



臺中市獸醫公會

會訊第063期

國內郵資已付台中郵局
中台字第1498號等字樣

對內刊物

【發行人】石金生

【編輯】林辰柔 葉英良 陳道杰 賴政宏 林曉程 林金龍 鍾淑玲

【電話】04-2295-8456 【傳真】04-2295-8557

【會址】台中市北區北平一街3號

【網址】www.ctcvma.org.tw

【活動訊息】

2022臺中市獸醫師公會臨床讀書會第3場次

- 講題：摯愛卻難行的眼科門診!
- 講師：艾利動物醫院賴柏昀獸醫師
- 時間：111年10月20日(週四)晚上22:00-24:00(21:30開始報到)
- 地點：天閣酒店台中館2樓會議廳(台中市南屯區大墩路525號)

2022臺中市獸醫師公會臨床讀書會第4場次

- 講題：貓腸道淋巴瘤和炎症性腸病的鑑別診斷及治療。
- 講師：臺灣大學獸醫系副教授 王尚麟獸醫師
- 時間：111年10月30日(週日)下午14:00-17:00(13:30開始報到)
- 地點：新天地餐廳崇德店 3樓薔薇廳(台中市北區崇德五路345號)

2022臺中市獸醫師公會冬季學術研討會

- 講題：小動物鼻腔鏡檢查 / 頭頸部斷層的臨床應用與病歷分享
口鼻瘻管五四三。
 - 講師：張詠舜獸醫師 / 陳羿云獸醫師 / 蔡依津獸醫師
 - 時間：111年11月20日(週日)9:00-17:00 (上午8:30開始報到)
 - 地點：新天地餐廳崇德店B1(台中市北區崇德五路345號)
- 報名連結 <https://forms.gle/9isTmcGSoSYhqlX6>

會務訊息



一、10月4日適逢一年一度重陽佳節，本會為彰顯崇老敬老美德，表達對資深會員敬意，特致贈禮品提货券一份，敬祝重陽佳節愉快。

本會年滿65歲以上會員：蔡維明、林三實、沈寶鏞、趙明哲、藍銓成、王庚堂、劉景陽、楊正雄、姚晨曦、王子欽、劉明本、古勝義、馮翰騰、李隆盛、廖久男、劉信治、陳順德、郭春福、羅永吉、張俊達、陳真田、張敏博、林木川、賴平劍、劉光雄、謝快樂、賴源治、潘子元、魏文聰、蘇國名、田炳輝、鄭建義、林定絃、蕭振騰、林盈清、陳紹清、林瑞龍、余建中、張崇陽、林子恩、廖茂淞、戴河南、吳龍泰、陳武平、黃河漆、林明慶、林文進、李肇龍、廖毓成、崔宏雅、陳維中、黃明修、陳鴻銘、何金山、林奇修、王總界、洪文輝、潘尚文、傅宗輝、陳永群、陳榮凱、謝明偉、黃光鎮、鍾延聰、陳志彰、吳載揆、雷智和、蘇成嘉、莊賜財、吳王昆、吳秋泰、許添桓、徐慶霖等833名。

二、110學年度會員及會員子女獎學金申請，自111年10月1日起至111年10月15日止(以郵戳為憑)，申請文件請逕(寄)送至本會彙審，逾期以棄權論。

三、本會目前會員人數(截至111.09.15止)
 開業會員：281名。執業會員：568名。
 普通會員：18名。資深會員：45名。
 贊助會友：3名。總計人數：915名。
 本市立案動物醫院共計270家。



【111年07月~09月新進會員】



會員編號	身分別	姓名	服務單位	申請入會日期
TCV1085	執業	袁秉宜	毛博事保健動物醫院	111.06.27
TCV1086	執業	蔡羽慈	艾利動物醫院	111.07.01
TCV1087	執業	林子愷	樂晨伴侶動物醫院	111.07.05
TCV1088	執業	吳珈瑩	小島動物醫院	111.07.07
TCV1089	開業	蘇勇全	好牙動物醫院	111.07.18
TCV1090	執業	王佩涵	五福動物醫院	111.07.18
TCV0890	執業	郭妍廷	樂晨伴侶動物醫院	111.07.19
TCV1091	執業	曾彥文	夏洛克動物醫院	111.07.20
TCV1092	執業	謝濬丞	中興大學獸醫教學醫院	111.07.21
TCV1093	普通	林家凱	博強實業商行	111.07.22
TCV1094	執業	葉欣宸	格林威治動物醫院	111.07.22
TCV1095	開業	李居輝	馬可波家畜診所	111.07.28
TCV1096	執業	溫家嫻	中興大學獸醫教學醫院	111.07.29
TCV1097	執業	劉尚承	爪子村動物醫院	111.08.01
TCV0947	執業	蘇政豪	傳騏動物醫院	111.08.01
TCV1098	執業	涂宜璇	農委會動物防疫檢疫局臺中分局動物檢疫課	111.08.08
TCV1099	執業	陳以璇	臺中市動物保護防疫處	111.08.09
TCV1100	執業	廖梓廷	中興大學獸醫教學醫院	111.08.11
TCV1102	執業	郭廷暉	森洩動物醫院	111.08.24
TCV0831	執業	林瑄詠	臺中市動物保護防疫處	111.08.24
TCV1103	執業	王淑華	艾利動物醫院	111.08.25
TCV1104	執業	張恒鳴	艾利動物醫院	111.08.31
TCV1105	執業	林雨微	艾利動物醫院	111.09.02
TCV0822	執業	賴莉芳	全國動物醫院北權分院	111.09.13
TCV1106	執業	宋志宏	農委會動物防疫檢疫局臺中分局台中港檢疫站	111.09.13

【動物醫院喬遷】

家安動物醫院 獸醫師 04-257770889 慈愛動物醫院五權分院 04-22532266
 院長：傅啟嘉 新址：臺中市東勢區新豐街42號 院長：蕭綉燦 獸醫師
 新址：臺中市南屯區文心路一段459號

【新開業動物醫院】

貓村貓專科醫院 獸醫師 04-37079575
 院長：李柏市 北屯區山西路三段228號
夏洛克動物醫院 獸醫師 09663-779560 翔宇生醫動物醫院 04-24733993
 院長：李開笙 北屯區后庄路599號 院長：李啟文 東屯區東興路二段348號
 院址：臺中市北屯區后庄路599號
好牙動物醫院 獸醫師 04-237833395 馬可波家畜診所 獸醫師 0918-331792
 院長：蘇勇全 獸醫師 院址：臺中市西區五權西三街49號 院長：李居輝 院址：臺中市南區永和街256巷1-3號

全能貓

輕鬆躲過威脅 才是全能貓咪

唯一同時防治跳蚤 蝨蟲 心絲蟲 等10種內外寄生蟲

一錠除 PLUS

3倍長效 · 輕鬆守護 一次解決多種體內、外寄生蟲

三個月用一次 預防 驅除 殺滅

評估褪黑激素對間葉幹細胞與外泌體治療貓慢性腎衰竭之成效

作者：譚大倫、李敬文

1. 背景介紹

根據2012年及2013年台北市動保處委託台大動物醫院於101年級102年家貓十大死因調查的資料統計，慢性腎病 (Chronic kidney disease, CKD) 和腎衰竭 (Renal failure) 是家貓死因第一名，分別為101年305之貓中，腎衰竭死亡佔25.6%，102年總共800隻貓中醫衰竭死亡的有26.9%，而調查卻佔40%以上，成為十大死因之冠¹。造成的因素很多，主要是貓咪身體老化和體內水分不足為兩大主因。腎臟因老化而慢慢造成纖維化，並造成腎功能退化與尿液濃縮降低，使得毒性物質無法順利排出，造成體內毒素濃度過高，慢慢的衰退後就造成慢性腎衰竭性疾病。

慢性腎衰竭性疾病可以分為四期 (圖一)，初期常因為飼主的忽略而錯過治療黃金期，其症狀有口渴飲水量變多、尿量增加或頻尿、食慾降低、體重下降或精神不濟等等，當沒有立即給予治療，導致腎臟功能失去75% 以上，其治療便會大大降低，因此常常建議飼主讓貓咪固定健康檢查，觀察 Creatine、SDMA 和尿比重等數值是否在正常值內。一般治療方式大都採用透析洗腎與飲食療法，前者又可分为為腹膜透析 (Peritoneal dialysis, PD) 及血液透析 (Hemodialysis, HD)，而後者則嚴格控管飲食為低蛋白、低磷的偏方飼料，並給予充足的水分。

症狀	Creatine (mg/dl)	SDMA
無明顯症狀、血檢正常但是尿液、影像學檢查有問題	狗狗 < 1.4 貓咪 < 1.6	< 18
頻尿 / 尿量增加 • 飲水增加	狗狗 1.4-2.8 貓咪 1.6-2.8	18-35 18-25
體重急速下降 • 食慾差、嗜睡	狗狗 2.9-5.0 貓咪 2.9-5.0	36-54 26-38
持續性嘔吐 • 引起併發症	狗狗 > 5.0 貓咪 > 5.0	> 54 > 38

圖一 慢性腎衰竭性疾病可以分為四期，與檢測指數的正常範圍。²

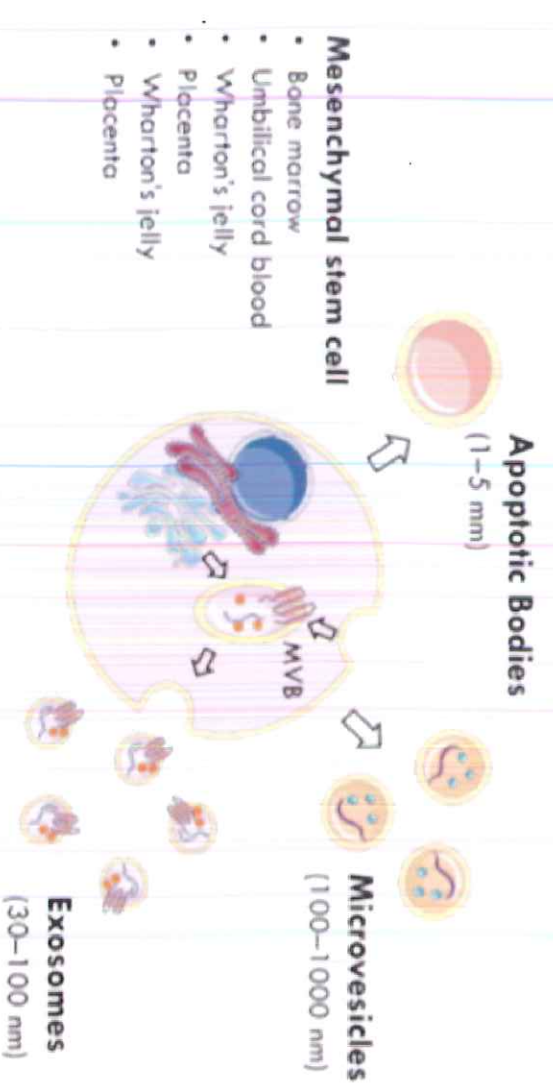
2. 間葉幹細胞 (Mesenchymal stem cells, MSCs) 之介紹

幹細胞在身體每個器官都有，當然歲數年輕動物的幹細胞一定比較具有好的活性，而今市面上常聽到的「脂肪幹細胞」是屬於間葉幹細胞的其中一種，其在胚胎發育學上是歸屬於中胚層，可由骨髓、脂肪、胎盤、臍帶和羊水等部位分離取得。此外，間葉幹細胞還具有其獨特性，可藉由不同藥物誘導分別變成骨頭、脂肪、神經等不同胚層的細胞，這跨內、外胚層的能力，加上胚胎期 (如臍帶) 有免疫排斥性低的特性等，非常適合自體或異體的移植，因此被廣泛使用在臨床上治療不同的疾病，如異味性皮炎、糖尿病、腦缺血、急性或慢性腎衰竭等。

而最新的研究指出在培養間葉幹細胞 (MSC) 過程中，會同時分泌出外泌體 (Exosomes)，其完整修復作用機制雖尚未完全明朗化，但是在臨床研究上對於已受損器官具有療效，已獲得多數論文的證實。在Quan Zhuan 在回顧文獻中提及³，骨髓間葉幹細胞可經由 P38 and NF- κ B, TGF- β 1/Smad3, JAK-STAT3, NF- κ B and ERK等訊息路徑，去抑制腎臟纖維化之病灶。而Yingjieliu 所發表的論文⁴，是利用骨髓間葉幹細胞所分泌的外泌體，降低Pi-induced Runx2, osteocalcin和 BMP2的表現，主要是減少腎臟血管平滑肌的鈣化現象，並且進一步利用微陣列 (Microarray) 找出NONHSAT 084969.2 和 nuclear factor- κ B 路徑，來抑制p65, p50, and I κ B kinase- α 的表現。因此，雖然間葉幹細胞取得的來源很多，但間葉幹細胞活性表現仍以年輕子宮內的臍帶間葉幹細胞為佳，但因為倫理道德和IRB審核計畫，所以到目前為止僅有幾篇，如在2016年發表有關於臍帶間葉幹細胞治療慢性腎衰竭疾病之文獻，主要是偏臨床統計與病理切片⁵。

3. 最新理論外泌體 (Exosome)

從上述得知「外泌體」扮演了一個重要角色，根據 Hu and Li Stem Cell Research & Therapy所述⁶，因為培養基是一個微環境 (niche) 的裝置，裡面有很多幹細胞因代謝培養液後所產生許多分子物質，根據大小就包括了 Exosome、MVS、蛋白質、脂質和凋亡因子等，所以需要繼代培養讓MSCs 能繼續成長，而添加新的培養液不僅可以減輕MSCs 的氧化壓力，更能促進幹細胞的生長 (圖二)。



圖二 不同分泌大小的物質

Zoetis

CYTOPPOINT 安逸膚

針服長期搔癢管理

第1個核准用於管理犬異位性皮炎的單株抗體

1 天內有效緩解搔癢

1 止癢持續 1 個月

免操心

最全面的口服心臟病預防用藥

MILPRO® 免操心

—5效合一—最安心

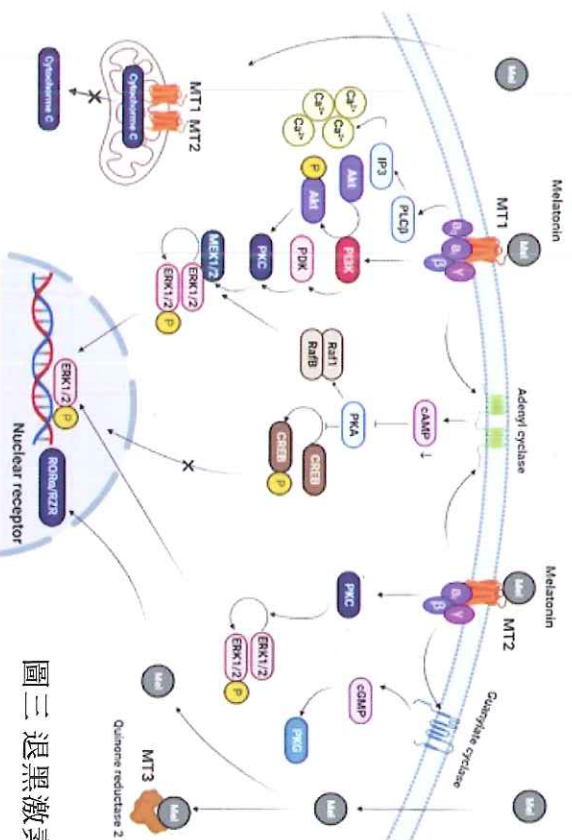
宗鉅科技

LAWTON MEDIZINTECHNIK

德國原廠 100% 的工藝堅持

Virbac

因此，增加幹細胞分泌外泌體的量變成一個關鍵技術，Hu and Li 因長期研究褪黑激素(melatonin)⁶，發現褪黑激素生化分子機制在於作用在細胞膜上的 MT1 和 MT2 receptor 上，會刺激訊息活化下游因子，包刮如PKC/ERK 和PI3K/ERK 等，啟動 ERK1/2 進入細胞核中開啟基因表現，進而調控細胞有絲分裂和多種生理功能。而褪黑激素也可以直接進入細胞，作用在粒腺體上，抑制 cytochrome C 的釋放，和調控RAR孤兒受體 α 等的表現(圖三)。



圖三 褪黑激素melatonin作用機制

總結多篇論文實驗設計，主要使用褪黑激素刺激間葉幹細胞產生外泌體，可對於腦部、心肌、肝臟及腎臟有幫助。而針對腎臟而言，更提高Antioxidative pathways，並下降 Apoptotic factors 及 Fibrotic marker。總而言之，達到可以讓腎臟傷害性的下降(圖四、圖五)，其次在CKD老鼠模型中，可以知道這些TGF- β ，NF-KB, IGF-1, 和CTGF 與腎臟的發炎跟纖維化有關係。所以用幾個細胞激素(Cytokines)來確定在有用外泌體及褪黑激素刺激的外泌體來比較治療後的差異，如圖六。

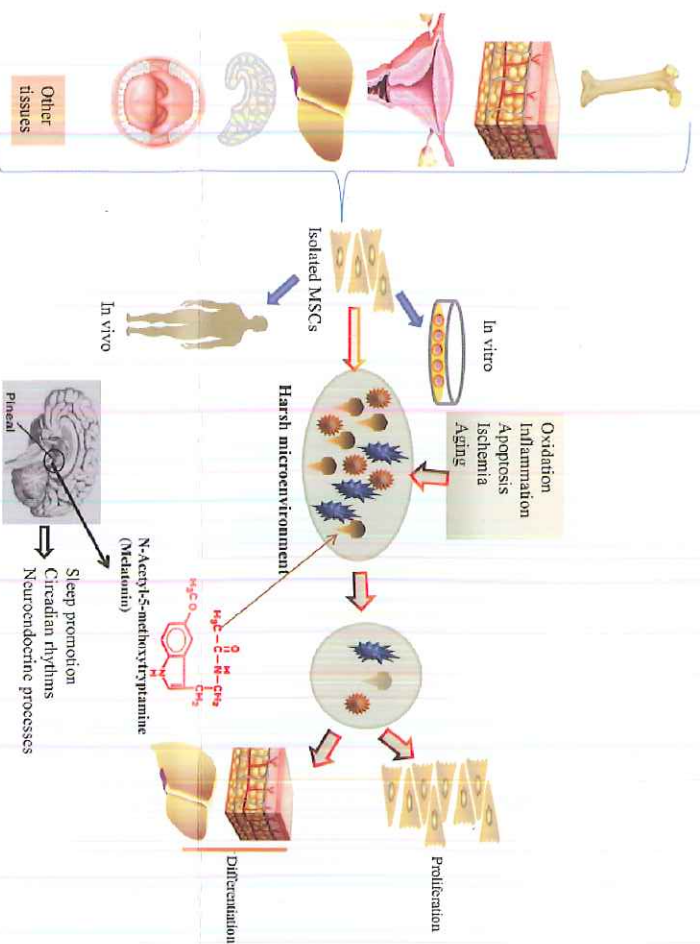


Fig. 1 MT has emerged as a novel and potential modulator of MSC fate in vitro and in vivo

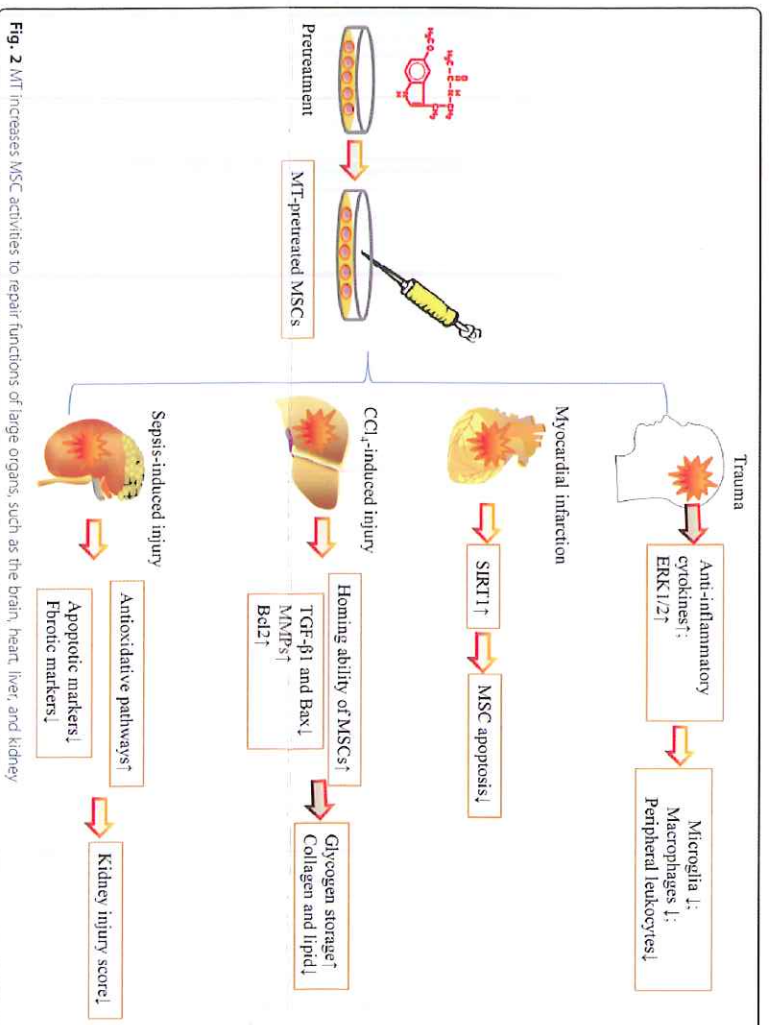
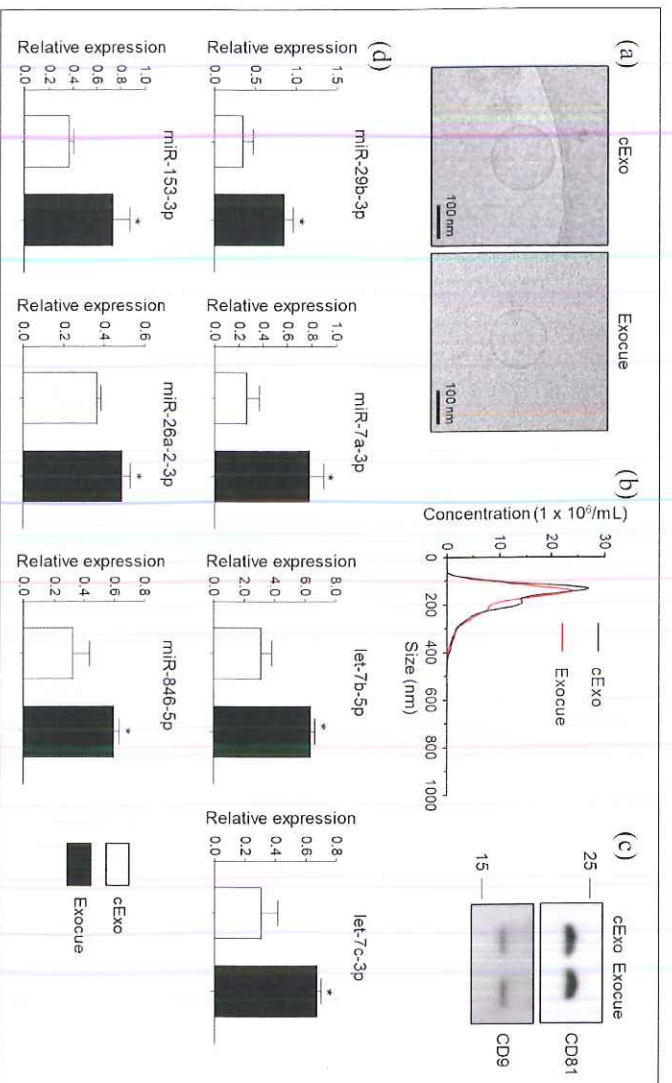


Fig. 2 MT increases MSC activities to repair functions of large organs, such as the brain, heart, liver, and kidney

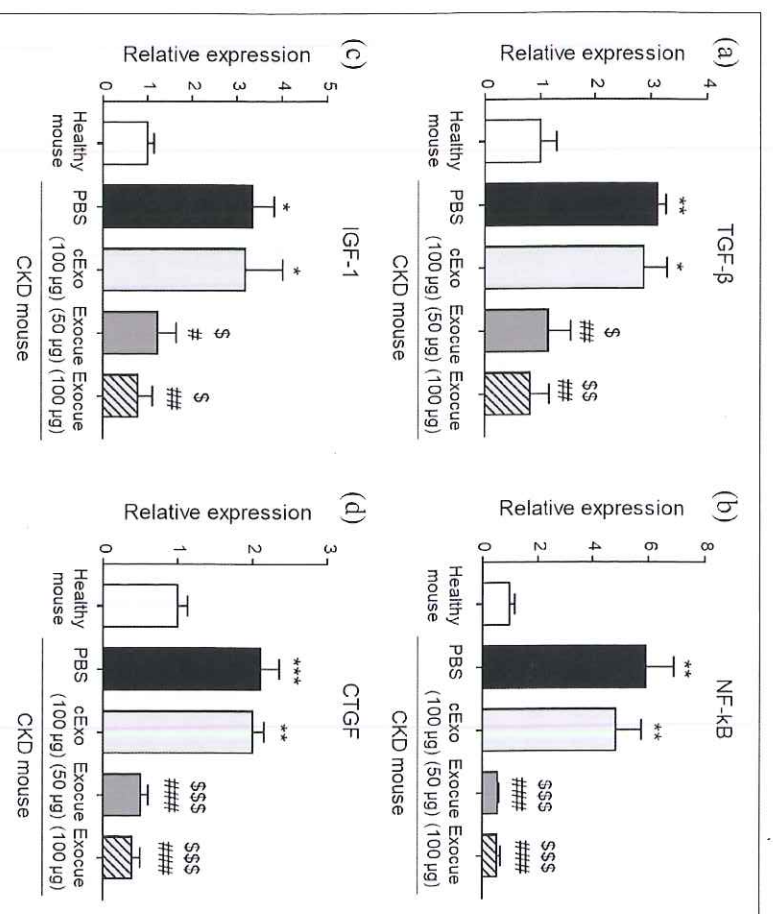
圖四 Melatonin plays critical role in mesenchymal stem cell-based regenerative medicine in vitro

圖五 添加 Melatonin 相關作用機制

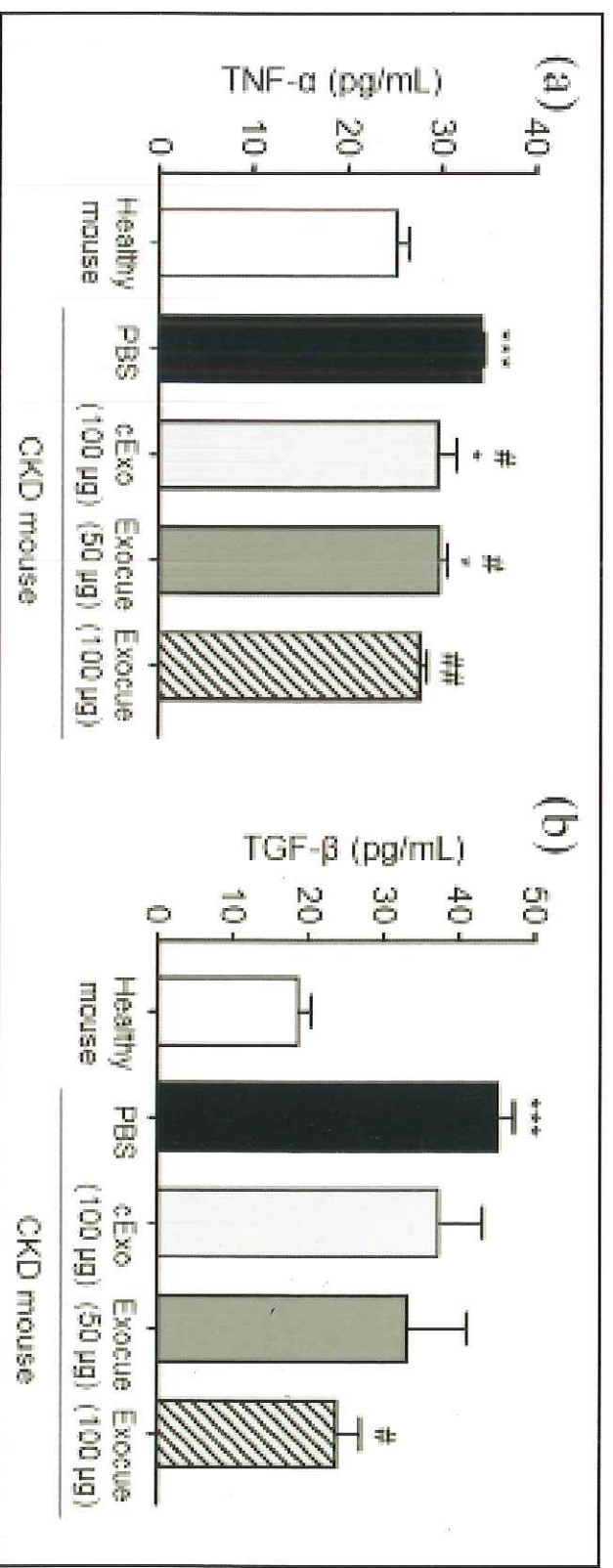
健康老鼠的這幾項細胞激素都很低，但反之有CKD 的老鼠，這四種細胞激素都是正常的2~4 倍(圖七)，經過沒有褪黑激素刺激的外泌體，可以看出有些微降低，但是經過褪黑激素刺激的外泌體50 μ g 及100 μ g 後，可以見到這四種細胞激素卻呈現明顯下降趨勢，尤其是100 μ g效果更佳。所以發現使用誘導後的外泌體可以降低腎臟的發炎或是纖維化(圖六)，用螢光免疫組織化學染色法和ELISA 來看TNF- α ，TGF- β 表現，可以知道不論注射cExo 或是Exocue 後，數值都比用PBS的低(圖七)。進行組織切片分析，可以看出其治療效果非常好⁷。



圖六 不同miRNA 之表現量

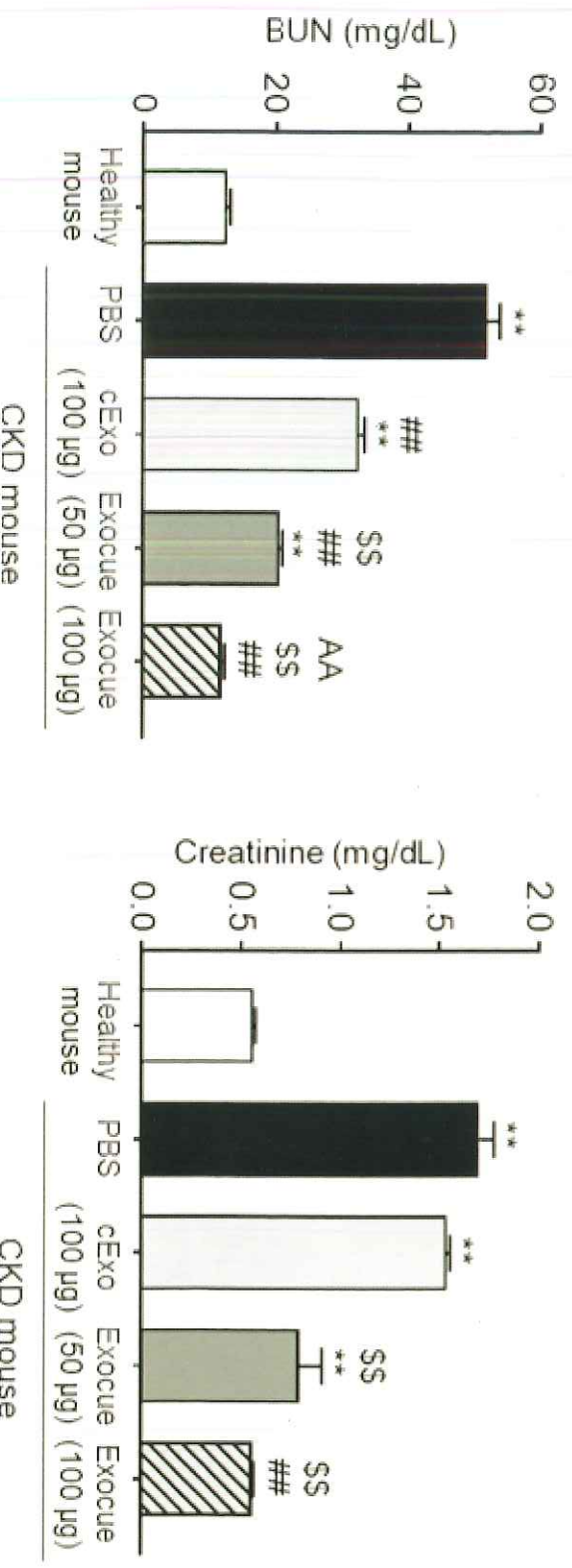


圖七 外泌體及褪黑激素治療後對四種細胞激素之差異



圖八 退黑激素50 μg 及100 μg 之差異性

在健康的老鼠和有CKD 的老鼠兩者比較的結果下，也可以明顯的發現外泌體可以調控五個microRNA，在三周後使用有退黑激素刺激的外泌體可以明顯的下降至正常老鼠的數值。對腎臟而言水通道蛋白AQP2、AQP5兩種也在使用三周後，明顯見到在腎臟的數量增加，也意味著腎小管對於水分的重吸收有顯著的幫助，對於生化指標也會有明顯的改善，尤其是BUN 及Creatinine 幾乎都回到正常值(圖九)。



圖九 BUN 及Creatinine 近回到正常值

4. 總結討論

長久以來，退黑激素對大家的基本概念只停留在調節睡眠內分泌的認知上，但由上述學者的長久研究的成果，卻可以當成對治療慢性腎衰竭的不同方式，進一步瞭解可以增進治療慢性腎衰竭成功的契機。再者退黑激素的生化分子機制在於作用在細胞膜上的MT1 和MT2receptor 上，刺激下游訊息活化因子，如PKC/ERK 和PI3K/ERK 等，啟動 ERK1/2 進入細胞核中開啟基因表現，進而調控細胞有絲分裂和多種生理功能，和可以作用在粒腺體上，抑制cytochrome C 的釋放，這些都治療慢性腎衰竭的重要關鍵所在性。

參考文獻

- 1.台北市動保處. 十大死因2013. (2013).
- 2.蕭之蕙. 犬貓慢性腎病能預防嗎？腎病的徵兆與常見迷思. (2021).
- 3.Quimby, J. M. et al. Assessment of intravenous adipose-derived allogeneic mesenchymal stem cells for the treatment of feline chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial in eight cats. *J Feline Med Surg* 18, 165-171 (2016). <https://doi.org/10.1177/1098612X15576980>
- 4.Yang, Z., Li, Y. & Wang, Z. Recent Advances in the Application of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Cardiovascular and Neurodegenerative Disease Therapies. *Pharmaceutics* 14 (2022). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030618>
- 5 Rosselli, D. D. et al. Efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell administration in a model of acute ischemic kidney injury in cats. *Res Vet Sci* 108, 18-24 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.07.003>
- 6 Hu, C. & Li, L. Melatonin plays critical role in mesenchymal stem cell-based regenerative medicine in vitro and in vivo. *Stem Cell Res Ther* 10, 13 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1114-8>
- 7 Yea, J. H., Yoon, Y. M., Lee, J. H., Yun, C. W. & Lee, S. H. Exosomes isolated from melatoninstimulated mesenchymal stem cells improve kidney function by regulating inflammation and fibrosis in a chronic kidney disease mouse model. *J Tissue Eng* 12, 20417314211059624 (2021). <https://doi.org/10.1177/20417314211059624>