

2019 年歐洲心臟病學會議 (European Society of Cardiology, ESC 2019) 於 8 月 31—9 月 4 日在法國巴黎召開，本屆大會與世界心臟聯合會共同組織，會議重點在討論全球心血管健康，突出展示世界各地的疾病的流行率的差異，討論預防策略，診斷方式和規劃心血管疾病管理。有 32000 名醫療專業人員參會，4500 余項彙集世界各地的研究摘要展示，500 場專家討論，400 餘個心血管領域熱點專題會議，幾十場手術直播。台中榮民總醫院心臟血管中心，今年共有三篇海報論文被此最高的等級的歐洲心臟學會接受，分別是謝育整、李政鴻及林維文醫師，內容全部都是心臟血管中心自己的臨床及基礎數據。

ESC 2019 會議上，先後發佈 5 項指南，分別是 2019 ESC chronic stable angina 綜合征指南，2019 ESC/EAS dyslipidaemia guideline，2019 ESC/EASD DM, pre-diabetes 疾病指南，2019 ESC acute pulmonary embolism 指南，2019 ESC PSVT 指南。此外，本次大會指南頒佈同時，還舉辦了 "Meet the Guidelines Task Force sessions"，使聽眾能夠就新指南及其對實踐的影響與作者直接互動。

慢性冠狀動脈綜合征管理指南，從字面上理解，慢性冠狀動脈綜合征患者就是除了急性冠狀動脈綜合征之外的其他缺血性心臟病患者。穩定性冠狀動脈疾病病情應該穩定，但實際情況往往並非如此，穩定只是暫時的、病情相對穩定者隨時會變得不穩定。因此，新指南中對該疾病的名稱做出修訂是更為合理的。

從冠狀動脈粥樣硬化病變的病理基礎來講，粥樣斑塊可以有各種變化趨勢：逐漸增大甚至破裂、長期保持穩定不變、逐漸縮小甚至消失，斑塊的成分也會不斷變化。在此基礎上，患者的臨床表現也會有相應改變。所以用“穩定性冠狀動脈疾病”一詞描述此疾病確有不當之處，慢性冠狀動脈綜合征更加契合這種疾病的病理生理特徵。

### 最新熱點研究

Late-Breaking Science sessions 分為四個部分，Hot Line Sessions 介紹最新註冊結果，臨床試驗更新，基礎和轉化科學等，本次大會有多達 27 項最新研究公佈。ESC 媒體委員會主席 Sarah Clarke 教授表示：“這些研究可以改變臨床實踐，洞察尚有爭議的熱點問題，並提供當代心血管病治療和預後的全球趨勢。” Late Breaking Science Sessions 將按心律失常，冠心病，心力衰竭病種等進行分組討論，分別介紹影響實踐的心血管科學的最新進展。Meet the Trialists 是基於觀眾、演講者和主持人之間的密切互動的會議形式，可更好地理解研究方法，發現及擴展的好機會。Basic and Translational Science Hot Lines，將利用 3 個專場介紹基礎和轉化心血管科學研究的最新和“最熱門”的發現。

主題學術報告：Symposium 教育課程教育課程就是全面複習、更新心臟病學的所有主題，為期 4 天的深入討論最近或創新的發展在心臟病學和相關領域。來自

知名專業人士的演講，讓您瞭解最新的心血管醫學基本知識。此次大會基於案例的研討會，更加側重於臨床心血管護理的實踐、困難或有爭議的方面。

病例研討會專題: Case-based sessions 是建立在真實的臨床實踐情況設計，與觀眾最大限度的互動，側重於臨床心血管護理的實踐、困難或有爭議的話題。並且邀請心臟病專家講述他們的日常實踐如何進行新指南的實施!讓專家展示臨床病例管理的不同方法，並且此次課程也得到 5 個國家心臟協會的支持，將專注於在各自國家的實施情況。

其他專題會議: Focus with the Experts sessions 針對具體和相關臨床問題的深入教育課程，由相關領域的國際知名專家主講。會議旨在強調專家在日常情況下對與心血管疾病實際管理有關的關鍵決策的意見。

重點報導: Spotlight 2019: Global Cardiovascular Health 是由國際知名專家組成的講師團，集體分享寶貴經驗的會議模式，強調世界各地在心血管疾病的患病率、臨床表現、預防戰略、診斷模式和管理方面的差異。關於全球心血管健康不同主題的相關會議將在的多個國家同步進行。

專業發展 (Professional Development) 會議中，根據今天的心臟病學需要，學習和討論如何補充您的臨床能力與其他技能和知識，會議將集中於圍繞四個主題領域的一系列重要的專業發展展開討論:1. 如何充分利用 CVD 的研究學習？2. 如何在心臟病學的公平維護病人的利益？ 3. 如何保證心臟病學創新技術的

安全性和倫理性？4. 如何在瞬息萬變的環境中，用新的技能提升自己的職業生涯？

Abstract sessions，本次大會從來自 110 個國家的 11,318 份論文中挑選出超過 4,500 份原創研究，本次巴黎將展示世界上最好的科學成果。這些摘要幾乎涵蓋所有心血管主題，台中榮民總醫院，心臟血管中心，今年共有三篇海報海報論文被此最高的等級的歐洲心臟學會接受，分別是謝育整、李政鴻及林維文醫師，內容全部都是心臟血管中心自己的臨床及基礎數據。

多專題會議（Special Sessions），由著名的專家學者 C R Bezzina (Amsterdam, NL)；S James (Uppsala, SE)；R Mehran (New York, USA)；K Sliwa-Hahnle (Cape Town, ZA)；I C Van Gelder (Groningen, NL) 等在人口科學，臨床心臟病學，基礎科學，創新和介入心臟病學各個領域舉辦五場別開生面的講座，機會難得。

還有 ESC Young Communities，Joint Sessions，Meet & Share Forum，Highlight Sessions 等會議專場，內容與眾不同，同樣值得期待。

ESC2019 緊緊圍繞大會主題——減輕心血管疾病的負擔（To Reduce the Burden of Cardiovascular Disease），擔當起發現和傳播心血管醫學實踐的世界領導者，促進心臟病和血管疾病的預防、診斷和管理，團結不同大洲的醫療保健專業人員，向心血管專業人員傳播基於證據的科學知識，並在每個分支領域推進心血管科學。這是一個從事心血管工作的醫務人員不能錯過的學術活動。

2019 歐洲心臟學會年會林維文醫師被接受年會海報題目是

81858 – Oral vaccination of Lactococcus lactis expressing Ling Zhi 8 protein prevents nonalcoholic fatty liver and early atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. (基因重組乳酸球菌含靈芝免疫調節蛋白 LZ 預防和治療脂肪肝及動脈粥狀硬化)

2017 年第一次有臨床研究證實，利用治療罕見疾病(Cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS) 的抗發炎單株抗體 (anti-IL1b monoclonal antibody, canakinumab ) ，治療已經有心血管疾病患者，可以有效減少動脈硬化復發，減少關節炎，痛風的發作，甚至可以預防肺癌發生。此一研究結果，證實抗發炎反應，是動脈硬化治療可行的方法之一，與傳統降低密度，提昇高密度膽固醇的方式不同，有可能開啟了動脈硬化治療的全新大門(Ridker, NEJM 2017; Ridker, Lancet 2017)。靈芝含有多種藥理成分，包括多醣體、三帖類、有機鎘及一些小分子蛋白質。其中由靈芝的菌絲體中分離出一種含有 110 氨基酸小分子蛋白質，稱之 LZ-8。序列與免疫球蛋白 IgG 重鏈之變異區二級結構相似，已知可活化 T 細胞、扮演免疫調節、抗腫瘤及抗發炎等功能。(Lin YL, J Leukoc Biol. 2009; Lin HJ, Evid Based Complement Alternat Med. 2014) 乳酸球菌(Lactococcus lactis) 屬於非病原性乳酸菌，被視為[一般公認安

全](generally recognized as safe, GRAS) 的微生物，研究發現非常適合作為表現異源蛋白質(heterologous) 的宿主。(Pontes DS, Protein Expr Purif. 2011) 本實驗室設計合成靈芝免疫調節蛋白 LZ8 基因，構築於食品級乳酸球菌表現系統 NZ3900/pNZ8149，本系統使用之載體及誘導劑 nisin 都是食品級安全無虞。利用高血脂兔動物模式，發現同時食用 2%高膽固醇和基改含 LZ8 乳酸菌可以有效改善脂肪肝和預防早期動脈粥瘤的形成。



## Oral Vaccination of Lactococcus Lactis Expressing LZ protein Prevents NAFL and Atherogenesis In Rabbits



<sup>1</sup>Cardiovascular center, <sup>2</sup>Medical research center, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan, <sup>3</sup>Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

Background
Materials & Methods
Results
Conclusions

**Background**

Atherosclerosis is an inflammatory disease characterized by lipid deposits in the subendothelial space leading to severe inflammation. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) shares several risk factors with atherosclerosis. Epidemiology studies have indicated that NAFLD may be an independent risk factor for atherosclerosis. Anti-inflammatory therapy by inhibiting IL-1β led to a significantly lower cardiovascular event rate in recent clinical trial (CANTOS trial). Ling Zhi (LZ) is an immunomodulatory protein that possesses a broad range of pharmacological properties, including anti-inflammatory activities.

The encoding gene of LZ from Ganoderma lucidum was synthesized by modifying its sequence based on the optimized codon usage in *L. lactis*. 200-bp synthetic fragments of LZ were then cloned into the Ncol/XbaI sites of the pNZ8149 vector in-frame. The constructed plasmid was transformed into the *L. lactis* strain NZ3900 using a Gene Pulser. Luciferase-positive colonies appeared yellow after 48 h of incubation at 30°C. The harvested cells were monitored for protein expression using immunodetection with a lab-made rabbit anti-LZ polyclonal antibody. Dier induced hypercholesterolemia rabbits were fed with *L. lactis* syrup 5 days a week (Fig 1,2)

**Materials & Methods**

Oral feeding of *L. lactis* syrup 5 day/week

Days 7 14 21 28 35

**Results**

Serum LDL-C and triglycerides sustain increased in both groups of rabbits during high cholesterol diet feeding (Fig 3A, B). Liver enzyme, including AST and ALT, increased in sham and Vo group, but not in LZ *L. lactis* vaccine group. (Fig 3 C,D). In LZ vaccination group (Fig 4 A-C), H&E staining of the aorta, intima-medial thickness was decreased, and foam cells were significantly reduced in the sub-endothelial space (Fig 5 A-C). The gene expression of IL-1β in the aorta (Fig 6) was significantly suppressed after LZ vaccination. LZ8 vaccine also inhibited the expression of IL-1β in the liver (Fig 6) decreased fat droplet deposits and infiltration of inflammatory cells (Fig 4 D-F, Fig 5 D-F), and improved liver function by decreasing liver enzymes (Fig 3 C, D).

**Conclusions**

The gene expression of IL-1β in both aorta and liver were suppressed after LZ vaccination. Lipid deposited in aorta atherosclerosis and liver cell were reduced after LZ vaccine therapy. Our results suggest that the anti-inflammation effect of the safe and low cost *Lactococcus lactis* expressing LZ protein could be a promising vaccine to improve both atherosclerosis and fatty liver.

**Fig 1.** Rabbits feed with 2% high cholesterol diet, with oral feeding with *L. lactis* syrup

**Fig 2.** Effect of recombinant *L. lactis*-LZ in serum sample from high cholesterol diet rabbits

**Fig 3.** Serum lipid and liver profile. Vo: vector only, LZ: Ling Zhi

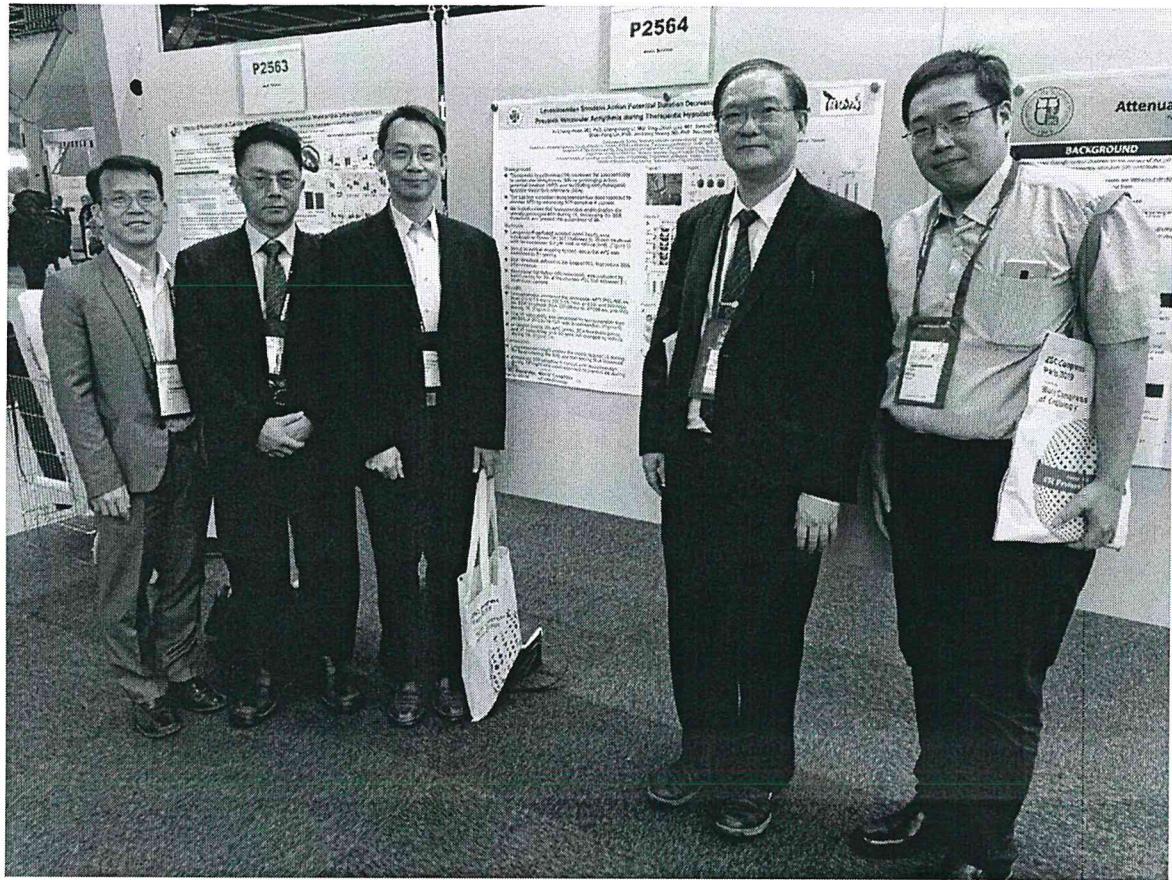
**Fig 4.** A-C: Sudan IV staining of rabbit's aortas. D-F: liver gross view

**Fig 5.** H&E staining of aorta (A-C) and Liver (D-F)

**Fig 6.** mRNA expression of IL-1β in aorta (upper) and liver

**Disclosure of Interest:** None

心臟血管中心發表在 2019 年歐洲心臟病學會議海報，作者林維文副教授，指導作者吳茲睿教授。



台中榮民總醫院心臟血管中心，今年共有三篇海報論文被此最高的等級的歐洲心臟學會接受，分別是右側起李政鴻、林維文及謝育整醫師，內容全部都是心臟血管中心自己的臨床及基礎數據，左側起是王奇彥醫師與領隊黃金隆教授。