

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：進修)

美國耶魯大學膀胱功能實驗室
進修報告

服務機關：臺中榮民總醫院

職 稱：泌尿外科主治醫師

姓 名：李建儀

出國地區：美國康乃狄克州紐哈芬

出國期間：104.09.03～105.02.25

報告日期：

目次

壹、摘要-----	3
貳、目的-----	4
參、過程-----	5~9
肆、心得-----	10~11
伍、建議-----	12
附錄-----	13~15

壹、摘要

排尿障礙堪稱為泌尿科學界，最神秘也最令臨床醫師困擾的領域；隨著國人對生活品質的要求提升，排尿困擾的患者在門診所佔比例也逐漸增加，泌尿系統感染是盛行率最高的排尿問題，可能引發其他慢性排尿障礙，所以了解人體泌尿道感染的機轉，對於排尿障礙的致病原理，或許能夠有進一步的了解。耶魯大學蔡竹昌教授（Toby C. Chai）目前主持耶魯大學骨盆功能重建的醫師培訓計劃，他本身不僅是臨床醫師，還具備多年實地的基礎研究經驗，他對於目前認為是謎一般的慢性膀胱炎及膀胱過動症多所鑽研，並有多篇論文發表，影響深遠，並且因為傑出的研究成果及團隊領導，獲得耶魯大學青睞，延攬參與泌尿部的臨床及研究再造；為了能夠深入了解目前泌尿科學最熱門的研究方向，並且學習基礎泌尿科研究的模式與方法，實際融入這樣的團隊，才有機會一窺堂奧，而充實己之不足。

貳、目的

以學習泌尿科學膀胱上皮功能的研究方法為主軸，配合目前實驗室所發展的動物模型，嘗試連結臨床疾病與細胞、組織或動物，以期了解疾病生理及病理現象，建立研究平台。

參、過程

想當初申請來耶魯大學進修，其實並不是看上它的名氣，事實上，耶魯大學整體學校排名確實在世界名列前茅，但是附設醫院的表現卻不佳，在美國的醫院評比遠在五十名之外，不過我不是來讀大學的，也不是來看臨床手術的，這方面的影響不大。

我主要是慕新成立的泌尿部副主任 **Toby Chai** 之名，他在膀胱上皮功能的研究，精闢而深入，目前也是美國泌尿科醫學會期刊，在膀胱功能領域的編輯主席，世界真的很小，多年前，程千里主任就曾邀請他來台中演講，所以透過程主任的引荐，加上一次視訊討論，確定我的英文沒問題，他就同意我的申請。蔡教授本身就是台灣人，他的父親是海洋大學的微生物學教授，後來在蔡教授五歲時舉家赴美，就落腳在現在耶魯大學的所在地，康乃狄克州。蔡教授平時為了避免辭不達意，一律以英文溝通，整個實驗室共有六人，其中華人就有四個。原先談定的研究計劃是，利用短暫的六個月時間，使用實驗室開發出來的基因轉殖老鼠，研究特定蛋白造成的排尿狀態改變，因為這偏向動物模型的觀察，只要簡單加個基因序列確認的實驗，似乎要投什麼雜誌都可以。

然而，這就是人生，計劃終究趕不上變化，我到了之後，因為之前一連串的問題，基因轉殖老鼠就是生不出來，於是我立馬轉換跑道，

學做老鼠的膀胱上皮細胞的原代培養，並且學習分析其中幾種關鍵蛋白，包括 ODC、ESR-2、TLR-4，這都是膀胱感染及膀胱過動症的相關蛋白，以前都是靠一張嘴，Western Blot、RT PCR、qPCR、IHC 就能看到結果，現在不一樣，大小事都要自己來，也要輪值日生倒垃圾，現在忙著校正實驗技術，坦白說，以後雖然不可能有那麼多時間在台灣自己做，但是至少我會知道如何解決實驗的問題。

因為動物模型的不確定，所以我改變研究方向，改以急性膀胱感染，為研究主軸，十一月底再學習使用鈣成像儀，這是個古老的研究方法，但是耶魯大學竟然仍有三個實驗室在做，而且都有不錯的成果，只是聽說我們教研部的那部已經報銷了。因為我們實驗室有一個研究員是專門做細胞膜片箝制(Patch Clamp)技術的，他能提供在感染下的細胞通道改變的觀察，但是細胞內部的變化不可知，所以我會利用鈣成像的方法，補足這個急性感染的膀胱上皮反應的假設理論。

每天上演的實驗室人生，逐漸有了固定的模式，實驗室人生不是不食人間煙火，相反的，顧好肚皮才是完成實驗的不二法門，否則營養不良，體力不濟，頭昏眼花，如何能完成實驗；早餐總是匆匆在我住的小 studio 解決，牛奶和吐司塞一塞就去趕交通車，中午就到實驗室外的 food cart 小攤販解決，別小看他們只是攤販，除了要繳稅，還得接受衛生稽查，撤攤後的環境要復原，否則警察是可以來開單的；

這裡醫院和醫學院相連，醫院的僱員、醫學院的學生和研究人員，加總起來也有數千人之譜，然而醫院雖然也有類似台灣的美食街，但是所提供的餐點，就只有沙拉和漢堡比較能入口，價錢就別說了，稍微填肚子，大概是 5 美元，要想吃飽吃好，得再加上一倍的預算，在台灣生活慣了，這方面反而是來美國最不習慣的，還好有這群 food cart，說他們是一群，這一點也不為過，短短一百公尺的醫學院門口兩旁，就有二十多家，從連通走道望過去，簡直蔚為奇觀，他們多是外來移民，到這兒來貢獻家鄉美味，其中以華人居多，其次是泰國菜和地中海美食，印度墨西哥和馬來西亞的口味，也都吃得到，經過我明查暗訪，台灣人就有 3 家，6 美元左右一份，可以飽足到晚上，而且不只是我這種外來客，本地人也是比較喜歡這一味。

整個實驗室的空間，分別有泌尿腫瘤實驗室及膀胱生理功能實驗室，大家同屬泌尿部，所以也常彼此分享想法，之前在台灣我一直以泌尿腫瘤為研究方向，尤其是膀胱癌，恰巧實驗室裡唯一的專任博士研究員，這些年已經在膀胱癌研究下足了功夫，他不僅自己培養細胞株，還建立一個膀胱癌的小鼠動物模型，這個模型很特別，是利用注射腫瘤細胞到膀胱上皮的方式，而且因為腫瘤細胞株已經轉染螢光，所以很容易可以觀察腫瘤生長的狀況，膀胱癌因為是生長在所謂中空器官的上皮，有別於實質器官，這種模型更趨近實際的病生理，如果

將來科內研究方向，應該朝建構此種模型發展，研究才能長久而穩定。

這裡的病理組織檢體，全部都得經過病理部，他們的設置，就有如目前我們醫院的安排，不過就是強制性，大家都得照規矩走，而且每一片檢體，不論是蠟塊或是剛取下來的新鮮檢體，每一塊都 15 美元，這裡已經實施數年，但是造成相當大的困擾與反彈，最主要是經費大量增加，所以這些年產生很明顯的效應，就是大牌的實驗室繼續有產出，但是新的年輕的研究員，困難重重，甚至於走人，這方面理論與實際，應該還有一段拉鋸。

現在我在這裡的時間已經進入倒數計時，之前我發現 Lipopolysaccharide 會造成細胞內鈣的大量消耗，更精確來說，是在一小時左右達到高峰，而且消耗程度與 Lipopolysaccharide 濃度成正比，這只是一個小發現，但是在實驗室會議上，大家都很有興趣，我趕緊遍尋文獻，目前有人發現在腎小管上皮有類似的現象，但是實驗的方向不同，所以我的假設是，Lipopolysaccharide 這類的細菌毒素，在剛接觸膀胱上皮時，會與 Lipopolysaccharide 在膜上的受體結合，造成細胞內質網大量釋放鈣，細胞內鈣上升會開啟細胞膜上的離子通路（這部份剛好與實驗室另一位研究員的細胞膜片箝制(Patch Clamp)結果相符），而這當中的重點是，這種細胞內鈣釋放，短時間內無法恢

復，所以會降低膀胱上皮的痛感受體的作用，所以說，可以解釋有些人，在急性膀胱炎一開始的時候，並不會感覺疼痛。

這個基礎發現只是一個開端，後續其實還有相關的東西可以串聯，剩下的，可能還得找到經費和合作伙伴，才能繼續了。

美國的醫療體系除了以專業分科精細聞名，另一方面，經費充裕，工作量合理，也是令人稱羨，台灣多年來以便宜的健保自豪，讓將近所有國民都能享有基本就醫權，這點，美國人還做不到，不過看著他們的醫院經營，我真覺得他們的方式比較人性化；耶魯大學紐哈芬醫院雖然位新聞英格蘭地區，競爭激烈，但是他們持續投入基礎設施及人事的佈局，讓醫院的發展能夠維持競爭力，再加上醫學研究部門的支持，臨床醫療得以有充沛的理論基礎，達到醫院管理、醫療服務及醫學研究三贏的效果，然而這些都不是一蹴可及的，必須要高瞻遠矚，與不被環境短期變化左右的信心，放諸台灣目前的社會氛圍及行政文化，我反而開始羨慕起美國人了。

醫學研究與社會制度其實是相似的，都不能炒短線，都不可能隨時想要回報，這是對科學及人文的尊重，台灣長期因資源不足，造成資源分配不均的議題緊張，最後往往形成短線與速食文化，我衷心希望台灣也能有比較穩定而進步的思維，讓這個可愛又充滿人情味的島嶼，可以永續發展。

肆、心得

耶魯大學作為一個三百年歷史的名校，除了臨床與基礎醫學設備一流，更重要的，是所有教職員工生的心態，他們有著耶魯人的驕傲和自信，自然也有那份硬頸的完美堅持，即便是清潔地板的工級人員，也是一板一眼，完成每一個細節，這是對整個體制的高度認同才會大有的，當員工能夠熱愛自己的工作，產生職場向心力，工作的品質和效率自然不差，這種現象我雖然也可以在台灣看到，只是沒那麼普遍罷了。

美國人做事的方法也是我認為可以學習的地方，他們會充分討論實際的行動方案，涵蓋每一個可能的細節，然後確實執行，彈性空間乍看之下很小，然而辦事的穩定性和效率反而更高，在實驗室裡，反映出來的就是實驗的可重複性及真實性，這也讓人欽佩美國模式的典範。

此外，他們有各種不同名目的行政訪查，包括病房，手術，教學，實驗室，每隔三個月都有內部訪查，而且每年還有州政府訪查，雖然主要還是照表操課，針對特定的需求，例如實驗室新增一項微生物實驗，就必須重新訪查，時間雖然只有一小時，但是訪查員會細心地協助，以求達到標準，這也不失為一種持續監測的好方法。

當然，一個偌大的團體，怎麼可能相濡以沫，個體間的磨擦也不

少，有一次，為了實驗室設備的使用，泌尿部與外科部實驗室主管起爭執，並且互相放話，三天之後，兩人還是好好坐下來，面對面把使用規則訂下來，雖然心結或許很難完全打開，但是底下的人總是容易做事許多，這是美國人群體教育的成功。

除了美國人，在耶魯，大陸人是這些年快速成長的族群，一如其他人的觀察，大陸留學生，不論背景，普遍都有著畢其功於一役的拼勁，或許是在中國的競爭激烈使然，在美國若能搞出些名堂，回國肯定能吃香喝辣，於是他們有一股強大的趨動力，形於外的表現在做學問上；但是，這並不是台灣人懶惰的藉口，台灣只是國際化比大陸早而普及，然而早已達到高原期，看得到的，就是學風保守而停滯，比之大陸一線城市的醫院及醫師，我們的優勢已失，他們有龐大的體系支持臨床醫療的設備和體制改革，也有充裕的資金投入基礎研究與臨床整合，人才更是萬中選一，源源不絕，台灣內部若不能捐棄成見，整合與分工，醫院經營與醫學研究的優勢將不復見。

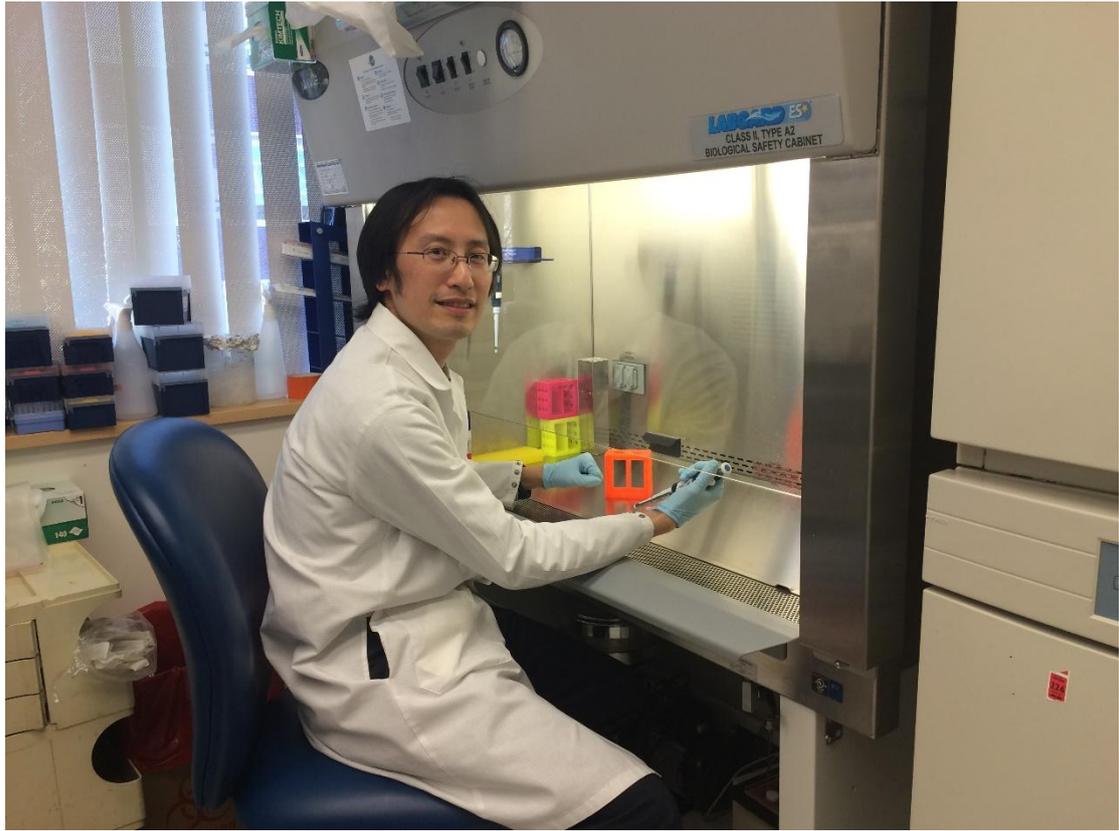
伍、建議

- 一、 關於出國研究進修人員是否有院內統一流程，協助辦理相關事務，包括美國各大學或醫院的可能健康檢查要求，避免不必要時間浪費以及重複人力耗損。
- 二、 外科系的進修安排，目前在美國只能見習，臨床進修應該只需要短期，或許可以多與歐盟國家建立關係，他們對於進修醫師的規範較寬鬆，或可增進更扎實的訓練與成果。
- 三、 目前院內設有研究型主治醫師，這個職位對外科醫師應該不適合，應可討論如何在外科系，協助年輕醫師學習研究，例如考完次專科之後的幾個月內的時間，可以考慮應用來訓練。

陸、附錄：



完善的動物中心安排



明亮寬敞的實驗空間



實驗室成員，最左為蔡教授



隨處可見的演講公告，聽演講，是旅外期間最佳的充電方式