

出國報告(出國類別：全時進修博士)

## 英國博士學位進修心得報告

研究主題：組織工程學於骨科領域之應用

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：陳森懋、主治醫師

派赴國家/地區：英國倫敦

出國期間：105年9月23日至110年3月24日

報告日期：110年4月15日

## 摘要

因人口高齡化、以及運動傷害的增加，骨骼關節疾病已成為台灣地區主要健康議題之一。現行的各種治療方式，雖然已較上一世代有所進步，然而卻未臻完美。以現行膝關節前十字韌帶傷害為例，標準的韌帶重建手術治療仰賴自體或異體的韌帶移植。前者存在數量限制、供體部位疾病（donor site morbidity）的問題，後者亦有移植組織排斥、傳播疾病的擔憂。此類病情促使骨科醫師及科學家們尋求其他可行的替代方案。近年來組織工程學（tissue engineering）在臨床醫學領域引起大量的關注，因其結合了生物學、化學及工程學的各项技術，其研究成果或能有效臨床轉化，提供骨骼關節疾病較傳統手術更為有效、更少傷害的治療選項。職有幸獲國防部補助於民國 107 年至 111 年期間至英國倫敦大學骨科研究所進行博士進修，進修期間於指導教授 Professor Chaozong Liu 指導下，進行載藥骨標靶聚合物奈米顆粒於骨質疏鬆症應用（bone-targeting polymeric nanoparticles for treatment of osteoporosis）之研究，希望透過研究能夠改進現存療法之效度及全身性副作用，進而未來可以臨床轉化應用，促進全體國人的健康、增進高齡人口之生活品質。

# 目次

摘要.....	2#
目次.....	3#
目的.....	4
本文.....	5#
過程.....	5#
心得及建議.....	8#
照片.....	9#

## 目的

職自國防醫學院畢業以後，於三軍總醫院接受五年骨科專科醫師訓練，隨後分派至澎湖分院服務兩年。在臨床服務期間，屢屢照護到多重創傷合併大量骨缺損的病患。此類病患往往需要長時間的住院、手術治療，出院後亦需要投入大量時心力、時間進行復健治療，深深感覺到現行治療有其缺失及不足處。而在骨科住院醫師訓練期間，就常接觸生物材料、組織工程研究轉化的成果，例如：骨科植入物表面為促進骨整合 (osteointegration) 之羥基磷灰石塗層，促進骨癒合的骨塑形蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)，皆為組織工程先驅研究的應用。組織工程有三大要素，就是支架 (scaffolds)、訊號 (signals) 及細胞 (cells)，世界各地高等教育研究組織皆有其不同專精之領域，倫敦大學多年以來為 QS 世界大學排名前十名之頂尖學校，其骨科研究所亦在組織工程學擁有多項出色的研究、提供良好之研究能量。職此次進修目的，就是希望能夠站在巨人的肩膀上，認識組織工程學在臨床骨科的運用轉化，進而能貢獻一己之力投入研究。

# 過程

## 第一年學習研究歷程

第一年的過程中修習了許多課程，包含基礎生物力學 (Fundamental of Biomechanics)、聚合物金屬與陶瓷生物材料 (Polymer, Metal and Ceramic Biomaterials)、體內外材料生物相容性 (In vitro/in vivo biocompatibility)、生物材料表面修飾 (Biomaterial Surface Modification)、介面交互作用 (Interface Interaction)、骨科植體設計 (Design of Orthopedic Implants)、有限元素分析 (Finite Element Analysis)、步態分析 (gait analysis)、人機互動 (Human Machine Interaction) 等。另外第一年的研究著眼於骨關節炎 (osteoarthritis) 中軟骨磨損的程度與軟骨下骨 (subchondral bone) 骨質密度之相關性。骨關節炎是全球盛行率最高的關節疾病，其造成的疼痛、生活品質的下降及社會經濟的負擔影響甚鉅。過往的文獻中對於骨關節炎的分級 (Kellgren-Lawrence grading scale)，僅粗略的在第三、第四級 (關節炎晚期) 中提到軟骨下骨的骨質變化，但對於關節炎初期軟骨下骨的微結構的變化及骨質密度變化，著墨不多。故藉由測定關節置換手術中切除的股骨頭之各部位之軟骨厚度及軟骨下骨之骨質密度，期能確立關節炎初期軟骨磨損程度 (厚度) 與軟骨下骨的微結構變化及骨質密度變化，以早期診斷骨關節炎、早期提供介入治療。研究中收集因不同病因進行關節置換手術切除之股骨頭 (退化性骨關節炎七例、發展性髌關節發育不良一例)，運用軟骨厚度測定技術及肢體骨定量電腦斷層掃描 (peripheral quantitative computed tomography, pQCT) 儀器，結果發現軟骨磨損程度與軟骨下骨之骨質密度呈負相關。成果發表於 SCI 期刊 Frontier in Materials (Tamaddon M, **Chen SM** et al. Decrease in local Volumetric Bone Mineral Density in Osteoarthritic Joints is associated with the increase in cartilage Damage: a

## 第二年以後學習歷程

第二年往後的學程嘗試了許多不同領域的研究實驗，包含間葉幹細胞提取、培養及分化，軟骨細胞提取、培養及表徵，流式細胞儀操作技術，骨軟骨力學測試，骨軟骨結構（osteochondral strut）提取，3D 列印技術設計骨軟骨支架，人工髌關節的設計與應用，生物材料聚合物改性，聚合物奈米顆粒製備等等。第二年的後半選定最終研究主題：載藥骨標靶聚合物奈米顆粒於骨質疏鬆症應用（bone-targeting polymeric nanoparticles for treatment of osteoporosis），並順利以此主題通過升等考試（upgrade from MPhil to PhD，相當於美國系統的博士資格考）。升等考試後即專注於此研究主題，從生物材料的選定、骨標靶配體的選擇、藥物載體構成的製備方法、所載藥物的選擇至嘗試各種製備方法、調整製備過程參數、研究粒子大小及表面電荷之影響、奈米顆粒的分散、細胞攝入奈米顆粒的定性與定量，骨靶向性的測試及實驗設計等，做了廣泛性的探討。

## 英國國內及國際會議參與

在實驗室團隊內，每周都會有團隊會議。涉及領域非常廣泛，其中包括骨軟骨支架對於早期關節炎的介入應用、運用數學模式及模擬改善骨軟骨支架之機械性能及生物性能、骨科植入物的表面修飾改性、以及我本身的研究主題生物相容性聚合物藥物傳遞系統等，團隊成員背景也各自不同，有骨科醫師、生物材料研究員（生）、生物力學研究員（生）、數學模式及模擬研究員（生）等，團隊成員以不同領域之背景知識，互相交換意見，時常激發出一些不同

的火花。另外，職所在的團隊 Professor Chaozong Liu's group 亦參與了多項國際合作計畫，其中最活躍的計畫就是生物材料與積層製造：骨軟骨支架 (Biomaterial and Additive Manufacturing: Osteochondral Scaffolds, BAMOS)，此計畫之合作夥伴包括本校倫敦大學 (University College London) 及附設之皇家國家骨科醫院 (Royal National Orthopaedic Hospital)、西班牙之 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC)、葡萄牙之 Universidade do Minho (UMINHO)，各夥伴間互相交換派訓研究生、以及每年兩次的會議交流，研究領域多元、內容包羅萬象，每次會議都收穫豐富。另外在國際會議中，其中最令人印象深刻的是第五屆組織工程與再生醫學世界論壇 (5th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society World Congress, TERMIS WC)，在會中聆聽來自世界各國的學者，發表各種領域之組織工程與再生醫學研究成果，獲益匪淺、多有啟發。臨床骨科會議中，每年不能錯過的就是英國骨科醫學會年會 (British Orthopaedic Association annual conference) 以及英國骨科研究學會年會 (British Orthopaedic Research Society annual conference)，每年都在英國各地舉辦，提供了許多增廣見聞的機會，而位於倫敦的皇家醫學會 (The Royal Society of Medicine) 亦提供了許多關於創傷及運動傷害的講座，讓我們在進行基礎研究的同時，亦不忽略了臨床骨科醫學的進展。

## 心得及建議

此次在英國倫敦博士進修四年半期間，包含學術文化、語言及生活各層面，對於職個人皆有諸多衝擊。

- 一、首先是學術研究，組織工程的研究牽涉範圍極廣，從細胞培養到臨床應用轉化，無所不包，故在研究過程中需要投入大量時間、心力閱讀各類文獻，與各領域專精人才交流，以獲取不足之知識。
- 二、其次是語言問題，倫敦為歐洲學術重鎮，指導教授及研究學生來自世界各地，各種英語口音使初來乍到的我，花費了許多心力適應，建議未來計畫出國進修的人員，可善用各類方便的網路資源，增進英語能力以縮短適應期。
- 三、文化方面，此次進修時發現，英國人講究社交禮儀，生活態度不疾不徐，甚至在醫院工作的臨床人員亦是如此，同事見面必要放下手邊工作、聊上五分鐘。初期對於來自步調緊湊的台灣的我來說，總是難以適應、總是覺得對方工作效率不佳。然而經過長時間的觀察後，才發現英國人或許是更重視人與人之間的情感交流，所以同事朋友見面總是要天南地北的聊上幾句。另外聊天亦是磨練表達能力、訓練社交技巧的最佳時機，職在研究後期的同窗好友，都是靠「聊天」建立關係的，也常常成為研究的助力。建議未來計畫出國的進修人員，切莫忽略社交技能，勇於表達自我方能拓展人際關係，建立研究人脈。
- 四、已於 110 年 4 月 20 日於三軍總醫院骨科部部務會議中分享進修心得。

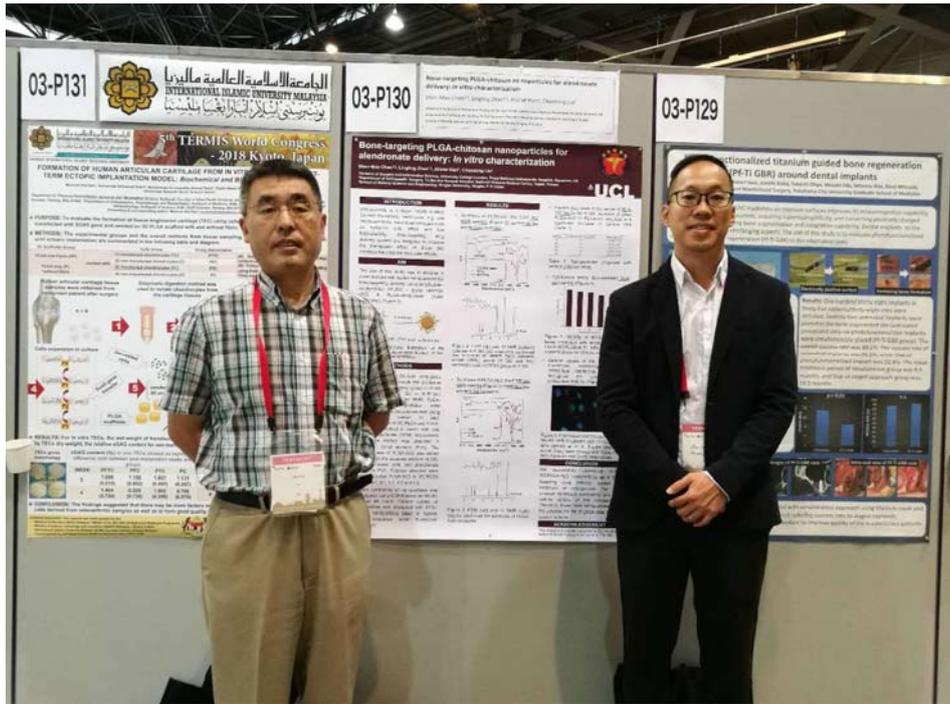
## 照片



圖一、實驗室每週例行會議及團隊成員



圖二、團隊與 BAMOS 西班牙、葡萄牙來訪研究夥伴聖誕聚餐



圖三、與指導教授 Chaozong Liu 於 TERMIS World Congress 合影（海報右上角可見院徽）



圖四、團隊會議於倫敦封城期間照常舉行（圖中為部分成員）