

## 2012 POST AHA Highlight Symposium (II)

### 會議精華重點摘錄 (II)

在前一期推出 Post AHA Highlight 會議精華重點摘錄後，頗受好評。這次學會加碼再邀請兩位重量級的演講專家菁英，針對微型核糖核酸 (microRNA) 與心血管疾病和 Heart

Rhythm Disorders and Resuscitation Science 的部份為大家做重點整理，希望對大家在知識與未來研究上有相當的幫忙。

\* \* \* \* \*

## Myocardium: Function and Failure

### — 微型核糖核酸 (microRNA) 與心血管疾病

(台北榮民總醫院心臟內科) 黃柏勳 醫師

早期地球上的生命，其遺傳因子是由核糖核酸 (RNA, ribonucleic acid) 所傳承，之後其演化出來的生命改以更穩定的去氧核糖核酸 (DNA, deoxyribonucleic acid) 來表現其遺傳密碼。除了部分病毒外，目前絕大多數的生物，其遺傳密碼 (基因) 都儲存在雙股螺旋的 DNA 中，再由 RNA 複製酶 (RNA polymerase) 轉錄 (transcribe) 為單股的訊息核糖核酸 (mRNA、messenger RNA)。而這些訊息核糖核酸會被從細胞核送到細胞質，並在細胞質內停留一段時間才會被分解掉。在這段時間中，轉移核糖核酸 (tRNA、transfer RNA) 會帶來製造蛋白質所需的原料，而利用核糖體核糖核酸 (rRNA、ribosome RNA) 當成生產工廠，將 mRNA 上的基因密碼，轉譯 (translate) 為各種生命活動所

必須的蛋白質。

除了 mRNA、tRNA 和 rRNA 這三種主要的核糖核酸外，近年來科學界發現一些長度很短，但卻可對細胞和人體機能有重大影響的 RNA。在這當中，有一種近幾年才被發現的 RNA，稱之為微型核糖核酸 (microRNA)。microRNA 長度只有 21-25 個核苷酸 (nucleotide)，這些無法編碼出蛋白質的單股 RNA，具有負向調控基因表現功能。microRNA 調控基因表現的機制與 RNAi 類似，成熟的 microRNA 為一小片段的單股 RNA，藉由結合至 RISC 複合體可以去辨認與其序列互補的標的 mRNA，依據與標的 mRNA 完全互補與否，而將有標的 mRNA 降解或阻擋其進行蛋白質轉譯的機制。這是由於動植物體內對病

毒有一套防衛機制，因為動植物體內的 RNA 都是單股，但是不少病毒是利用雙股 RNA 來紀錄基因密碼，因此動植物細胞一但偵測到雙股 RNA，便會立刻將之分解消滅。而這些 microRNA 被產生後，會被送往細胞質。因為 microRNA 很短，因此很容易找到序列完全相同或十分近似的 mRNA 鍵結成雙股，一但鍵結成雙股後，若是序列完全相同的緊密雙股，那 mRNA 便會立刻被啟動分解消滅。但若只是序列相近但不完美的鍵結，則這 mRNA 雖不會被分解，但是這被連結的 mRNA 基因也會無法表現。因此 microRNA 在細胞內，可以抑制序列和其相同或近似的特定 mRNA 上基因的表現。這套機制可用來消滅侵入細胞內的病毒，越來越多證據顯示 microRNA 具有負向調控基因的表現功能，在正常生理功能或臨床疾病上扮演非常重要的角色。

近來已有研究指出 microRNAs 可藉由調控基因表現來影響細胞功能，其中包含了調控細胞生長、爬行與分化能力等，因此當 microRNAs 表現失衡時將會影響細胞的行為，因此了解 microRNAs 在許多臨床疾病上也提

供未來臨床治療上一個重要之可能希望。因為 microRNA 本身的功能就是調控特定基因 mRNA 的表現，越來越多研究發現 microRNA 與心血管疾病之相關性，特別是在血管發炎、動脈硬化與新生血管部分。例如已有文獻指出某些 microRNAs 在動物實驗中可以和動脈瘤之繼續擴大有關，如將 microRNAs-29b 過度表現將會使動脈瘤加速擴大，但相反的若將 microRNAs-29b 抑制其表現將會使動脈瘤擴大速度減緩。因為 microRNA 很短，不容易斷裂破壞，因此在醫院中一般的取樣、用福馬林固定，或適用石臘保存的組織樣本，其內的 microRNA 都依然保存完整，可以用來做病理分析，以便判斷臨床疾病之病情與預後。microRNA 在心血管疾病的生物學是一個新的研究領域和新興領域，因為 microRNA 長度較短，因此若將 microRNA 利用媒介引入人體的基因治療技術，將比過去希望引入長度長很多的 mRNA 的基因治療理論上較為容易、便宜、風險也更低，因此亦可期待此一系列之基礎研究未來能應用在臨床治療上。



## Heart Rhythm Disorders and Resuscitation Science

(台大醫院心臟內科) 蔡佳醞 醫師

2012年AHA在心臟電生理與急救醫學的熱門主題有很多，本篇報導幫大家 review 心律不整與急救醫學在臨床及基礎研究方面相關的報導。

在心房顫動電燒方面，今年報導了心房顫動電燒 meta-analysis 的結果，集合了眾多電燒的結果一起來看，發現關於心房顫動的治療，不管是陣發性、持續性或是慢性心房顫動，術後第一年及第二年的結果電燒均優於藥物治療，但是效果還是以第一年較為顯著，至於超過兩年以後的結果可能還需要更多的研究。

關於心房顫動電燒方法方面，今年有人提出 dominant rotor 在心房顫動扮演的角色，研究發現不管是陣發性、持續性及慢性心房顫動的病人，百分之九十以上在左心房或右心房都有 dominant rotor 的存在，利用傳統多導極記錄 (plaque multi-electrode recording) 再配合電腦推算就能找到此 dominant rotor，更有趣的是肺動脈電燒再加上 rotor 的電燒，就可以達到 95% 以上的手術成功率。另外在 CFAE 電燒方面，有人提出只要電燒完全延續性的 CFAE (continuous CFAE) 就可以，因此把病人分成兩組，一組電燒所有的 CAFE，另一組只電燒完全延續性的 CFAE，追蹤一年發現，只電燒完全延續性 CAFE 的成績比電燒所有 CAFE 的成績還差。

在心室頻脈方面，今年比較有趣的課題是關於提早再極化症候群 (early repolarization) 病人的電燒，以往都認為提早再極化是一種正常的變異，但是有一些研究結果並不是呈現這樣的看法。提早再極化通常都伴隨有 J point 上升及 J wave 存在，如果 J point 上升超過 2mm 或 J wave 出現於下導層 (II, III and AVF)，或是出現於下導層及側導層 (II, III, AVF and V4-6)，都伴隨有較高的猝死風險。在電燒方面，如果病人有心因性猝死，檢查出來沒有其他異常，而心電圖只有早期再極化的變化，有人建議電燒，電燒方法包括 Purkinje fibers 以及 triggering VPC 的電燒，電燒之後追蹤發現病人就不會再有因心因性猝死或心室頻脈的復發，但是病人數不多，還需要更有更大規模的臨床試驗來證實此結果。

在心房顫動基礎電生理學方面，有人提出 micro-RNA 在心房顫動電生理機轉扮演重要角色，micro-RNA 可以調控心房鉀離子通道表現，也可以影響心房纖維母細胞 (fibroblast) 和心房心肌細胞的交互作用，對於未來心房顫動治療方面可以提供新的契機。在心房顫動基因研究方面，PITX2 基因及蛋白功能有進一步發現，在心房顫動時，不論是右心房或是左心房，PITX2 蛋白的表現都會減少，而且 PITX2 為一轉錄蛋白，可以調控另外一個轉錄蛋白 ZFH3 的表現，而 ZFH3 也是一個已知與心

房顫動有關的重要基因，雖然它的功能目前也不是很清楚。

在心因性猝死的基因研究也有新的進展，有趣的是目前利用全基因體掃描 (genome-wide association study; GWAS) 所發現心因性猝死的基因，很多都與 long QT syndrome 的基因有關，顯示較輕微的 QT prolong 或輕微的再極化異常與族群心因性猝死的風險也有關。而目前利用全基因體掃描所發現最顯著心因性猝死的基因稱為 BAZ2B 基因，然而目前此基因在心臟生理和心臟電生理的角色並不清楚，值得進一步研究。

在人類引導幹細胞 (iPS) 研究方面，除了之前關於心律不整如 long QT syndrome 病人的研究外，目前已經有肥厚型心肌病和擴張型心

肌病人引導幹細胞的研究，引導幹細胞可用於心律不整機轉研究或藥物測試，為目前非常熱門的研究話題。另外今年也有報告一項新技術，使用 Micro-fluid chip 來同時研究引導幹細胞多種基因的表現，對於引導幹細胞研究可節省很多時間。

最後在急救醫學方面，比較有趣的是利用近紅外光光譜儀 (near-infrared spectroscopy) 來偵測組織耗氧量 (O<sub>2</sub> extraction)，就如同 end-tidal CO<sub>2</sub> 可以偵測組織代謝量，研究結果發現在急救病人當中，利用近紅外光光譜儀所偵測到的組織耗氧量較高的病人，急救後存活的機率較高，因此近紅外光光譜儀所偵測到的組織耗氧量和 end-tidal CO<sub>2</sub> 一樣可以預測病人急救後存活的機率。



## 2012 冬季會青年醫師教育 會議精華重點摘錄

教育一直是學會的使命，青年醫師是我們未來的希望。青年醫師未來為台灣與心臟學會發光發熱，是我們傳承的意義與期待。為了讓年輕學子可以更快速地踏入研究的領域，馬上著手研究與確定計畫目標，為台灣的學術可以往前邁進而努力，在林理事長與殷秘書

長支持下，特別邀請學有專精，作育英才不遺餘力的學者，根據他們的雄厚的經驗，指導後進，讓青年醫師在研究的路上可以事半功倍，也為台灣與心臟學會在世界的學術舞台上繼續發聲。

\*\*\*\*\*

### 如何尋找研究題材

(高雄醫學大學附設醫院心臟血管內科) 林宗憲 醫師

研究題材其實是無所不在的。臨床醫師做研究當然最好同時能解決臨床上所遭遇的問題，然而在尋找研究題材時也要掌握以下的一些原則：

1. 創造性 (Novelty)：研究題材是否是現在的熱門話題 (如 statin 跟糖尿病的關係)，或者是舊有的題材卻有新的發現 (如 b-blocker 對高血壓病人減少腦中風的效果不佳)，或是目前尚無人做過的研究、以及相關領域出現的新問題或新情況，可採用新方法，尋找新角度或新的想法再度去思考前人的研究問題。
2. 可行性 (Feasibility)：如果不可行，那也只是空想。客觀需考慮的條件包含

是否已有資料庫、時間、經費、技術、人力、理論、科學上的可能性等。主觀條件的考量包含了研究者的知識、能力、專長、經驗等。

3. 明確性 (Clear-cut)：研究探討的問題必須要具體，不要天馬行空，一次回答一個問題即可。
4. 重要性 (Importance)：此研究題材探討的價值性為何？對醫學上是否有所貢獻？能否增進自身相關領域方面的知識？學術價值上的意義？是否可改善臨床實務？以及其應用價值都是在尋找研究題材列入考慮的因素。  
至於要如何做？可參考以下方法  
a. 從師長與個人臨床經驗尋找研究主題：

這適合具有適量實際臨床工作的經驗者，可解決自己在臨床工作中所遭遇到的問題。舉例來說我們之前從臨床觀察中發現二尖瓣膜鍵索斷裂的病人常伴隨高血壓的發生！因此收集手上有接受二尖瓣膜手術的病人分析是否有這樣的相關。亦可找特定領域的專家討論以協助自己釐清思路、掌握重點，可將複雜模糊的問題發展成可供研究的問題，或與同儕討論。

- b. 從過去研究複製研究主題：基本根據為某些研究的結果與過去的研究結果或理論衝突，可以查核與驗證研究發現的正確性。若研究對象種族不同時可檢驗研究結果的一般性。研究時間不同時可檢驗趨勢或變遷。採用不同方法進行研究可檢驗研究的效度。但

這樣的研究可能會缺乏創意或流於抄襲，需解釋是否有重複研究的價值？可否澄清原研究之疑慮？懷疑原研究正確性或效度之理由是否成立？

- c. 從既有理論，文獻回顧或實證醫學中推演出研究主題：由現有的書籍、論述、高 impact factors 期刊、雜誌、論文等資料尋找研究問題。
- d. 從研討會中發現研究主題：如有爭議的問題
- e. 從合作中發現研究主題

最後如果想增加研究題材的廣度可多與不同領域者合作，也鼓勵多參加不同領域的學術研討會，同時建立屬於自己的資料庫，或是找志同道合的夥伴，以及再繼續進修讀研究所，這些都可以多方激盪出自己的想法，增加研究題材的來源。



## 如何撰寫研究計劃

(成大醫院心臟內科) 劉秉彥 醫師

撰寫研究計劃通常是研究的第二步，有了好的 idea 之後，接著就是如何執行，也就是需要經費來購置你所需要的耗材或器械，或是要一些初步報告來說服給計劃經費的委員認同你的計劃，因此計劃上要朝向以下數個重點的研究內容來書寫：

1. 合理分配經費
2. 有證據的初步結果
3. 可以在本單位執行的計劃內容
4. 最新而不過期的相關研究內容
5. 條理分明的研究步驟
6. 格式一致，減少錯字。
7. 我個人是覺得計劃和寫文章一樣，多寫幾遍會更熟悉，申請更有機會。

當然編列經費不能獅子大開口，也不能寫你要一步登天的計劃，要有初步資料証實你的假說是正確的方向，這些都是幫助大家取得研究計劃的重要關鍵。最後，關於書寫計劃的

時間點，事實上計劃可以早一點書寫，並隨時知道收件的時間，避免到最後網路塞車。最後，可以的話，請同儕或老師稍加修正，更有加分的效果。

至於構思計劃內容，我有以下幾點供大家參考注意：

1. 是否提出臨床有意義的問題？
2. 研究有無限制？有何潛力？對你所立足的學科或專業有無貢獻？
3. 你的「理論假說」(theoretical hypothesis) 是否已經清楚而且足夠讓你去做下一步的資料蒐集或研究工作？
4. 盡量提供初步研究成果。
5. 實際研究如何實踐？執行上有無困難？怎麼克服？需不需要協助？
6. 針對研究計畫書之書寫格式，層次，排版等，以及研究執行的時間安排等等格式與細節之確認。

