

# 利用奈米纖維水膠結合自體骨髓幹細胞以治療豬心梗塞的大動物模式

謝清河<sup>1,2,3,6</sup>、林意棟<sup>1,2,3</sup>、葉明龍<sup>3</sup>、楊友任<sup>2</sup>、羅傳堯<sup>2</sup>、吳華林<sup>4</sup>、陳志鴻<sup>5</sup>、洪鼎侃<sup>7</sup>

<sup>1</sup>臨床醫學研究所暨臨床醫學研究中心 國立成功大學暨成大醫院

<sup>2</sup>外科 國立成功大學暨成大醫院

<sup>3</sup>醫學工程研究所 國立成功大學

<sup>4</sup>生物化學研究所 國立成功大學

<sup>5</sup>內科 國立成功大學暨成大醫院

<sup>6</sup>奈米科技與微系統工程研究所 國立成功大學

<sup>7</sup>生物工程系 匹茲堡大學

phsieh@mail.ncku.edu.tw

Circulation. 2010; in press.

國立成功大學 標竿計畫《I006》

## 摘要

**背景介紹** - 逐年增加的小動物實驗研究顯示，心肌梗塞(MI)後於心肌內作材料充填有助於改善心臟功能。此外，另一個有潛力的治療方式是作細胞移植；然而，細胞移植的存留率不佳是一尚待克服的難關。因此，本研究以迷你豬作為大動物實驗模型，我們假設自組裝胜肽奈米纖維(NFs)的材料充填可增加梗塞後的心壁厚度，同時提高自體骨髓單核細胞(MNCs)移植後的存留率，進而改善梗塞後有害的心肌重塑與功能異常。



**材料方法與結果** - 本研究將40頭性成熟的迷你豬隨機均分為5組：假手術組與4組梗塞組。梗塞組中，先以冠狀動脈結紮引起梗塞，接著分別注射2 ml的生理食鹽水(MI+NS)、1%的自組裝奈米纖維 (MI+NFs)、 $10^8$ 顆的自體骨髓單核細胞混於生理食鹽水(MI+MNCs)、以及自體骨髓單核細胞混於胜肽奈米纖維(MI+MNCs/NFs)。治療28天後，超音波以及心導管的檢測指出：胜肽奈米纖維的充填可以明顯減緩梗塞後的舒張功能異常與心室重塑；而自體骨髓單核細胞移植的作用則以改善收縮功能為主；最重要的是，當自體骨髓單核細胞混合於胜肽奈米纖維的治療，可以顯著地同時增進梗塞後的收縮與舒張功能。由免疫螢光組織染色的結果可以推論，混合胜肽奈米纖維以及細胞移植的治療效果，很可能是由於移植細胞的存留率可因此提高近8倍，進而增強於梗塞周圍區域的血管新生現象。

**結論** - 我們的結果顯示，胜肽奈米纖維本身可以透過增加梗塞後的心室壁厚度，以達到避免惡性心室重塑的效果；而當其混合細胞治療的時候，亦可以增加移植細胞的存留率，進而改善梗塞後的心功能。本研究為世界首例結合兩種前端的治療材料與技術，並於大動物實驗測試中證明有顯著治療效果，我們相信此研究成果，能在不遠的未來轉譯並應用於臨床上，嘉惠眾多心臟疾病的病患。

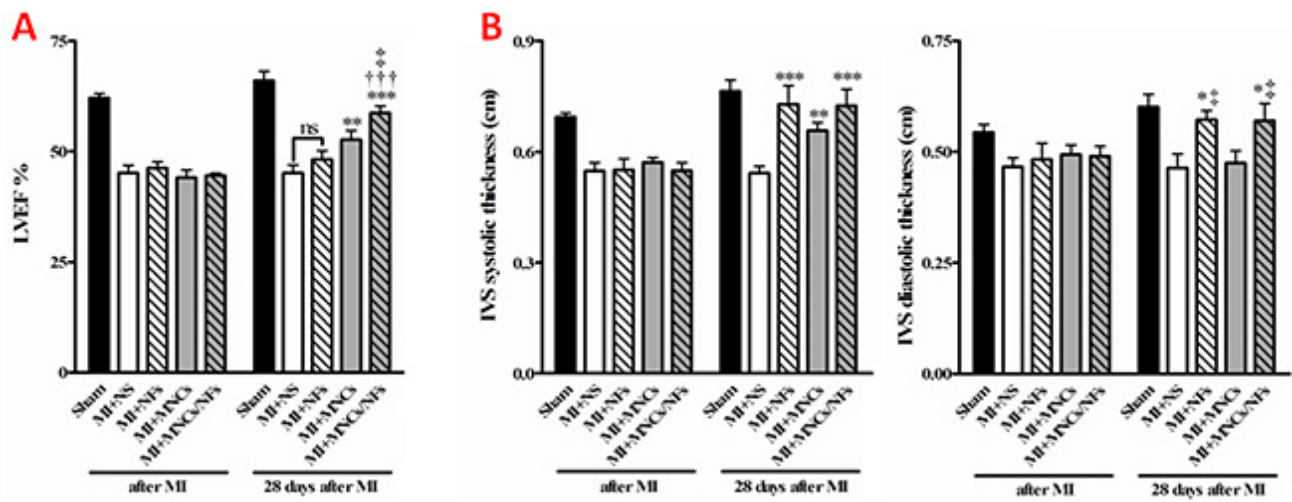


圖1、胜肽奈米纖維填充可增加梗塞後室間中膈(IVS)厚度，而骨髓單核細胞移植可增加梗塞後心收縮功能。術後與術後28天心臟超音波檢測中，A、心室收縮(LVEF)統計長條圖；B、收縮與舒張期心壁厚厚度統計長條圖。(\*vs. MI+NS ; †vs. MI+NFs ; ‡vs. MI+MNCs)

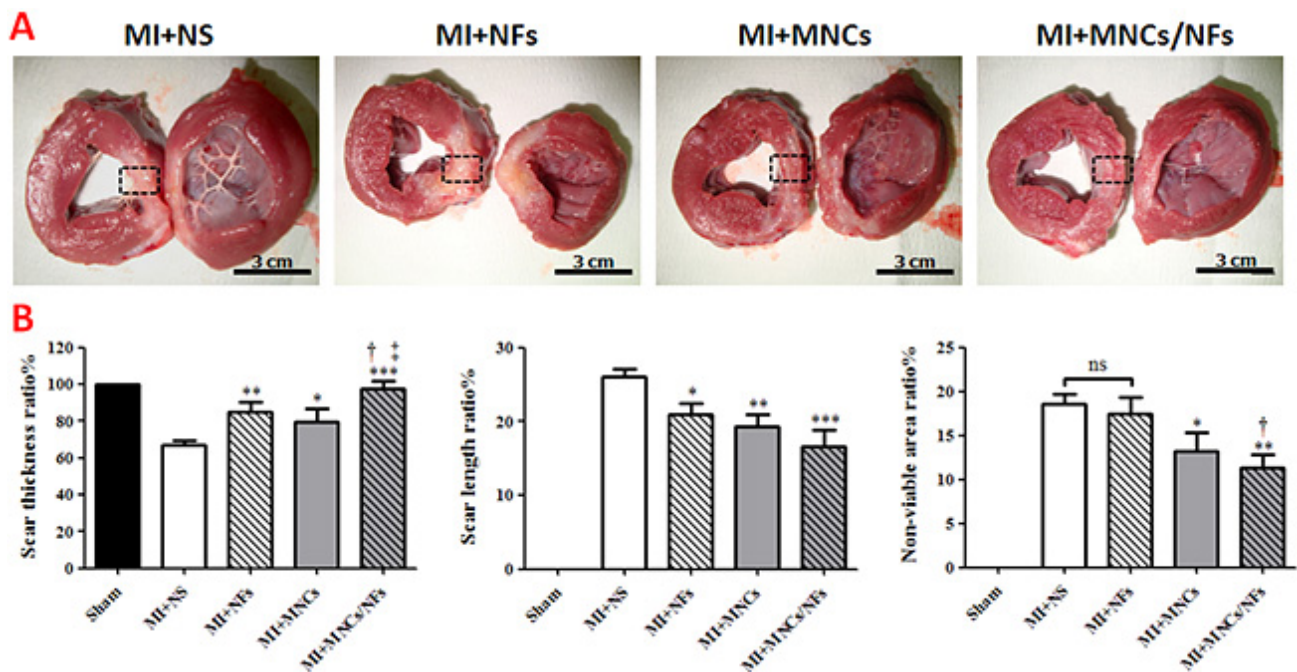


圖2、胜肽奈米纖維填充可增加梗塞後疤痕組織擴張，而骨髓單核細胞移植可降低梗塞後組織中壞死細胞的比例。A、各治療組中，於乳突肌附著處切面的典型心臟剖面照片。B、梗塞後疤痕厚度比例、疤痕長度比例，以及組織壞死細胞比例的統計圖。(\*vs. MI+NS ; †vs. MI+NFs ; ‡vs. MI+MNCs)

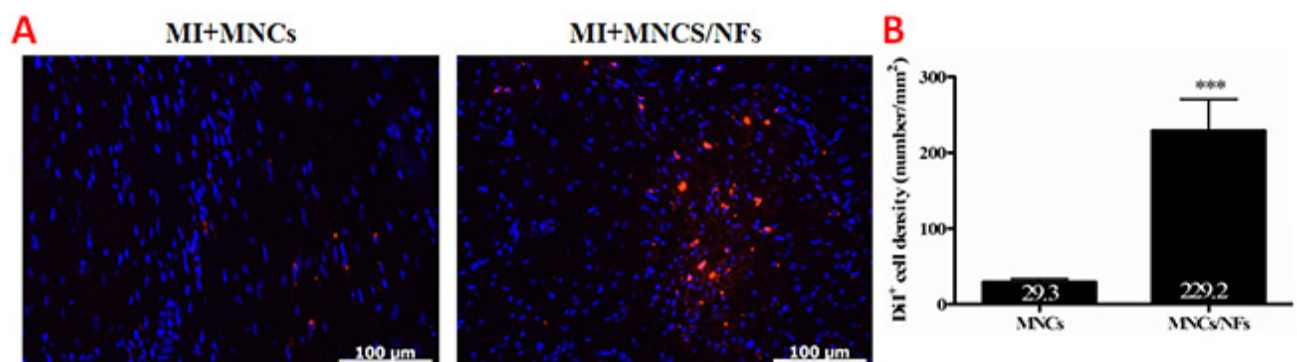


圖3. 混合胜肽奈米纖維共同注射可增加骨髓單核細胞移植的存留率。A、帶有DiI標記的骨髓單核細胞在不混合(MI+MNCs)或混合胜肽奈米纖維(MI+MNCs/NFs)移植後的典型免疫螢光組織染色切片(藍色：DAPI/細

胞核，紅色：DiI/骨髓單核細胞)。B、細胞存留率的統計圖。

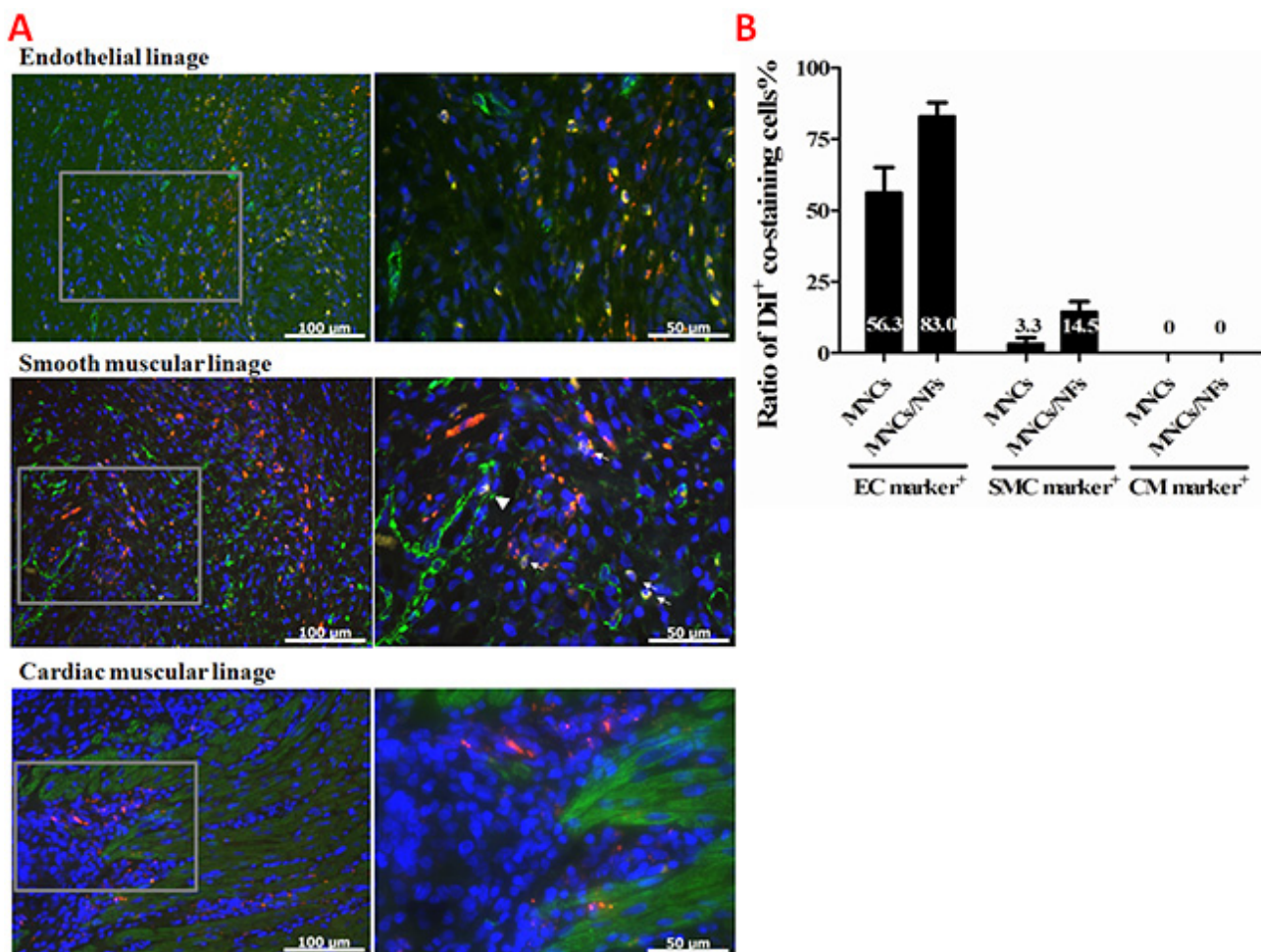


圖4. 混合胜肽奈米纖維共同注射可增加骨髓單核細胞移植的分化為血管細胞的比率。A、帶有DiI標記的骨髓單核細胞在移植後並以von Willebrand因子(上排)、平滑肌肌球蛋白重鏈(中排)、心肌旋轉肌球素(下排)作免疫螢光組織染色的典型切片(藍色：DAPI/細胞核，紅色：DiI/骨髓單核細胞，綠光：3種細胞的特異性標誌)。左排圖片之灰色方框放大於右排，並且以白色箭頭標記螢光染色重疊之細胞。B、內皮細胞、平滑肌細胞、以及心肌細胞的分化比率統計圖。

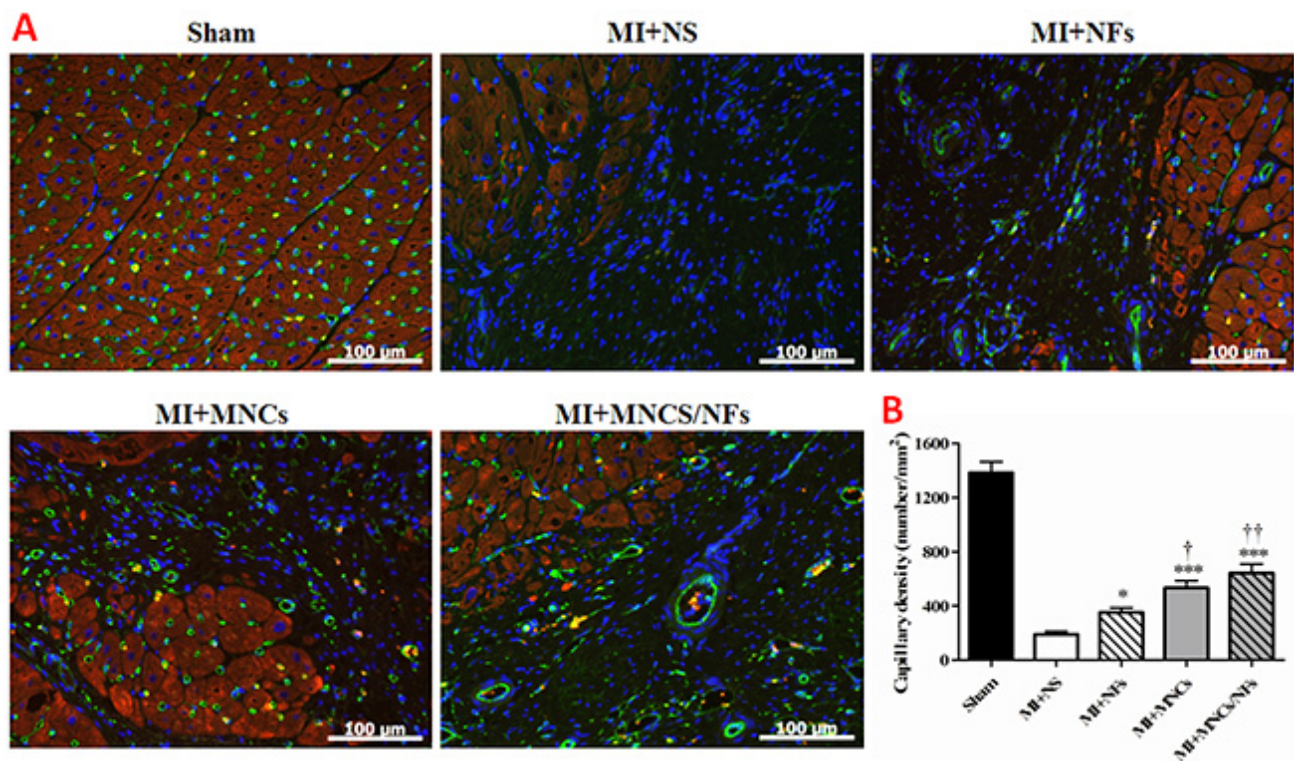


圖5. 混合於胜肽奈米纖維的骨髓單核細胞移植可顯著增加梗塞周圍的血管新生效果。A、梗塞周圍的免疫螢光組織染色的典型切片(藍色：DAPI/細胞核，紅色：DiI/骨髓單核細胞，綠光：Isolectin/內皮細胞)。B、梗塞周圍微血管數量的統計圖。(\*vs. MI+NS; †vs. MI+NFs)