

出國報告（出國類別：進修）

## **106 年度美國波士頓 Brigham and Women's Hospital 進修報告**

服務機關：國立成功大學醫學院附設醫院

姓名職稱：陳柏升醫師

派赴國家：美國

出國期間：106/12/1~107/11/27

報告日期：108/2/14

## 摘要

敗血症及心衰竭皆為加護病房中重症病人常見的疾病，雖然近年來藥物的發展，支持性療法的進步與機械性支持設備的研究創新，但是這些病人仍有極高的死亡率及較差的預後。因此探索這兩個疾病發展的淺在因素，特別是可能共同進展的機轉，如血管通透性的改變，對未來疾病的治療可能扮演關鍵性的角色。Dr. Paul B Yu 為美國麻州的布萊根婦女醫院心臟血管內科的醫師，同時也是哈佛醫學院的副教授，他所帶領的研究團隊近年來在肺高壓及心衰竭的研究獲致豐碩的成果，同時也透過與其他研究團隊的合作，發現骨塑型蛋白在敗血症及肺高壓病人疾病發展可能有其重要性，故本次選擇至 Dr. Yu 實驗室進修一年，除習得影響敗血症，肺高壓及心衰竭可能發生的分子機轉，更實際操作進行相關研究所需的實驗方式與技巧，及動物實驗模式，相信對未來成大醫院在相關領域的研究有極大的幫助。

## 目次

一、 目的.....	第 1 頁
二、 過程.....	第 1 頁
三、 心得.....	第 7 頁
四、 建議事項.....	第 9 頁

## 一、目的

敗血症(sepsis)是加護病房內重症病人常見的疾病，病人有極高死亡率，出院的病人有較差的長期預後。根據美國的研究，美國每年約有 75 萬人因為敗血症而住院治療，敗血症的病人住院後，許多病人會進展到多重器官衰竭及敗血性休克，雖然現在抗生素的發展及支持性療法的進步，但是整體因敗血症而住院病人的死亡率仍高達百分之三十。除此之外，治療敗血症也耗用大量的醫療資源，根據美國的統計，每個病人住院後會耗用超過兩萬美金的醫療費用，美國整年因敗血症需花費高達 167 億美金的醫療支出。和敗血症一樣，心衰竭(heart failure)也是加護病房中重症病人常見的疾病，因為結構或是功能的問題，所以心臟沒有辦法提供足夠的心輸出到全身各組織或器官，因此也會造成休克及全身各器官功能的衰竭。根據統計，在已開發國家中，成年人口約有百分之二的人有心衰竭，更重要的是，心衰竭的發生率及盛行率會隨著年齡的上升而明顯的增加，台灣人口結構已經明顯且快速地往高齡化社會發展，因此預防心衰竭的發生及對於心衰竭的治療是現代醫療的一個重要的課題之一。但和敗血症一樣，雖然近幾年有許多新機轉的藥物發展與對心臟機械性支持性療法的進展，但是心衰竭病人的治療依然困難，特別是在加護病房中的末期心衰竭病人，有較高的死亡率及較差得長期預後。因此除了對加護病房中敗血症及心衰竭病人的積極治療外，研究敗血症及心衰竭發生的危險因子及可能的機轉也是一個重要的課題。這兩個加護病房中常見的重要疾病，除了各自可能造成疾病發生的危險因子外，也有一些共同的機轉促使疾病的進展及嚴重性增加，如血管通透性的改變對病人由敗血症(sepsis)進展至嚴重敗血症(severe sepsis)引起多重器官衰竭及誘發肺高壓(pulmonary hypertension)進而引起心衰竭中扮演重要的角色，研究這些共同的機轉，也可以對未來疾病的治療有所幫助。故想透過此次的進修，習得相關研究知識與技巧，及實驗方式及動物模式，未來希望能在成大醫院內進行相關的研究，提升重症單位在相關研究的能力與深度。

## 二、過程

本次進修由 2017 年 12 月開始至 2018 年 11 月底，進修時間為期一年。選擇進修的地點為美國 Brigham and Women's Hospital (布萊根婦女醫院,BWH)。BWH 位於美國麻薩諸塞州波士頓市，是哈佛醫學院 (Harvard Medical School) 的附屬教學醫院之一。BWH 是一間歷史悠久的醫院，最早的歷史可以追溯到 1832 年成立的波士頓產科醫院(Boston Lying-In Hospital)，時至今日，BWH 已經發展成為在臨床醫療，教學，研究都有卓越成就的綜合醫學中心，在全美及國際上都負有盛名，許多學門都在全美排名都名列前茅，本次出國進修的科別為 BWH 的心臟血管內科，在全美心臟內科排名也是前十名內。除全美各地外，每年從世

界各地有許多學生及訪問學者至 BWH 學習或進行研究工作。Dr. Paul B Yu 是 BWH 心臟血管內科的醫師，且為哈佛醫學院的副教授。除了在臨床工作表現出色外，另外 Dr. Yu 在基礎研究上也有傑出的表現，在心血管疾病的相關研究上獲得相當豐碩的成果。Dr. Yu 現在主要探索骨塑型蛋白 (Bone morphogenetic proteins, BMP) 及乙型轉化生長因子 (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 相關的訊息傳遞路徑，及它們在肺高壓 (pulmonary hypertension) 與心衰竭，及進行性骨化性纖維發育不良 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, FOP) 等疾病的關係，同時嘗試發展可能的新機轉治療藥物及診斷工具。除此之外，Dr. Yu 也探索相關蛋白對血管通透性的影響，這在敗血症病人引發多重器官衰竭及肺高壓與心衰竭的生成扮演關鍵性的角色。Dr. Yu 研究的興趣及成果與本次進修的目的相符，故選擇至 Dr. Yu 的實驗室進修一年，希望學習相關領域的知識，實驗技巧及動物實驗模式，對未來的研究有所啟發，同時建立良好的合作關係。

### (一) 扎實的職前訓練

抵達波士頓，至 BWH 辦理報到後，首先便是要接受扎實的職前訓練。職前訓練的內容包括大波士頓地區醫療合作體系 Partners Healthcare (健康照護合作夥伴系統) 及未來進修地點 BWH 的介紹，緊急災害的防護及處置，其中包括在台灣相關職前訓練所沒有的槍擊事件的處置與避難。另外也根據未來可能的實驗的內容接受相關的訓練，如實驗室安全，生物危害與安全防護，輻射防護，動物實驗安全等。所有的訓練都可以在線上教學系統完成。上完每一堂課，都要接受課後評值，達到一定的分數要求才算完成訓練。除了線上教學課程外，也有實地見習的訓練課程，如動物中心的見習。整個 BWH 總共有五個動物中心，分散在 BWH 各院區，動物實驗如果需要在不同的動物中心進行，就必須分別到這些會使用到的動物中心實地見習同時接受課後測驗，及格才能在該動物中心進行相關的動物飼養及實驗。另外輻射防護除完成線上教學課程外，也會有醫院的核醫部的相關技術人員，實際到實驗室進行一對一的講解。而這些訓練課程也會時時更新及檢討，如果有任何更新及調整，便會要求所有的人接受更新後的教學訓練課程。透過這樣扎實的職前訓練，讓所有到 BWH 的學生或訪問學者，能遵守相關規定，在最安全的環境下進行學習及研究的工作。

### (二) 肺高壓動物實驗模式

在 Dr. Yu 的實驗室進修的一項重要課題之一，便是學習相關肺動脈高壓的動物實驗模式。肺動脈高壓是近十年來熱門的研究課題，也是心衰竭發生的重要因素，操作相關的動物實驗，對未來肺高壓與心衰竭的研究十分重要。在 Dr. Yu 實驗室目前以藥物誘發出世界衛生組織所定義第一群肺動脈高壓 (group I pulmonary hypertension) 的老鼠肺高壓模式為主進行相關的研究。

#### 一、以 Monocrotaline (野百合鹼，MCT) 誘發大鼠 (rats) 肺高壓

以 MCT 誘發大鼠肺高壓的發生進行相關的研究是相對容易進行的實驗模式。MCT 是由 *Crotalaria Spectabilis*(紫花野百合)中所提煉出來的植物鹼，從 1960 年代起使用在誘發動物發生肝毒性及肺高壓以便進行相關的研究。而目前 MCT 可以誘發肺高壓發生的原因並不完全清楚，可能與肝臟中的酵素 cytochrome P-450(細胞色素 P450)將 MCT 代謝後的產物對內評細胞產生傷害有關。使用 MCT 誘發大鼠發生肺高壓的優點為容易執行，以每公斤體重 60 至 80 毫克 (60-80 mg/kg)的劑量透過皮下注射或是腹腔內注射的方式給予大鼠一次的 MCT 注射，經過 4 至 6 週，大鼠肺血管的壓力變化上升，發生肺高壓，便可進行相關的研究。而所誘發的肺高壓在血行動力學上特性類似世界衛生組織所定義第一群肺動脈高壓的動物或人所觀察到的肺血管壓力的變化。但是以 MCT 誘發肺動脈高壓的動物模式有若干的缺點。首先，以 MCT 注射大鼠只能使大鼠肺血管壓力微幅的上升，大約上升到 35 至 40 毫米汞柱，但是人的肺高壓有時可以觀察到壓力大於 70 至 100 毫米汞柱，因此 MCT 誘發的動物肺高壓並不能模擬人體嚴重肺高壓禁行相關研究；其次，以 MCT 誘發大鼠肺高壓所取得大鼠肺部檢體進行病理檢視，較少能發現類似人體第一群肺動脈高壓肺部病理切片常見的 plexiform lesions(叢狀病兆)；第三，以 MCT 誘發肺高壓的實驗模式並不容易在小鼠(mouse)上進行，小鼠接受 MCT 注射後在發生肺高壓前極易死亡，這大大限制了以 MCT 在小鼠進行肺高壓實驗的應用。需要更多相關的研究探討 MCT 適當的劑量，給藥途徑等來誘發小鼠肺高壓的發生以進行相關的研究。

## 二、以 Sugen-5416(SU)及合併低氧環境誘發肺高壓

SU 是血管內皮生長因子接受器的抑制劑，在 2010 年代初期，給予實驗動物 SU 的注射，且將動物飼養在低氧的環境可以誘發出肺動脈高壓的發生。Dr. Yu 實驗室中，若實驗的對象是大鼠，則透過腹腔內注射給予單一次的注射，注射劑量為每公斤體重 20 毫克 (20mg/kg)，若實驗動物為小鼠，則透過腹腔內注射每週給予單一次的注射，注射劑量為每公斤體重 20 毫克 (20mg/kg)，總共注射 3 週。動物接受 SU 注射後，接著飼養於低氧環境中 3 週，低氧環境所提供的氧氣濃度為百分之十，經過 3 週低氧環境的飼養後，所有實驗動物在移至正常氧氣含量的飼養室中飼養 3 至 5 週，之後便可以進行相關肺高壓實驗。以 SU 併低氧所誘發出的肺高壓動物模式有若干好處。首先，不管在大鼠或小鼠都以建立標準的動物實驗模式，可以成功地在大鼠或小鼠誘發出肺高壓，以便進行相關的研究；其次，以 SU 併低氧所誘發出的肺高壓模式可使實驗動物發展出較高的肺血管壓力，實驗動物的肺血管壓力有機會可以上升大於 60 毫米汞柱，為研究嚴重肺高壓提供一個實驗的平台；第三，以 SU 併低氧所誘發出的肺高壓模式，除在血行動力學上特性類似世界衛生組織所定義第一群肺動脈高壓的動物或人所觀察到的肺血管壓力的變化，索取下的肺部組織進行病理檢視，較能發現類似人體第一群肺動脈高壓肺部病理切片常見的 plexiform lesions(叢狀病兆)。但以 SU 併低氧所誘發出的肺高壓模式也有其缺點及困難，其一便是執行上較為繁複，如小

鼠需多次注射 SU，另外飼養過程也需要給予相對應的低氧及正常氧氣濃度的環境；其二，需要較大型的低氧飼養室，被非所有的實驗機構都有類似適當的設備。

在 Dr. Yu 的實驗室實際操作兩種肺高壓動物模式，了解兩種動物模式的優缺點，對未來進行相關實驗有極大幫助，可以針對未來實驗的內容使用適當的動物實驗模式。

### (三) 血管通透性實驗模式

在 Dr. Yu 實驗室中進修的另一重點便室了解透所血管通透性變化的實驗模式，這對敗血症進展為嚴重敗血症及相關併發症，如急性呼吸窘迫症，和肺高壓的發生是一個重要的議題。

#### 一、 使用 Evans blue(伊凡氏藍)進行小鼠肺血管通透性的研究

將實驗小鼠給予相關的治療刺激後，從小鼠尾巴的靜脈注射 Evans blue，若給予小鼠的治療會刺激會改變血管的通透性，則注射入老鼠血管內的 Evans blue 滲透至肺組織的程度會有所不同，藉此可探索實驗刺激對血管通透性的影響。在 Dr. Yu 的實驗室中，我們給予小鼠內毒素(Lipopolysaccharide, 脂多醣)的刺激，誘發老鼠發生敗血症，同時研究內毒素對血管通透性的影響。首先以腹腔內注射的方式給予實驗小鼠脂多醣的注射，給予的劑量為每公斤體重 5 毫克 (5mg/kg)。小鼠經過脂多醣的注射後明顯誘發嚴重感染，約有百分之十的小鼠在每公斤體重 5 毫克(5mg/kg)注射後會在一天內死亡。我們在脂多醣注射後 22 至 24 小時開始進行血管通透性的研究。將小鼠固定在注射固定器後，從小鼠尾巴 200 微升(200 uL)的 Evans blue，經過兩個小時後，將小鼠犧牲，取出肺部組織，同時將小鼠肺血管內的殘餘 Evans blue 以 50 毫升(50 mL)的 PBS(磷酸鹽緩衝生理食鹽水)沖洗乾淨，可以見到接受脂多醣注射的小鼠肺部組織外觀比接受僅腹腔內 PBS 注射的小鼠肺部更偏藍色(如下圖所示)，顯示有較多的 Evans blue 由肺血管滲透至肺組織。



正常小鼠肺組織外觀

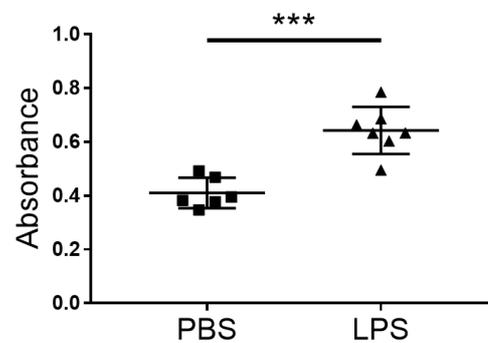
接受腹腔內 PBS 注射及尾部靜脈注射 Evans blue 小鼠肺組織外觀



接受腹腔內 LPS 注射及尾部靜脈注射 Evans blue 小鼠肺組織外觀

除了肺組織外觀明顯的變化外，我們將取下的肺組織外觀風乾，之後 formamide(甲酰胺)將肺組織中的 Evans blue 萃取出後定量比較，也可發現接受脂多醣注射發生敗血症的小鼠肺血管通透性增加，有較多的 Evans blue 滲出(如下圖所示)。

接受腹腔內脂多醣注射的小鼠肺部有較多 Evans blue 滲出

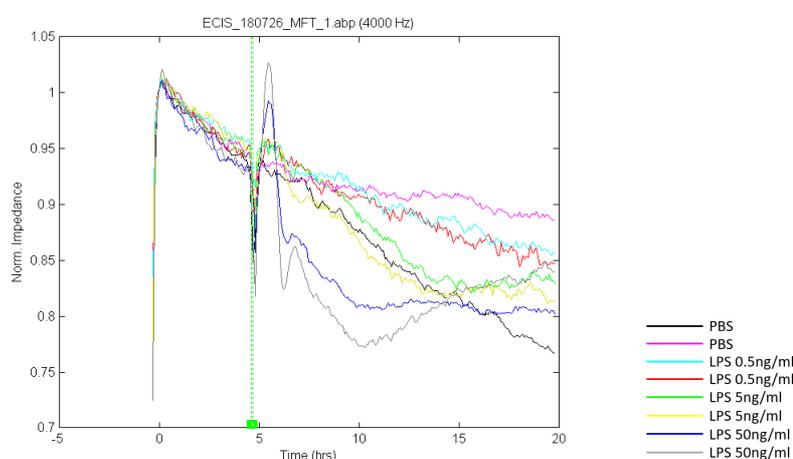


這個研究方法為未來探討血管通透性的改變提供一個動物實驗模式。但在操作此實驗時，還是遭遇些許困難。首先，小鼠尾靜脈注射並不容易執行，需要反覆練習，才能順利找到尾靜脈，進而將 Evans blue 注入。但此實驗技巧相當重要，許多實驗皆可能需要透過尾靜脈注射給予小鼠實驗藥物。其次，要確保肺血管內殘餘的 Evans blue 能順利地被清除，才不至於影響結果的判讀。經過反覆的練習，才將極小管徑的 PE 管(高密度聚乙烯管)固定在肺動脈內，同時給予足夠量的 PBS 沖洗肺血管內殘存的 Evans blue。

二、以 Electric Cell-Substrate Impedance Sensing(非侵入性自動化偵

測細胞行為系統，ECIS)探索細胞通透性的改變

除了以動物實驗探討血管通特性的改變，在細胞層次的研究我們利用 ECIS 來探討內皮細胞受到刺激後對細胞間接點(cell junction)的影響，內皮細胞接點的變化和血管通透性的改變有直接的關係。ECIS 系統是由 1973 年若貝爾獎得主 Ivar Giaever 與其他研究同隊共同研發，將細胞培養在有電極的培養皿上，利用培養皿上電極偵測同過溪包間的電流大小及阻力變化，可以用來研究細胞的增生，移行，死亡，及細胞接點的改變等，是一個廣為應用的實驗方式。我們將人類肺動脈內皮細胞培養在富有電極的培養皿上，等內皮細胞生長覆蓋在百分之八十的培養皿表面後，改與內皮細胞不同的刺激，以 ECIS 偵測培養皿中電阻的改變。結果如下圖



上圖顯示在愈高劑量的內毒素脂多醣的刺激下，培養皿中的內皮細胞的偵測到的阻力愈低，表示細胞間接點愈大，代表如果在正常血管結構下，會造成血管通透性的增加。目前 Dr. Yu 實驗室也利用此研究方式探討骨塑型蛋白 (Bone morphogenetic proteins, BMP)及乙型轉化生長因子 (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )在內毒素的刺激下對細胞間接點的影響，但因進修期限已到，無法參與相關進一步研究，甚為可惜。不過了解 ECIS 的運用及實際操作的經驗，對未來的研究十分有幫助。

三、 利用 transwell culture system (插入式細胞培養皿)探索細胞通透性的改變

Transwell culture system 主要由上下兩個 PE(高密度聚乙烯)盤組成，上盤主要用來培養細胞，同時上盤還有許多約 0.04 微米( $\mu$ m)的小孔洞，可以讓上盤細胞培養液中的物質流到下盤。我們將內皮細胞培養在上盤培養皿中，等到內皮細胞覆蓋超過百分之八十的上盤培養皿表面，我們在外加包括內毒素脂多醣及 tumor necrosis factor- $\alpha$  (腫瘤壞死因子, TNF- $\alpha$ )等刺激物，在 1 至 2 小時最後加上螢光物質，我們偵測透過上層小孔滲透到下盤螢光物質的量，來比較內皮細胞間接點的變化。初步的結果可以看到內皮細胞經過內毒素脂多醣及 TNF-

$\alpha$  的刺激，會增加螢光物質的滲漏，意味內皮細胞間接點的已改變，代表這些刺激物可以改變血管的通透性。但實驗室操作此實驗方式目前還需要一些細節微幅的調整，但因進修期限已到，無法參與相關進一步研究，甚為可惜。但此研究方式較為直覺，且不像 ECIS 需相關儀器的配合，故能夠掌握此實驗方式對未來研究甚為重要。

(四) 骨塑型蛋白 (Bone morphogenetic proteins, BMP) 及乙型轉化生長因子 (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 對血管通透性影響及對敗血症與肺高壓發生的重要性

Dr. Yu 實驗室近年的研究成果已證實 BMP9 在原發性肺高壓發生的重要性，同時透過與其他研究團隊的合作，也證實 BMP9 在肺高壓發生過程中對血管通透性的影響也對疾病的發生有其重要性。在敗血症的研究上，透過臨床病人的血液檢體，發現嚴重敗血症的病人血清中有較敗血症的病人及健康的人有較高的 BMP9 的表現，這樣的結果也暗示了在敗血症病人，血清中的 BMP9 的濃度可能可以當作一個生物標記，在診斷及預後上可能有其運用的價值。最近更透過與其他團隊的合作，在動物及細胞實驗中發現 BMP9 可能與嚴重感染及敗血症所誘發出的血管通透性改變有關，相關進一步的研究仍在進行中。

### 三、心得

(一) 對於安全的重視

來 Brigham and Women's Hospital (BWH) 進修，第一件事便是感受到他們對於安全的重視，當中包括對於工作環境安全及生活安全的強調。醫院對於所有醫院的僱員及到醫院來的訪問學者，不管是長期或是短期訪學，在進入進修單位正式開始見習或工作前，都會要求完成必要的職前教育訓練。訓練的內容包括對醫院的簡介，緊急災害發生的處置，避難及撤離計畫等都有完整的教育訓練。在這些職前教育訓練中，其中一項對我而言相當特別，就是對於槍擊事件發生處置及撤離。由於美國是一個槍枝流通的國家，所以槍擊事件的發生機會比台灣高出許多，醫院所在的麻州對槍枝管制已經比美國其他州嚴格，而波士頓地區的治安也算相對良好，不過醫院依然對可能潛在發生在醫院內或周遭附近地區發生槍擊事件擬定了一些緊急處置計畫，同時也要求醫院所有相關同仁都能確實了解，確保槍擊事件發生時，能把傷害降到最低。這樣的訓練內容在台灣並不常見，對我而言是一個相當特別的經驗。另外因為我進醫院進修的工作主要是以實驗室工作為主，所以職前教育訓練內容當然也包括實驗室相關環境介紹，且依據之後可能的實驗方向及內容，另外增加生物危害，生物安全防護，輻射防護，及動物實驗安全等。所有的職前教育訓練都可以在線上學習，在完成每一堂上課後，還要完成課後評值，測驗分數要達到標準才算完成訓練，測驗題目大多不能以常識回答，還是要仔細觀看上課內容才有辦法答題。這些訓練的內容也是隨時檢討，時

時修正。除了線上課程外，還有實地演練及說明，確保所有醫院的同仁都能得到扎實的訓練，在災害及意外發生時，能夠確保自身的安全，將傷害降到最低。另外醫院對於所有的危險警示都是以最高安全標準進行處置。在 BWH 進修的這一年中，實驗室所在的大樓除了測試外，火災警鈴響了三次，醫院處置的方式首先一定撤離整棟大樓的人員，除了發生鈴動的樓層外，其他各層也是逐一檢查，確保安全無虞，才會讓人員回到工作的崗位。不只有在事前完整的訓練及預防，在潛在事件發生時或發生後，都嚴肅以對，以最高的標準來處理善後，讓所有的人都能安心的在最安全的環境下工作。導入這種對於強調安全的文化與思維，我想對我們是相當重要的。

## (二) 無私的交流及合作

Dr. Yu 有興趣的研究內容主要著重在 Bone morphogenetic protein (BMP; 骨塑型蛋白)及 Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ; 乙型轉化生長因子)相關的訊息傳遞路徑，對疾病的發生及治療的應用。這些題目目前都是相關學門中很熱門的題目，所以研究競爭很激烈。但是 Dr. Yu 和一些有相同研究興趣國內及國外的學者與實驗室都保持良好的合作關係，每個月至少會有一次網路連線會議，會議內容由各實驗室輪流報告自己實驗室相關的一些研究進度及數據，大家一起參與討論同時給予建議。若不同實驗室進行了相類似的研究，大家也會分享一些需要或欠缺數據，讓整個研究更完整，更具說服力。並不會因為彼此有明顯的競爭關係，而吝於與對方合作。無私地分享也讓每個研究結果都更完整，不只是研究的進度加快許多，而且每一個研究的結果都有機會發表在國際頂尖的期刊。我認為這一種無私的合作關係值得我們借鏡，大家一起合作探索未知的領域，可以得到比預期更多的結果。

除此之外，Dr. Yu 也與其他學門及專業的學者與醫師合作，更拓展相關研究的廣度。如 Bevacizumab(癌思停)是血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的單克隆抗體(monoclonal antibody)，目前已廣為應用在腫瘤相關的治療上。而目前已知肺高壓的病人或實驗動物的肺組織及血管上會有大量的血管內皮生長因子表現。故將癌思停分子接上一個銻同位素(Zirconium Isotope)，便有機會研究偵測生物體內肺高壓的發生。Dr. Yu 與核子醫學科的研究學者合作進行相關研究，有機會在相關的領域有突破性的發展。所以不同學門的研究者密切的合作，有機會在現有的研究領域外，得到新的研究方向及成果，這也是我們可以努力的目標。

## (三) 團隊成員細膩的分工與合作

實驗室中每個成員對於每個研究題目的做出分工，依照個人的專長進行研究與實驗，同時時常進行討論與意見交換，因此可以讓每一個研究題目有效地進行，同時適時地對研究方向做出調整，獲得研究成果，這種分工合作的模式值得我們參考。

#### (四) 利用不同的研究方式印證研究結果的正確性

Dr. Yu 實驗室對每一項實驗的結果都會盡量以其他的方式進行相同目的的實驗，如果也能的到相同的結果，更能確保每一項實驗結果的正確性，讓每個實驗未來的發展都在正確穩固的基礎上往正確的方向發展。除了可以得到正確的研究成果外，這也是對學術研究負責的態度。

## 四、建議事項

(一) Brigham and Women's Hospital (BWH)是一間優秀的大學研究型醫院，不只是提供優質的臨床服務，同時也有良好的教學環境及資源讓學生及國內外各地的見習生及學者學習新的知識及技能，同時 BWH 也有極大的研究能量，在醫學各領域的研究都站在領頭羊的地位。成大醫院在台灣醫療的定位與 BWH 類似，成大醫院不只希望在台灣能夠在教學，服務及研究各方面都繳出亮眼的成績單，同時也希望放眼國際，能夠吸引世界各地優秀學者前來學習與交流，提高成大醫院在國際的能見度及影響力。因此我們可以以 BWH 為學習的目標，成大醫院可以考慮與 BWH 建立長期的合作關係，同時善用通訊軟體，在各方面進行固定的交流合作討論，包括學生的見習與實習，臨床各科定期的案例討論乃至於大型研討會的舉行，及密切合作進行跨國的臨床或基礎研究計畫，相信透過密切的合作關係，一定可以讓成大醫院在各方面快速的成長，同時在國內外展現影響力。

(二) BWH 臨床各科的主要成員當然都是以臨床醫師為主，受過完整的醫療專業訓練，能夠在臨床服務的領域有好的發揮，同時醫師們也依照自己的興趣進行各方面的研究。但是各科中也有一些成員並不是臨床醫師，沒有臨床醫療背景，他們通常是受過良好充份訓練且具有博士學歷的研究人員，這些研究人員沒有臨床服務的工作，但對研究充滿熱情，與科內其他醫師有密切的合作。除進行自身有興趣的研究題目外，同時也協助科內其他醫師進行研究工作，如此的合作方式，可以讓每個研究工作做得深而且廣，不只是可以有良好的臨床資料，同時也可以在基礎的研究工作上獲得很好的成果，讓每一項研究的成果不只是探索新知，同時也可以讓每一項研究成果更有機會有臨床應用的價值。所以成大醫院可以考慮讓各科成員除了原有的醫師外，多增加以研究為主的研究型主治醫師或有正是職位的非醫師研究人員，有效的提升各方面的研究成果與研究競爭力。

(三) BWH 位於波士頓的 Longwood medical area (長木醫療區)，除 BWH 本身以外，還有 Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston Children's Hospital 兩間綜合醫學中心，與 Dana-Farber Cancer Institute 癌症研究中心，及 Joslin Diabetes Center 糖尿病研究中心。除了這五間醫院聚集在同一區域外，另外波士頓還有一間著名的 Massachusetts General Hospital(麻州總醫院, MGH)，這

幾間醫院當然有競爭的關係，但是同時也保有密切的合作關係，不只是在研究上合作，甚至在臨床服務上也有密切的合作模式，許多醫師或研究學者在不同醫院內都有正式的職位或角色，這樣深入的合作關係，整合各醫院的資源，讓每間醫院在個方面都可以得到豐碩的成果。因此以此為借鏡，成大醫院可以考慮與台南市內各大醫院在各方面建立起密切的合作關係，讓各醫院不只是在教學及研究上，更進一步在臨床醫療上合作，能夠讓有限的資源發揮出更大的效益。