

# 花蓮慈濟醫院研究部

## 肝病研究中心 主持人：胡志棠主任

研究成員：【內科】雷尉毅、林振雄、洪睿勝、林忠義、【檢驗】林等義、【慈大】吳文陞、尤仁音、張新侯、【博士後研究員】吳家如、  
【助理】項秋梅、林淑娟、潘秀美、呂承勳、龍輝、李岱蓉、沈詩純

研究簡介：研究團隊致力於基礎及臨床整合，以建構一個全方位的肝病研究暨治療中心為目標。研究主題包括：

1. 肝癌轉移之訊息傳導及分子機轉：活性氧媒介訊息傳導，Ets-1、Snail、STAT3、Twist等轉錄因子調控，細胞培養及動物實驗評估模式。
2. 防治肝癌轉移之基因療法：肝癌動物模式、標靶治療。
3. 尿液偵測早期肝癌：生物標記檢測。
4. 中草藥治療肝癌：靈芝、牛樟芝等中草藥方或食品對健康之影響探討及體外藥物篩選技術平台。
5. 病毒性肝炎治療及分子生物學：慢性B、C型肝炎治療、新型肝炎檢驗、基因突變研究、基因偵測。
6. 肝臟酵素酶(CYP2C19)基因篩檢：基因型檢測、抗藥性檢測。
7. 幹細胞防治肝硬化：肝硬化動物模式建立、間葉幹細胞分離培養。
8. 研究用資料暨檢體庫：參加剩餘檢體庫、人體生物資料庫等收案計畫，將資源提供肝病及與其他疾病的應用研究。
9. 主持人另有幽門螺旋桿菌用藥治療、經鼻胃鏡應用、換水法大腸鏡應用等研究，歡迎對研究有興趣者，一起來探討。

## 計畫與經費來源：五年內取得補助研究計畫二十三件

1. 靈芝蛋白結合至酪胺酸激酶受體上之特定N-glycan以抑制肝癌發展(TCRD106-10), 106/01-106/12, 慈濟醫院。
2. 整合奈米鑽石與小分子及蛋白質藥物和運用斑馬魚平台分析生物相容性及篩選治療肝病和肝癌的個人化藥物(TC-NHRI105-02), 105/8-106/7, 慈濟醫院。
3. 從尿液早期發現肝癌及術後追蹤肝癌的復發(105-2815-C-303-001-B), 105/7-106/2, 科技部。
4. 經口餵食Lingzhi-8對肝癌小鼠是否與腹腔注射有相同治療作用:一個臨床前測試(105-2815-C-303-002-B), 105/7-106/2, 科技部。
5. B型肝炎病毒在尿液中的感染性探討, 105/7-105/8, 財團法人鄭德齡醫學發展基金會。
6. c-Met內胞作用調節分子在肝細胞生長因子引發之波動式訊息傳遞及肝腫瘤發展所扮演之角色(TCRD105-27), 105/1-105/12, 慈濟醫院。
7. Hic-5 serves as both prognosis marker and therapeutic target for HCC (TCMMP104-03-01), 104/8-107/7, 佛教慈濟醫療財團法人。
8. 以靈芝蛋白LZ8抑制肝腫瘤發展之臨床前測試(MOST 104-2314-B-303-002-MY2), 104/8-106/7, 科技部。
9. 探討Hic-5是否可用來作為治療肝癌的一個合適的分子標靶(104-2815-C-303-001-B), 104/7-105/2, 科技部。
10. Lingzhi-8對因B型肝炎病毒導致肝癌的小鼠動物模式之治療效果:一個臨床前測試, 104/7-104/8, 財團法人鄭德齡醫學發展基金會。
11. The role of GGA3 in endosomal signaling for tumor progression of hepatocellular carcinoma (TCRD104-19), 104/1-104/12, 慈濟醫院。
12. 比較不同注射方式以建立肝內轉移動物模式(103-2815-C-303-002-B), 103/7-104/2, 國科會。
13. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TAF 25 mg QD versus TDF 300 mg QD for the Treatment of HBeAg Negative, Chronic Hepatitis B (GSUS320-0108), 103/7-105/12, Gilead Sciences, Inc. /PRA.
14. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TAF 25 mg QD versus TDF 300 mg QD for the Treatment of HbeAg Positive, Chronic Hepatitis B (GSUS320-0110), 103/3-106/12, Gilead Sciences, Inc. /PRA.
15. 探討肝癌組織內細胞的微環境:利用免疫組織染色法(NSC 102-2815-C-303-007-B), 102/7-103/2, 國科會。
16. Detection of DNA markers in urine for the early detection of HCC (TCRD102-08), 102/1-102/12, 慈濟醫院。
17. The role of paxillin and Hic-5 in tumor progression of HCC (NSC101-2314-B-303-004-MY3), 101/8-104/7, 國科會。
18. 使用動物模式探討肝癌轉移的分子機制(NSC101-2815-C303-004-B), 101/7-102/2, 國科會。
19. 以一種特殊的細胞培養方法有效率地培養肝癌細胞進行癌細胞動物注射之研究(NSC101-2815-C-303-003-B), 101/7-102/2, 國科會。
20. Signal mechanisms for HGF-triggered metastasis of hepatoma HepG2: Characterization of ROS-regulated signal molecules (TCRD101-26), 101/1-101/12, 慈濟醫院。
21. A Phase 4, Randomized, Open-label, Active-Controlled, Superiority Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TDF in Combination with PEG (Pegasys®) versus Standard of Care TDF Monotherapy or PEG Monotherapy for 48 Weeks in Non-Cirrhotic Subjects with HBeAg-Positive or Negative CHB (TCCSP100-05), 100/11-105/12, Gilead Sciences/ PRA.
22. 一項臨床第四期、單組、開放性試驗, 評估sorafenib (Nexavar®)使用於晚期肝癌患者(TCCSP100-03), 100/9-102/12, Bayer/佳生。
23. DILINT to establish national database of drug-induced hepatotoxicity (99TFDA-P-092), 100/1-101/12, 衛生署。

## 研究成果：五年內發表主要研究論文十一篇及影片、專書

1. Lin CY, Hu CT, Cheng CC, Lee MC, Pan SM, Lin TY, Wu WS\*. Oxidation of heat shock protein 60 and protein disulfide isomerase activates ERK and migration of human hepatocellular carcinoma HepG2. *Oncotarget* 7(10):11067-11082. 2016 Mar. (SCI)
2. Wu JR, Hu CT, You RI, Pan SM, Cheng CC, Lee MC, Wu CC, Chang YJ, Lin SC, Chen CS, Lin TY, Wu WS\*. Hydrogen peroxide inducible clone-5 mediates reactive oxygen species signaling for hepatocellular carcinoma progression. *Oncotarget* 6(32):32526-32544. 2015 Oct. (SCI)
3. Hu CT, Cheng CC, Wu JR, Pan SM, Wu WS\*. PKCε-mediated c-Met endosomal processing directs fluctuant c-Met-JNK-paxillin signaling for tumor progression of HepG2. *Cellular Signalling* 27(7):1544-1555. 2015 Jul. (SCI)
4. Jain S, Chang TT, Chen S, Boldbaatar B, Clemens A, Lin SY, Yan R, Hu CT, Guo H, Block TM, Song W, Su YH\*. Comprehensive DNA methylation analysis of hepatitis B virus genome in infected liver tissues. *Scientific Reports* 5(number:10478):1-11. 2015 May (SCI)
5. Wu CC, Hu CT, Lee MC, Chang YJ, Pan SM, Wu JR, Lin SC, Wu WS\*. Prevention of Hepatocellular carcinoma progression by the Chinese herb derived peptide Lingzhi-8. *Journal of Nature and Science* 1(3):e50, 1-3. 2015 Mar.
6. Wu JR, Hu CT, You RI, Ma PL, Pan SM, Lee MC, Wu WS\*. Preclinical Trials for Prevention of Tumor Progression of Hepatocellular Carcinoma by LZ-8 Targeting c-Met Dependent and Independent Pathways. *PLoS One* 10(1):e0114495, 1-19. 2015 Jan. (SCI)
7. Jain S, Xie L, Boldbaatar B, Lin SY, Hamilton JP, Meltzer SJ, Chen SH, Hu CT, Block TM, Song W\*, Su YH\*. Differential methylation of the promoter and first exon of the *RASSF1A* gene in hepatocarcinogenesis. *Hepatology Research* 1-14. 2014 Nov. (SCI)
8. Chien RN, Peng CY, Kao JH, Hu TH, Lin CC, Hu CT, Chen CY, Hsieh TY, Lin HC, Chuang WL\*, on behalf of the Taiwan NA-Registry Group. Higher adherence with 3-year entecavir treatment than lamivudine or telbivudine in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 29(1):185-192. 2014 Jan. (SCI)
9. Hu CT, Wu JR, Wu WS\*. The role of endosomal signaling triggered by metastatic growth factors in tumor progression. *Cellular Signalling* 25(7):1539-1545. 2013 Jul. (SCI)
10. Hu CT, Cheng CC, Pan SM, Wu JR, Wu WS\*. PKC mediates fluctuant ERK-paxillin signaling for hepatocyte growth factor-induced migration of hepatoma cell HepG2. *Cellular Signalling* 25(6):1457-1467, 2013 Jun. (SCI)
11. Jain S, Chen S, Chang KC, Lin YJ, Hu CT, Boldbaatar B, Hamilton JP, Lin SY, Chang TT, Chen SH, Song W, Meltzer SJ, Block TM, Su YH\*. Impact of the Location of CpG Methylation within the *GSTP1* Gene on Its Specificity as a DNA Marker for HCC. *PLoS ONE* 7(4):e35789, 1-11. 2012 Apr. (SCI)
12. Lin SY, Jain S, Song W, Hu CT, Su YH. Chapter 7: Strategic Assay Developments for Detection of HBV 1762T/1764A Double Mutation in Urine of Patients with HBV-Associated Hepatocellular Carcinomas. *Hepatocellular Carcinoma-Clinical Research: 139-154. InTech* 2012 Mar. 【DOI:10.5772/2483, ISBN 978-953-51-0112-3】
13. 胡志棠. Part 2 認識肝硬化發病原因與預防. 2-3 肝硬化的症狀及徵兆. 肝硬化全書-全國護肝專家教你預防、照護、治療36-46. 如何出版社有限公司 2014年5月. 【ISBN 978-986-136-389-9】
14. 胡志棠. 「人體的奧秘系列：人體的超級工廠-肝臟」. 大愛電視台 2014年1月. 【擔任影片科學顧問(國科會補助)】