

使用多模式光學影像技術來研究探討 12-(3-金剛烷-脲基)月桂酸衍生物於治療急性缺血性腦中風之時序變化

Multimodal Optical Imaging to Investigate Spatiotemporal Changes in Cerebrovascular Function in AUDA Treatment of Acute Ischemic Stroke

Han-Lin Wang<sup>1†</sup>(王瀚林), Jia-Wei Chen<sup>1†</sup>(陳嘉偉), Shih-Hung Yang<sup>2</sup>, Yu-Chun Lo<sup>3</sup>, Han-Chi Pan<sup>4</sup>, Yao-Wen Liang<sup>1</sup>, Ching-Fu Wang<sup>1</sup>, Yi Yang<sup>1</sup>, Yun-Ting Kuo<sup>1</sup>, Yi-Chen Lin<sup>1</sup>, Chin-Yu Chou<sup>1</sup>, Sheng-Huang Lin<sup>5,6\*</sup>(林聖皇) and You-Yin Chen<sup>1,3\*</sup>(陳右穎)

<sup>1</sup> 國立陽明交通大學生物醫學工程系

<sup>2</sup> 國立成功大學機械工程學系

<sup>3</sup> 台北醫學大學神經再生博士學程

<sup>4</sup> 國家動物中心

<sup>5</sup> 花蓮慈濟醫院神經內科

<sup>6</sup> 慈濟大學醫學系

[背景]12-(3-金剛烷-脲基)月桂酸衍生物 [12-(3-adamantan-1-yl-ureido)-dodecanoic acid, AUDA]已被證明可以有效減緩急性缺血性腦中風之梗塞面積。AUDA 經由抑制可溶性還氧化物水解酶(soluble epoxide hydrolase, sEH)產生抗發炎及血管新生的效果，然而我們目前並不清楚此兩種作用對於治療急性缺血性腦中風的貢獻及影響為何。本研究使用雷射散斑對比成像(laser speckle contrast imaging)結合內源訊號光學成像(optical intrinsic signal imaging, OISI)，並使用研究室獨有設計之頭部影像觀察視窗，一系列的觀察於急性腦中風後，使用 AUDA 治療的序列變化。此外，我們也利用大鼠前足電刺激，經由量測大腦氧氣代謝率來評估功能性變化。

[結果]本研究共有 20 隻大鼠接受光化學缺血中風(photothrombotic ischemic stroke)，分成治療組 10 隻(AUDA treat)及控制組 10 隻。研究結果顯示於中風後第一天，治療組中風缺血核心對比於控制組降低 30.5±8.1%，缺血半影區(ischemic penumbra)對比於控制組降低 42.3±15.1%。而治療組的前足刺激後腦部氧氣代謝率對比於控制組則增加 42.1±4.6%。於中風後第三天，我們觀察到治療組的功能性血管密度對比於控制組增加 35.9±1.9%。於中風 7 天後，經由腦部組織切片染色，我們觀察到在缺血半影區，治療組相比於控制組其神經星形膠質細胞增加 105.4±16.4%，神經元細胞增加 30.0±10.9%，而小神經膠質細胞則減少 65.5±15.0%。

[結論與未來應用]上述結果顯示 AUDA 的抗發炎作用於中風一開始即發揮作用，降低中風區域及回復大腦氧氣代謝率。而 AUDA 的血管新生作用則於中風後三天產生，回復中風區域之血流及降低中風缺血面積。此外於本研究，我們發現神經星形膠質細胞於缺血半影區保護神經元免於細胞凋亡(apoptosis)扮演一個非常重要的角色。利用 AUDA 系列衍生物的抗發炎及血管新生特性，來開發

出不同於現有急性腦中風血栓溶解藥物，可以更有效降低急性腦中風產生之傷害及增加中風後之功能回復。