

出國類別 研究

報告題目：赴美國加州大學聖地牙哥分
校從事燒傷研究心得報告

出國人服務機關：行政院輔導會高雄榮民總醫院

職稱：主治醫師

姓名：陳理維

派赴國家：美國

出國期間：民國九十年八月一日至民國九十年七月三十一日

報告日期：民國九十一年十月三十日

J>/e09103886

目次

	頁數
一、摘要	3
二、正文	5
三、目的	5
四、過程	7
五、心得	10
六、建議	10

摘要

出國之前對於燒傷後腸胃道黏膜免疫系統變化已進行數年的研究，燒傷造成的敗血症不論是以往或是現在都是造成燒傷後死亡的最大原因，敗血症所引起的敗血性休克之機轉是非常重要而且複雜的問題，如何治療燒傷中心的病患免於敗血症引發的休克死亡，是刻不容緩的事情。此次出發至美國首站是到美國加州大學聖地牙哥分校 Dr. Michael Karin 的基因調節 (gene regulation)實驗室進行有關燒傷造成多重器官衰竭原因的訊號傳遞機轉進行研究。 Dr. Michael Karin 是美國訊號傳遞機轉研究的大師。此次到 Dr. Michael Karin 的實驗室進行有關和燒傷造成多重器官衰竭的訊號傳遞機轉研究，我發現確實小腸在缺血後回血會造成 IKK/NF- κ B 的活化，而 NF- κ B 活化後會產生 tumor necrosis factor (TNF)，因而造成血中的 TNF 增加，而此產生的 TNF 會經由血液到達肺臟中，激發肺臟細胞的 NF- κ B 之後再引發下游的一些細胞素 (cytokine)產生增加譬如說 IL-1, TNF, IL6, MIP, MCP, ICAM, VCAM, 這些細胞素會吸引血中的嗜中性白血球到肺臟中沈積進而造成肺部損害。但是雖然 IKK/NF- κ B 的活化會激發肺臟中的細胞素產生增加造成肺臟損害，但是如果在小腸細胞中若是缺乏 NF- κ B 則小腸細胞反而較容易造成細胞凋謝死亡 (apoptosis) 因而 NF/ κ B 在小腸細胞反而是保護的

角色。我於2002年六月到曼哈頓眼耳鼻喉醫院，訪問多位的知名整形外科醫師，觀察他們進行最新最好的整形外科手術，Dr. Mataraso 是知名的軀體整形手術大師他的小心翼翼以及整體設計軀體整形手術令人嘆為觀止。之後我又參觀了 Dr. Hidalgo 的整形外科診所，Dr. Hidalgo 是全世界知名的顯微外科醫師，他對病患解釋的非常清楚做手術時更是按部就班，幾乎他的手術均會在他預計的時間內完成。在此謝謝大家幫助，使得美國之行得以成行。

正文

目的

此次出發至美國進修之前已經於 1998 年參觀過位於俄亥俄州辛辛那提市 shiner 世界著名的小兒燙傷中心 (高醫的林幸道教授以及賴春生教授都是在此受訓一年), 此一中心的 director 是 Dr. Warden 他是燒傷治療的大師曾經是美國燒傷協會的會長也是美國燒傷雜誌 Journal of Burn Care and Rehabilitation 的主編。他的主要成果是以 sheet graft 來治療燒傷病患的皮膚缺損。此一中心的特色是針對小朋友做治療, 因此一進入大門便有旋轉木馬, 汽球等另小朋友似乎進入兒童樂園的設備, 另一特色便是由最專業優秀的醫生, 護士, 營養師, 以及研究員組成最好的燒傷團隊, 才因此能給予病患最好的照顧。之後我又於 2001 年六月參觀過位於麻州波士頓市的 Massachusetts General Hospital (MGH) 的世界著名燒傷中心以及同樣位於麻州波士頓市的 shiner 小兒燙傷中心 (成大的燒傷中心主任陳琮琳醫師在此受訓一年)。MGH 燒傷中心的 director 是 Dr. Tompkins 而 Boston shiner 小兒燙傷中心的 director 是 Dr. Sheridan. Dr. Tompkins 是 2001 年美國燒傷協會的會長, 他的主要成

果是深入研究燒傷之後的高代謝變化以及特殊營養治療, Dr. Sheridan. 的主要成果是做非常好的臨床燒傷病患存活率以及燒傷病患治療結果的分析。 MGH 以及 shiner in Boston 兩中心的特色是非常重視研究, 因為世界著名的哈佛大學 (Harford University) 以及麻省理工學院 MIT (Massachusetts Institute of Technology) 就在附近, 因此此中心從以前便對燒傷之後的高代謝變化以及營養治療有非常傑出的研究結果, 近年來更花大筆經費投入 Tissue Engineering 的研究領域, 他們期望能研究出取代人類皮膚, 軟骨, 以及其他組織的替代品以治療臨床病患。 這幾個燒傷中心每年在美國燒傷年會都發表非常多有關燒傷臨床治療, 燒傷照顧, 營養補充, 以及基礎研究的文章. 對於提升燙傷治療以及照顧的水準實在是功不可沒. 參觀過這麼多燒傷中心, 認為台灣燒傷中心最欠缺的便是有關燒傷的基礎研究, 可能是因為台灣燒傷中心是由整形外科醫師主持較重視傷口癒合的原因。

出國之前對於燒傷後腸胃道黏膜免疫系統變化已進行數年的研究, 除已研究燒傷後膽汁中 SIgA 以及細菌轉位之間的時間關係, 也發現腸胃道荷爾蒙中 Bombesin 可以增進燒傷後腸胃道黏膜免疫系統進而減少燒傷後的細菌轉位; 之後我們發現 NO 在腸胃道黏膜有重要的角色, 去年我們研究燒傷造成肺臟損害的機轉時發現燒傷會引

發血中 peroxynitrite 以及肺臟中一氧化氮合成酶的產生增加, 而且燒傷後給予誘發性一氧化氮合成酶 抑制劑 SMT 後可以減輕燒傷後造成的肺臟嗜中性白血球沈積以及肺部損害。 燒傷造成的敗血症不論是以往或是現在都是造成燒傷後死亡的最大原因, 敗血症所引起的敗血性休克之機轉是非常重要而且複雜的問題, 如何治療燒傷中心的病患免於敗血症引發的休克死亡, 是刻不容緩的事情。因此美國重要的燒傷中心譬如說前美國燒傷年會的會長紐澤西醫學中心外科主任及燒傷中心主任 Dr. Deitch 醫師, 以及前美國燒傷協會會長辛辛那提大學教授 Dr. Alexander 醫師等人都是美國休克年會的重要成員, 並且都在每年的休克年會提出他們的研究結果, 由此可以知道他們對於燒傷造成敗血性休克的重視。

過程

此次出發至美國首站是到美國加州大學聖地牙哥分校 Dr. Michael Karin 的基因調節 (gene regulation)實驗室進行有關燒傷造成多重器官衰竭原因的訊號傳遞機轉進行研究。 Dr. Michael Karin 是美國訊號傳遞機轉研究的大師, 他主要的成果是發現重要轉錄因子 NF-kB 的激發酶 I κ B α kinase (IKK) 蛋白質的成分包括了 IKK α , IKK β 以及 IKK γ 。他的實驗室更自行研發產生了 IKK α , IKK β 以及 IKK γ 缺乏的基因缺陷老鼠。 Dr. Michael Karin 他不僅前幾年因

為在 IKK 上的重要研究成果，因而成為全世界被引用最多的學者，而且他每年均有至少三至五篇的研究成果刊登在 Nature, Cell, 或是 Science 雜誌上，他更被評定為從事訊號傳遞機轉研究的最佳研究員。此次之所以選擇 Dr. Michale Karin 實驗室是因為 NF- κ B 和發炎造成的反應以及引發發炎的細胞素的誘發有密切的關係，因此選擇研究 NF- κ B 的激發酶 I κ B α kinase (IKK) 有傑出研究成果的 Dr. Michael Karin 實驗室進行有關和燒傷造成多重器官衰竭的訊號傳遞機轉研究，出發至美國加州大學聖地牙哥分校進行有關和燒傷造成多重器官衰竭原因的相關訊號傳遞機轉研究之前曾經和 Dr. Michael Karin 聯絡提出想去他的實驗室進行研究的要求，出忽意料之外的，他很爽快的答應了。去到他的實驗室之後才發現他的實驗室確實在是非常的大而且資源豐富。他的實驗室共有二十八位博士後研究員在作研究，他的實驗室沒有碩士班也沒有博士班學生，清一色只有博士後研究員在作研究，而且他的實驗室非常有錢，他三年內至少拿了 NIH (national institute of Health) 美金一千六百萬元在做研究，因此在他的實驗室有來自全世界包括義大利，德國，中國，日本，韓國，瑞士，英國，以色列，以及美國本土的博士後研究員在作研究。Dr. Michael Karin 他的知識非常廣泛從基礎的蛋白質組成，到激發酵素的活性，到和臨床相關的題目他都能夠深入瞭解而且作

最尖端以的研究。因此才能將各個領域的長處互相應用而能夠屢次刊登在最好的雜誌上。此次到 Dr. Michael Karin 的實驗室進行有關和燒傷造成多重器官衰竭的訊號傳遞機轉研究, 我發現確實小腸在缺血後回血會造成 IKK/ NF- κ B 的活化, 而 NF- κ B 活化後會產生 tumor necrosis factor (TNF), 因而造成血中的 TNF 增加, 而此產生的 TNF 會經由血液到達肺臟中, 激發肺臟細胞的 NF- κ B 之後再引發下游的一些細胞素 (cytokine) 產生增加譬如說 IL-1, TNF, IL6, MIP, MCP, ICAM, VCAM, 這些細胞素會吸引血中的嗜中性白血球到肺臟中沈積進而造成肺部損害. 但是雖然 IKK/NF- κ B 的活化會激發肺臟中的細胞素產生增加造成肺臟損害, 但是如果在小腸細胞中若是缺乏 NF- κ B 則小腸細胞反而較容易造成細胞凋謝死亡 (apoptosis) 因而 NF/ κ B 在小腸細胞反而是保護的角色。如此的實驗解釋了細胞的生理調節更強調了休克時治療的重點。能夠在到美國進修一年時間內對於 NF- κ B 於休克造成的多重器官衰竭有深入的研究結果, 除了實驗室提供了豐富的資源 Dr. Michael Karin 的適時對於實驗結果提出下一步實驗的建議以及指導進行的方向更是如畫龍點睛般重要。

我於 2002 年六月在確知實驗有些結果, 進入整理實驗結果資料階段, 便帶著家人飛到東岸的紐約市, 到曼哈頓眼耳鼻喉醫院, 訪問多

位的知名整形外科醫師，觀察他們進行最新最好的整形外科手術，Dr. Mataraso 是知名的軀體整形手術大師他的小心奕奕以及整體設計軀體整形手術令人嘆為觀止。之後我又參觀了 Dr. Hidalgo 的整形外科診所，Dr. Hidalgo 是全世界知名的顯微外科醫師，美國的整形外科醫師都戲稱他為 Microman，他最有名的便是發現了 free fibula flap 而且應用在臨床頭頸部腫瘤切除後的重建手術上，造福了非常多的頭頸部腫瘤病患，他的文章也是非常的多而且均刊登在最好的整形外科雜誌上，他的診所歸劃完善，就在美麗的 Park Avenue 上他對病患解釋的非常清楚做手術時更是按部就班，幾乎他的手術均會在他預計的時間內完成。在紐約市住了近兩個月觀察過不同種類的整形外科手術後於七月底搭機回國結束了豐富的美國進修。

心得及建議

有此機會出國進修，才能到美國一流的實驗室接受訊號傳遞大師的指導，想必將來研究的水準能再提升，也引發我們做進一步研究的新的構想，也才能到美國紐約市觀察最好的整形外科醫師進行一流的手術，實在是受益菲淺，此次出國覺得要建立一流的燒傷中心除了要最專業的醫生，護士，營養師，以及研究員組成最好的燒傷團隊，更須要多方長時間的努力以及配合，譬如說一個好的皮庫以及大力宣傳國人捐皮的觀念，才有足夠的武器來治癒病患，在此謝謝

行政院的經費補助，科內於出國期間的幫助，以及醫院給予公假使
得美國之行得以成行。

重建整形外科主治醫師 陳理維

中華民國九十一年十月三十日