

## 壹、目的：

職銜命出國研習男性勃起功能障礙之實驗與診治，於八十九年八月一日赴美國加州舊金山，進入舊金山加大泌尿外科呂福泰(Tom F. Lue)教授所主持之實驗室。職所參與及負責的項目主要為缺血性勃起功能障礙動物模型的建立；各種生長因子(Growth factor)以及基因療法(Gene therapy)對勃起功能障礙之治療，基因晶片(Gene chip)的試用等。主要目的為找出勃起功能障礙在分子生物學的變化以及長效治療勃起功能障礙的方法。

## 貳、過程：

### 一、舊金山加大及實驗室簡介：

舊金山加大(UCSF)為全美前十名之醫學院，該院之泌尿外科有多位國際知名的教授，許多泌尿科聖經級教科書如General Urology, ATLAS of Urologic Surgery等都為UCSF泌尿科所編著，其中的呂福泰(Tom F. Lue)教授畢業自高雄醫學院，目前是舉世公認男性勃起功能障礙以及成人陰莖病變的權威；該校為美西醫學重鎮，除了校本部外更有多處分院及合作醫院，包括Mt. Zion Medical Center，San Francisco General Hospital及Veteran Hospital等，職所負責的動物功能性及組織學實驗部份主要在校本部(Main Campus)之實驗大樓進行，分子生物實驗室則設在Mt. Zion Medical Center，電子顯微鏡實驗室則在Veteran General Hospital，職常常須帶著標本穿

梭於各院區之間，雖然麻煩，但也不失為忙裡偷閒及認識舊金山市區的方法。

舊金山為美國著名之文化城市，各種藝文活動如音樂及電影、繪畫等常領全美之風騷，舊金山灣區(Bay Area)南至聖荷西(San Jose)為美國人口密度最高區域之一，該區居民教育水準高，同時亦為著名之多種族區域，住有大量亞裔人士，居民通常斯文有禮，法治精神佳，故在灣區生活可說十分愉快，唯一的缺點是該區生活費用十分高昂，不只房租貴、水電汽油等基本生活消費多是全美最貴，實在有些吃不消；不過灣區風景優美、治安良好，生活機能佳，整體來說亦算物有所值。

## 二、職參與之研究計劃介紹：

職在實驗室內負責動物模型之建立，不同療法之功能性結果及標本取樣，分生及電鏡部份則由其他實驗室執行。職所參與之項目(Protocol)如下：

1. 外傷性缺血性勃起功能障礙模型之建立，組織學變化、分生基因晶片(Gene chip)之試用。男性之陰莖勃起可以說是一種神經血管現象(Neurovascular event)，不管是神經或是血管方面的病變皆可能引致勃起不全，一般實驗室常用的動物模型(RAT MODEL)有兩種，神經性勃起功能障礙及血管性勃起功能障礙。神經性的製造較容易，一般以液

態氮(Liquid Nitrogen)冷卻探針(Probe)冷化海綿神經(Cavernous nerve)即可；血管性模型製造則較困難，若是將兩側內腸骨(internal iliac)動脈綁住，通常在急性期雖會造成勃起障礙，但三四週後因側枝循環的建立常會造成勃起功能自動回復，另一方面，內腸骨動脈結紮須打開腹膜腔，動物容易感染，致病(Morbidity)及死亡(mortality)率皆較高。因此我們改用內陰(internal pudendal)動脈結紮，此種方法由背面進入，不須經過腹膜腔，副作用較少，動物恢復也較快，唯該種手術必須在顯微鏡下操作，技術性要求較高，在多次嘗試後，我們可以有效的結紮內陰動脈造成長久的缺血性勃起。在組織學檢查上，該模型在NADPH及nNOS染色下，可看到廣泛的末梢神經壞死及數目的減少，在電子顯微鏡下不只可看到Myelinated及Unmyelinated nerve之壞死，更可看到平滑肌細胞粒腺體之變化。較出乎預期的是缺血(ISCHEMIA)對神經的傷害要大於對平滑肌及血管內皮細胞。在光學顯微鏡下我們可以明顯看到NADPH染色神經數目減少，但平滑肌及內皮細胞之變化卻須在電鏡下方可看到，且陰莖海綿體組織對缺血的耐受性亦遠高於一般組織。此篇論文已近完成，將於近期發表。此外在分生實驗室我們利用基因晶片(Gene chip)檢測內陰動脈結紮後在不同時間(6、24小時、3天、7天)海綿體組織基因表現的變化，發現有許多基因的upregulation，該篇論文已發表。

2. 血管內皮生長因子(Vascular Endothelium Growth Factors, VEGF)對缺血性勃起功能障礙之治療。血管內皮生長因子(Vascular endothelium

growth factor, VEGF)最早被用於心肌以及肢端缺血後的治療，發現有明顯的血管新生(Neovascularization)作用，同時亦可造成平滑肌細胞之放鬆(relaxation)，促進血管擴張，故對缺血組織的再生有很好的療效。我們將之注射在內陰動脈結紮後缺血的老鼠海綿體組織內，發現在三及六週後，治療後老鼠之勃起功能(電刺激海綿體神經後測量海綿體內壓力上昇)比未治療之老鼠有明顯的改善，在組織切片上治療組的NADPH神經有明顯的增加，同時海綿體內小動脈(ARTERIOLE)之數目亦有增加，證明VEGF對血管性勃起功能障礙之療效，該論文在完成電鏡切片後將發表。

3. G型蛋白活化 (Protein kinase G)對勃起功能障礙之治療。陰莖勃起須有一聯串之生理變化，如今眾所周知的VIAGRA即牽涉此一機轉，即一氧化氮(NO)刺激環磷鳥甘(C-GMP)再作用於G型蛋白活化 (Protein kinase G)及鈣通道(Ca-channel)上。我們將Protein kinase G (PKG)基因以ADENO-ASSOCIATED VIRUS(腺關聯病毒)為載具注射入內陰動脈結紮後之老鼠陰莖內。十週後治療組老鼠的勃起功能比控制組有改善(統計學上有意義)，但改善不若VEGF，目前組織標本正在進行西方墨點測試(WESTERN BLOT)。
4. 不同生長因子(Growth Factors，如GVEGFH，IGF等)對老年神經性勃起功能障礙之治療。神經性勃起功能障礙常見於根除性前列腺切除(RADICAL PROSTATECTOMY)術後病人，這些病人一般年齡較高，故性功能恢復較一般者中年人困難，我們以高齡(Aged)老鼠(20~22月)

為對象，將海綿體神經以液態氮(Liquid Nitrogen)探針冷卻，再將不同生長因子，如VEGF，IGF，GH等注入老鼠海綿體內或以Pump置入皮下，觀察勃起功能之恢復，該實驗室所須時間較長，職離美時仍在進行中，目前由其它研究員接手完成中。

### 參、心得：

舊金山加大醫學院雖另稱百年老店，美西第一，多年來排名一直在UCLA，STANFORD等名校之前，但本身仍面對許多問題，如主校區本身面積太小，無法再改建，各院區分散各地，常常為了一種檢查、標本或處理方法而跑斷腿，四處奔波，浪費許多時間；各院區之間的橫向聯繫十分不足，電腦化的程度也不太夠，效率甚差。UCSF本身算是政府單位，所以冗員如雲，僚氣沖天，行政手續十分煩瑣，常為了一個小問題找不到負責人而大傷腦筋，許多歐日來的研究員對此頗有微詞，但對台中榮總出身的職而言，倒是十分習慣，見怪不怪。

1999年有一批動物保護主義極端分子，或可稱基本教義派(Fundamentalism)攻佔了舊金山加大醫院及研究大樓，動物實驗室大門被攻破，籠子被打開，一時之間狼奔豕逐，十分熱鬧，實驗動物到處亂跑，工作人員四處狂追。有人將自己綁在醫院高樓窗外，揚言自殺。更有一位倒楣教授因實驗用到猩猩，讓這些大爺們十分不爽，居然放火燒他的房子

。自此一役之後，UCSF聞動物色變，能不用到猴犬豬貓之類高等動物就不用，連兔子都不太敢碰，大家只好殺老鼠，老鼠變成主流動物；另一方面，對於研究計劃的人道考量高於一切，職剛到該院就已領教過，先要上動物倫理論學習如何視鼠如親，完了還要上所謂的HAND ON操作課程，跟著一些笨手笨腳的動物護士學習如何溫柔慈悲的虐待動物，十分可笑，因為如何處理老鼠的各種花招在實驗室中早有各國的研究員教過，這些老小姐的手法實際上根本不管用，但我們仍舊行禮如儀，如此這般紙上談兵過程結束後，二個月已經泡湯了，但是我們的實驗仍未開始，在此地有一至高無上的組織稱作CAR(Committee of Animal Research)動物實驗委員會，由社會善男信女，賢達仕紳所組成，所有計劃都須經這些爺爺奶奶過目首肯之後才能進行，但這些仁兄仁妹多屬龜毛人物，常常雞蛋裏挑骨頭，問一些奇奇怪怪的問題，你也只有一項一項的跟他(她)們打筆仗，CAR也不是隨時開會，通常是一月二次，過期不候，所以以職的經驗來說，等上完課，研究計劃通過，真正可以開始動手大概四個月就過去了，而你根本甚麼都還沒做。一旦實驗開始，國內外的差距就出來了，美國官僚跟鄙國官僚完全一樣，天下烏鴉一般黑，但是實驗室工作人員則不同，通常一早就開始工作決不浪費時間，中午只有吃飯時略作停頓，完全沒有午休，所以工作效率甚高；他們的技術員長期在同一實驗室工作，技巧亦十分純熟，加大實驗室多年來一直靠著各國的研究員(Fellow)在做動物實驗，這些人在本國多已是主治醫師，手術上都有相當經驗，加大亦每年會輪派第

四年住院醫師至實驗室工作，因為大家都是全時作實驗，不像國內為了臨床工作還要來回奔波，所以加大實驗室工作效率高得多。

作實驗最重要的是分工合作，一般而言，臨床醫師(MD)有手術技巧和臨床經驗，做出來的動物步驟較準確，研究計劃亦較能和臨床配合，但臨床醫師對基礎醫學如分生等往往知識不足，更不要提操作；MD對目前各不同科別所進行的基礎研究也訊息不足，不知何者可用於自己的實驗，因此要作一個先進而有意義的實驗計劃，臨床醫師(MD)和基礎研究人員(phD)的配合可說是最重要的一環，而這也是台中榮總的致命傷。以職的淺薄經歷，若是要作好基礎研究，事實上一年是不夠的，至少要兩年，但在目前榮總的情況幾乎是不可能。職在美國時也碰到國內其他醫院受訓的醫師，談到彼此的待遇，實在是感慨萬千，國內私人醫院如長庚、馬偕等對主治醫師出國進修是抱著鼓勵的態度，往往是醫院要求醫師去進修但醫師不肯去；台中榮總則相反，醫師出國進修是醫院的恩賜，常常等了許多年還是等不到，至於甚麼科甚麼人該出國，完全沒有章法，想去的人去不成，想溜的人一申請就過，願意留下來的人去不成，有辦法的一回國就溜。

跟國外比起來，台灣至少還有一個優勢，就是動物取得容易，飼養成本便宜，也沒有一堆人像捉賊一樣找麻煩，但是根本上，台中榮總是為主任而設計的醫院，主治醫師的存在沒有太大意義，院內基礎人員跟一般臨床主治醫師（主任當然除外）也沒有任何聯繫，所以院內臨床醫師基礎研究十之八九搞不出甚麼名堂，良有以也。

#### 肆、建議：

動物實驗室的建立不是一件容易的事，需要長期的耕耘，要有固定的動物室、手術室，要有足夠的資金，更重要的，是要有人；一方面要有專職的技術人員、基礎研究人員，另一方面則要有臨床醫師，可以是所謂的研究員（FELLOW），也可以是資深住院醫師，而臨床醫師更須要有足夠的時間及意願。

台中榮總本身沒有醫學院，雖有醫研部，但是該部與一般臨床醫師沒有任何聯繫；雖有動物室、動物手術室，但目前完全空在那裡長蜘蛛網，醫院本身要想清楚，台中榮總究竟要不要做動物實驗？將一些人送去國外受訓作動物實驗要花遠超過臨床學習的時間和精力，回國後若不能建立自己的實驗室繼續下去，那麼根本就是浪費時間，不如以後出國人員都只進修臨床醫學算了。