

出國報告（出國類別：開會）

老年營養不良患者的腫瘤壞死因子- α 、interlukin-6 和 Visfatin 水平

服務機關：臺北榮民總醫院急診部災難醫學科

姓名職稱：黃獻皞科主任

派赴國家/地區：美國坦帕市

出國期間：2023/11/06 -2023/11/14

報告日期：2023/11/21

摘要（含關鍵字）

目的：美國老年學會探討的講座內容包含基礎醫學、轉譯醫學、臨床醫學和人口醫學。對於邁入老年化社會的台灣，急診醫師對於高齡病人的急診照護技巧、篩檢、營養、多重藥物等，需要團隊合作和相關專業領域的配合、基礎研究的深入。臺北榮總急診室自 107 年開始，發展高齡急診病人的全方位評估和照護，藉由老年人周全性評估，從衰弱症和肌少症研究開始，近幾年進入基礎醫學相關研究，探討高齡急診病人的肌少症與腸胃道激素和胃排空的關聯性，發崛是否存在「腸-肌肉軸 (Gut-Muscle axis)」。

這次美國老年醫學會更是安排了肌肉在老年化的最新發展，有助於繼續探討「腸-肌肉軸(Gut-Muscle axis)」的存在，同時了解可能相關的生物指標。

過程：巴爾的摩的「縱向老化參與者研究」表觀遺傳年齡和肌肉特徵，透過肌的肉變化，包括肌肉質量減少和脂肪滲透，會導致肌肉流失。且肌肉力量和隨後的晚年身體機能下降，表觀遺傳變化被認為是老化的標誌，並與身體組成指標。研究結果顯示表觀遺傳差異可能導致晚年肌肉質量的變化，繼續探索特定途徑中的標記，可能會提供豐富的信息。「粒線體功能可預測認知障礙」，隨著時間的增加，遺傳和環境決定的粒線體衰退率，超過阿茲海默症組織學變化的閾值，就會產生突觸喪失、神經退化性變、Tau 蛋白變化、APP、sAPP α 、A β 穩態的變化。研究結果發現 PET 中的 β -amyloid 和 tau 數值，血液中的 A β $\beta_{42/40}$ ，NfL，GFAP，pTau181，均和粒線體功能有統計上有意義的相關性。「深度學習分割應用於粒線體網的體積 FIB-SEM 成像」可以探測骨骼肌粒線體的衰老相關變化，包含 ETC 複合體 1-IV 和 ATP 酶的合成減少、ROS 的增加、粒線體機械裂變/融合、氧化能力下降、減少有絲分裂等。可以評估的肌肉細胞特徵，包含粒線體網的連續性和分布、肝糖、脂褐素、脂質滴、個別粒線體數量、吞食性液泡。

心得：這次出國開會，對於目前老年肌少症和骨骼肌肉的相關基礎研究有了更進一步的了解。這些影像上(電腦斷層、電子顯微鏡)結合血液中生物標記去分析老年肌少症的相關性，是否可以輔助或是輔助診斷肌少症，可以擴展我們急診未來老年肌少症

研究的方向。

關鍵字：代謝症候群(Metabolic syndrome)、非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

目次

一、 目的.....	4
二、 過程.....	5
三、 心得.....	7
四、 建議事項.....	8
五、 附錄.....	9

一、目的：

美國老年學會是美國最重要的年度老年學研究學術會議，參加者有自世界近 4,000 名高齡醫學領域的研究人員、臨床醫生、教育工作者和其他專業人士將齊聚坦帕，因此發表的論文來自全球各地，深具國際性學術交流之意義。其發表的領域十分廣泛，包含生物醫學、臨床研究、社會科學、政策與社會實務等等，涵蓋了老人研究的各種面向，了解和討論最新趨勢、研究和關鍵問題。

今年美國老年學會探討的講座內容包含基礎醫學、轉譯醫學、臨床醫學和人口醫學。對於邁入老年化社會的台灣，急診醫師對於高齡病人的急診照護技巧、篩檢、營養、多重藥物等，需要團隊合作和相關專業領域的配合、基礎研究的深入和國外學者交流，因此美國老年學會的年度老年學研究學術會議是一個絕佳的國際盛宴。

臺北榮總急診室自 107 年開始，承接退輔會「高齡急診病人周全性評估先探性研究」，發展高齡急診病人的全方位評估和照護環境改善。從一開始的老年人周全性評估(Comprehensive Geriatric Assessment, CGA)，探討高齡急診病人的衰弱程度和急診室就診後再返診，急診就診後 3 個月的死亡率。近幾年逐漸從臨床的評估單研究，進入基礎醫學的相關研究。藉由抽血檢驗腸胃道激素和核醫部檢查胃排空，探討高齡急診病人的肌少症與腸胃道激素和胃排空的關聯性，發掘是否存在「腸-肌肉軸(Gut-Muscle axis)」。藉由和陽明交通大學生化所合作，將臨床發現肌少症和腸胃道激素(GLP-1, CKK)有相關性的發現，運用在肌肉細胞的培養和生化分析，探討腸胃道激素在老年人肌少症的重要性。這次美國老年醫學會更是規劃了「肌肉在老年化的最新發展」研討會，有助於我們的研究繼續探討「腸-肌肉軸(Gut-Muscle axis)」的存在，同時了解可能相關的生物指標。

二、 過程：

I. 肌肉發起：從內到外的老化是什麼樣子

國家老齡化研究所校內研究專案翻譯老年學處的縱向研究科的任務和機會是研究模型系統和人類群體中從細胞到全身功能水準的衰老生理學。本次研討會介紹了正在進行的研究，旨在針對隨著衰老的肌肉的病理和規範變化以及這些變化對理解衰老過程的意義。

II. 巴爾的摩的「縱向老化參與者研究」表觀遺傳年齡和肌肉特徵

1. 定義：

- a. 表觀遺傳學：影響基因表現的 DNA 序列以外的遺傳訊息，可以被發育變化、環境因素、疾病失調、老化改變
- b. DNA 甲基化 (DNAm): 主要在 CpG 二核苷酸處向胞嘧啶添加甲基
- c. DNAm 替代品：根據與老化標記相關的 DNAm 模式估算的「生物學」年齡

2. 研究動機是

- a. 肌肉變化，包括肌肉質量減少和脂肪滲透，導致肌肉流失。
- b. 肌肉力量和隨後的晚年身體機能下降，表觀遺傳變化被認為是老化的標誌，並與身體組成指標。
- c. 表觀遺傳差異和肌肉特徵之間的關係尚未被充分探索。
- d. 評估表觀遺傳年齡指標與縱向測量之間的關聯 BLSA 參與者的電腦斷層掃描 (CT) 所得出的肌肉成分。

3. 資料來自巴爾的摩老齡化縱向研究 (BLSA) 和轉化老齡化實驗室測試 (GESTALT) 的遺傳和表觀遺傳特徵研究。在50歲以上的 BLSA 參與者中，評估了多種表觀遺傳年齡指標與6年來肌肉中段區域以及計算機斷層掃描衍生的皮下和肌肉內脂肪之間6年變化之間的聯絡。

4. 結果：

- a. 估計 DNAm 替代測量值與大腿軌跡之間的關聯。
- b. 各種測量與肌肉面積下降的有一致性關聯。
- c. GrimAge 和 DunedinPACE 共享跨特徵的關聯模式，基於生物標記的時鐘，瘦素(leptin)是兩種演算法所共有的。

5. 結論：

- a. 顯示表觀遺傳差異可能導致晚年肌肉質量的變化。
- b. 探索特定途徑中的標記可能會提供豐富的信息。

III. 粒線體功能可預測認知障礙,並與阿茲海默症(AD)和神經退化性疾病的生物標記相關

1. 背景: 基因確定的粒線體功能基線,隨著時間的增加,遺傳和環境決定的粒線體衰退率,超過 AD 組織學變化的閾值,就會產生以下的變化
 - a. 突觸喪失、神經退化性變
 - b. Tau 蛋白變化
 - c. APP、sAPP α 、A β 穩態的變化
2. 研究動機是目前尚欠缺粒線體功能失能是否會引起下列各項的相關證據
 - a. 粒線體基因改變
 - b. 減少腦中葡萄糖和氧的代謝
 - c. 改變粒線體的型態
 - d. A β 和 Tau 蛋白的堆積
3. 研究假說是粒線體功能障礙有助於認知障礙的發展

粒線體功能障礙會因低能源供應、氧化應激增加、發炎,導致神經元受損和軸突受損,進而發展成 AD 和神經退化
4. 方法: 在460名最初認知正常的 BLSA 參與者以及可用子樣本中的正子斷層造影(PET)和AD的血液生物標誌物中調查了3.3年來骨骼肌線粒體功能與輕微認知障礙(MCI)或失智症風險之間的關係
5. 結果:
 - a. 粒線體功能可預測 MCI /失智:

每個標準差 kPCr 越高,發生 MCI /失智症的風險就會降低 52%。
 - b. 粒線體功能與正子斷層造影(PET)和血液生物標記相關:

PET 中的 β -amyloid 和 tau 數值,血液中的 A β _{42/40}, NfL, GFAP, pTau₁₈₁, 均和粒線體功能有統計上有意義的相關性(P<0.005)。
 - c. 經由粒線體功能和區域澱粉樣示蹤劑攝取,發現對於粒線體分布主要在中央前迴內側部分、中央後迴內側部分和上頂葉,對感覺運動功能很重要。
6. 結論:
 - a. 體內粒線體功能預測 MCI /失智症的第一個流行病學證據。
 - b. 機制洞察: AD 病理變化與神經發炎。

IV. 健康人類肌肉細胞的結構差異:將深度學習分割應用於粒線體網的體積 FIB-SEM 成像

1. 人類腸胃道中粒線體網從毛細血管到肌肉細胞的連續性(型別 I 肌細胞),使用聚焦離子束掃描電子顯微鏡(FIB-SEM)如何生成影像體積,深度

學習 AI 分割和測量特徵的方法，分段粒線體網狀體示例：健康、健康老年 (GESTALT)、衰弱、PAD。

2. 根據老鼠的肌肉細胞研究，肌肉收縮能量來自 ATP，粒線體利用質子動力為肌肉細胞包內部分配能量提供快速導電路徑，路徑繼續透過膜電位從一個粒線體到另一個粒線體，我們的衰老肌肉是否失去這種連續性？
3. 骨骼肌粒線體的衰老相關變化，包含 ETC 複合體1-IV 和 ATP 酶的合成減少、ROS 的增加、粒線體機械裂變/融合、氧化能力下降、減少有絲分裂等。
4. 可以評估的肌肉細胞特徵，包含粒線體網的連續性和分布、肝糖、脂褐素、脂質滴、個別粒線體數量、吞食性液泡。
5. 3D 體積分析的未來目標
 - a. 測量在健康老年人、年輕人與受干擾的骨骼肌粒線體分布和連續性
 - b. 結合我們擁有的功能資料-粒線體呼吸測量、步態速度、VO₂峰值、運動恢復率和多組學資料
 - c. 測試 GESTALT 資料庫中老年肌肉的衰老表型

三、心得：

這次出國開會，對於目前老年肌少症和骨骼肌肉的相關基礎研究有了更進一步的了解。巴爾的摩的研究將 DNA 甲基化、電腦斷層掃描下的肌肉、年齡的增加和受體素(Leptin)彼此之間的關聯性。又學習到粒線體功能和血液中的 A β _{42/40}、NfL、GFAP、pTau₁₈₁ 有相關性，可以提供目前急診的老年肌少症基礎研究新的領域。也可以利用聚焦離子束掃描電子顯微鏡(FIB-SEM)去分析粒線體網的連續性和分布、肝糖、脂褐素、脂質滴、個別粒線體數量、吞食性液泡。這些影像上(電腦斷層、電子顯微鏡)結合血液中生物標記去分析老年肌少症的相關性，是否可以輔助或是輔助診斷肌少症，可以擴展我們急診未來老年肌少症研究的方向。

四、 建議事項（包括改進作法）

臺北榮民總醫院急診室平均每個月就有 2000 位大於 75 歲的老年人就診，其中每 2 位就有 1 位是榮民身分。目前北榮急診已經從一開始部分的老年病人進行周全性評估(CGA)，進展到全面的老年人進行 ICOPE 評估。臨床評估之後，更開始和營養部合作介入「急診高齡病人之營養不良會診」，和藥劑部合作介入「高齡病人之多重藥物會診」。基礎醫學的部份，先在臨床篩檢數個腸胃道激素在老年肌少症病人的變化。再和陽明交通大學生生化所郭教授合作，將臨床篩檢腸胃道激素有意義的部分轉殖到肌肉細胞的培養，繼續深究老年肌少症的可能致病機轉，探討對肌肉的分化、收縮力、粒線體分布的變化。這次的國際老年醫學會，更提供了更多影像技術結合和粒線體的功能性分析，對於未來的研究團隊，擴展新的介入領域和方向。

五、附錄：

壁報摘要（含關鍵字）

老年營養不良患者的腫瘤壞死因子- α 、interlukin-6 和 Visfatin 水平

前言：促炎細胞因子與營養不良狀態有關。腫瘤壞死因子- α （TNF- α ）和白細胞介素-6（IL-6）是營養缺乏刺激的促炎細胞因子。Visfatin 是一種與炎症密切相關的脂肪因子。TNF- α 、IL-6 和 visfatin 的關係並不一致，也沒有相關研究在老年營養不良的患者中調查探討過。

方法：這項前瞻性研究納入了 2018 年 8 月至 2019 年 2 月在急診科就診的年齡 ≥ 75 歲的患者。所有患者均接受了老年壓縮評估，包括小型營養評估簡表（MNA-SF）和空腹血漿 TNF- α 血液檢測、IL-6 和內脂素水平。

結果：我們招募了 106 名平均年齡為 87.3 歲的老年患者，其中營養不良組（MNA-SF 介於 8 至 11 歲）的 43 名（40.5%）患者，營養不良組（MNA）的 24 名（22.6%）患者-SF < 8 ），正常組有 39 例（36.7%）患者。與正常組相比，營養不良風險組和營養不良組的簡易精神狀態檢查（MMSE）均顯著降低。此外，營養不良風險組的 TNF- α 顯著升高。相反，營養不良組的 IL-6 顯著升高。內脂素水平與營養不良狀態無關。TNF- α 和 IL-6 均與 Barthel 指數和 MMSE 呈負相關。向後和逐步多元邏輯回歸分析表明，營養不良和營養不良風險的獨立預測因子是 MMSE。

結論：營養缺乏狀態與促炎細胞因子、血清 TNF- α 、IL-6 有關。營養不良風險組和營養不良組的獨立預測因素是老年患者的 MMSE，而營養不良風險組的另一個獨立預測因素是低體力活動。

關鍵詞：營養不良、腫瘤壞死因子- α 、interlukin-6、Visfatin

