

出國報告（出國類別：進修）

美國明尼蘇達州梅約診所醫學中心
肌腱及軟組織實驗室進修

服務機關：國立成功大學醫學院附設醫院

姓名職稱：許凱嵐醫師

派赴國家：美國明尼蘇達州

出國期間：2022/08/15~2023/09/07

報告日期：2023/11/15

摘要

2022 年 8 月，藉由中研院的院士，安介南教授(Porf. Kai-Nan An)的媒合，我來到了美國首屈一指的醫院 Mayo clinic，以及其肌腱及軟組織生物學實驗室 (Tendon and soft tissue Biology，以下簡稱 TSTB)進行一年的進修。在 TSTB 實驗室的研究主題可以分為：火雞(turkey)膝關節之結構研究及關節鏡操作、純化外泌體用於犬類肩旋轉肌腱修補之動物實驗、火雞孟唇(labrum)之結構研究、以及統合分析寫作，而最後一周則是在臨床的肩肘關節部門見習。

一年的進修，讓我對動物實驗有更深一層的認識，也接觸到了如老鼠、兔子、犬類、豚類以及火雞的各種動物模型，同時也接觸相關的細胞培養、基礎生物力學等研究，獲益良多。在實驗室的閒暇時間，我也和國外的研究員一起合作系統性回顧與統合分析相關研究，是意料之外的收穫。

美國明尼蘇達州的環境優美生活單純，絕對是家庭出國進修的首選，希望藉由這一份報告，讓未來有意出國進修的醫師，能多一個不錯的選擇。

目次

壹、目的.....	1
貳、過程.....	2
參、心得.....	10
肆、建議事項.....	12

本文

壹、目的

隨著國內運動風氣的提升，越來越多民眾會在閒暇之餘從事各類活動，從一般的慢跑、健身，到更加激烈的球類競技運動等等，已經越益普遍，而在此同時，運動傷害的機會也隨之提升。各類運動傷害從輕微的扭傷、肌腱炎，到較為嚴重的肌腱斷裂、十字韌帶斷裂等等，已經是門診中常見的病症，而隨著醫療技術的發展與醫療知識的越益普及，越來越多的治療方式也針對這些運動傷害逐漸發展中。

我身為運動醫學科醫師，在治療患者的同時，也希望能對基礎的肌腱生理學以及組織工程有更深的認識，了解目前在治療這些肌腱及軟組織傷害上，有哪些新的進展，並希望能踏入實驗室，實地學習基礎實驗技能。何其有幸的，本校的客座教授，同時也是中研院的院士，安介南教授(Prof. Kai-Nan An)，曾經是美國明尼蘇達州梅約診所醫學中心(以下簡稱 Mayo clinic)生物力學實驗室的主持人，因此在安教授的牽線下，我得到的這個難得的經驗，能夠到這個美國首屈一指的醫院及實驗室，進行為期一年的研究與進修。

而我所進入的實驗室，全名為肌腱及軟組織生物學實驗室(Tendon and soft tissue Biology，以下簡稱 TSTB)，是從當時安教授的實驗室中分出來的，主要研究肌腱的生理學以及組織工程學，目前實驗室主持人是趙春風教授(Prof. Chunfeng Zhao)。在這一年的時間裡，我著重在新動物模型的尋找與探索，並與其他研究員一同進行動物實驗，獲益良多。



上圖、Rochester 的前輩們

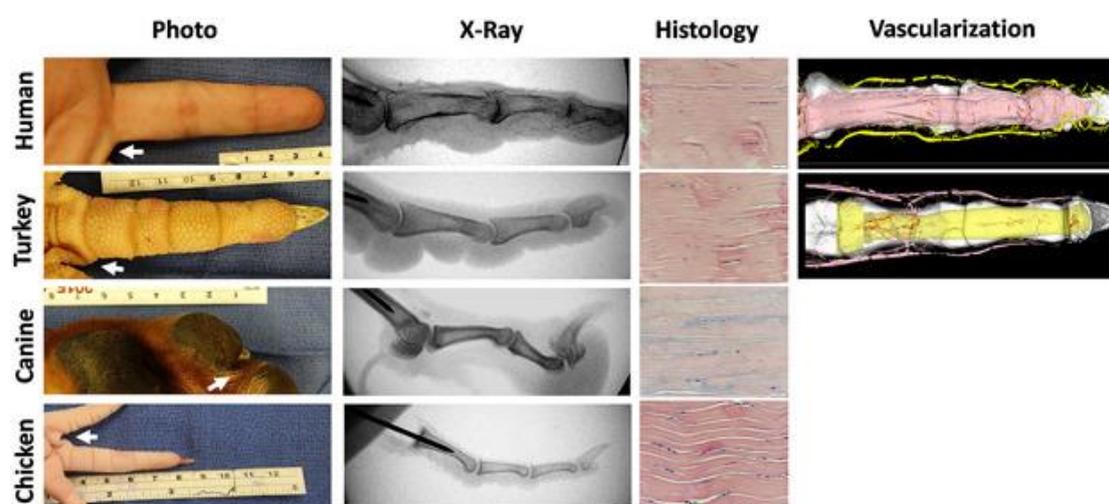
(由左至右：長庚大學鄭智修教授、我太太成大醫院吳珮瑩醫師、我、中研院安介南院士、Iowa 大學周立善教授賢伉儷、Mayo clinic 趙春風教授賢伉儷)

貳、過程

這次的出國進修，我於 2022 年 8 月 15 日離開台灣，在美國安排好住宿及生活之後，於 2022 年 9 月 12 日開始 TSTB 實驗室的進修與學習，於 2023 年 8 月 28 日結束實驗室部分的研究，並在 Mayo clinic 的骨科部門見習，於 2023 年 9 月 1 日結束見習，並於 2023 年 9 月 6 日離開美國。在 TSTB 實驗室的進修主要可以分為：火雞(turkey)膝關節之結構研究及關節鏡操作、純化外泌體用於犬類肩旋轉肌腱修補之動物實驗、火雞孟唇(labrum)之結構研究、以及統合分析寫作，而最後一周則是在臨床的肩肘關節部門見習。以下分別詳述：

之一、火雞(turkey)膝關節之結構研究及關節鏡操作

趙老師的 TSTB 實驗室和其他實驗室相比，有一個非常特別的地方，就是在研究火雞的動物實驗模型。其原由是一開始趙老師在研究人類手掌的伸指肌腱 (flexor tendon)時，苦無相對的動物模型，一般的哺乳動物如兔子、犬類以及豬，其前肢都是蹄狀或掌狀，和人類的手指頭截然不同，但是趙老師發現鳥類的腳趾跟人的手指頭外型上非常的相似，但是一般的鳥類太小了，趙老師便想到北美洲陸地上常見的大型鳥類：火雞。為了證明火雞的腳趾與人類的相似性，趙老師將火雞腳趾的結構與人類、犬類還有一般的雞作比較，發現不管在骨性結構、組織學、力學以及血液循環上，火雞的腳趾與人類手指都有高度相似性。有了這樣的前提，趙老師便開始進行相關研究，例如伸指肌腱的各種縫合方式、斷指與接指的模型，以及抗沾黏藥物等等的相關研究，成果豐碩。



上圖、火雞肌腱與人類、犬類與雞的比較

(圖片引用自 Establishment of an in vivo turkey model for the study of flexor tendon repair. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society 2018, 36(9):2497-2505)

在這些成果率續完成後，趙老師又想到，火雞難道只有伸指肌腱可以用來做動物實驗嗎?是不是還有其他的部位可以用的呢?於是開始在火雞的全身上下找尋可以實驗的部分。首先，火雞的雞腿肉雖然不太好吃，但是很紮實，趙老師將火雞的下肢進行解剖，發現他與人類的下肢一樣，都具有不同的腔室 (compartment)，既然有不同的腔室，當然就可以進行腔室症候群(compartment syndrome)的相關研究，因此團隊就在下肢的腔室內注射生理食鹽水，誘發腔室症候群的發生，進行了若干實驗；而這同時，趙老師又想到，我們平常都使用四足動物(quadrupedal)如老鼠來做步態分析，然而這和雙足動物(bipedal)如人類的步態大相逕庭，而火雞也是雙足動物，是否能用來模擬人類的步態呢?因此他也請實驗室裡的兩位來自日本的研究員墳本醫師(Dr. Tukamoto)及飯田先生(Mr. Iida)進行火雞的步態分析實驗，幫火雞做步態實驗並不容易，在驅趕火雞的時候，有時火雞一急就飛到架子電腦上，把實驗室弄得遍地羽毛、屎尿齊飛，每次做完實驗大家都是一臉狼狽，但是這樣特別的研究，往往發表時總是特別吸睛，也因此趙老師仍然一直不斷地尋找新的目標。

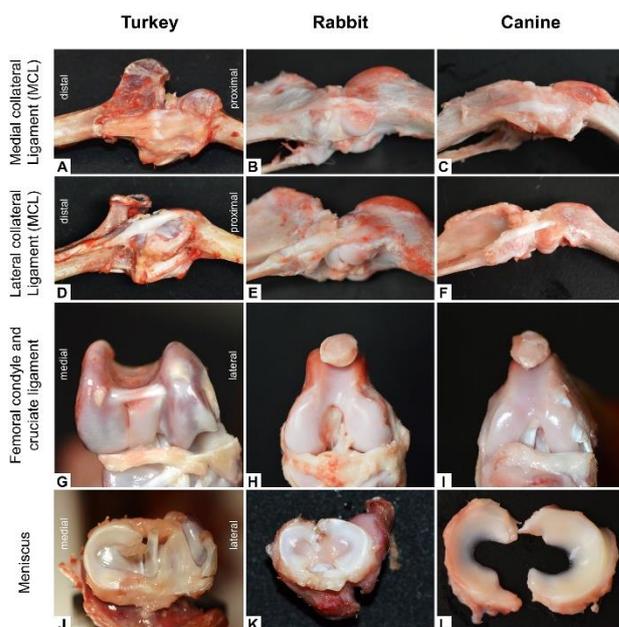


上圖、火雞的步態研究，是一個新奇有趣但不太舒服的實驗。

趙老師在了解我的手術及研究專長後，他就想了一個題目：火雞的膝關節。正如同前面所述，火雞是自然界中夠大的雙足動物，他們膝關節的結構想必和四足動物有所不同，因此他就希望我進行一個火雞膝蓋的研究。第一步，他希望能比較火雞和傳統的動物模型如犬類、兔子有甚麼異同，有甚麼部分適合做為模擬人類的動物模型；第二步，他希望能進行活體的火雞動物實驗，了解火雞膝關節退化的狀況，同時建立火雞膝關節退化的模型，若這一步能順利完成，就可以進行第三步：退化性關節炎介入性治療的火雞動物實驗。這樣一個流程，就和當初研究伸指肌腱的過程一樣，一步步把基礎研究，運用到動物，進一步運用到介入治療之上。

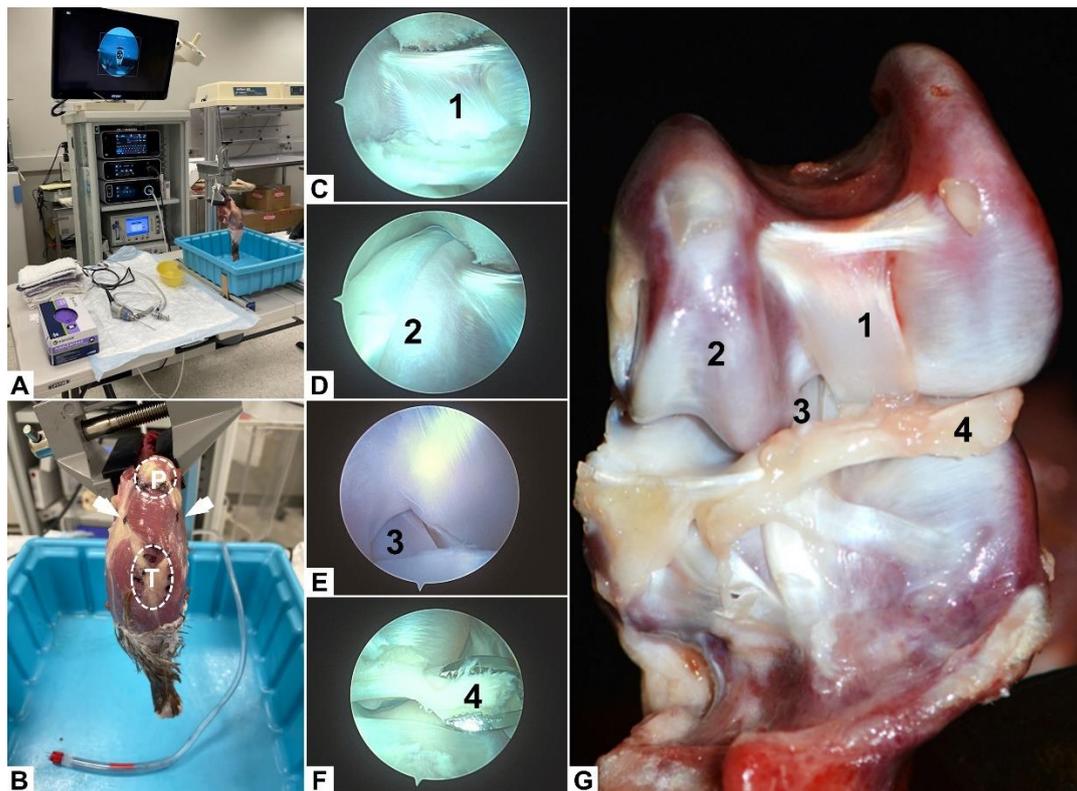
接到這個任務的我，就開始收集各種動物的膝蓋模型，第一步的實驗並不需要活體動物，所以我就是等待其他動物實驗的剩餘檢體，火雞的檢體相對簡單，因為趙老師本身就有在做火雞的動物實驗。還記得那是明尼蘇達深秋的一個早晨，我和伊朗的研究員 Dr. Omar，一起開著車到 Mayo clinic 附設的農場，這些火雞都是之前 Dr. Omar 進行伸指肌腱縫合研究的火雞，今天滿六周，預計要將這些火雞犧牲。只見獸醫熟練的抱起火雞，在他的背上就是一針，沒過多久火雞就沉沉睡去，緊接著在火雞靜脈裡加入藥物，讓他的心跳慢慢停止，我們於是迅速的把火雞的下肢卸下，在一片飛舞的羽毛中，帶回了 12 支的火雞膝蓋。

接下來的一兩周，我就與這些火雞膝關節奮戰著，觀察並測量前後十字韌帶、內外側副韌帶、半月軟骨和骨頭的結構。過程中我發現，火雞的膝關節和哺乳動物有些異同，在相同的部分，火雞的內側半月軟骨與人類半月軟骨的形狀和比例極為相似，令人振奮。但是其他的部分卻有很多的差異，第一、火雞的股骨(femur)同時和脛骨(tibia)及腓骨(fibula)形成關節面；第二、火雞的前後十字韌帶與人類的韌帶排列剛好相反，前十字韌帶在後，而後十字韌帶在前；第三，火雞的髕骨(patella)非常的寬，而滑車(trochlea)則非常的深。這個第三點其實帶給我們一些困擾，因為這樣穩定的髕骨股骨關節(patella-femur joint)，讓我們傳統的髕骨旁入路(parapatellar approach)是沒辦法進入關節的，需要把髕骨韌帶切斷，才有可能將整個關節暴露出來，但這樣對組織的破壞非常大，甚至可能影響到實驗結果。因此，我和趙老師報告了這一個難處，在思索解決方發時，我便和趙老師說，這樣可能要用關節鏡才能進入關節了，沒想到趙老師不假思索的回答：「關節鏡，沒問題啊，我們實驗室就有!」



左圖、火雞膝關節與兔子及犬類關節的大體結構比較。

當時我真的驚呆了，沒想到在遙遠的明尼蘇達州還可以重操舊業，繼續做關節鏡。趙老師實驗室的關節鏡一點也不輸我們開刀房的，也有各種大小不同的鏡頭，第一次幫火雞做關節鏡，真是既緊張又興奮，看著火雞的十字韌帶和軟骨逐漸地出現在鏡頭裡，那種成就感真的是令人興奮!接著我又進一步完成了部分半月軟骨切除手術以及十字韌帶截斷手術，算是為未來的退化性關節炎實驗做準備。而這個同時，我也收齊了犬類、兔子的膝關節，並進行了力學、組織學等等的分析，這一個階段的研究算是告一段落，研究的成果目前也被美國骨科研究學會(Orthopedic Research Society)2024 年會所接受。



上圖、火雞膝關節之關節鏡術中發現

然而，下一步的火雞活體實驗就沒這麼順利了，我在 2022 年的 11 月左右就完成了研究計畫，但是機構動物照顧與使用小組(Institutional Animal Care and Use Committee, 簡稱 IACUC)的審核卻曠日廢時，從火雞的使用數量、侵入性治療到術後照顧，都有各種不同的意見與討論，甚至還開了幾次的視訊會議，最終到 2023 年 7 月間才通過，再加上火雞的購買飼養...等等，於是在我離開實驗室時都還沒開始施行。還好本院的柯伯彥醫師也接著要到 TSTB 實驗室進修，這個實驗後續才得以進行。

之二、純化外泌體用於犬類肩旋轉肌腱修補之動物實驗

純化外泌體(purified exosome product,簡稱 PEP)也是趙老師實驗室的一大研究主題，PEP 是由人類血液細胞所分泌的蛋白質純化而來，而且已經製成商品化，可以直接拿來做使用，非常方便。趙老師已經將 PEP 運用於肌腱癒合、軟骨修復等等的研究，並且都有不錯的成果與發表。而在這次的研究裡，我們希望將 PEP 用於肌腱與骨頭的癒合，因此我們使用犬類的肩胛下肌(infraspinatus)作為研究主題。我們的研究分成三組，第一組 control 組，是將犬類的肩胛下肌切斷之後直接縫合；第二組則是在肌腱與骨頭交界處加上 Tisseel，Tisseel 是一種纖維蛋白密封劑，在臨床上常用在手術的止血與傷口修復，而在我們實驗裡，則主要是作為一個載體；第三組就是講 PEP 加在 Tisseel 裡面，並放在肌腱與骨頭的接合處，以達到緩釋的作用。

這個實驗主要由日本的研究員墳本醫師(Dr. Tsukamoto)帶領，但因為墳本醫師在日本主要是做關節置換手術，對旋轉肌腱比較不熟悉，因此找我一起進行手術。Mayo clinic 的動物實驗室位在 medical education 大樓，裡面的設備就和一般開刀房相似，所有麻醉與消毒的流程都跟一般手術相同。我們切開犬類的三角肌，暴露出肩胛下肌，再將肩胛下肌切斷，加入相關物質之後，做一個 suture bridge 的縫合，術前術後我們也都會進行超音波追蹤。

手術後六周就是比較難過的部分，我們要將這些狗犧牲，取下他的肩關節和下肢，之後再去測量各個肌肉的體積、力學以及組織學研究。初步的結果我們發現使用 PEP 加上 Tisseel 的這一組，其肩胛下肌的體積與力學強度，都比其他兩組來的好，這也是一個振奮人心的結果。而目前墳本醫師還是持續在進行這個研究，本院的柯伯彥醫師也在協助中。



上圖、犬類的肩旋轉肌腱實驗

之三、火雞盂唇(labrum)之結構研究

在火雞膝關節活體實驗卡關時，我也一直在想，火雞還有哪些部分可以用來做實驗。趙老師曾經研究過火雞的肩關節與旋轉肌腱，但是與人類的解剖構造差太多，幾乎無法模擬，而且火雞的肩關節活動幾乎是以外展(abduction)為主，因此旋轉肌腱手術後的效果並不好。這時我剛好找到了一篇 2022 年所發表的文獻，發現大部分的四足哺乳動物並沒有明顯的盂唇，畢竟盂唇主要是在增強肩關節的穩定度，然而對四足動物而言，肩關節主要是負責前舉與後舉，同時也有部分負重的功能，相對的就比較沒有外展和內收的功能，因此比較不需要盂唇來增加他的穩定性。那麼，火雞有沒有可能有盂唇呢？

和趙老師討論之後，我也取了一些火雞的關節來做解剖，火雞的肩盂是由鎖骨和肩胛骨共同組成，而且是一個馬鞍狀的關節，就如同我們的第一掌指關節一樣，和人類的肩關節大相逕庭，但是，在火雞肩關節的後緣，可以看到明顯的盂唇，而且厚度和寬度都不小。我進一步進行了組織學的分析，確實可以發現在軟骨的邊緣有一圈的凸起，就如同特化的纖維軟骨，與人類的關節唇極為相似。

在這樣的發現之下，我們後續還有許多可以做的，例如也可以幫火雞進行關節鏡手術，將肩盂切除，看是否會引起關節脫臼；或是將肩盂細胞培養，並加入相關物質如 PEP 等，看其對癒合的助益。然而因為這個點子是 2023 年初才逐漸發想的，目前還沒有深入的研究，也期待後進的研究員逐步去完成這個夢想了。



上圖、火雞盂唇研究之初步結果

之四、統合分析寫作

在九月上工之後，我明顯感覺到實驗室的氛圍與台灣緊湊的生活步調相差許多，而且許多的研究是需要等待的，例如動物的檢體、以及動物實驗的審查...等等，並不像臨床研究一樣可以從過去的個案撈資料出來研究，也因此上班時間也較為空閒，正好這時有一位來自智利的研究員 **Dr. Ausberto**，想找幾位研究員一起寫統合分析的相關研究，我就一起加入他們的團隊，每個星期五的中午，我們就買了些簡餐，一起在討論室裡研究相關的主題和做法。

我們這個團隊總共四個人，**Dr. Ausberto** 是來自智利的骨科醫師、**Dr. Kuroiwa** 是來自日本的手外科醫師、**Dr. Iida** 則是來自日本的物理治療師。我們分別從資料收集、文獻評讀、結果報告...進行討論，雖然大家經驗都不多，但是互相討論也慢慢有了一些雛型，經過三個月的努力，每個人都有了一些研究的成果，目前我的統合分析還在審核中，希望能順利發表。

之五、Mayo clinic 肩肘關節部門見習

在還沒出國前，我就希望能夠到這個全美國排名第一的醫院參觀，無奈當時適逢疫情，申請流程困難重重，幸運的是在趙老師實驗室進修的過程裡，透過趙老師的牽線，申請到在最後一周到了 **Mayo clinic** 肩肘關節部門見習，了解美國醫療院所、門診和開刀房的運作流程，這一個星期裡，我跟了三位專精於肩肘關節的醫師，分別是 **Dr. Camp**, **Dr. Barlow** 以及 **Dr. Sanchez**.

第一天我去見習 **Dr. Camp** 的手術，**Dr. Camp** 當天有使用患者的後脛肌肌腱的尺側韌帶重建手術、肩旋轉肌肌腱修補手術、肘關節鏡手術以及尺骨鷹嘴突未癒合使用復位固定手術。和我印象裡面悠閒開刀的狀況並不相通，**Dr. Camp** 在兩間開刀房來回奔波，而這些病人也一如計畫開完刀就出院，整個手術的流程一氣呵成，非常有效率。

第二、三天則跟著 **Dr. Barlow** 的門診和手術，這裡的門診和國內有很大的差異，一個醫生有兩、三個診間，病人現在診間裡面等候，而醫師再看過患者的簡單病例和 X 光後，再進去看病人。當天門診的患者大多都是術後的追蹤，因此我也可以一窺 **Dr. Barlow** 手術的細節，**Dr. Barlow** 主要專長是肩關節手術，尤其是反置型全人工肩關節，對於比較複雜的骨折後置換以及鬆脫後再置換，他都非常有經驗，另外也有部分是骨折不癒合之後的重建。我印象最深的是有一位索馬利亞來的患者，當時在索馬利亞因為槍傷造成肱骨骨折癒合不良，上臂變得比較短且活動受限，但是神經功能是好的，這樣的患者我們通常不願意再手術，因為稍有不慎可能就會造成神經的損傷與永久的功能障礙，但是 **Dr.**

Barlow 還是很勇敢的接下來了，他說患者會來到 Mayo clinic，通常都已經是最後的希望了，如果我們還是讓他失望，就失去了留在這間醫院的意義了。我想，能夠激勵出這樣的使命感，難怪 Mayo clinic 能成為全美國第一名的醫院。

最後兩天我跟的是 Dr. Sanchez，Dr. Sanchez 是西班牙裔，我感覺他很像個老頑童，在看診之外，他也從事很多的研究和發明，例如有一台反置型全人工肩關節再置換手術，他就用上他自己發明的 AR 眼鏡，在手術中即時定位，也難怪 Mayo clinic 在肩肘領域的期刊裡，一直是全球的領先者。



左圖、我與 Dr. Camp



左圖、我與 Dr. Barlow



左圖、我與 Dr. Sanchez

參、心得

之一、重新認識的美國

在我們的認知裡，美國是一個很矛盾的國家，有著領先全球的各種技術，也有一群連算數都不太會的一般民眾。確實美國是存在著很多的矛盾，左右派之間為著許多我們覺得毫無意義的議題在討論，但我覺得他們有兩個不變的思維，第一個就是個人的自由與自主性，第二就是美國的國家利益。這看似自私的想法，卻也是成就他們成為世界第一強國的基石。

美國人很重視自由與自主性，即使是在醫院體系裡，工作結束下了班就可以關掉手機，沒有人打擾的了你，他們願意溝通、但是不願意屈服；他們很願意幫助別人，但是在不影響他自由與自主的前提下。常常有人說，美國人就是「1%的菁英和 99%的白癡」，這句話看似嘲諷，但我覺得這句話的另一層意思是在美國社會裡，大家願意為自己而活，而不是盲目的朝那 1%裡面去擠，相較之下，亞洲人的社會，每個人都想要出頭，過密化(involution)太過嚴重，反而虛耗了很多社會資源在無意義事物上。

而在美國的國家利益部分，更可以從許多美國政府的發言可以知道，他們不見得挺正義與真理，而是國家利益為優先；而在國內，大家最尊敬的，也是讓他們成為世界霸權的軍人們，每個城市小鎮裡，都會有這些退伍軍人的紀念碑、職業球賽裡，幾乎都會請到這些英雄們出席。每次看到他們唱起國歌來，那種發自內心的尊敬，都讓我不禁感嘆，我也相信這樣一個民族性，即使是遇到各種挑戰，都還是能夠迎刃而解。



上圖、實驗室裡來自世界各國的研究員

之二、全國第一的醫院如何形成

Mayo clinic 的成功，也是令大家佩服的一件事，這樣一家小鎮裡面的醫院，不僅可以達到全美第一的排名，更在許多議題上和州政府相對抗，讓州政府不得不讓步。究竟是甚麼原因讓這家醫院能有這樣的成就？其實真的很難有一個答案，這裡一些台灣醫師認為是他們的大外宣和病人關懷做的很成功，有些認為是國際醫療做的很好，但我認為一個背後潛在的原因是：錢。

Mayo clinic 的薪水，在美國醫院是屬於前段班的，但另一個特色又是科內是齊頭平等的。過去我們常認為這樣的類共產體制會減低生產力，但在 Mayo clinic 裡面卻是創造了醫師與病人皆大歡喜的雙贏局面，可能還是源自於薪水夠高的根本原因。同時在 Mayo clinic，做研究也不是醫生所必須具備的任務之一，我們的實驗室其實就是幫臨床醫師完成許多想法的地方，他們可以專心在臨床領域發展，而研究部分就交給實驗室。當然，要支持這樣的一個環境，還是需要大量的錢，這些錢從哪裡來？這就不是我能了解的了。

之三、一場奇幻的旅程

出國一年，曾是我這輩子所沒有想過的事情，除了經濟上的支援、時間上的配合，最重要的還是那個想要出國的決心。出國之前我也曾想過，我能得到些甚麼？我能完成些甚麼？我能帶回來些甚麼？這樣的一年究竟值不值得。

而回來之後，我會感覺到後悔，除了後悔沒有太早出去，也後悔太早回來。這一年沒有完成甚麼驚人的研究，但開拓了視野，看到了真正頂尖的研究團隊；這一年英文沒有進步到口若懸河的程度，但可以用破破的台式英文和來自世界的研究員聊天；這一年雖然不敢說和世界接軌，但拓展了許多世界觀、了解大家所謂的美國夢。持此之外，最重要的是看到全家人一起踏入陌生的環境、一起學習，最後一起享受這個美好的環境。這一年在美國的奇幻旅程，一定是家裡每個成員一生中難忘的回憶。



左圖、同在 Mayo clinic 的同伴們
(由左至右：我、林口長庚骨科李勝助醫師、韓國腎臟科醫師、嘉義基督教醫院陳俊和醫師)

肆、建議事項

- 一、到國外進修最困難的是找到媒合的醫院與 PI，除了在醫學會直接接觸之外，一般寄 Email 給機構通常都是石沉大海。我們這次能夠到 Mayo clinic，是因為有前輩安介南教授的牽線，安教授現在是中研院院士、同時也是玉山學者，在我離開之後，他也介紹本院柯醫師、台北榮總殷醫師與台中榮總許醫師來進修。期待這樣的友好關係能長期持續下去，讓未來有志者都能順利來到這裡學習。
- 二、國外的生活一開始是有些辛苦的，還好有一群來自台灣的好夥伴給我們建議和實質的幫忙協助。「在家靠父母，出外靠朋友」，建議院方在協助申請出國補助的同時，也可以介紹一些曾經去過相同地區的前輩，大家一同分享經驗。
- 三、在國外研究的時間，雖然看似有一整年，但實則非常的短暫，光是熟悉環境就可能要三個月，而後續的計畫寫作審查，可能需要更久的時間。建議往後有出國計畫的醫師，可以先和 IP 討論好適合做的題目與方向，如果能接續之前研究員的題目，也是不錯的選擇。
- 四、最後，還是想跟後續有想出國進修的醫師說，Rochester 雖然冬天冷了一點，但是治安好、物價低、生活單純，絕對是家庭第一次出國進修的首選!