

幹細胞當紅

心臟血管疾病治療的新希望

文／心臟內科 主治醫師 蕭連城

根據世界衛生組織的報告，心臟血管疾病是威脅人類健康的頭號敵人，每年奪走大約1700萬人的生命，估計到了2030年，全球1年更將有2300萬人死於心臟相關疾病。我國衛生福利部的統計資料也顯示，心臟血管疾病僅次於惡性腫瘤，為國人十大死因第2位，每30分鐘就有1人因為心臟病而死亡。

心臟衰竭與幹細胞再生醫學

由於醫療科技的進步，人類健康已獲得大幅度改善，過去造成許多人死亡的心臟病，例如急性心肌梗塞、急性心肌炎等，死亡率已下降，患者有較大的機會存活下來。然而，有些心臟病終究會隨著時間慢慢發展成末期心臟衰竭，而現有的治療方式無法恢復受損的心臟肌肉（已變成疤痕組織，不具收縮能力），只能設法延緩疾病的惡化。

換言之，心臟衰竭常常是心臟病患最後的不歸路。另一個為期5年的流行病學研究，也證實心臟衰竭病患的存活率比大部分癌症更差。

一旦到了這個地步，心臟移植便成為唯一有效的治療。問題是，目前心臟器官來

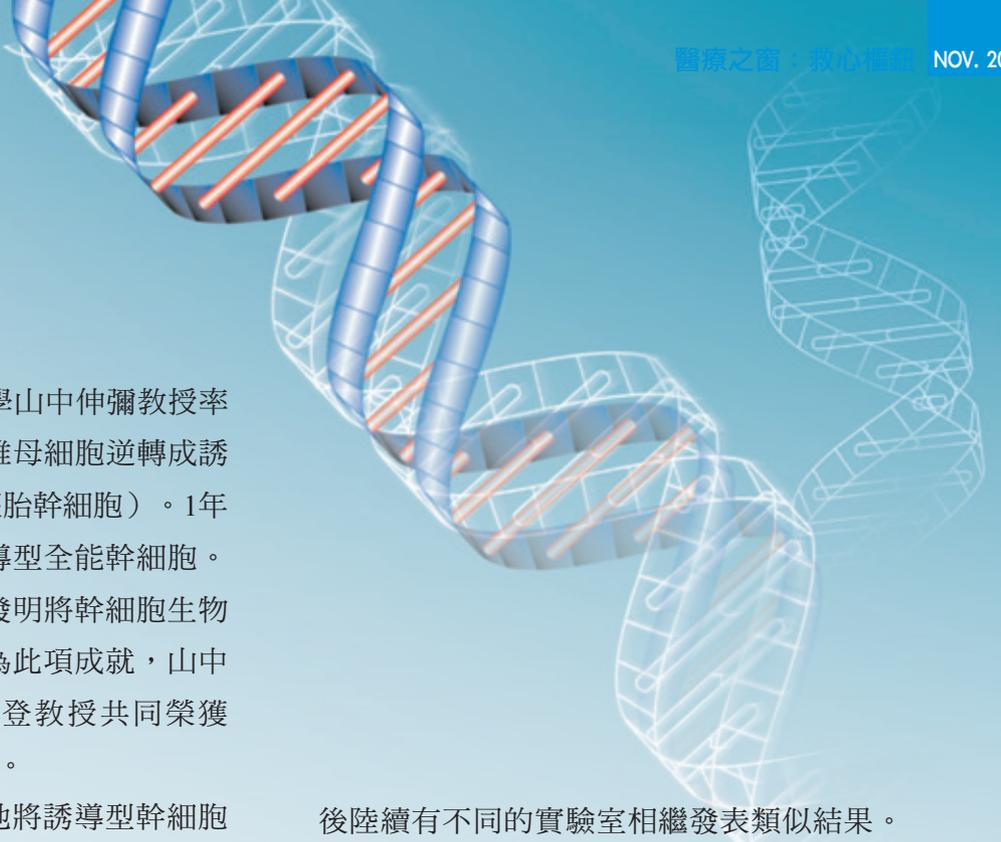
源短缺，嚴重限制了心臟移植手術的進行。不僅台灣如此，舉世皆然，推估全球目前有200萬人罹患重度心臟衰竭，遺憾的是，每年只有5000人能接受心臟移植手術。幸好，如今幹細胞已被證實具有修復及再生組織的能力，幹細胞再生醫學的研究，為心臟血管疾病帶來新的治療契機。

3種幹細胞的特點

相較於成熟細胞，幹細胞是未分化的原始細胞，具有自我更新和分裂發展成特化細胞的能力。基本上，可以將幹細胞分為3類：胚胎幹細胞、誘導型幹細胞及成體幹細胞。

● 胚胎幹細胞

1981年，小鼠胚胎幹細胞首次被培養出來，從此開啟胚胎幹細胞的實驗研究。1998年，科學家終於分離培養出人類胚胎幹細胞。雖然胚胎幹細胞具有分化成各種組織細胞的優點（包括心肌細胞），然而由於可能產生畸胎瘤、免疫排斥與倫理爭議（必須破壞胚胎）等缺點，大大限制了人體臨床試驗的進行。



● 誘導型幹細胞

2006年，日本京都大學山中伸彌教授率先利用轉錄因子將小鼠纖維母細胞逆轉成誘導型全能幹細胞（亦即類胚胎幹細胞）。1年後，更成功培養出人類誘導型全能幹細胞。可以說，誘導型幹細胞的發明將幹細胞生物學更往前推進一大步。因為此項成就，山中伸彌教授與劍橋大學古爾登教授共同榮獲2012年諾貝爾生理暨醫學獎。

後來，科學家也成功地將誘導型幹細胞分化成心臟細胞，由於誘導型幹細胞取自自體細胞，因此沒有免疫排斥的問題與倫理的爭議。未來若能避免使用與致癌及突變有關的轉錄因子和病毒載體，而採取更安全有效的培養方式，它將是臨床治療上重要的幹細胞來源。

● 成體幹細胞

成體幹細胞包括骨髓幹細胞、周邊血液循環中的幹細胞（如：內皮前驅幹細胞）以及組織中的幹細胞（如：骨骼肌母細胞及內生型心臟幹細胞等）。從1990年起，成體幹細胞（含骨髓幹細胞和骨骼肌母細胞）便被廣泛應用於動物實驗，探討對於急性心肌梗塞的療效。基於成功的經驗，2000年後，歐洲科學家開始進行小規模的臨床人體實驗，以外科方式直接注射幹細胞或透過心導管將幹細胞送進心臟，藉此研究幹細胞對於心肌梗塞、慢性缺血性心臟病或心衰竭病人的療效及安全性評估。大部分的結果顯示，這是一個改善心臟功能安全可行的技術。

2003年，科學家首度從心臟組織培養心臟幹細胞，並成功將其分化成心肌細胞，之

後陸續有不同的實驗室相繼發表類似結果。心臟幹細胞的優點是擁有幹細胞的可塑性及心臟的專一性，而且若取自病人則無免疫排斥的疑慮。隨著動物和臨床實驗不斷進行，科學家發現，接受細胞移植後，心臟功能的改善主要來自幹細胞分泌的生長因子和細胞激素，而非源自骨髓幹細胞分化成的心肌細胞。所以，心臟幹細胞的發現帶給科學家們許多新希望。

2011及2012年，美國兩個實驗室分別在《刺絡針》醫學期刊，發表移植心臟幹細胞的隨機分配人體實驗結果，證實病人心臟功能因而改善及梗塞面積減少。當然，未來我們仍需要更多大規模設計良好的臨床實驗，進一步解答相關的問題，例如哪些病人適合接受幹細胞治療、如何決定幹細胞移植的數量以及最佳的治療時機等。

科學家正設法培育人類的人工心臟

在此同時，幹細胞結合組織工程的再生醫學不斷進步。過去，製造生物性的人工心臟是遙不可及的夢想。2008年，美國明尼蘇達大學的泰勒博士，利用界面活性劑除去大

鼠心臟的所有細胞，留下結構完整的心臟骨架。之後，再將細胞種回心臟，最後培育出可跳動的人工鼠心。2011年，該團隊利用相同技術，開始嘗試培育人類的生物性人工心臟，一旦發展成功，將可望解決器官捐贈數不足及發生排斥現象等問題。

樂觀期待幹細胞的明天

幹細胞再生醫學包含細胞移植和生物組織工程，臨床上，必須根據病人的疾病種類及病程，選擇最佳的治療模式。雖然在此之前，仍有許多疑問需要靠更多基礎科學及臨床試驗進一步的研究來釐清，但是我們樂觀地相信，幹細胞未來將可為病人提供一個新的治療方向。🌐

參考資料

1.Lien-Cheng Hsiao, Carolyn Carr, et al. Stem cell-based therapy for ischemic heart disease. *Cell Transplant* 2013;22(4):663-675.

- 2.Lien-Cheng Hsiao and Carolyn Carr. Endogenous cardiac stem cell therapy for ischemic heart failure. *J Clin Exp Cardiol* 2013. S11: 007. doi:10.4172/2155-9880.S11-0073.
- 3.Takahashi K and Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126(4):663-676.
- 4.Bolli R, Chugh AR, et al. Cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomized phase 1 trial. *Lancet* 2011;378(9806):1847-1857.
- 5.Makkar RR, Smith RR, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomized phase 1 trial. *Lancet* 2012;379(9819):895-904.
- 6.Ott HC, Matthiesen TS, et al. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat Med* 2008;14(2):213-221.