## 兒童醫學研究室近期研究分享

許建生◆研究員 博士

兒童尖端分子醫學研發中心是彰化基督教兒童醫院一項創新的組織,成立於西元 2013 年 11 月 25 日,2014 年彰化基督教兒童醫院成立,兒童尖端分子醫學研發中心隸屬兒童醫院,簡稱 [ 兒童醫學研究室 ]。主任由彰化基督教兒童醫院王士忠部長兼任。醫學研究的本質是創新,任何研發進展都必需經由許多研究人員不斷奉獻所堆積的果實,以達研發最終目的「以病患為依歸」的真意。研究室建立疾病之生物指標再則協助臨床醫師進行臨床與基礎醫學之結合研究。

高氧在臨床醫療是常見診療方式之一,但是高氧對於器官也易造成傷害,臨床上極度早產兒和急重症新生兒因病情需要使用高氧往往是不可避免的。然而高氧的暴露對於造成早產兒或新生兒肺部損傷扮演顯著的角色,稱為支氣管肺發育不良(BPD),BPD 也為低體重早產兒產後院內死亡的一個重要原因 4。BPD 是經由

慢性發炎損傷和細胞凋亡造成肺纖維化改變,高氧透過 DNA damage 造成細胞凋亡以及活化發炎細胞造成 inflammation 這兩個路徑而引起 BPD。目前 BPD 的治療包括類固醇、支氣管擴張劑、吸入性一氧化氮等,採取的是減少進一步的傷害,提供最佳的環境以支持成長和恢復,以及減少併發症,然而並無明確有效的治療方法。因此本研究室在建立高濃度氧氣環境下誘發的新生大鼠肺損傷模式及大鼠肺上皮細胞株肺損傷模式,探討未來可以提供慢性肺疾病(BPD)新治療策略的研究基礎證據。

研究室早期研究發現,高溫刺激引起的熱休克蛋白 Hsp70 能保護新生鼠高氧引起肺損傷的機制,從 survive curve 可得到高氧環境下新生鼠的死亡率高達 8 成,而經過熱休克處理後死亡率降低不到 4 成。在肺的組織切片下可以看到經過熱休克處理後的新生鼠他的肺泡擴大程度較少,肺



部結構較為完整,fibrous septa 增厚情形改善,另外可發現高氧組的細胞浸潤隨時間逐漸增加,給予熱休克處理後新生鼠細胞浸潤則明顯下降。第3天肺泡細胞凋亡最多,,而給予熱休克處理後肺泡細胞凋亡的程度明顯下降。此外,研究室另一研究發現在高氧環境下,新生鼠額外施打維他命B-6,能減少高氧環境下體内氧化壓力蛋白的產生;也降低血液中發炎因子產生,達到保護高氧環境對新生鼠傷害。以上相關研究已於台灣兒科醫學年會及亞洲兒科醫學年會呈現成果,及投稿發表於相關期刊中。

輔酶 Q10 (CoQ10) 近年來廣泛受到討 論注目,因其結構類似脂溶性維他命 K 而 具細胞膜穩定的抗氧化作用。CoO10 主要 存在人體新陳代謝旺盛日需要高能量以維 持運作的器官或組織,如心臟、腎臟、肝 臟和骨骼肌細胞等處。CoO10 會隨體内組 織作功所需能量的不同,也會有不一樣的 濃度,身體器官的細胞中以心臟、肝臟和 腎臟所含的 CoQ10 濃度最高。主要位於 細胞内粒線體 (Mitichondria) 的内膜上, CoQ10 便是擔任電子傳遞鏈(呼吸鏈) 上可移動的電子攜帶者,主要之生理角色 為在粒腺體内膜上協助電子的傳遞,以 輔助粒腺體中的能量物質 ATP (adenosine triphosphate) 的產生,讓細胞能量供應系 統能快速運作,並且穩定細胞膜結構不受 電子或高能量物質的傷害。我們假設接受 高氧的早產兒如同我們動物預實驗一樣,

CoO10 相對缺乏,治療的過程中若同時給 予較高劑量的 CoO10,是否有可能改善因 治療而導致的高氧化壓力傷害以及增加體 内臟器抗氧化壓力基因或降低促氧化壓力 基因表現,進而降低早產兒慢性肺部疾病 或BPD的併發症以及提高早產兒的存活, 是值得進一步研究的。另外也假設是否有 可能因 CoO10 營養狀況不足或缺乏而降 低清除自由基及脂質過氧化的能力是值得 進一步研究的。我們的實驗中給予高劑量 CoQ10 補充新生鼠,而改善高氧環境下新 生鼠死亡率,CoO10 是否透過降低同半胱 胺酸濃度,改善肺組織的病理變化,或是 直接降低新生鼠氧化壓力,增加抗氧化基 因或降低促氧化壓力基因表現,需要進一 步釐清。期許未來研究結果可以提供慢性 肺疾病(BPD)新治療策略的基礎證據。

CO