

出國報告（出國類別：進修）

眼表面與移植免疫學
(Ocular and Transplantation Immunology)

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名：朱筱柔

派赴國家：美國

出國期間：108年12月30日至110年6月30日

報告日期：110年8月30日

摘要

發展創新醫療技術治療複雜性眼表面疾患（ocular surface disease）是我近年的臨床工作重點。眼表面疾患者是角膜移植手術預後最差的一群，角膜移植後常因輪部幹細胞缺損（limbal stem cell deficiency）或免疫失調，造成早發性移植失敗（early graft failure），視力嚴重減損。近期臺大眼科部擬推動角膜內皮與上皮細胞治療，為突破輪部幹細胞缺損的治療瓶頸、加速細胞治療的開發，我需要對細胞生物學（Cell Biology）研究方法深入了解，因此申請 2019 年 12 月 30 日至 2020 年 12 月 29 日至美國馬里蘭州霍普金斯大學威爾姆眼科中心（The Johns Hopkins Wilmer Eye Institute）擔任研究型研修醫師，由 Albert Jun 教授與 James Foster 博士共同指導基礎研究。

我的研究主題為探討整合性壓力反應對角膜上皮細胞傷口癒合的影響（Integrated Stress Response in Corneal Epithelial Wound Healing），以西方點墨法（Western Blot）、酵素免疫分析法（ELISA）、即時聚合酶鍊反應（PCR）、以及螢光顯微鏡檢與畫痕分析（scratch assay），探討調控整合性壓力反應路徑的上下游因子對角膜上皮細胞的細胞激素分泌與傷口癒合影響，並進一步檢視整合性壓力反應對角膜上皮細胞生長分化之影響。進修期間，霍普金斯校園與實驗室一度因新冠疫情關閉，我在 2020 年 03 月 20 日暫時中斷進修返台復職，於 2020 年 07 月 02 日實驗室重啟後，再次前往進修地點，並延長進修期限至 2021 年 06 月 30 日，以完成既定實驗進度。

目次

壹、 目的.....	1
貳、 過程.....	3
參、 心得.....	11
肆、 建議事項.....	16
伍、 結語.....	17
陸、 參考資料.....	20

壹、目的

透過創新手術與治療，提升眼表面疾患者健康與視力，是我這幾年在臺大醫院眼科部臨床工作重點。然而，面對複雜性眼表面疾患（ocular surface disorders）如史蒂夫強生症候群（Stevens Johnson Syndrome）及化學性灼傷，常見的治療困境是患者眼表面破壞幅度過大，除了眼瞼攣縮、結膜乾燥與角質化，常合併角膜混濁與眼輪部幹細胞缺損（limbal stem cell deficiency），進而併發角膜上皮癒合不良（delayed corneal epithelial wound healing）與角膜溶解穿孔，需要多階段手術與長時間治療。

目前，臺大眼科部已發展多項創新手術，有效矯正嚴重眼表面疾患者眼瞼結構、改善嚴重眼表面乾燥，但仍欠缺替患者再造角膜上皮幹細胞的細胞治療方式。缺乏良好的角膜上皮再生，即便施行角膜移植重建視力，也可能產生後續的角膜上皮癒合不良，角膜移植物難以維持長久清澈，容易併發早期移植物失敗（early corneal graft failure），使患者再度陷入視力缺損困境。因此，深入研究眼表面幹細胞生理及移植免疫機轉，並將其應用於角膜上皮細胞治療的開發，是我近幾年的轉譯醫學研究重點。

臨床醫師投入細胞治療發展，需要對細胞生物學（cell biology）有透徹地了解，才能執行縝密的體外實驗；有了紮實的基礎研究成果，才可能順利接軌到動物實驗與人體試驗開發。因此，本次出國進修的主要目的是進入傑出的眼科細胞生物學研究團隊，學習紮實的實驗技術如細胞培養、型態與功能分析等；次要目的則是拓展臺大眼科部與美國頂尖醫療機構的學術交流互訪，深化未來雙邊合作的可能性。

很幸運地，2019 年春天聯繫了美國馬里蘭州約翰霍普金斯威爾姆眼科中心（The Johns Hopkins Wilmer Eye Institute）角膜科主任 Albert Jun 教授，他欣然同意我在 2019 年底前往該機構擔任研究型研修醫師，並安排我加入角膜研究團隊實驗室，由 James Foster 博士擔任我的基礎研究指導老師。Foster 實驗室擅長的研究主題是從細胞生物學切入，探討整合性壓力反應（Integrated Stress Response）對細胞型態與功能影響。整合性壓力反應是細胞面對缺氧（hypoxia）、營養剝奪（nutrition deprivation）、病毒攻擊（virus）、或未摺疊蛋白堆積（unfolded protein）等生存壓力時，透過下游效應蛋白，巧妙地調控多種生理機轉，進而促使細胞存活（pro-survival）或是死亡（cell death）（圖 1）。Jun 和 Foster 實驗室是全球少數專注於研究綜合壓力反應在眼疾病扮演的角色，過去已發表多篇整合性壓力反應在角膜基質細胞（纖維母細胞）與圓錐角膜（keratoconus）進展上可能扮演的腳色^{1,2}；也發表過整合性壓力反應在內皮細胞與 Fuchs’ 內皮細胞失養症（Fuchs’ Endothelial Corneal Dystrophy）的關鍵腳色透過調控整合性壓力反應的上下游因子³；而我的研究主線則是探討整合性壓力反應在角膜上皮癒合、再生、免疫調節的腳色。期望透過設計與執行此研究主題，深化個人細胞生物學實驗能力。

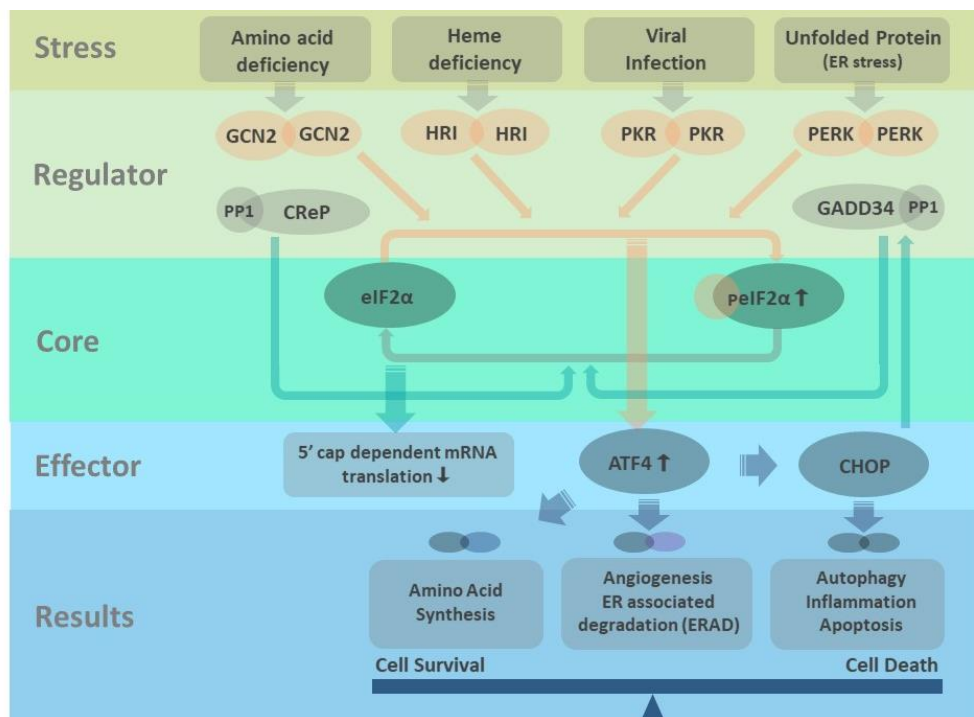


圖 1:圖解整合性壓力反應傳導路徑（ISR pathways）（朱筱桑繪製）

貳、過程

一、進修機構介紹：約翰霍普金斯威爾姆眼科中心（The Johns Hopkins Wilmer Eye Institute）

慈善家約翰霍普金斯 1873 年過世時，依照他的遺願使用鉅額捐贈，1876 在馬里蘭州的巴爾地摩市，設立了約翰霍普金斯大學(Johns Hopkins University, JHU) (圖 2)；1879 年在該市近市中心區域成立約翰霍普金斯醫院 (Johns Hopkins Hospital, JHH) (圖 3)。霍普金斯大學並被認為是美國第一所研究型大學，在醫學及公共衛生等領域聞名全球，2021 年名列全美第九、全球第十的綜合大學。而霍普金斯醫院和醫學院，則被認為是美國現代醫學的搖籃，在 2021 年的全美醫院排名第三。其中，約翰霍普金斯威爾姆眼科中心 (圖 4) 也獲得全美眼科專科醫院中排名第三。

威爾姆眼科中心臨床教職員約一百二十餘位，除了在霍普金斯醫院總院區執業，還有其他八個分部 (Bayview, Bel Air, Bethesda, Columbia, Frederick, Lutherville, Odenton, White Marsh)；其中眼角膜次專科約二十餘位主治醫師，並有五位純研究型教員。眼科的研究室主要位於史密斯大樓 (Smith Building)，是個新穎時髦的研究大樓 (圖 5、6)，地面上 1 至 6 樓有青光眼、眼角膜、視網膜、眼神經實驗室，還有腫瘤、蛋白質體與奈米醫學實驗室。史密斯大樓的地下室則是動物房以及眼科手術中心 (Wilmer Bendann Surgical Pavilion)。史密斯大樓可說是眼科研究者的夢幻研究空間，研究室寬敞明亮、設備豪華齊全，位置又鄰近門診住院與手術區，研究用手術檢體可以馬上送實驗室處理，動物試驗和基礎試驗可以便利地穿插進行，節省人力時間成本。值得一提的是，霍普金斯研究鼎盛，知名的實驗原料供應商 (GRCF) 與物流商 (Fedex) 都在醫學校區設有分處，訂購和寄送實驗材料十分方便，實驗原料供應商在史密斯研究大樓地下室甚至設有販賣機 (圖 5)，實驗中臨時缺了抗體、細胞培養液、PCR kit 都可以直接在販賣機扣帳

取得，非常方便省時。此外，眼科與癌症及奈米醫學研究室編制在同一棟大樓，也加速了跨科部的合作，共享高階研究設備外，也讓合作討論與發表更加便利。



圖 2: 2020 年 12 月巴爾地摩的第一場雪，於霍普金斯校園。

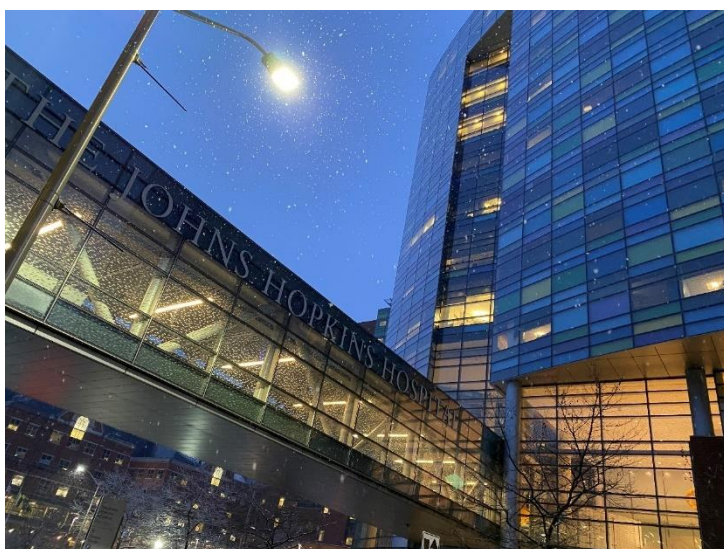


圖 3:
2020 年冬天拍攝於霍普金斯醫院美麗的空中走道外



圖 4
2020 年冬天拍攝於威爾姆眼科中心，美麗的拱頂是這棟建築物的最大特色。



圖 5: 史密斯研究大樓，我一年來工作的夢幻研究大樓



圖 6: 史密斯研究大樓內部，寬敞明亮，讓人穿梭其中，不禁飄飄然以為在拍美國實驗室影集。



圖 7: 基礎研究工作者的夢幻販賣機，實驗做到半夜臨時缺材料也不怕。

二、 研究計畫：整合性壓力反應對角膜上皮癒合的影響 (Integrated Stress Response in Corneal Epithelial Wound Healing)

為期一年的研修醫師工作，主要目的在學習眼科細胞生物學的重要實驗技術，包括細胞培養、藥物測試、基因與蛋白分析方法、切片與特殊染色等，以增強臨床醫師領導基礎實驗室的能力。2019 年 12 月中，我提前兩周抵達美國適應環境，隨即與指導老師 James Foster 博士討論，提出為期一年的研究工作大綱，專注於探討整合性壓力反應對角膜上皮的生理病理影響。

James Foster 博士首先請我做文獻回顧，探討整合性壓力反應在眼科疾病扮演的腳色，有哪些已知的眼疾病與整合性壓力反應有關？並了解可用的調控藥物與動物模組，以利後續基礎實驗設計。對進入臨床已久的眼科醫師，要消化全新領域的細胞生物學基礎研究論文，一開始真的很吃力。但出國進修期間能夠心無旁騖地大量閱讀、分析資料並進行文獻對照，很快地就進入狀況。此外，2020 年三月因新冠肺炎疫情席捲全美，霍普金斯的校園、研究室全面關閉，臺大醫院主管考量安全問題，建議我中斷進修返國復職，2020 年三月至六月進修中斷期間，我仍持續進行整合性壓力反應的文獻回顧與相關實驗設計，該回顧性文章在一次簡單修改後，於 2020 年底被 *Current Eye Research* 接受⁴ (圖 8)。

2020 年七月初，美國新冠疫情仍未趨緩，但各州的防疫措施已陸續到位，霍普金斯實驗室也部分開放。考量醫師職涯中安排一次長期出國進修，需要多方配合並不容易，我決定重返巴爾地摩，一鼓作氣將未完成的進修進度走完。2020 年七月中隔離兩周後回到實驗室，真正的基礎研究此時才開始衝刺，也因為所餘進修時間有限，James Foster 博士與我將研究範疇限縮，主攻綜合壓力反應對角膜上皮癒合的影響，有餘裕的時間才進行綜合壓力反應對角膜上皮分化與免疫調節的

分析。

我的實驗可分為以下階段（因為專業領域，以下部分僅以英文表示）：

1. Test cell toxicity of ISR activators and inhibitors on telomerase-immortalized human corneal epithelial cell line (hTCEpi)
2. Test dose and time-dependent ISR activation on retrovirally transduced ATF mScarlet reporter hTCEpi cell line
3. Test ISR activation and cytokine production on hTCEpi and phLEpi
4. Test ISR activation and its effect on hTCEpi and phLEpi wound healing by scratch assay

為完成上述試驗，我向臺大醫院申請延長進修期限至 2021 年 06 月 30 日，以補足疫情期間進修中斷耽誤的實驗進度。

我的實驗結果發現(以下屬專業領域,部分文字僅以英文表示),以 Tunicamycin 以及 SAL003 激發全面整合性壓力反應 (generalized ISR) 可延遲角膜上皮細胞癒合; 並促使血管上皮增生因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 產生; 但若分開刺激整合性壓力反應的四個特定上游受器 (PERK, PKR, GCN, HRI) (specific arm of ISR) (圖 1), 則不論是細胞激素的產出或是對角膜上皮癒合的影響均不顯著。由以上結果, 我們推論整合性壓力反應高度激活下, 可延遲角膜表皮癒合, 但仍有待後續深入分析其延遲角膜表皮癒合的機轉, 是延遲角膜上皮細胞再生或是抑制角膜上皮細胞的移動; 以及為何分別刺激四個不同的上游路徑, 無法看出顯著的壓力反應結果 (圖 9)。

Targeting the integrated stress response in ophthalmology

Hsiao-Sang Chu^{a,b,c}, Cornelia Peterson^d, Albert Jun^a, and James Foster^a

^aWilmer Eye Institute, Department of Ophthalmology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; ^bDepartment of Ophthalmology, National Taiwan University Hospital, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei City, Taiwan; ^cGraduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei City, Taiwan; ^dDepartment of Molecular & Comparative Pathobiology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

ABSTRACT

Purpose: To summarize the Integrated Stress Response (ISR) in the context of ophthalmology, with special interest on the cornea and anterior segment.

Results: The ISR is a powerful and conserved signaling pathway that allows for cells to respond to a diverse array of both intracellular and extracellular stressors. The pathway is classically responsible for coordination of the cellular response to amino acid starvation, ultraviolet light, heme dysregulation, viral infection, and unfolded protein. Under normal circumstances, it is considered pro-survival and a necessary mechanism through which protein translation is controlled. However, in cases of severe or prolonged stress the pathway can promote apoptosis, and loss of normal cellular phenotype. The activation of this pathway culminates in the global inhibition of cap-dependent protein translation and the canonical expression of the activating transcription factor 4 (ATF4).

Conclusion: The eye is uniquely exposed to ISR responsive stressors due to its environmental exposure and relative isolation from the circulatory system which are necessary for its function. We will discuss how this pathway is critical for the proper function of the tissue, its role in development, as well as how targeting of the pathway could alleviate key aspects of diverse ophthalmic diseases.

ARTICLE HISTORY

Received 21 September 2020
 Revised 2 November 2020
 Accepted 7 December 2020

KEYWORDS

ATF4; ISR; isrib; cornea; eIF2

圖 8: 首次撰寫基礎研究的回溯性文章，探討整合性壓力反應在眼科疾病的腳色，難度很高的一次寫作挑戰。

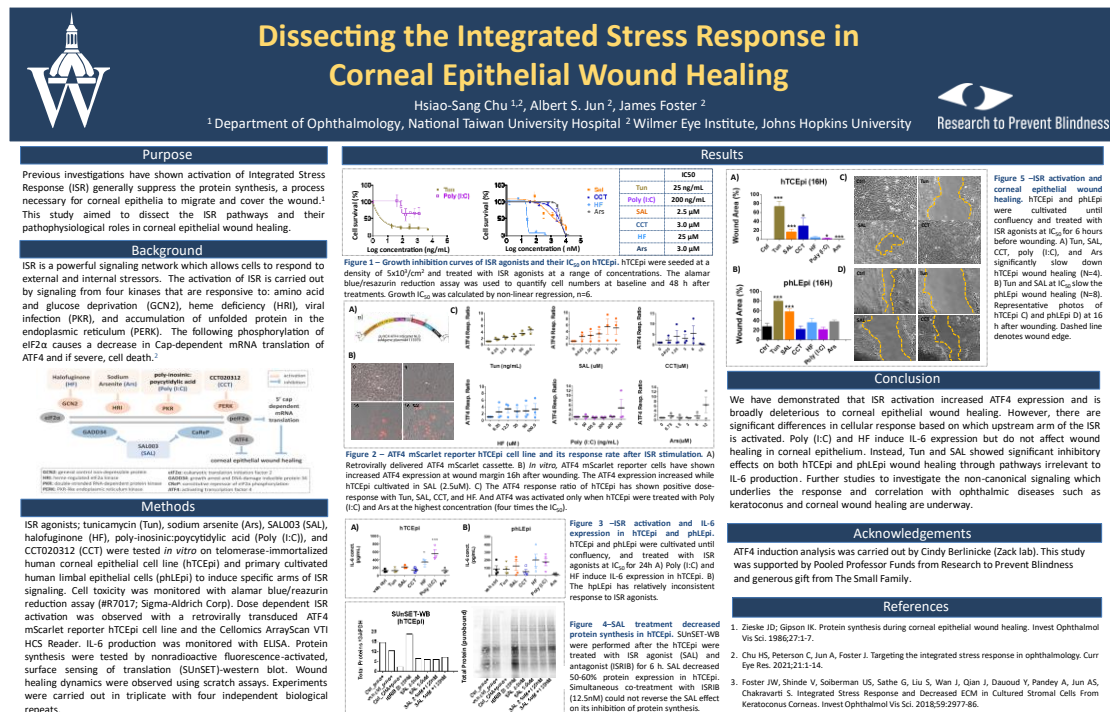


圖 9: 我在威爾姆眼科中心年度研究日發表的海報作品

三、 角膜移植手術與眼組織保存庫見習

2020 年七月開始衝刺基礎研究，到了 2021 年一月份，大部分的實驗操作步驟與設計較為熟練，且全校教職員工分批施打新冠肺炎疫苗，群體免疫逐漸提升。我於是與 Albert Jun 教授討論，是否可以撥出每周一個半天或全天，在符合感染控制原則下，到手術室見習。Albert Jun 教授在角膜分層移植及水晶體手術，有許多獨特的見解及專利發明。四個月的手術見習中，看了教授帶領研修醫師處理許多複雜的角膜內皮細胞移植、深前層角膜移植與晶體置換手術，非常佩服他對手術細節的重視。以內皮細胞移植 (DSAEK, DMEK) 為例，他改良了 DMEK 內皮瓣的前處置法⁵、DMEK 內皮瓣注射器⁶；後來更進一步獨創 pull-through 的 DMEK 內皮瓣植入法⁷，並設計了同軸灌流吸引的小傷口顯微鏡，讓 DMEK 手術更加精準穩定，降低學習曲線。以 DALK 來說，Albert Jun 教授使用的是 groove and peel 方式，配合術中的干涉光攝影 (intra-operative OCT) 可以安全地將角膜剝除到 pre-Descemet membrane (Dua's layer)，比起 big-bubble method 要來的簡單容易上手，且術後視力結果相近。

過去我曾擔任過三年的臺灣國家眼庫品質主管，手術中我經常與 Albert Jun 教授討論角膜移植瓣的分層備製與保存問題，他熱心地幫我引薦到波士頓的 Lions VisionGift 眼角膜保存庫參觀。2021 年五月下旬，該角膜保存庫為我量身打造了兩天的 wet lab 見習。透過技術員仔細地介紹，讓我充分了解美國頂尖眼庫的前層角膜分層處置流程；同時，該眼庫並提供數個研究用角膜組織，讓我親自動手操作角膜瓣處置、並慷慨分享執行細節。美國醫療分工精細，Lion's VisionGift 眼角膜保存庫也分為摘取保存庫（摘取工作技術性較低，但值勤人員須 24 小時待命出勤）以及處置保存庫（角膜分層處置技術性高、技術員不負責摘取角膜業務，但接受各摘取庫轉介的角膜，協助評估與處置）。一般認為一個月處理五十例以上的角膜分層處理，前處理技術才能維持嫻熟，較不易產生人為錯誤，導致捐贈

組織損壞或浪費。因此，將摘取與前處置分工，可更加善用人力與設備資源，穩定眼角膜分層的操作品質（圖 10、11）。



圖 10: 2021 年 5 月，參觀 Lions Vision 波士頓眼庫。



圖 11: 2021 年 5 月，於 Lions VisionGift 波士頓眼庫進行 DMEK 移植瓣處理

四、 與本院現行臨床及基礎研究比較

在臨床照護部分，霍普金斯醫學院的眼科主治醫師數量是臺大總院的五倍以上，並聘有數位驗光師。僅眼科總院開刀房就有七間刀房全時段提供眼科開刀，設有專屬的眼科麻醉團隊與恢復室，跟刀護理人力也固定負責眼科手術，非常嫻熟眼

科器械與手術習慣。他們的手術效率極高，團隊默契佳，即便疫情肆虐期間，也鮮少發生手術延遲。而有了充足的臨床資源支持，威爾姆眼科中心照顧大量的複雜性眼疾轉診患者，主治醫師合作下，很容易匯集到充足的特殊案例進行臨床研究分析。

在基礎研究部分，威爾姆眼科中心各次專科均聘有非臨床醫師的基礎研究學者，與醫師合作或獨立進行研究。以角膜科為例，我的基礎研究指導老師 James Foster 博士即為新聘基礎研究員。受聘於眼科部的研究員，在最初幾年會由共同研究經費（professor pooling fund 或其他）提撥研究經費並有基本薪資保障，等實驗室起步，就被要求要拿大型計劃如美國國衛院計畫，或自行爭取產學合作與贊助，再把爭取到的經費部分提撥回共同研究經費，支援其他研究學者。臨床科部聘僱與培養專業的基礎研究員為正式員工，並提供充足的研究資源，確實是研究型大學醫院想要強化基礎研究或轉譯醫學質量，可以考量的人力配置。

除此之外，霍普金斯醫院教職員在申請各類研究計畫時，有專人定期以電子郵件整理羅列各項計畫申請期限與相關資訊，一年四季幾乎都有各種大小經費可以申請。每位教員另有專屬的計畫申請輔導員，會很嚴格把關與協助計畫申請書的校對與經費編列；也設有統計人員負責處理大數據分析，資訊工程師協助大量臨床影像下載與儲存。從旁觀察，除了羨慕經費充沛外，一樣體會到美國分工精細，臨床醫師無論從事臨床或基礎研究，人力的協助相當充分。

參、心得

一、友善的生活與學習環境

霍普金斯大學的校總區 Homewood Campus，是個古典優美的校園，附近環繞著雅緻的學生與教職員工宿舍群、商店街、森林步道與小溪；而我租賃的歷史建

築公寓 Carrollton 就在校總區周邊，離學校巴士的起站僅三分鐘步行距離。上下班我總是搭乘便利安全的總區－醫學院區間巴士回家，沿途欣賞巴爾地摩最漂亮的兩條南北向主幹道 Charles street 和 St. Paul street 風光（圖 12），返家後還可以在霍普金斯大學校區運動慢跑，或是到緊鄰的優雅古典社區 Guilford·Roland Park 以及嬉皮社區 Charles Village、Hampden 欣賞四季不同的庭園造景與巴爾地摩的特色建築街屋（row house），（圖 13）下班後的小小溜達時間，是我留學生涯中非常美好並將長久想念的回憶。

巴爾地摩過去曾因治安敗壞而名聲不佳，而霍普金斯醫學院和醫院，就坐落在市中心附近治安較差的區域，距離校總區約 15 至 20 分鐘車程。所幸，經過校方的加強駐警，這幾年治安狀況已改善很多。醫學校區與總區每個街口都派駐值班警衛，過去一年多，雖然周邊還是偶有零星搶劫事件，但並無重大傷亡事故。另外，幸運的是，我最常進出的威爾姆眼科中心以及史密斯研究中心，位於醫學院區中心，警衛人力多，治安相對較佳，且距離交通車起訖站僅百餘公尺，不論是平日或假日、早上七點或是晚上十點往返研究室，都不至於擔心個人安危。套句當地老經驗交換學者的說法，放聰明點（be smart），處在巴爾地摩，在正確的時間出現在正確的地點就不會有事。

巴爾地摩的人都很親切，鄰居們總會互相打招呼問候；手上東西太多走在路上總有路人自願幫你搬；霍普金斯研究室的同事更是友善，只要你問問題，他們總會停下手邊的工作協助你，遇到我假日做實驗還會特地開車載我回家。雖然我是研究型研修醫師，當我提出想到刀房或是門診見習，Albert Jun 教授馬上安排，且很大方地說任何次專科手術都可以見習。他們的醫師也非常習慣開刀時有見習醫師來來去去，刀房的住院醫師和護理師們，也都相當親切，經常主動招呼我並貼心地幫我保留研究用的檢體。整體而言，我遇到的霍普金斯醫護人員與研究員，謙虛慷慨，很願意幫助交換醫師；而巴爾地摩則是個被過度低估的好城市，有它

獨特的歷史風華，值得細細生活與體驗。

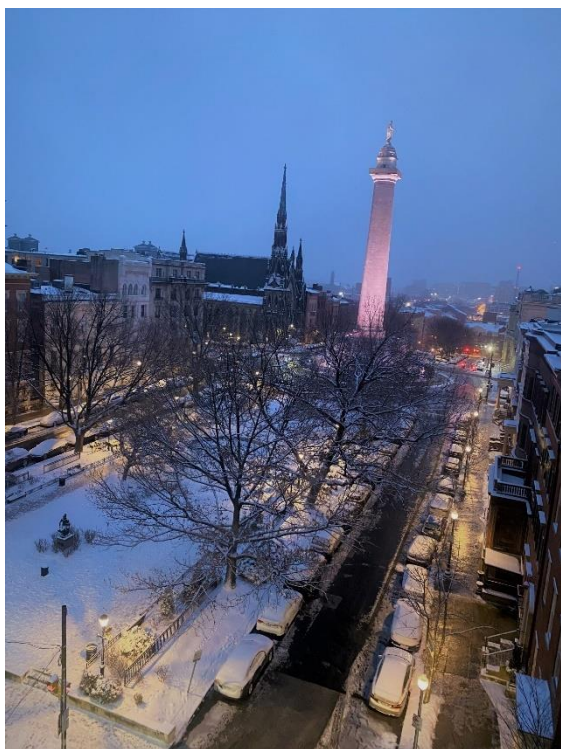


圖 12: Mt. Vernon 歷史街區，右側的 Charles Street 就是每天校車往返必經之路。

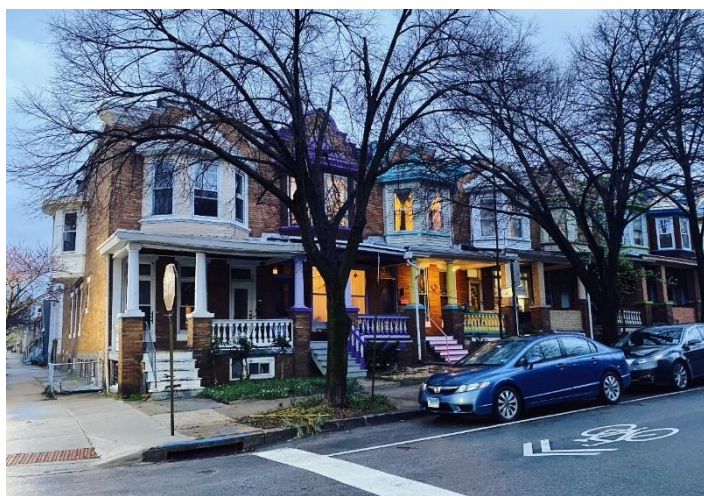


圖 13: Charles Village 嬉皮文青區，就在霍普金斯校總區附近，美麗的 row houses。

二、紮實的基礎研究訓練

在開始巴爾地摩的實驗室生涯前，我對細胞生物學的知識與研究方法，似懂非懂，多數時候停留在紙上談兵而缺乏實務經驗。有幸遇到非常會教實驗技巧的 Foster 博士，他有十多年的細胞生物學研究經驗，過去除了眼科以外也做過大量的癌症研究，跟 James 討論總能讓我快速學到很多實驗技巧以及除錯方

法。另外，我也經常跟他討論合理的實驗設計方式，舉例來說，我們要證明眼角膜上皮整合性應力反應在藥物刺激下有被活化，到底要做多少種實驗才夠？他說在古典的訓練裡，至少要用三個不同的方法去驗證同一件事才足夠，例如使用西方點墨法、PCR、免疫螢光染色，都看到相同結果才能說服其他科學家你的結果是正確，而非抗體造成偽陽性。而數據要如何解讀整理、圖表要如何繪製、成果如何敘述，都是我這一年在實驗室埋頭苦做以後學到的。臨床研究與基礎研究的實驗設計邏輯不完全相同，我很慶幸在短時間內可以學到一些古典（classic）的細胞生物學研究方法。只可惜一年做研究實在太短，回到臨床以後時間被切割得太零碎，很難自己有效率地做實驗，回國後首要目標是擴大與基礎實驗室合作，建立醫院與醫學院、或是總區與醫學校區的合作，把助理多送出去學紮實的研究技巧（圖 14）。

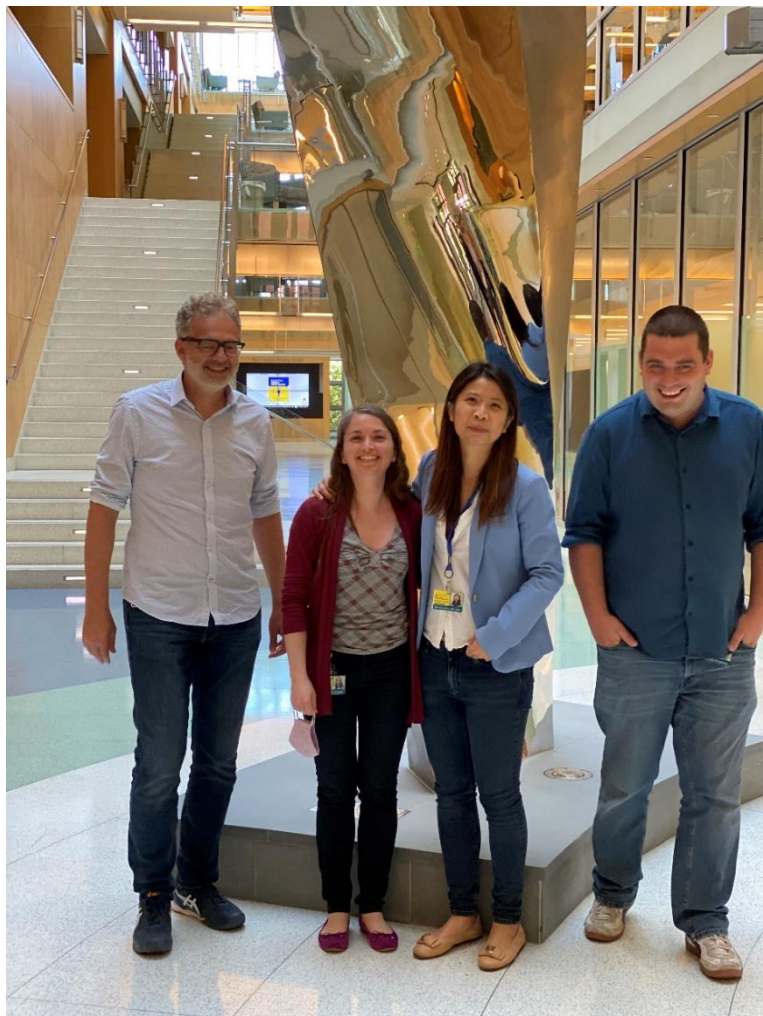


圖 14:實驗室的核心夥伴們，右一我的指導老師 James Foster, 左一隔壁實驗室的主持人 Carlo Iomini, 以及很照顧我的博士後研究員 Celine Portal。

三、 未來可能的跨國研究合作

本次進修的次要目的，是建立臺大醫院眼科部與威爾姆眼科中心的互訪與合作。受新冠疫情影響，我從 2019 年七月再次出國進修至 2021 年六月返國，整整一年沒有任何大型實體研討會議可參加，院內會議也都以線上模式進行。研究室同事輪流上班、分批吃飯，有時一整天見不到幾個人。至 2020 年底，我內心有些許焦慮，覺得出國進修一趟認識的人太少，無法建立豐沛的研究人脈。於是，我主動跟 Albert Jun 教授說我想到手術室見習，同時也想協助臨床研究計畫。Jun 教授於是牽線 Divya Shrikumaran 醫師與我合作，Divya 的專長是大數據分析，近期也負責美國國內角膜移植註冊平台 (Corneal Graft Registry) 的建置，非常熱情友善。Divya 與我多次討論後，目前與臺灣國家眼庫醫學主管胡芳蓉教授共同撰寫 Corneal Graft Registry 回溯性文章，也將持續進行後續眼角膜保存庫相關的雙邊研究。而 2021 年底在臺灣舉辦的眼科年會，我們也邀請到 Albert Jun 教授擔任貴賓，為我們分享他在 DSAEK, DMEK, DALK 的獨到心得，以及他在 Fuchs 內皮細胞失養症基因治療的研究成果，希望在未來幾年，有機會多邀請我在霍普金斯認識的前輩與同事們訪台，與臺大同門交流，建立更密切長久的臨床與基礎研究合作。

四、 全球新冠疫情下如何調適進修心情

留學的這一年裡，在美國經歷了 2020 年二月的新冠疫情海嘯，2020 年三月一個周末間全校實驗室宣布關閉，緊接著防疫物資缺乏與各州政治口水戰，我只帶了一個行李箱一個背包就匆忙中斷進修回到臺大復職。2020 年七月重返美國後每天戴著口罩上班，見不到太多同事，跨洲旅行都要 PCR 篩檢，餐廳處處倒閉或只開放外帶用餐；直到 2020 年底選舉過後，全美靠超高效率施打疫苗，2021 年夏天生活才逐漸回歸正常，而我就在此時返國結束進修。

躬逢百年一疫下的美國，進修過程難免有些跌宕起伏，我告訴自己平常心以對，保持健康平安回臺灣最重要。不方便跨洲移動的好幾個月，無法參加實體會議，我反而多了些假日到實驗室加班，在實驗物資經常運送不及、實驗室黴菌感染的波折下，也終究還是將實驗完成大部分。很開心，一年的異地訓練讓我變得有點巴爾地摩人的樣子，不恐慌。因為巴爾地摩的生活中總是會遇到一些偷偷搶搶、天外飛來一顆子彈射破研究室窗戶的怪事，新冠肺炎導致實驗進度緩慢，比起當時全球各地的災情，實在不值得大驚小怪。

同時，我藉機觀察了許多社會現象，對於進修學者來說，過去巴爾地摩總是名聲不佳，街頭犯罪率高與無家可歸者多，但也因此早已建置了許多福利團體或食物銀行，在這次疫情衝擊下生活秩序並不如其他州混亂，我反而覺得工作生活相當專心安全。而霍普金斯實驗室超級混亂了一陣子，始終還是把標準作業流程訂出來，然後全體員工都非常配合人流管控、篩檢、疫苗注射，並有效運用 app 等科技協助，讓醫療與研究作業進行的很順暢，社交距離維持很完美。美國或許一開始被疫情打個措手不及有些反應遲滯，但覺醒過來後各大醫療機構的彈性應變方式，值得我們學習，也讓我思考，或許最壞的年代最能強迫制度改變以及群體共同成長。

肆、 建議事項

進修期間，我常想著要做些紀錄留給日後出國進修的同事參考，以免時間久了，異地生活的一些瑣事怎麼處理的終究還是會忘記。我個人習慣在社群軟體如臉書，放些異鄉生活照片加上註解，累積下來就是很好的生活經驗圖文分享，這個簡單的方式大家可以參考。而本次出國報告將上網公告，因此簡單總結幾點給出國交換學者的重要建議：

- (一) 有大概的研究方向就可以早點計畫出國進修，邊做邊修正。年資越長，臺灣的臨床、研究、行政工作越重也越難擺脫，出國學習時還要兼顧臺灣工作並不輕鬆。
- (二) 提前兩年以上規劃出國時段，考量家人就業就學。
- (三) 國外研修機構書信往返慢，決定好預計出發時間後，提早半年至九個月以上接洽，才來得及取得接受函並辦理簽證。新冠疫情期間簽證辦理更緩慢，應提早準備。
- (四) 所有申請文件與來往信函要妥善保存掃描歸檔並雲端化，因為中途要折返或是延長進修都有繁瑣的行政流程，最好在臺灣安排助理或秘書協辦。
- (五) 出國進修前或有延長進修打算前，請了解是否有研修醫師最低薪資門檻要求。以霍普金斯大學為例，要求研修醫師的贊助金額要符合國衛院博士後研究員最低薪資要求（2021 年是每月 4400 美金），且不可自費研修。若進修人員取得的補助證明金額過少，可能無法順利申請或延長進修時間。
- (六) 我的進修地美國生活很方便，疫情影響下網路購物反而更為發達簡便，物資也充裕，生活不需要擔心。
- (七) 出外靠朋友，每位交換學者想必都跟我一樣受到海外臺灣人或同門的大力照顧。回臺灣以後，也多樂於分享心得。建議各機構可建置出國進修聯絡網或社群平台，讓後期要出國進修的醫師可以諮詢前輩生活資訊。

伍、 結語

在這進修來來回回美國臺灣一年半裡，感謝臺大眼科部同事們與院方對進修醫師的高度支持；謝謝 Albert Jun 教授與 James Foster 博士與霍普金斯實驗室同事

們的熱情照顧；更感謝當地好朋友們的陪伴，疫情之下，大家有限度的聚餐閒聊，盡可能安排戶外活動，讓我走遍了巴爾地摩的大小社區，也體驗到傳統英式的耶誕節火雞大餐、中秋月餅製作、還有美式的感恩節聚餐，以及道地的巴爾地摩螃蟹。疫情稍歇的空檔，我也拜訪了幾位移居美國多年的昔日同窗，並造訪了秋葉繽紛的新英格蘭和盛夏的美國大西部。霍普金斯威爾姆眼科中心進修一年，除了學習紮實的細胞生物學研究方法，能好好體會巴爾地摩的四季與美國的多元文化，結交一些知心好友，是我非常重要的另類收穫（圖 15-18）。



圖 15: 我的畢業慶祝—螃蟹大餐。右排最遠的女士是很照顧我的角膜科秘書 Amy Turowski，右排第二位則是非常會開刀和教學的 Albert Jun 教授，實驗室同事一起聚餐送我回臺灣。



圖 16: James 幫我辦的疫情下實驗室 farewell part，謝謝親切友善的實驗室夥伴們還有最棒的技术員。



圖 17: 謝謝最照顧我的臺灣朋友們，遇見好笑又博學多聞的你們，使我的巴爾地摩生活溫暖有趣、多采多姿。



圖 18: 謝謝巴爾地摩臺灣人的大家長熙媛姊，對我無微不至的照顧。

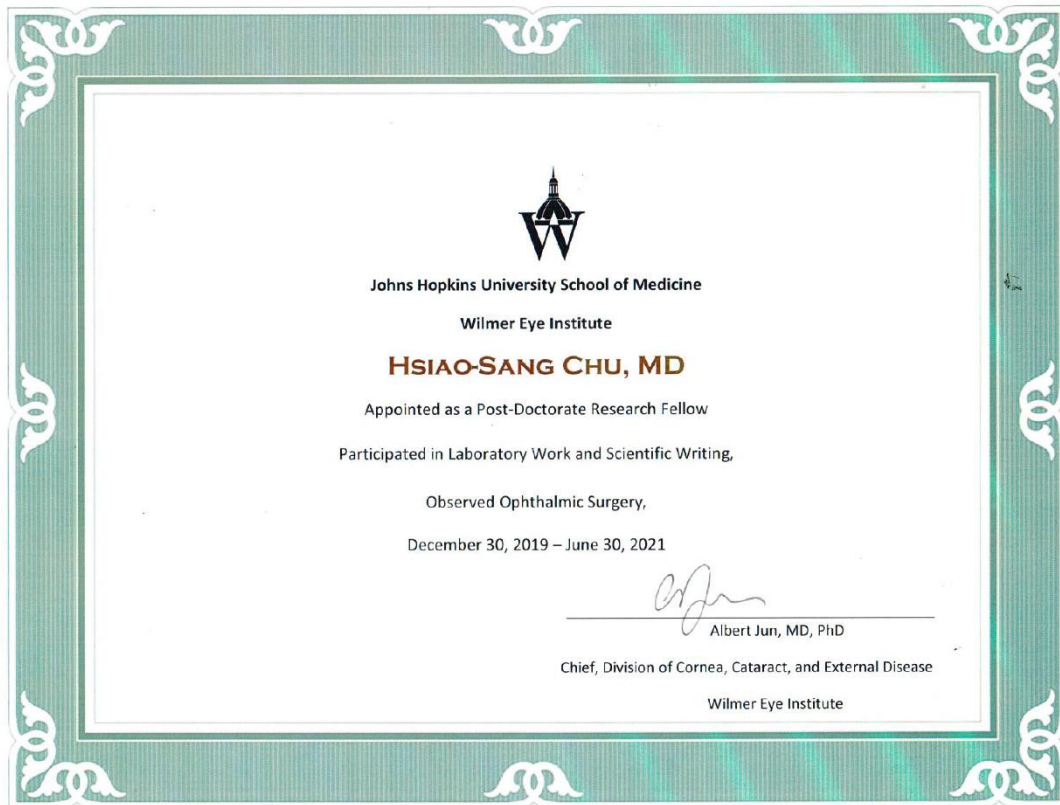


圖 19: 我的研修醫師結業證明。

陸、參考資料

1. Soiberman US, Shehata AEM, Lu MX, et al. Small Molecule Modulation of the Integrated Stress Response Governs the Keratoconic Phenotype In Vitro. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2019;60(10):3422-3431.
2. Foster JW, Shinde V, Soiberman US, et al. Integrated Stress Response and Decreased ECM in Cultured Stromal Cells From Keratoconus Corneas. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(7):2977-2986.
3. Engler C, Kelliher C, Spitze AR, Speck CL, Eberhart CG, Jun AS. Unfolded protein response in fuchs endothelial corneal dystrophy: a unifying pathogenic pathway? *American Journal of Ophthalmol*. 2010;149(2):194-202.e192.
4. Chu HS, Peterson C, Jun A, Foster J. Targeting the integrated stress response in ophthalmology. *Current Eye Research*. 2021;46(8):1075-1088.

5. Sikder S, Ward D, Jun AS. A surgical technique for donor tissue harvesting for descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(1):91-94.
6. Kim EC, Bonfadini G, Todd L, Zhu A, Jun AS. Simple, inexpensive, and effective injector for descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2014;33(6):649-652.
7. Jabbour S, Jun AS, Shekhawat NS, Woreta FA, Krick TW, Srikumaran D. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Using a Pull-Through Technique With Novel Infusion Forceps. *Cornea*. 2021;40(3):387-392.