

出國報告(出國類別：進修)

## 英國博士學位進修心得報告

研究主題：在心臟衰竭進展中心肌  
細胞電生理變化的性別差異

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：楊翔宇 主治醫師

派赴國家：英國

出國期間：102年7月1日至106年6月30日

報告日期：106年7月10日

## 摘要

心臟衰竭是現今老年化社會，尤其是工業化國家，常見的致死疾病之一。而心臟衰竭的進展中存在著性別差異。女性心臟衰竭相對於男性有較好的預後。其中女性荷爾蒙被視為扮演心臟保護的角色但仍存在爭議，相關的機轉仍有待釐清。本人為三軍總醫院心臟血管外科主治醫師，在師長的支持下獲得國防部 4 年國外博士進修補助，於 102 年成功申請英國倫敦帝國大學國家心肺研究機構博士課程。在教授 Dr. Ken T. MacLeod 的指導下，建立心臟衰竭及模擬長期停經的動物模型，以此模型研究心臟衰竭過程中心肌電生理的變化，從中探討性別差異及其相關的機轉，除進一步釐清心臟衰竭電生理變化的機轉，也提供解釋女性性別的心臟保護角色，有助於未來新型心臟衰竭藥物的研發。

## 目次

摘要.....	2
目的.....	4
過程.....	5
心得與建議 .....	7
致謝.....	8

# 本文

## 目的

心臟衰竭是現代文明國家常見的致死疾病之一。高血壓性心臟病為造成心臟衰竭的原因之一，在其發展過程中，心臟會先演變成心臟肥大，此時期被為一個代償的過渡期，進而在某個時間點代償機制失效，心臟則演變成心臟衰竭。從心臟肥大至心臟衰竭的過程中，心肌細胞的激發-收縮連合的失調，尤其是其中的鈣離子及鈉離子調控的失調扮演重要的角色。臨床的證據顯示心臟肥大至心臟衰竭的過程存在著性別差異。女性相對抵抗心臟肥大的形成，而心臟衰竭的預後，以死亡率為例，女性性別也有著較好的預後。然而在停經後，女性似乎失去了這個保護的效果，心臟疾病的發生率及預後男性及停經後的女性沒有顯著的差異。也因此，女性荷爾蒙被視為有心臟保護的效果。但其中相關的機轉仍有待釐清。本人於英國倫敦帝國大學進修博士學位，在指導教授 **Dr Ken MacLeod** 的指導下，成功建立高壓心臟肥大及心臟衰竭的天竺鼠動物模型，以及長期女性荷爾蒙缺乏的動物模型，以此兩模型研究從心臟肥大及心臟衰竭的過程中心臟電生理變化，尤其是鈣離子及鈉離子通道電流的改變，並且觀察女性在缺乏女性荷爾蒙後的電生理變化，以及在心臟肥大及心臟衰竭的過程中心臟電生理變化。期盼本人的論文及學術文章發表能有助於更加了解心臟衰竭的機制及女性荷爾蒙保護效應的機轉，提供未來新型心臟衰竭治療藥物的研發方向。

## 過程

### 第一年

1. 博士班核心課程：帝國大學提供許多非學分制但必上的博士班核心課程，包括醫用統計學，Endnote 及 SPSS 基礎使用課程，教師養成課程，人際關係課程，壓力調節課程…等等眾多的課程，博士生需要上完所規定的課程，其餘的課程若有興趣也可以選修。
2. 動物實驗證照的取得：此課為一周密集的動物實驗訓練，從動物使用的倫理至實作，為一完整的訓練，訓練後必需通過筆試及實作測試，才能取得動物實驗訓練證書。證照的取得為上傳訓練證書及實驗計畫書至英國的主管單位，經審核後，才能取得使用動物的實驗證照。取得證照前是不允許實施任何活體動物實驗的。
3. 基礎電生理實驗技巧學習：此部分由指導教授 Ken 親自指導，以實作技巧的學習為主，帶點原理解釋，讓本人有能力及早獨立操作實驗。相關的技巧包括實驗溶液的配製，毛細管細針製作，心肌細胞分離，細胞細針穿刺及全細胞構形，離子通道電流引發及記錄，動作電位記錄等等。
4. 第一年的第 9-12 個月需要提交早期報告及早期報告口試。報告重點在於實驗架構的形成及文獻瀏覽。此階段強調實驗計畫及架構的可行性及是否有博士論文的潛力，即便事實上在這個階段不會有大量的實驗數據，只要在這個階段能構寫出可行及有潛力的實驗計畫，即可過關。困難點為口試，需要有相當的英文能力才能適當了解及回應口試管的問題。
5. 國外生活適應：國外飲食文化習慣與台灣截然不同，英國為英國本土的傳統飲食或歐式飲食，以麵粉製作的食物為主。倫敦的房租約為台北市房租的 3 倍，相當不便宜。生活步調一般較台灣都市慢，生活空間有較多的綠地可供休閒活動，相較台灣則少有較大的綠地可使用。

6. 成果與小結：取得動物實驗證照，通過早期報告口試，適應英國生活。

## 第二年

1. 動物手術訓練：本實驗室的心臟衰竭及模擬停經狀態動物模型需要對動物做手術。基本上，在對天竺鼠插管麻醉後，做開胸手術，分出升主動脈，放置一小環狀物去對主動脈做窄縮的動作，達成模擬高壓狀態心臟疾病，其生理表現為先形成心臟肥大，約需 60 天，再進一步形成心臟衰竭狀態，約需 150 天。模擬停經狀態動物模型則是對天竺鼠作卵巢切除手術。其中第一個的挑戰為對天竺鼠插管麻醉，難度很高，因為解剖構造使聲帶無法由口腔外清楚直視，需要探針嘗試進入氣管，再延探針插管。第二個挑戰為窄縮環的置放，小動物器管構造小，置放不易，即使置放成功死亡率也高，有時耗費時間成功的手術，小動物卻在術後第一，二天死亡。若死亡率過高，則會有動物實驗室管理人員介入調查，造成實驗人員的精神壓力。
2. 心肌細胞分離及細胞電生理實驗：開始對天竺鼠心臟作酵素溶解分離細胞，然後作心肌細胞電生理實驗，分離效率需要經驗的累積才能達到高效率且保存功能的細胞分離。
3. 第 2 年的第 18-24 個月，為晚期報告及晚期報告口試。此階段已有初步實驗數據，報告及口試為檢視是否實驗方向合理正確，並會給予進階方向的建議，開始專精發展某一方向，以避免過多不必要方向的探索。
4. 成果與小結：完成博士班核心課程，通過晚期報告口試，完成動物手術訓練。

## 第三年

1. 動物手術及細胞電生理實驗：已能獨立完成動物手術；對電生理實驗的操做已慢慢成熟，且能自行構思及完成小實驗，幫助推進大實驗方向。
2. 學術論文：已有初步的新發現與進展，並對此發現進行進一步研究及構思

學術論文。

3. 博士班第3年海報及大報告：第3年博士生要在年度機構會議做出海報及會場大報告，展示研究成果。
4. 成果與小結：已能獨立完成動物手術及完成或設計電生理實驗，完成博士生年度大報告，開始著手學術論文。

第四年

1. 國際學術會議海報展示：前往美國 New Orland 參加 Biophysical society 2017 年年度會議，海報展示研究成果。
2. 完成學術論文，並已投稿，期刊回應建議修改後再投遞。
3. 完成並繳交博士論文，回台等待口試。約2個月內完成博士論文，此階段相當難熬，在指導教授的幫助及妻子的不斷鼓勵下，終能完成論文。
4. 成果與小結：參與學術會議並獲學術會議海報展示邀請，完成學術論文並已投稿進入修改階段，完成並繳交博士論文。

## 心得與建議

以下對軍醫單位、未來人員送訓建議事項如下：

1. 外語能力：對外國進修有興趣的人員應儘早考取學校要求的語文測驗成績，以免造成造過申請學校時間的底限，也造成國防部送訓上的時間壓力。建議國防部或軍醫單位可開設語言課程幫助國外進修候選人員強加生活英文語言能力，一來幫助進修人員適應國外生活，對學業的學習也能有所助益。若至國外才開始學習英文，則會增加生活及學業壓力並延長適應期間。
2. 進修目的：英國博士學位的進修著重過程，解決問題及獨立判斷的能力，而非以學術文章發表為導向。也因此，在英國修研的學員畢業後，不論是

國內或國外的博士畢業生，都可能有沒有學術文章發表，這明顯不同於台灣社會要求學術文章發表的氛圍。本人於英國求學後，開始較認同英國學術界的觀念。博士的養成在於過程，在於訓練出尋找問題解決的方法，以及結論的解釋，是一套學術邏輯的訓練，若太過強調在學習過程中需要有文章發表的話，也許有失偏頗。也許這樣的想法有助改善在台灣目前太過強調學術文章發表的環境。

3. 研究經費：英國有許多針對不同疾病族群的慈善基金會，為科學研究的主要經費來源之一，所以除了申請經費的來源多外，即便是一般型的研究計畫，慈善基金會給出的經費也遠比台灣一些國家型的研究經費來源，如國科會或國衛院，來得高出許多。回國進入實驗室後，馬上就能感受到使用經費上的差異。在此除了希望政府單位能更加支持學術研究外，體制上也許也能效法國外的作法，讓研究者能有更多經費的來源，俾使計畫執行順利，有較高的機會能提出卓越的研究成果，除了為台灣的學術研究增添光彩外，也能為人類的健康有所貢獻。

## 致謝

在此感謝國防部，軍醫局及三軍總醫院長官們的支持，讓本人能有這 4 年的機會於英國進修，除了學術方面的成就，也體驗不同於台灣的國外文化，實屬難得的生活經驗。爾後將更致力於學術發展，貢獻所學，期盼為提升台灣學術研究能力盡一分心力。



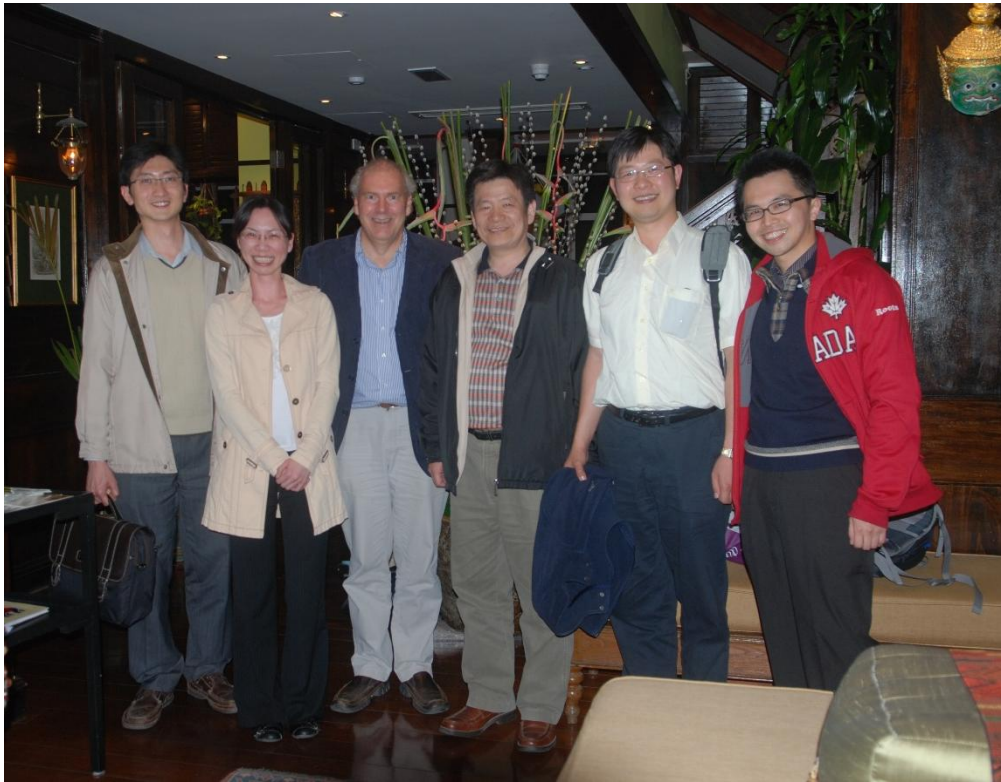


Fig. 1 蔡院長至倫敦慰勞學員及與本人指導教授合影 (2013)



Fig. 2: 指導教授 Dr. Ken Macleod 與我的合影 (2014 聖誕節)



Fig.3: 實驗團隊聚餐 (2017 復活節)

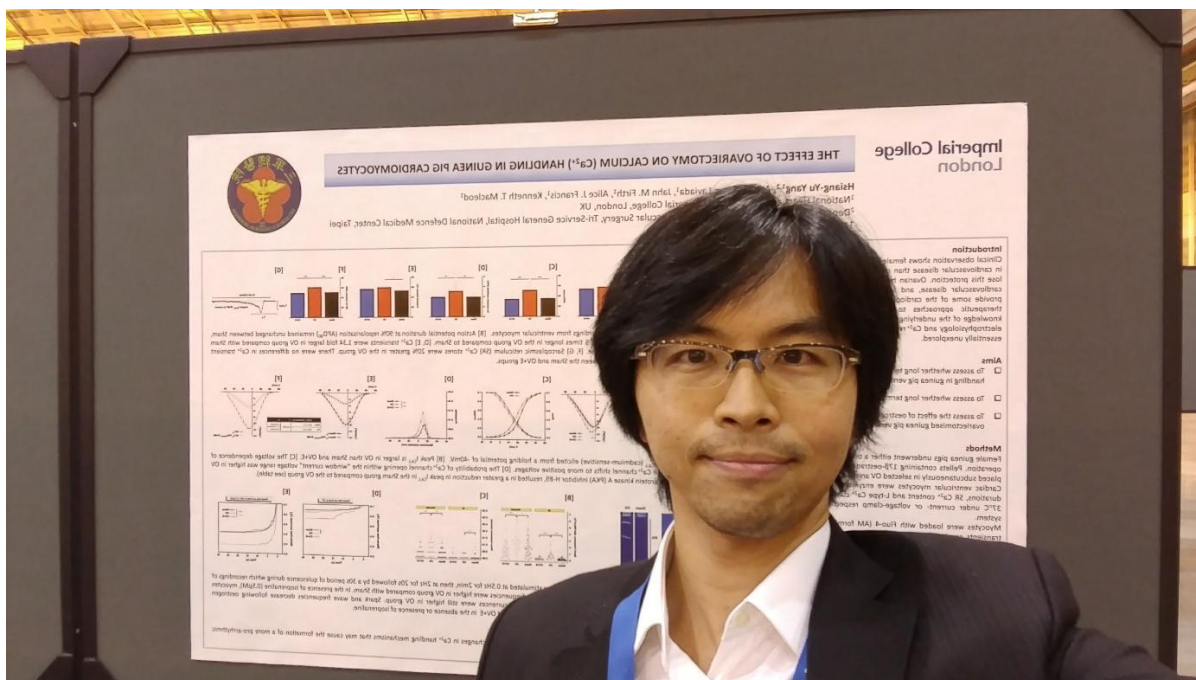


Fig. 4: 國際學術會議海報展示 (2017 紐奧良)