊張素轉換酶 2 受體 (Angiotensin-converting enzyme 2 receptors) 已被證實佔有重要的角色。另外，也有幾種導致心肌損傷的機制被提出，包括直接細胞毒性損傷、腎素-血管緊張素-醛固酮系統 (Renin-angiotensin-aldosterone system) 失調、內皮炎 (Endotheliitis) 和血栓性炎症 (Thromboinflammation)，以及細胞因子 (Cytokine) 釋放引起的免疫失調反應[13-15]。

在對 80 例 SARS-CoV-2 PCR 陽性病例的屍檢，只有 4 名患者 (5%) 懷疑有心臟損傷[16]。其中兩位患者有合併症，死於心源性猝死；一位患有急性心肌梗塞，另一位表現出右心室淋巴細胞浸潤。這些感染初期的結果顯示，以廣泛性的心肌損傷，作為主要死亡原因的可能性並不常見。在 21 位心臟相關死因的患者中，14% 的病例出現心肌炎 (定義為淋巴細胞浸潤和心肌細胞壞死)，86% 出現間質巨噬細胞浸潤，19% 出現心包炎和右心室損傷。在另一項屍檢研究中發現，59% 心臟中存在 SARS-CoV-2 病毒顆粒，值得注意的是，病毒顆粒不是存在心

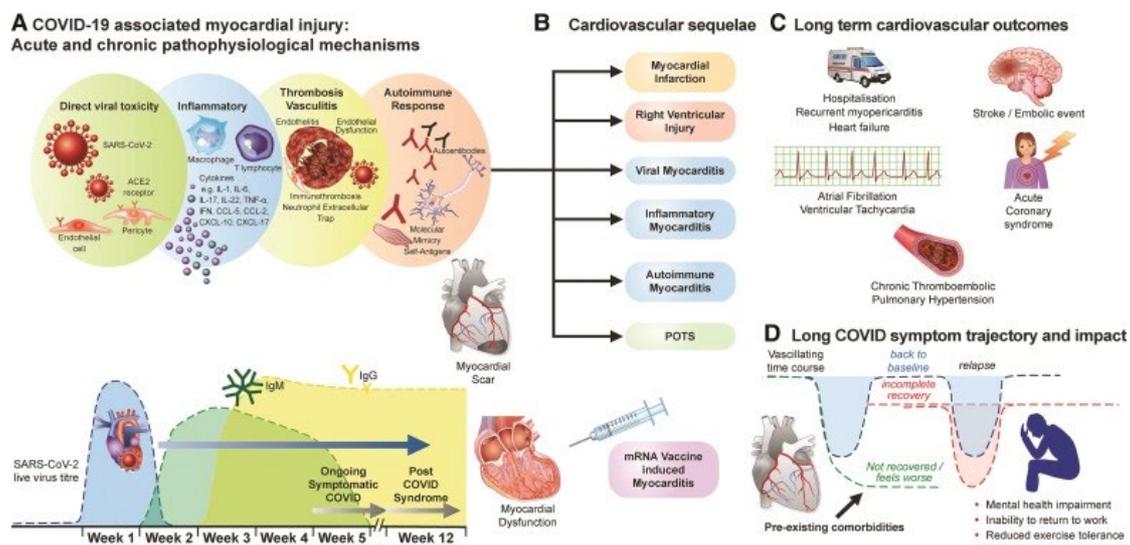
肌細胞內，而是在包括外被細胞 (Pericytes) 和巨噬細胞在內的間質細胞中[17]。在某些情況下，高病毒量也與發炎症無關，這與屍檢研究中，心肌炎的低患病率一致[18]。

急性期的 COVID-19 患者血中心肌鈣蛋白 (Troponin) 經常升高，表示心肌有損傷和/或缺血的情形[19]。在一個小型研究中，作者觀察到死後纖維蛋白微血栓 (Fibrin microthrombi) 形成 (80%)，比急性缺血性損傷 (13%) 和心肌炎 (33%) 更常見，這表示血栓形成會加重心肌損傷。也有其他研究顯示，微血栓的形成與 COVID-19 有關[20]。

在急性期後，長期的心臟損傷機制仍然知之甚少，一種可能的解釋是急性感染後，心臟中持續存在的病毒庫，會引起慢性發炎反應[21]。並且可能因肥胖等相關的發炎信號傳遞而加劇，由血管周圍脂肪組織通過釋放脂肪因子 (adipokines) 如單核細胞趨化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1) 和 RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed, and Presumably Secreted)，這些趨化因子通過使內皮細胞的一氧化氮合成酶解偶聯和產生 ROS (reactive oxygen species)，導致內皮功能障礙[22]。這將會造成潛在的組織損傷，接著是慢性的心肌纖維化，導致心室順應性變差、心肌灌注受損、心肌僵硬度增加、收縮力降低和潛在的心律失常。

慢性損傷的第二種機制是因為分子擬態，使自身對心臟抗原產生免疫反應[23]。高通量蛋白質體分析發現，嚴重 COVID-19 患者體內會產生針對體液和組織抗原的自體抗體[24-26]。在慢性疲勞綜合症的患者中，也檢測到了針對膽鹼激素性的 (Cholinergic) 和腎上腺素激導性的受體 (Adrenergic receptors) 的自體抗體[27]。

圖一總結了於 SARS-CoV-2 感染後，急性和慢性心臟損傷的相關病理和生理機制，及潛在的長期後果。值得注意的是這些併發症，很多與 SARS、中東呼吸綜合症 (MERS)、H1N1A 引起的其他流行病倖存者所遇到的情況相似，這表示未來需要更加關注呼吸道病毒感染對心血管健康的影響[3]。



圖一、COVID-19 患者的急性和慢性心臟損傷機制及結果。(A) SARS-CoV-2 引起心肌損傷的病理機制 (包含疫苗的作用)，及感染時間和新冠長期症狀發作的關係。(B) 感染後的心血管相關後遺症。(C) 長期的心血管併發症和結果。(D) 新冠長期症狀不可預測的軌跡，及其對心理健康、工作能力、運動耐力以及增加肥胖可能性的影響。ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; CCL, chemokine ligand; IL, interleukin; IFN, interferon; Ig, immunoglobulin; POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome; TNF, tumour necrosis factor[3]。

急性期治療的影響

患者感染 COVID-19 後，由於在急性期間的組織損傷，將導致持久性的心血管異常，因

此在急性期的治療，對長期心血管健康的影響值得進一步研究。目前，臨床上使用 dexamethasone 和 tocilizumab 等抗炎藥或 remdesivir 等抗病毒藥物，作為治療重症的關鍵武器[28-30]。然而，從長遠來看，目前仍然不知道這些藥品對心肺恢復，與心臟損傷率的影響程度。若是要在患者身上使用抗凝血劑的話，則要考慮到藥物的複雜作用。在急性期，越來越多的證據證實 aspirin 無法有效降低住院和非住院門診患者的死亡率[31, 32]。有數據指出在重症患者 (尤其是非住院患者)，配合治療劑量 (therapeutic dose) 的抗凝血劑，是成功治療的關鍵決定因素。在中度疾病患者，使用治療劑量的肝素，可提高出院前的生存率和增加無器官支持的天數，但是肝素在重症患者則無明顯治療的效果[33]。但也有些研究顯示，患者接受治療劑量與預防劑量的抗凝血劑相比，對於主要指標值 (primary outcome measures) 皆無明顯差異[34, 35]。而非住院患者接受 aspirin、低劑量或高劑量 apixaban 治療，與安慰劑相比，對患者的 45 天生存率沒有明顯幫助[31]。因此，還需要進一步的研究，以了解抗凝血劑對患者的長期益處。

疫苗接種的風險與益處

接種疫苗是預防因 SARS-CoV-2 感染，而導致嚴重併發症的最有效方法[36-39]。根據使用流感疫苗的經驗，曾接種疫苗的患者，通常都有良好的心血管症狀預防效果[40, 41]。目前全球至少有八種主要的 SARS-CoV-2 疫苗可用，其功效極佳。在一項以患者為主導的觀察性研究中顯示，可能可以透過接種疫苗，降低新冠長期症狀，在 900 名接種疫苗過的新冠長期症狀患者中，有 56.7% 的人整體改善；18.7% 惡化；24.6% 沒有變化。其中，與腺病毒載體疫苗相比，注射 mRNA 疫苗的患者症狀嚴重程度評分有較大的改善[42]。在另一項研究中發現，接種兩劑疫苗超過 28 天後，出現症狀的機率減半[43, 44]。一些專家認為，接種疫苗後症狀可以減輕的原因，可歸功於加快清除病毒的速度，及降低慢性的發炎反應[45]。雖然毫無疑問的，早期接種疫苗可以最有效預防 COVID-19 造成的重症，但也發現因為罕見的疫苗副作用，會增加民眾對接種的猶豫。像是 mRNA 疫苗有很低的機率會導致心肌炎[37, 46-49]；而載體疫苗 (ChAdOx1 nCov-19263 和 Ad26.COV2.S/Janssen) 有很低的機率引起疫苗誘導之免疫血栓性血小板低下症 (Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia; VITT) [39, 50]。雖然 VITT 情況是罕見的 (約百萬分之 5)，但由於抗血小板因子 4 (platelet factor 4) 抗體引起的 VITT，通常發生在單次疫苗接種後，並且在某些情況下可能是致命的副作用 (肺栓塞、腦靜脈血栓形成)。相較之下，心肌炎的發生可能是由於自體免疫反應 (由棘蛋白和自身抗原之間的分子擬態所觸發)，通常見於第二次的 mRNA 疫苗接種，但由於大多數病例會自發性消退，因此對生命的威脅相對較小[47-49]。

結語

目前仍缺乏治療新冠長期症狀有效的臨床證據，針對新冠長期症狀相關的心血管併發症仍有許多臨床試驗再持續進行，研究包括用於治療疲勞、認知衰退和呼吸困難的各種康復計劃 (遠程醫療和面診)、針對認知的療法 (例如經顱刺激)、代謝調節劑 (niagen)、免疫調節療法 (例如類固醇、laranilumab、tocilizumab、atorvastatin、colchicine)、抗纖維化治療 (如 pirfenidone、LYT-100) 和抗凝血劑 (如 apixaban) 等[3]。但在有效的臨床結果被確認前，預先的疫苗接種，仍是防止新冠長期症狀相關的心血管併發症產生的最佳方式。

參考文獻

- [1] R.A. Evans, H. McAuley, E.M. Harrison, A. et al. (2021) Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study, *Lancet Respir Med* 9(11):1275-1287.
- [2] C. Huang, L. Huang, Y. Wang, et al. (2021) 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study, *Lancet* 397(10270):220-232.

- [3] B. Raman, D.A. Bluemke, T.F. Luscher, S. Neubauer. (2022) Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus, *Eur Heart J* 43(11):1157-1172.
- [4] C.H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky, et al. (2021) Attributes and predictors of long COVID, *Nat Med* 27(4):626-631.
- [5] E.J. Thompson, D.M. Williams, A.J. Walker, et al. (2021) Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK, *medRxiv*.
- [6] M. Whitaker, J. Elliott, M. Chadeau-Hyam, et al. (2021) Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people, *medRxiv*.
- [7] S.S. Virani, A. Alonso, H.J. Aparicio, et al. (2021) Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association, *Circulation* 143(8): e254-e743.
- [8] H. Fogarty, L. Townsend, H. Morrin, et al. (2021) Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome, *J Thromb Haemost* 19(10):2546-2553.
- [9] S.A. Ritchie, J.M. Connell. (2007) The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17(4):319-26.
- [10] H.E. Davis, G.S. Assaf, L. McCorkell, et al. (2021) Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact, *EClinicalMedicine* 38:101019.
- [11] N. Ziauddeen, D. Gurdasani, M.E. O'Hara, et al. (2021), Characteristics of long covid: findings from a social media survey, *medRxiv*.
- [12] M. Newman. (2021) Chronic fatigue syndrome and long covid: moving beyond the controversy, *BMJ* 373:n1559.
- [13] N.I.f.H.a.C. (2020) Excellence, COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19, COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19, London, 2020.
- [14] E. Dong, H. Du, L. Gardner. (2020) An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time, *Lancet Infect Dis* 20(5):533-534.
- [15] A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta, et al. (2021) Post-acute COVID-19 syndrome, *Nat Med* 27(4):601-615.
- [16] C. Edler, A.S. Schroder, M. Aepfelbacher, et al. (2020) Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany, *Int J Legal Med* 134(4):1275-1284.
- [17] D. Lindner, A. Fitzek, H. Brauninger, et al. (2020) Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases, *JAMA Cardiol* 5(11):1281-1285.
- [18] R. Kawakami, A. Sakamoto, K. Kawai, et al. (2021) Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week, *J Am Coll Cardiol* 77(3):314-325.
- [19] G. Giustino, L.B. Croft, G.G. Stefanini, et al. (2020) Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19, *J Am Coll Cardiol* 76(18):2043-2055.
- [20] M.C. Bois, N.A. Boire, A.J. Layman, et al. (2021) COVID-19-Associated Nonocclusive Fibrin Microthrombi in the Heart, *Circulation* 143(3):230-243.
- [21] A. Pollack, A.R. Kontorovich, V. Fuster, G.W. (2015) Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies, *Nat Rev Cardiol* 12(11):670-80.
- [22] H.W. Kim, E.J. Belin de Chantemele, N.L. Weintraub. (2019) Perivascular Adipocytes in Vascular Disease, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39(11):2220-2227.
- [23] O. Blagova, N. Varionchik, V. Zaidenov, P. Savina, N. Sarkisova. (2021) Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19, *Eur J Immunol* 51(4):893-902.
- [24] E.Y. Wang, T. Mao, J. Klein, et al. (2021) Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19, *Nature* 595(7866):283-288.
- [25] A.G. Richter, A.M. Shields, A. Karim, et al. (2021) Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, *Clin Exp Immunol* 205(2):99-105.
- [26] C. Franke, C. Ferse, J. Kreye, et al. (2021) High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies

- in COVID-19 patients with neurological symptoms, *Brain Behav Immun* 93:415-419.
- [27] M. Loebel, P. Grabowski, H. Heidecke, et al. (2016) Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome, *Brain Behav Immun* 52:32-39.
- [28] J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, et al. (2020) Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report, *N Engl J Med* 383(19):1813-1826.
- [29] J.H. Stone, M.J. Frigault, N.J. Serling-Boyd, et al. (2020) Investigators, Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19, *N Engl J Med* 383(24):2333-2344.
- [30] R.C. Group, P. Horby, W.S. Lim, et al. (2021) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19, *N Engl J Med* 384(8):693-704.
- [31] J.M. Connors, M.M. Brooks, F.C. Sciruba, et al. (2021) Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial, *JAMA* 326(17):1703-1712.
- [32] R.C. Group. (2022) Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial, *Lancet* 399(10320):143-151.
- [33] A. Investigators, A.C.-a. Investigators, R.-C. Investigators, et al. (2021) Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19, *N Engl J Med* 385(9):790-802.
- [34] I. Investigators, P. Sadeghipour, A.H. Talasaz, et al. (2021) Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial, *JAMA* 325(16):1620-1630.
- [35] M. Sholzberg, G.H. Tang, H. Rahhal, et al. (2021) Heparin for Moderately Ill Patients with Covid-19, medRxiv.
- [36] F.P. Polack, S.J. Thomas, N. Kitchin, et al. (2020) Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine, *N Engl J Med* 383(27):2603-2615.
- [37] E.J. Haas, F.J. Angulo, J.M. McLaughlin, et al. (2021) Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data, *Lancet* 397(10287):1819-1829.
- [38] I. McDonald, S.M. Murray, C.J. Reynolds, D.M. Altmann, R.J. Boyton. (2021) Comparative systematic review and meta-analysis of reactogenicity, immunogenicity and efficacy of vaccines against SARS-CoV-2, *NPJ Vaccines* 6(1):74.
- [39] J. Sadoff, G. Gray, A. Vandebosch, et al. (2021) Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19, *N Engl J Med* 384(23):2187-2201.
- [40] J. Johnstone, M. Loeb, K.K. Teo, et al. (2012) Influenza vaccination and major adverse vascular events in high-risk patients, *Circulation* 126(3):278-86.
- [41] J.A. Udell, R. Zawi, D.L. Bhatt, et al. (2013) Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis, *JAMA* 310(16):1711-20.
- [42] W.D. Strain, O. Sherwood, A. Banerjee, V. van der Togt, L. Hishmeh, J. Rossman. (2021) The Impact of COVID Vaccination on Symptoms of Long COVID. An International Survey of People with Lived Experience of Long COVID, *SSRN Electronic Journal*.
- [43] M. Antonelli, R.S. Penfold, J. Merino, et al. (2021) Post-vaccination SARS-CoV-2 infection: risk factors and illness profile in a prospective, observational community-based case-control study, medRxiv.
- [44] M. Antonelli, R.S. Penfold, J. Merino, et al. (2022) Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study, *Lancet Infect Dis* 22(1):43-55.
- [45] M. Levine-Tiefenbrun, I. Yelin, R. Katz, et al. (2021) Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine, *Nat Med* 27(5):790-792.
- [46] L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, et al. (2021) Efficacy and Safety of the mRNA-1273

SARS-CoV-2 Vaccine, *N Engl J Med* 384(5):403-416.

- [47] B. Bozkurt, I. Kamat, P.J. Hotez. (2021) Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines, *Circulation* 144(6):471-484.
- [48] H.W. Kim, E.R. Jenista, D.C. Wendell, et al. (2021) Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination, *JAMA Cardiol* 6(10):1196-1201.
- [49] K.F. Larson, E. Ammirati, E.D. Adler, et al. (2021) Myocarditis After BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination, *Circulation* 144(6):506-508.
- [50] A. Greinacher, T. Thiele, T.E. Warkentin, K. Weisser, P.A. Kyrle, S. Eichinger. (2021) Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination, *N Engl J Med* 384(22):2092-2101.

【藥物新知】

他汀類藥物在癌症臨床應用的潛力

長庚大學生化暨分子生物學科 林琮荏 博士後研究員

前言

癌症為國人十大死因之首，且有年輕化的趨勢。因此，除了現今所使用的抗癌化療藥物以及標靶治療藥物之外，仍然有許多具有潛力的藥物正在被積極的開發中，不論這些藥物是屬於新合成的化合物、天然藥物萃取物或者是老藥新用等。他汀類 (statins) 藥物屬於老藥新用的範疇，過去 Statins 類藥物被運用於臨床治療高血脂症 [1]。Statins 藥物屬於 HMG-CoA 還原酶抑制劑，可以有效的抑制肝臟合成膽固醇 [2]，而後來越來越多的研究指出 Statins 類藥物除了高血脂症的治療之外，在癌症治療的細胞實驗以及動物實驗上都有獲得不錯的結果；藉此，Statins 類藥物或許具備著未來能夠運用於臨床癌症患者治療的潛力。

他汀類藥物之抗癌症機轉

迄今，Statins 類藥物被運用於許多不同的癌症進行研究。由於癌症種類的不同，其基因的調節與訊息傳遞路徑的參與也不同。在三陰性乳腺癌 (triple-negative breast cancer) 的研究中指出，辛伐他汀 (Simvastatin) 會透過促進細胞凋亡 (apoptosis) 的方式抑制三陰性乳腺癌細胞的存活率，且在這個研究中也指出若同時給予現有抗癌藥物伏立諾他 (Vorinostat, SAHA) 進行共同治療則會透過 Rab7 蛋白的異戊烯化 (prenylation) 來達到抑制在小鼠身上的腫瘤生長，因此 Rab7 是 Simvastatin 和 SAHA 共同治療的標靶 [3]。而在另一個研究中指出惡性間皮瘤 (Malignant mesothelioma, MM) 的患者常有 Hippo 訊息傳遞路徑失活 (inactivate) 的現象，並促進 Neurofibromatosis type 2 (NF2) 以及 Large tumor suppressor 2 (LATS2) 基因的突變，進而導致 Yes-Associated protein (YAP) 轉錄共激活因子的活化並促進癌症的進程，且同時在惡性胸膜間皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM) 的患者身上發現，若 YAP 的表現量越高，其中位存活率 (median overall survival) 就越差。在這個研究中發現 Statins 可以直接抑制 YAP 的活化來達到抑制癌細胞生長的作用。由於 YAP 的活化會上調 CD44 癌症幹細胞 (cancer stem cell, CSC) 的標記，使得癌症更為惡化，而 Statins 抑制 YAP 的活化並且進一步降低 CD44 CSC 的標記的表現量，或許是未來治療該癌症的重要策略 [4]。在胰臟癌的研究中發現，Simvastatin 可以協助化療藥物 Gemcitabine 更有效的抑制胰臟導管腺癌 (Pancreatic ductal adenocarcinoma) 的腫瘤生長，且比起單獨使用 Gemcitabine，與 Simvastatin 併用可以透過抑制癌症幹細胞標記音蝟因子 (Sonic hedgehog) 的訊息傳遞路徑來達到更好的預防及抗癌效果 [5]。而在放射治療 (Radiation therapy) 的研究中也指出在 Simvastatin 的協同治療下可以增強胃癌及大腸直腸癌細胞對於放射療法的敏感度，且其可能的調節機制是透過抑制 Survivin (BIRC5) 及 Connective tissue growth factor (CTGF) 基因的表現來達到抑制腫瘤生長的顯著效果，此外這項研究也表明了若將 Simvastatin 結合放射治療的同時再與化療藥物 Fluorouracil 進行協同治療則可以更有效的抑制腫瘤生長，且這項研究也規劃進行了第二期的臨床試驗 [6]。在另一個研究中也發現 Simvastatin 的給予可以增強化療藥物 Doxorubicin 對於神經母細胞瘤 (Neuroblastoma) 的毒殺性並且促進癌細胞凋亡 [7]。除了上述 Statins 類藥物對於各種不同癌症的治療所參與的調控機制之外，仍有許多有關於 Statins 類藥物在癌症治療的相關研究，例如子宮頸癌、食道癌及口腔癌等 [8-10]，且不斷的有新的調控機制被發掘。透過這些不斷更新的研究也進一步證實了 Statins 類藥物在癌症治療的重要性。

他汀類藥物有臨床治療癌症的潛力嗎？

Statins 類藥物真的具有臨床應用於癌症治療的潛力嗎？答案是有的，但仍然需要在給藥的條件上進行更嚴格的討論與改善。在近年的 review 文獻中整合了現今 Statins 類藥物的臨床相關試驗，但大部分正在進行的臨床試驗都遇到了類似的問題，例如無法有效的改善整體存活率或者是僅在某些特定的組別中才有效等。這篇文獻中也指出會有這樣的結果可能是因為並非所有癌症都容易受到 Statins 類藥物所主要介導的甲羥戊酸 (Mevalonate) 訊息傳遞路徑影響，所以開發 Statins 類藥物敏感性的生物標誌檢測來對患者進行分層篩選是很重要的。此外，Statins 類藥物可能不太適合拿來作為單一藥物給予，因此與什麼樣的臨床抗癌藥物進行協同治療也需要更精確的評估 [11, 12]。而在另一份資料庫分析的研究中指出，使用 Statins 類藥物至少 6 個月後與乳腺癌和子宮頸癌發病率與死亡率的降低有顯著相關性但仍需要更進一步的研究 [13]。因此，Statins 類藥物雖然於現階段在癌症的治療上尚未有一個明確的結論，但可以確定的是 Statins 類藥物的抗癌潛力在未來是具有臨床應用價值的。

Reference

- [1] A. Endo, M. Kuroda, K. Tanzawa, Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity, *FEBS Lett*, 72 (1976) 323-326.
- [2] J.L. Goldstein, M.S. Brown, A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins, *Cell*, 161 (2015) 161-172.
- [3] X. Kou, Y. Yang, X. Jiang, H. Liu, F. Sun, X. Wang, L. Liu, H. Liu, Z. Lin, L. Jiang, Vorinostat and Simvastatin have synergistic effects on triple-negative breast cancer cells via abrogating Rab7 prenylation, *Eur J Pharmacol*, 813 (2017) 161-171.
- [4] K. Tanaka, H. Osada, Y. Murakami-Tonami, Y. Horio, T. Hida, Y. Sekido, Statin suppresses Hippo pathway-inactivated malignant mesothelioma cells and blocks the YAP/CD44 growth stimulatory axis, *Cancer Lett*, 385 (2017) 215-224.
- [5] Y. Yin, L. Liu, Z. Zhao, L. Yin, N. Bauer, C.C. Nwaeburu, J. Gladkich, W. Gross, T. Hackert, C. Sticht, N. Gretz, O. Strobel, I. Herr, Simvastatin inhibits sonic hedgehog signaling and stemness features of pancreatic cancer, *Cancer Lett*, 426 (2018) 14-24.
- [6] T. Lim, I. Lee, J. Kim, W.K. Kang, Synergistic Effect of Simvastatin Plus Radiation in Gastric Cancer and Colorectal Cancer: Implications of BIRC5 and Connective Tissue Growth Factor, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 93 (2015) 316-325.
- [7] C.C. Anderson, M. Khatri, J.R. Roede, Time-dependent simvastatin administration enhances doxorubicin toxicity in neuroblastoma, *Toxicol Rep*, 7 (2020) 520-528.
- [8] S. Kato, M.F. Liberona, J. Cerda-Infante, M. Sánchez, J. Henríquez, C. Bizama, M.L. Bravo, P. Gonzalez, R. Gejman, J. Brañes, K. García, C. Ibañez, G.I. Owen, J.C. Roa, V. Montecinos, M.A. Cuello, Simvastatin interferes with cancer stem-cell plasticity reducing metastasis in ovarian cancer, *Endocr Relat Cancer*, 25 (2018) 821-836.
- [9] Y. Jin, K. Xu, Q. Chen, B. Wang, J. Pan, S. Huang, Y. Wei, H. Ma, Simvastatin inhibits the development of radioresistant esophageal cancer cells by increasing the radiosensitivity and reversing EMT process via the PTEN-PI3K/AKT pathway, *Exp Cell Res*, 362 (2018) 362-369.
- [10] R.A. Dongoran, K.H. Wang, T.J. Lin, T.C. Yuan, C.H. Liu, Anti-Proliferative Effect of Statins Is Mediated by DNMT1 Inhibition and p21 Expression in OSCC Cells, *Cancers (Basel)*, 12 (2020).
- [11] J. Longo, J.E. van Leeuwen, M. Elbaz, E. Branchard, L.Z. Penn, Statins as Anticancer Agents in the Era of Precision Medicine, *Clin Cancer Res*, 26 (2020) 5791-5800.
- [12] W. Jiang, J.W. Hu, X.R. He, W.L. Jin, X.Y. He, Statins: a repurposed drug to fight cancer, *J Exp Clin Cancer Res*, 40 (2021) 241.
- [13] D.S. Kim, H.S. Ahn, H.J. Kim, Statin use and incidence and mortality of breast and gynecology cancer: A cohort study using the National Health Insurance claims database, *Int J Cancer*, 150 (2022) 1156-1165.

【新人介紹】**義大醫院醫學研究部****陳柏任 助理研究員**

陳柏任博士目前於義大醫院醫學研究部擔任助理研究員一職。陳博士於國防醫學院/中央研究院 黃怡萱老師的指導下取得博士學位。並於2015年至長庚大學 黃聰龍老師實驗室擔任博士後研究員。

陳博士的研究專長為發炎藥理學與分子生物學，在開發抗發炎小分子藥物的研究中，陳博士致力於建立完整的藥理圖譜，包括：(1) 以人類嗜中性白血球平台確認其詳細的抗發炎效果與藥理作用機轉；(2) 找出其直接的作用標的蛋白與標靶之能力；(3) 在動物模式中進行改善發炎疾病之治療評估。研究成果除了開發抗發炎的先導化合物，也以此找出新穎的致病機轉，提升抗發炎藥物對發炎疾病醫療的精確性。其研究成果除了專利獲證與文獻發表外，陳博士也榮獲110年度台灣藥理學會-杜聰明博士年輕學者獎。

陳博士目前除了發炎藥理學的持續研究外，也積極探討發炎相關的致癌機轉與肥胖形成，並以此為生物活性平台，期許能開發具有抗癌或不易形成體脂肪之天然藥物或保健品。期許能透過機轉的探討來開發新穎的治療標的並成為新型的治療策略。



臺北醫學大學 口腔衛生學系

劉如芳 助理教授

劉如芳博士目前為臺北醫學大學口腔衛生學系之專任助理教授。2010年，劉博士於中國醫藥大學藥物化學研究所郭盛助教授、張誌祥副教授及湯智昕教授指導下畢業。博士時期主要研究方向為藥物設計、藥物合成、抗癌活性分析及抗癌機制探討。博士期間主要開發之抗癌藥物，其設計概念使用Combrestatin A-4 (CA-4)為主要藥物結構，主因是CA-4被報導可以有效的抑制微管蛋白聚合，並且能夠強烈抑制多種癌細胞之生長。因此，利用電腦模擬藥物系統推測可能的藥效基團；合成之化合物可區分兩大類，苯並咪唑化合物 (benzimidazole compounds)和異黃酮化合物 (isoflavone compounds)，進一步分析其抗癌活性及作用機轉。



畢業後希望深入藥理學領域，繼續於湯智昕教授實驗室擔任博士後研究員。期間主要探討癌症的轉移機制，找尋可能的藥物標靶分子，進行藥物的開發。此外，也有參與退化性關節炎的研究，找尋可能的中草藥以延緩退化性關節炎的惡化。爾後於2011年進入新光醫院教研部中央研究室擔任研究員，進行罕見癌症骨肉瘤之研究，希望可以找到骨肉瘤的標靶分子，並設計合成抗癌化合物，再深入探討抗癌之作用機轉。

劉博士實驗室目前研究方向主要是針對口腔癌進行相關的研究，針對HPV所造成的口腔癌進行深入的探討，包含基因研究、對於抗癌藥物的活性差異探討、找尋可能的藥物標靶、進行藥物開發，期許將來在臨床上可以確認出HPV(+)及HPV(-)的精準治療模式。

【學術會議、演講與活動】

1. 世界藥理學會WCP 2023 將在2-7 July 2023 於 Glasgow, Scotland, UK舉辦。台灣藥理學會向大會申請的symposium “Immunotherapy in cancer medicine, the resistant and challenges” 已被接受，此會議的主持人是閻雲,推薦的四位講者是 Wei Chao Chang (Taipei Medical University, Taiwan), Kwang Yu Chang (NHRI, Taiwan), Yun Yen (Taipei Medical University, Taiwan), Edward Chou (U Elbert Einstein, USA)。

【徵才公告-誠徵教師】

高雄醫學大學醫學院學士後醫學系誠徵藥理學領域專案助理教授或編制內助理教授(含)以上1名(收件截止日:111年4月22日)相關公告訊息:[請連結高雄醫學大學/人事室網站](#)

【2022 第 36th 生醫年會花絮剪影】





【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/>

