

出國報告 (出國類別: 進修)

鈉離子管道突變鼠之肌肉電生理研究
及臨床神經外科研習

服務機關: 國立成功大學醫學院附設醫院

姓名職稱: 李明陽 主治醫師

派赴國家: 美國

出國期間: 95-05-17 至 96-03-19

報告日期: 96-06-18

摘要:

本次赴美進修內容可分為兩大部分：一為利用鈉離子管道突變鼠(Sodium channel mutation mice)與正常小鼠，來比較於不同之離子環境下對於電刺激之收縮反應與肌肉疲勞測試之基礎電生理研究。第二部分為臨床神經外科進修心得，略述於美國參訪期間學習腦瘤影像定位手術及腦瘤治療和脊椎的融合手術等。

實驗方法： 麻州大學醫學院(University of Massachusetts Medical School) 神經科研究室利用基因插入方式 (Knock-in)，製造出一種鈉離子管道突變之小鼠，於飼養一段時間後會造成小鼠表現出類似人類週期性高鉀性麻痺疾病 (hyperkalemic periodic paralysis)。因此我們可以利用此一動物模式，使用發病的小鼠比較下肢的伸趾長肌收縮力量於不同的電解質溶液中是否會有所不同。同時我們也可以利用肌肉細胞突變的鈉離子管道，來測量細胞膜於不同的電解質溶液中的膜電位變化。

實驗結果： 本實驗從 2006 年 6 月至同年 12 月總共進行了 42 隻小鼠的下肢肌肉收縮力實驗，結果發現鈉離子管道突變的小鼠下肢肌肉於生理性溶液中，單一肌肉纖維的收縮力量較正常的肌肉低，但整條的肌肉力量則無太大差異。肌肉收縮疲勞的程度，則是以突變鼠的肌肉能耐受較長時間的刺激而不會衰竭，並且在含有高鉀離子的生理溶液中，會出現有收縮力下降後再逐漸上升之現象；換成低鈣離子濃度的溶液時，則會出現一個很大的收縮力的降低再伴隨著緩慢回復的狀況。

結論： 從實驗的結果我們可知，當以鈉離子管道突變的小鼠下肢肌肉進行電生理刺激，量測肌肉收縮力時，鈉離子管道的通暢性會影響到肌肉力量的表現。

目的:

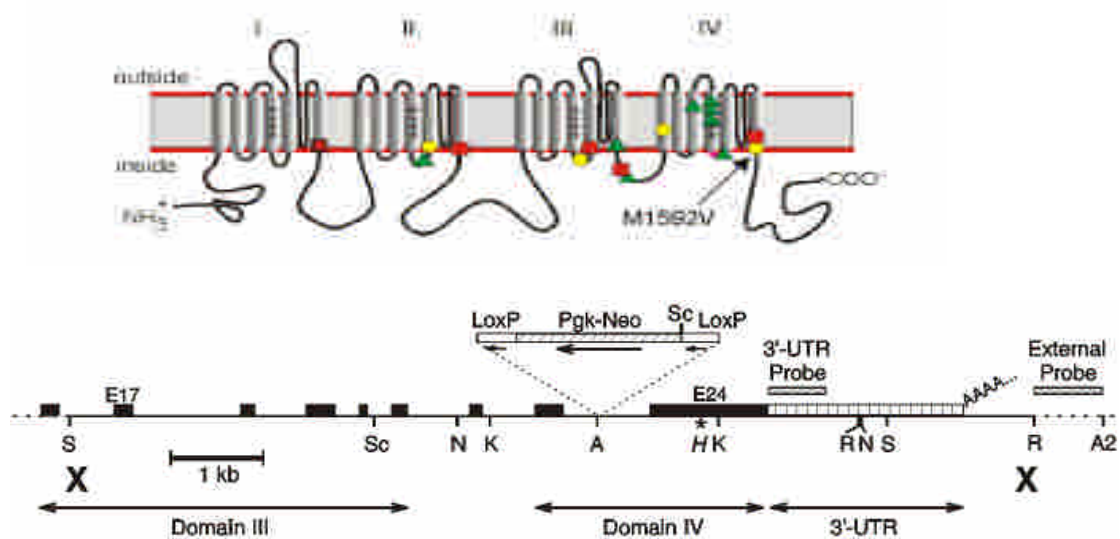
本次進修的主要目的有二：在基礎實驗部分是學習細胞電生理實驗，而在臨床上則是觀摩腦神經腫瘤以及脊椎手術處理方法。

過程:

基礎電生理實驗:

本人於 95 年 5 月 17 日出國進修，遠赴美國麻州大學醫學院神經生理學研究所及神經學實驗室學習細胞電生理學。該實驗室主要的研究主題是利用基因植入的突變鼠，導致第四型鈉離子管道產生突變，進而產生離子通透性的變化、細胞膜電位改變而影響生理反應。在臨床上常見的週期性高(低)鉀性麻痺、肌肉失張力症或重症肌無力等病症亦都與鈉離子管道病變有關。

如下圖所示：

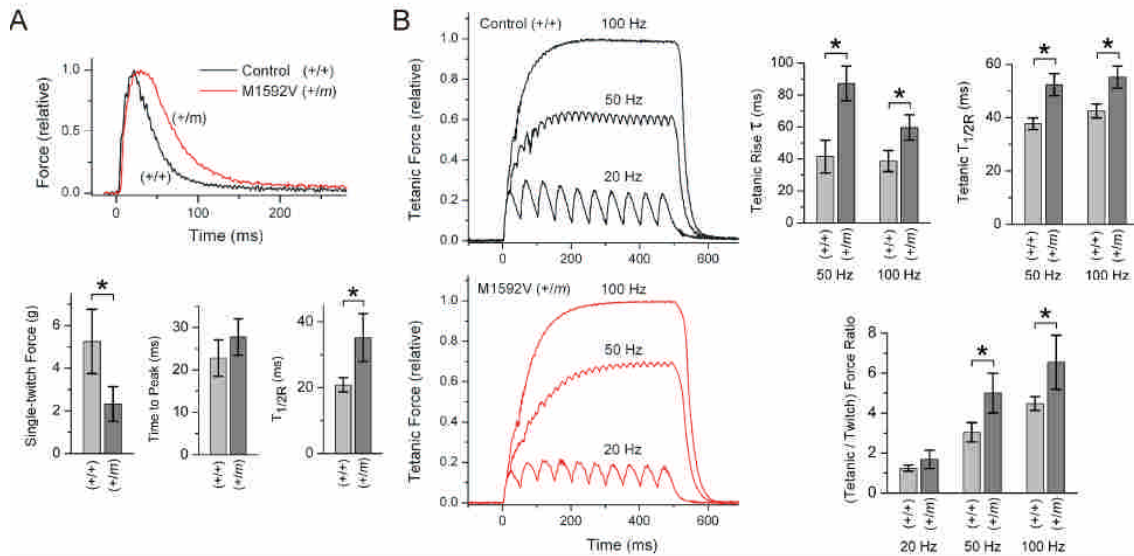


我們使用基因植入到控制鈉離子管道的基因位置，進而產生突變鼠。再剪下新生鼠的尾巴來做 PCR，以區分新出生的小鼠鈉離子管道是否有突變。

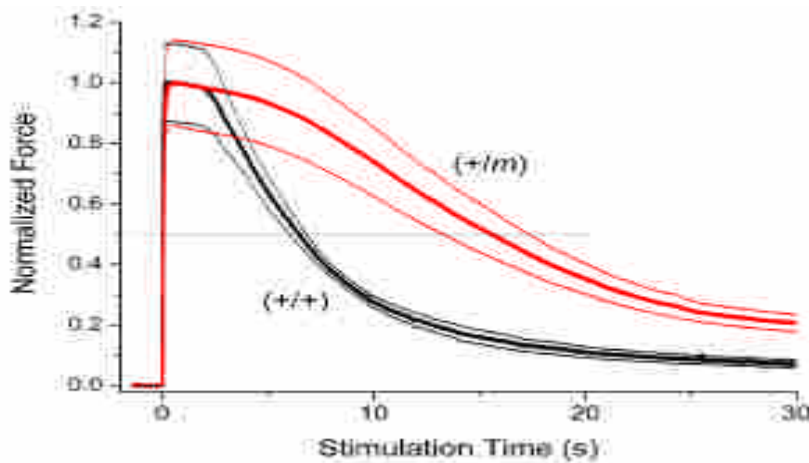
鈉離子管道突變的小鼠經過飼養約 4 個月後，慢慢的就會出現表徵：如體重不易增加、毛色較淡、後腳肌肉萎縮等現象。我們使用 isoflurothane 吸入性麻醉藥來麻醉犧牲小鼠，取出下肢整條的伸趾長肌。進而將此肌肉置於電刺激的架上，施予一定強度的電刺激後，由擴大器收集訊號並記錄肌肉收縮的力量、波形、

fatigue 發生的時間等資料。

如下圖所示：

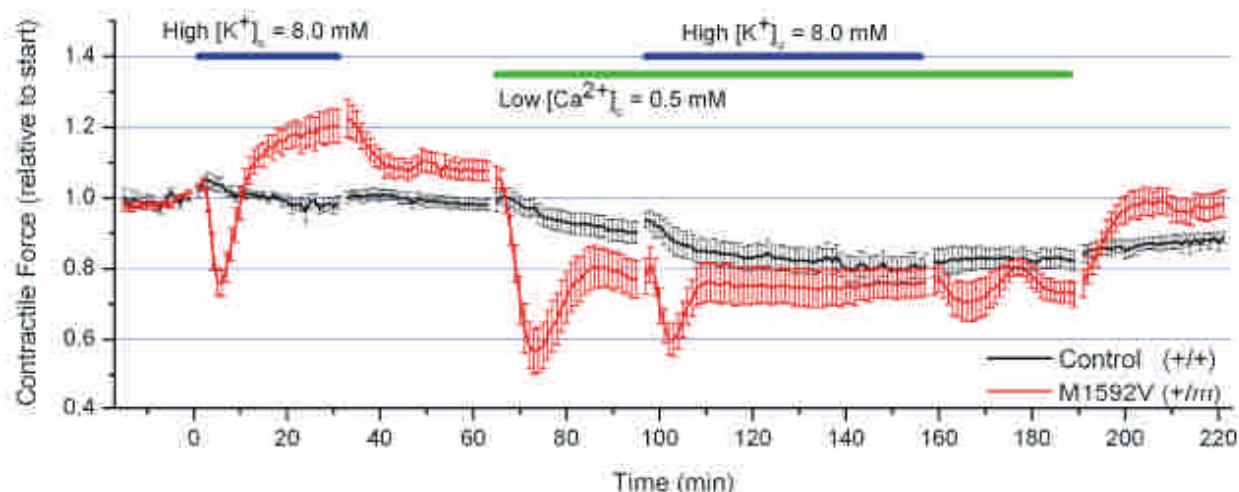


Fatigue pattern :



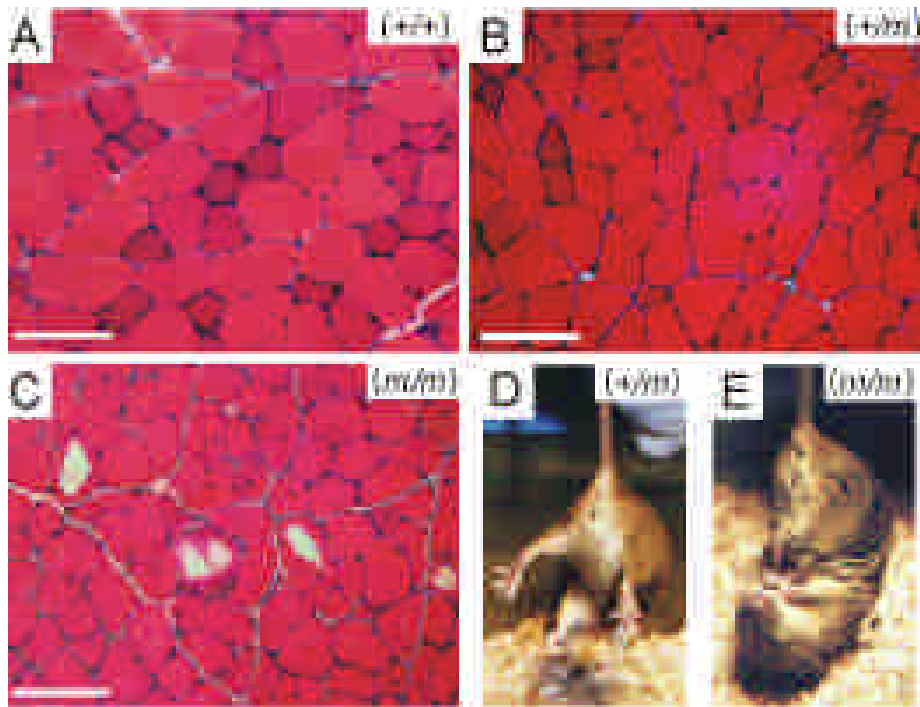
由圖示 A 可知鈉離子管道突變的小鼠肌肉受到電刺激後，細胞膜去極化的瞬間，大量的鈉離子湧入細胞中產生動作電位的時間與正常表型的小鼠幾乎相似，但由於大量的鈉離子管道突變，所以肌肉產生收縮的時間相對就延長了許多。而在圖 B 中可見到以不同頻率但強度相同大小的電刺激加以刺激時，可以得到近乎於正常肌肉的收縮 pattern，但再進一步分析時，則可見到產生強直反應時的時間及速率是明顯不同的。再分別以 50 和 100Hz 的頻率分別對肌肉加以刺激時，可以發現肌肉收縮產生最大收縮力量的時間以及斜率明顯在正常表型與突變的小鼠是有差異的

而在 **Fatigue test** 時鈉離子管道突變的小鼠則明顯放鬆時間延長，沒有辦法像正常的肌肉纖維般可以迅速對刺激加以反應，同時也是迅速就產生了 **Fatigue**。相對的突變的鈉離子管道因為離子進出受到限制，所以肌肉細胞在去極化以及再極化過程中明顯反應變慢，所以肌肉纖維 **fatigue** 表現的時間也就延長許多。在不同濃度的電解質溶液中也可以見到鈉離子管道在肌肉收縮中的重要角色



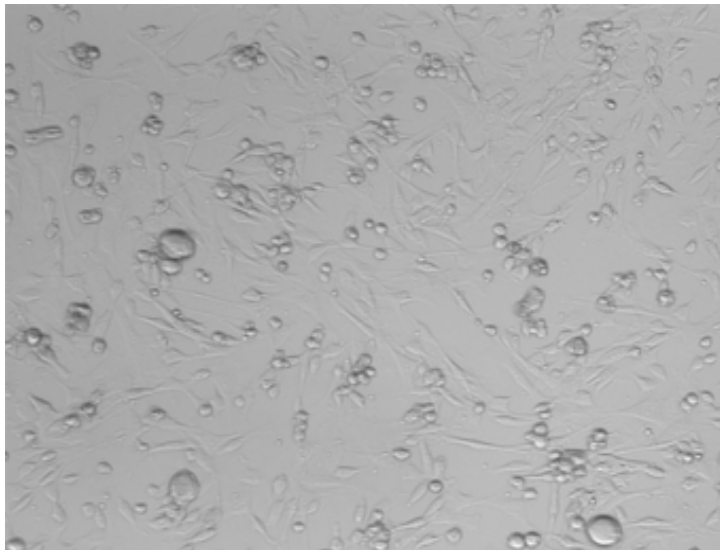
如圖所示，我們先以正常生理性濃度的 **buffer** 來做為 **bath solution**，每隔一分鐘的間距便作一次刺激並加以記錄。當加入高鉀離子溶液時，可以見到肌肉束的收縮力瞬間降低，並且合併慢慢的回復到比原來的 **baseline** 還要更高。我們再加入正常濃度的 **buffer**，使肌肉浸潤約一小時得到充分的回復，再加入低鈣離子濃度的 **buffer** 可以見到肌肉收縮力降到很低。當改變成低鈣高鉀離子溶液時肌肉收縮的 **pattern** 就如前兩者一樣得到混合性的收縮模式。在正常的肌肉束中的收縮力量在正常生理性溶液中時則是維持一定，當改變成高鉀離子或低鈣離子溶液時，收縮力量可見到輕微下降的趨勢

我們同時將 **wild type** 和 **mutant type** 的小鼠下肢肌肉做病理切片，可以見到肌肉中的細胞核數目、肌纖維大小以及出現空泡的有無等都有明顯的差異。

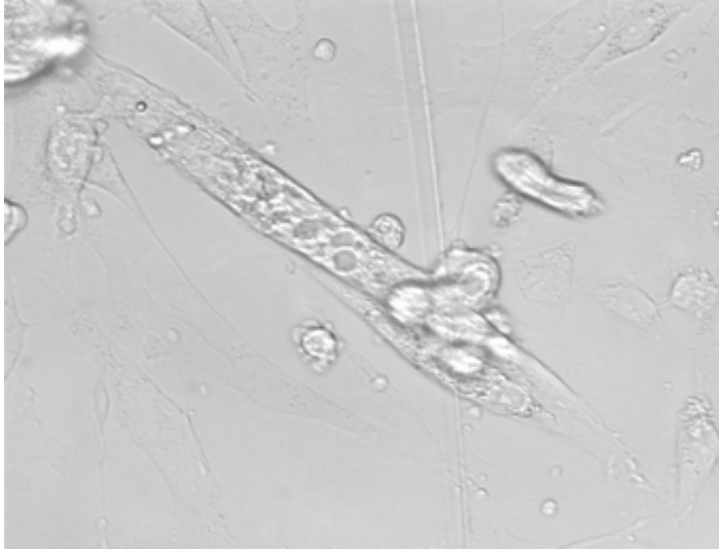


於圖 D 和 E 中，可以清楚見到鈉離子管道突變的小鼠後肢出現肌肉萎縮的現象。

除了上述的鈉離子管道突變鼠下肢肌肉電生理研究之外我同時也進行一些肌肉細胞的培養以用來進行單細胞膜電位紀錄



剛培養的 myoblast



已經從 myoblast 變成了 myotubule

臨床進修心得：

在美國進修除了做基礎實驗外，我同時也利用一些時間觀摩進修臨床的神經外科手術以及比較美國與台灣的一些醫療制度上的差異。前 5 個月我是在麻州大學醫學院附設醫院觀摩，該院神經外科部規模並不是很大，共有 3 位主治醫師。主任 John Weaver 醫師主要是專門於脊椎手術的進行。因為我本身在我們醫院也是正在進修醫學工程研究所，所以從事一些脊椎生物力學的研究。對於脊椎的手術方面會從臨床的生物力學觀點去加以思考，所以 Dr. Weaver 就很喜歡針對一些比較複雜的病情跟我一起討論，根據一些學理來決定脊椎融合的節數。除了在討論中學習到東西方醫生對於退化性脊椎的處理觀念上的不同外，相對的也從討論中了解到健康保險給付制度的不同。美國的健康保險收費高，相形之下醫療給付也高，因此醫師可以根據個人不同給付額度去計畫給予病人最適當的治療。但是台灣的保險就受限於健保制度，有些先進技術或是衛材並不給付，或是需要事先審核，而審核委員並非是這一方面的專家，所以相形之下病人並無法享受到現代醫療的新觀念和新技術。除此以外，台灣對於高科技的醫療儀器運用並不給付費用，因此在凡事講究成本概念的今天，醫師想要用一些高級設備來保障手術進行安全的心意就被抹滅了。在麻州大學醫學院附設醫院的手術房中，可以見到當今最先進的醫療設備，舉凡裝在牆角可以錄影的手術室監視設備、神經導航設備、最新的手術顯微鏡、3D CT 的 C-arm、腦深部電刺激及微電位記錄儀和術中血管攝影儀器等。這些手術設備無非是爲了要提供給病人更高級的醫療品質和維護病人的手術安全等

相較之下我們在台灣受限於人力、經費、空間有限下，我們必須要在有限的門診時間來服務較多的病人，因此有時便難免會有醫療品質折扣或醫病關係溝通不良的狀況發生。有鑒於此，爲了改善醫療服務的品質，從美國經驗我認爲方法必須要從幾個方向去進行。首先是要先有計畫 (Plan)，根據我們希望提升服務品質的項目去進行一些規劃，接下來是去實行 (Do)，藉由實地去實行來改進服務之品質。其次根據我們實地施行的成果加以分析研究 (Study)，從這個服務品質的研究進而得到更高品質的醫療服務 (Act)。所以我們可以根據此 PDSA 的法則將我們醫院週遭的醫療品質加以提升。

除了臨床的神經外科手術觀摩以外，我也實地跟著他們的住院醫師來進行一

些教學的活動，因此我對於他們的神經外科住院醫師教育也有一些看法，值得我們去加以學習的。麻州哈佛大學附設醫院的神經外科訓練制度，第一年 PGY1 最主要的訓練就是落實病房以及 ICU 中的病人照護，所以幾乎都是在神經外科病房中照顧病人。一年中同時需有幾個月份是必須到神經病理或是神經放射科去學習基礎神經科學；另外還有約 3 個月的時間要到一般外科去學習外科學的基礎知識。到了 PGY2 第二年住院醫師時就是要全天候接受各個科部或急診的照會，以健全一些 decision making 的學習，此外還要到神經內科去接受一般神經醫學訓練。PGY3 則是負責協助手術的進行，並且還要 supervise PGY1 去照顧病人，以避免發生醫療錯誤。PGY4-PGY5 這兩年的時間則是完全在強化神經科學研究的訓練。住院醫師從第一年進入神經外科後隨著知識的累積，自己必須在前三年慢慢找出自己有興趣的研究課題，到了第四和第五年時便會有一些方向和想法，可到基礎實驗室或是跟著臨床醫師從事基礎或臨床研究，甚至於可以嘗試申請一些研究計畫。PGY6 和總醫師這兩年期間則是完全在手術房中度過，每天要應付大大小小的手術，並從臨床手術中去熟悉手術的進行以獨當一面。而 PGY6 同時也要應付科內每月一次的 Grand Round。從報告之中去學習實證醫學以及增加個人的專業知識。雖然常常會有人力不足的情況發生，然而住院醫師彼此之間也都會互相幫忙，除此之外還有 PA 和 NP 也可以協助主治醫師進行醫療工作。Resident Program Director 在神經外科很有名的腦血管大師 Arthur Day 便說過：哈佛醫院絕不會因為沒有住院醫師而曾停止過運作。由此可見哈佛附設醫院為什麼會訓練出一些很優秀的神經外科醫師，除了他們有很好的老師以及哈佛傳統的訓練制度之外，最重要的一點我認為各個主治醫師都認為教住院醫師是一件很重要的事。神經外科主任 Prof. Peter Black 和 Prof. Arthur Day 兩個人年紀都已經一大把了而且享譽全世界，但是他們還是每天都得早上六點半來開晨會，親自聽一聽住院醫師報告昨天的急診照會以及今天要開刀的病人。住院醫師觀念若稍有偏差或錯誤，隨時便會有老師加以修正。另外因為老師是很重視這樣的訓練機會，所以住院醫師即使很忙也會抽空唸唸書，看一看今天要開刀的病人要如何去進行手術，或是急診刀的病人是否還有其他更佳的处理方法等。在這樣的環境下訓練，雖然我去的時間沒有很長，但是我卻已經感覺受益匪淺，所以當我返國後剛好碰上科內的人事變動，因此我便積極推動一些住院醫師訓練計畫，希望可以振衰除弊使

得我們成大醫院的神經外科住院醫師訓練更加完善，得以訓練出優質的神經外科醫師。

建議事項：

1. 此次奉派出國進修雖有教育部的補助款及留職本薪的薪水支助，但是麻州的生活消費指數很高，尤其是波士頓物價超過台灣的 3 倍。補助款可謂是杯水車薪，光是租房子的房租及訂金即告用罄。更何況此次進修爲了本院神經外科主治醫師人力不足而提前解約返國，解約尚須加罰兩個月的房租，更是使得我的經濟狀況雪上加霜。建議是否可參考進修所去的國家以及當地城市之物價消費指數而做適當的補助調整，以免返國後還要再面臨沉重的經濟壓力。
2. 建議是否可取消出國進修者一定要搭乘本國航空公司方可有補助旅費之規定。目前世界各國的航空旅行可謂是無遠弗屆，要到美國幾乎有超過二十家的航空公司可以提供不同的航線及航班。本國的航空公司礙於經營規模並無法提供非常方便的航空網絡，同時也並非是票價最便宜的航空公司。因此要到本國航空公司沒服務的城市便需要經由轉機或與聯營的航空公司。建議是否可以開放個人可以選取最方便及經濟實惠服務又佳的航空公司。