

出國報告（出國類別：進修）

2021 美國加州大學舊金山分校泌尿科基礎 研究進修

服務機關：高雄榮民總醫院/外科部(泌尿科)

姓名職稱：郭威廷/主治醫師

派赴國家：美國舊金山

出國期間：2021/12/01-2022/11/30

報告日期：2023/5/5

摘要

再生醫學(Regeneration medicine)是未來的顯學，而幹細胞治療(stem cell therapy)又是其中的重點。低能量震波用於治療男性勃起功能障礙已有科學文獻證實。目前低能量震波在各領域應用如雨後春筍般的發展，這次前往 UCSF 泌尿科呂福泰教授實驗室，跟著低能量震波治療的先驅者學習。在糖尿病腎病變的大鼠身上，我們發現在接受低能量震波治療的實驗組大鼠身上有腎功能(CCR, proteinuria)和組織學上的改善，同時也有 stem cell marker(H3P, CD133, CD90)的增加，藉由這個發現(幹細胞的增生)，可以更完整的解釋說明低能量震波治療改善慢性腎衰竭的機制和路徑。最終的目標，還是希望可以應用在治療慢性腎衰竭的病人身上，延緩甚至改善腎功能惡化，避免進展到末期腎衰竭只能依靠洗腎(透析治療)或腎臟移植來治療，影響甚著。

關鍵字

低能量震波(Low intensity extracorporeal shock wave / Li-ESW)、Micro-energy Acoustic Pulse (MAP)、組織幹細胞(Tissue Resident Stem/progenitor Cells)、幹細胞活化(Stem cell activation)、Stem cell recruitments

目次

一、目的.....	4
二、過程.....	4
三、心得及建議.....	8
附錄.....	10

一、目的

2021 美國加州大學舊金山分校泌尿科基礎研究進修

再生醫學(Regeneration medicine)是未來的顯學，而幹細胞治療(stem cell therapy)又是其中的重點。低能量震波用於治療男性勃起功能障礙已有科學文獻證實。目前低能量震波在各領域應用如雨後春筍般的發展。職為提升相關知識與研究方法，嘗試與國際接軌，這次前往 UCSF 泌尿科呂福泰教授實驗室，跟著低能量震波治療的先驅者學習。在糖尿病腎病變的大鼠身上，我們發現在接受低能量震波治療的實驗組大鼠身上有腎功能(CCR, proteinuria)和組織學上的改善，同時也有 stem cell marker(H3P, CD133, CD90)的增加，藉由這個發現(幹細胞的增生)，可以更完整的解釋說明低能量震波治療改善慢性腎衰竭的機制和路徑。

二、過程

(一)第一個月 (2021/12/1~2021/12/31)

睽違了兩年(原本預定 2020 年出國)，總算可以在 2021 年末，趕上出國進修的末班車。中間的酸甜苦辣與挫折，若非真實的經歷過，實在很難體會和想像。因為 COVID19 對全球的影響甚鉅，原本已經申請上的醫院因為疫情，暫不開放外國學者前往。後來趕緊詢問其他醫院，也是得到一樣的回覆。隨著時間的流逝，離出國截止日期越來越近，心情也越來越沉重，甚至已經不抱可以出國的希望了。好在老天還是幫我開了一扇窗，在一個契機下，我得到了去 UCSF 進修的機會。就在 2021/8 拿到 DS2019，2021/9 辦好簽證，趕緊找房子，買機票，打包行李，2021/11 一個人 兩個行李箱，就坐上了飛往舊金山的飛機，展開了為期一年的探險之旅。

剛到的第一個月，一切都很陌生和不確定，出發前匆忙找的 Air B&B 只能住一個月，所以要趕快另尋住處，開戶需要的 SSN，也因為疫情關係，一直無法辦好。獨在異鄉為異客，加上語言的隔閡，常常雞同鴨講，詞不達意，好幾個夜晚，都好想買張機票提早落跑回台灣。想歸想，咬緊牙根也要撐過去。好在我的指導教授 Dr. Tom, Lue & Dr. Gui-Ting, Lin 一開始沒有給我太大的壓力，讓我可以慢慢摸索習慣在舊金山的新生活。

(二)第二個月 (2022/1/1~2022/1/31)

我的指導教授 Dr. Tom, Lue 是低能量震波治療(micro-energy acoustic pulse therapy, 以下簡稱MAP)的先驅者 (附錄 8)，他在 UCSF 投入低能量震波治療的基礎研究數十載，他的理論是透過 MAP 激活組織原位的幹細胞，進而促進組織的修復再生能力。Dr. Lue 的研究已經在勃起功能、應力性尿失禁治療、睪丸分泌睪固酮功能的動物實驗看到分子生物層面的治療改變。我有幸可以跟著該領域的國際大師從事基礎研究，一窺 MAP 在動物實驗上的治療效果，實屬難得!!

美國對於實驗室操作人員的規定很嚴格，特別是動物實驗，之前有聽出國進修基礎醫學的學長們分享，平均要花半年以上的時間上課認證才有辦法開始動物實驗。我剛到 UCSF 也被要求要完成實驗室操作認證才能開始做一些簡單實驗，像是 PCR, western blot, ELISA...等。後續還需要完成動物實驗的相關認證，包含線上和實作課程，才能開始動物實驗。我也是花了快一個月才把必修課程認證完畢 (附錄 7)。

(三)第三個月 (2022/2/1~2022/2/28)

在 Dr. Lue 實驗室每週的重頭戲就是每週三的全英文 lab meeting presentation 了，每個人都要報告這週的工作進度，在我還沒開始自己的題目之前，就要負責 review 我題目的文獻參考，對我來說要用英文分析評論這些文獻是很有挑戰性的任務，是壓力的來源，都要很花心思準備。不過隨著不斷的反複練習，也逐漸適應上手。Dr. Lue 分配給我的題目是在糖尿病腎病變的大鼠身上，如果我們給予低能量震波治療這些實驗組大鼠的腎臟，能否觀察到有腎功能(CCR, proteinuria)和組織學上的改善，同時我們也會檢測 stem cell marker(H3P, CD133, CD90)有無增加，希望藉由這個實驗，可以更完整的解釋說明低能量震波治療改善慢性腎衰竭的機制和路徑。

(四)第四個月 (2022/3/1~2022/3/31)

在我的 project 開始之前，透過 UCSF 的腎臟科醫師牽線，參與了 UCSF 的腎臟移植手術團隊。UCSF 每年執行約 400 台腎臟移植手術，大約是台灣一整年腎臟移植的總量，能有這麼大的手術量跟美國的國情、捐贈的政策、器官捐贈中心的整合還有嚴重的藥物濫用問題息息相關。此外，在腎臟移植的照護團隊中包含了移植外科醫師(一般外科)、腎臟科醫師、臨床藥師、專科

護理師和住院醫師，每天的查房就是由這一群人一起看病人。在我參與的查房中，可以發現內外科醫師可以就手術過程的部分直接做溝通討論和改進，病人術前術後的狀況也可以在每日彙報中了解，臨床藥師可以做出用藥的調整和建議，專科護理師則是提供病人病況更深入的觀察，整個腎臟移植的照護團隊成員各司其職，彼此就專業領域互相溝通，高效率的照護品質可以讓 UCSF 每年完成如此多例的腎臟移植。

在這一年中，我參與多台活體及大愛捐贈的腎臟移植手術，印象深刻的是跟著移植團隊前往單程 2 小時車程的醫院取腎胰，第一次親眼目睹 simultaneous kidney-pancreas transplant (SKP)，腎胰移植是一種將腎臟和胰腺同時移植到患有第一型糖尿病相關的腎衰竭患者體內的手術，因第一型糖尿病而出現腎功能衰竭的成年人可能適合進行腎-胰移植。在第一型糖尿病中，胰腺不能產生足夠的胰島素，胰島素是一種控制體內血糖水平的激素。移植的胰腺可以製造胰島素並治療這種類型的糖尿病。

(五)第五個月 (2022/4/1~2022/4/30)

我這一年的研究題目是給予低能量震波治療在糖尿病腎病變的大鼠身上，能否看到治療效果。我們已經訂購懷孕母鼠，產下 50 隻幼鼠後飼養 3 個月至成鼠，接著在實驗組進行腹腔注射 Streptozotocin(STZ)破壞胰島細胞使之成為糖尿病鼠，觀察 3 個月讓它們進展到糖尿病腎病變，接著給予一週一次，總共 6 次的 MAP 治療，最後分析腎功能(CCR, proteinuria)和組織學，同時也會檢測 stem cell marker(H3P, CD133, CD90)，可以更完整的解釋說明低能量震波治療改善慢性腎衰竭的機制和路徑。

(六)第六個月 (2022/5/1~2022/5/31)

在動物實驗開始之前，我必須完成所有實驗室和動物實驗的操作認證，一方面在每週的 lab meeting 報告文獻整理和實驗流程設計，一方面也在練習操作一些基本的分子生物實驗，像是 PCR, western blot, ELISA...等，為之後的動物實驗做準備 (附錄 12)

(七)第七個月 (2022/6/1~2022/6/30)

這個月，我代表台灣泌尿科醫學會(TUA)前往荷蘭阿姆斯特丹參加歐洲泌尿科醫學會交換訪問

(EAU-TUA exchange program)並和日本、韓國代表醫師一同接受 EAU 秘書長的頒獎，讓台灣的醫學可以被世界看見 (附錄 15)

(八)第八個月 (2022/7/1~2022/7/31)

目前的動物實驗進行到開始低能量震波治療(micro-energy acoustic pulse therapy, 以下簡稱 MAP)，一週一次，總共 6 次的 MAP 治療。因為這是我的計劃，所以整個實驗全程都是由我包辦，為期 9 個月，大從吸入性麻醉、MAP 治療、腹膜注射藥物，小到每週量體重、測血糖、皮下注射胰島素，都是我親力親為。(附錄 13)

(九)第九個月 (2022/8/1~2022/8/31)

這個月我透過移植外科的牽線，來見習 UCSF 的特色醫療--胰島移植 (Islet Transplant for Type 1 Diabetes)，胰島移植的目標是在不注射胰島素的情況下注入足夠的胰島來控制血糖水平。其他好處可能包括改善血糖控制和預防低血糖的潛在危險事件。由於良好的血糖控制可以減緩或預防與糖尿病相關的並發症 (例如心髒病、腎臟疾病以及神經或眼睛損傷) 的進展，因此成功的移植可以降低這些並發症的風險。根據我跟 Dr. Andrew Posselt 面談的內容，UCSF 胰島移植可以讓 7 成的病人不用再接受胰島素注射治療。這是一個很了不起的發明。

(十)第十個月 (2022/9/1~2022/9/30)

動物實驗進入了尾聲，在完成最後一次 MAP 治療後，就要犧牲掉這些大鼠，取得實驗必須的尿液、血液、組織和器官，就要開始進行後續的分析和討論。在歷經為期 9 個月親力親為的動物實驗後，就要準備開箱兌獎了。

(十一)第十一個月 (2022/10/1~2022/10/31)

在完成大鼠的尿液血液生化分析檢查、組織切片特殊染色，也使用流式細胞儀(Flow cytometry)分析我們想要討論的細胞。很幸運的，在糖尿病腎病變的大鼠身上，我們發現在接受低能量震波治療的實驗組大鼠身上有腎功能(CCR, proteinuria)和組織學上的改善，同時也有 stem cell marker(H3P, CD133, CD90)的增加，藉由這個發現(幹細胞的增生)，可以更完整的解釋說明低能量震波治療改善慢性腎衰竭的機制和路徑。

三、心得及建議

(一)針對出國目標及學習提出對單位或院方品質提升之建議或改善作法:

1.心得:

(1)因為疫情，出國計劃延宕了兩年，總算趕在 2021 年末，搭上出國進修的末班車。也因為 COVID 19 對全球的影響甚鉅，原本已經申請上的醫院因為疫情，暫不開放外國學者前往。原先的規劃，完全不適用了。所謂計畫趕不上變化，莫過於事了。不過山不轉路轉，關關難過，日子還是要過啊。我改到 UCSF 進行基礎研究，雖然過程很痛苦(要養大白鼠，做老鼠實驗)，但是從中學到不少基礎研究的方法和邏輯，特別是跟著 UCSF 的大師學習，眼界也開廣不少。很幸運的，我的實驗結果是正向的，很有機會可以發表，目前在手稿編修中，期待會有好消息。在這邊也很謝謝教研部陳建良醫師和楊宜芳老師，在我出國前，幫我集訓基本的細胞分子實驗，讓我有個基礎去銜接之後的實驗。

(2)此外，我也代表台灣泌尿科醫學會(TUA)前往荷蘭阿姆斯特丹參加歐洲泌尿科醫學會交換訪問(EAU-TUA exchange program)並接受 EAU 秘書長的頒獎，讓台灣的醫學可以被世界看見。

2.建議:

(1)除了基礎研究，我也在 UCSF 收穫不少腎臟移植和胰島移植的新知和經驗，期待可以複製改良 UCSF 腎臟移植團隊高效能、高產量的運作模式，運用在高榮腎移植團隊，跟世界一流的腎移植醫院看齊。

(2)本次進修發現接受低能量震波治療的實驗組大鼠身上有腎功能(CCR, proteinuria)和組織學上的改善，同時也有 stem cell marker(H3P, CD133, CD90)的增加，藉由這個發現(幹細胞的增生)，可以更完整的解釋說明低能量震波治療改善慢性腎衰竭的機制和路徑。未來希望可以延續低能量震波治療(MAP)在慢性腎衰竭的動物實驗上，像是豬。期待有更多的證據可以支持 MAP 在慢性腎衰竭的治療角色，進而發展到臨床試驗，造福更多腎衰竭的病人，免於透析治療或是腎臟移植。

(二)總結:這一年是我生命中很特別的一年，以前沒有過，之後應該也不會再有。充滿了未知與挑戰，常常是汗水與淚水交雜度過。雖然過程不一定全都是舒服的，但現在回想起來，還是會嘴角上揚，慶幸自己當初排除萬難，也要出來走一遭。最後，萬分感謝院長及院部長官、科部長官的協助和督導，讓我這一年的 UCSF 學習之旅圓滿落幕，期待能將這一年所學回饋貢獻給高雄榮總和所需的病人。感恩!!

附錄



UCSF 附設醫院大門一景



整個城市就建造在上下起伏的丘陵，每天走 20 分鐘的路程去醫院，都是一種挑戰
校園跟社區、公園巧妙的融為一體，每天就像生活在畫中，是一種享受



校園跟社區、公園巧妙的融為一體，每天就像生活在畫中，是一種享受



校園跟社區、公園巧妙的融為一體



校園跟社區、公園巧妙的融為一體



UCSF 很認真的行銷自己的特色，校園內隨處可見行銷旗幟
Training the best cardiothoracic surgeons, we hope you'll never meet.



UCSF 很認真的行銷自己的特色，校園內隨處可見行銷旗幟
Face creams won't slow aging. Stem cells just might.



UCSF 很認真的行銷自己的特色，校園內隨處可見行銷旗幟
86 billion neurons. One top neurosurgery hospital.



實驗室和辦公室



實驗室和辦公室



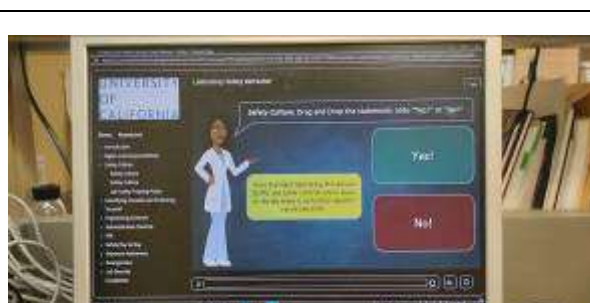
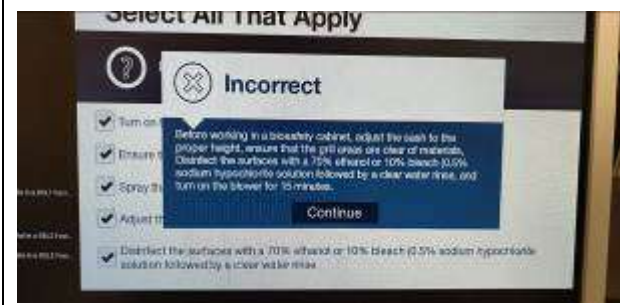
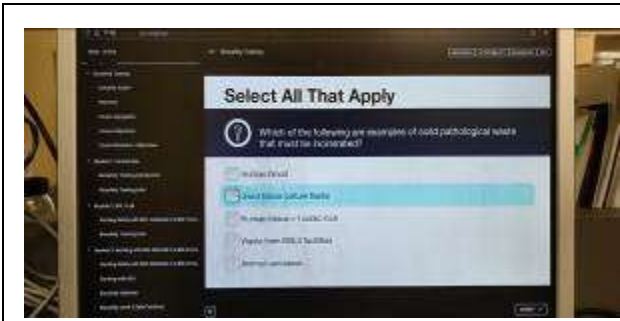
實驗室和辦公室



實驗室和辦公室



整個 Molecular Urology laboratory 的靈魂，從台灣空運來的喔—低能量震波機

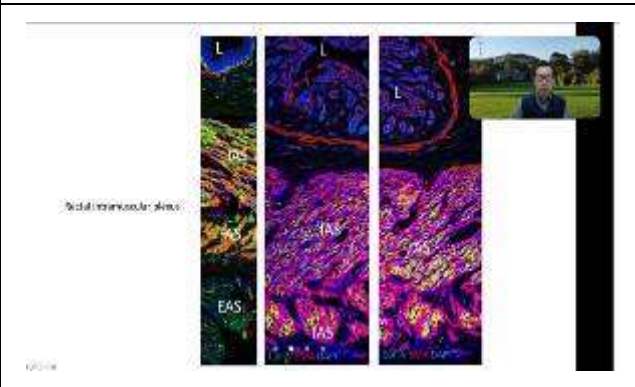
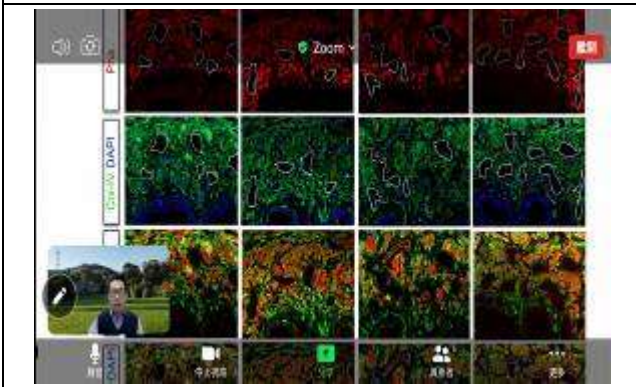
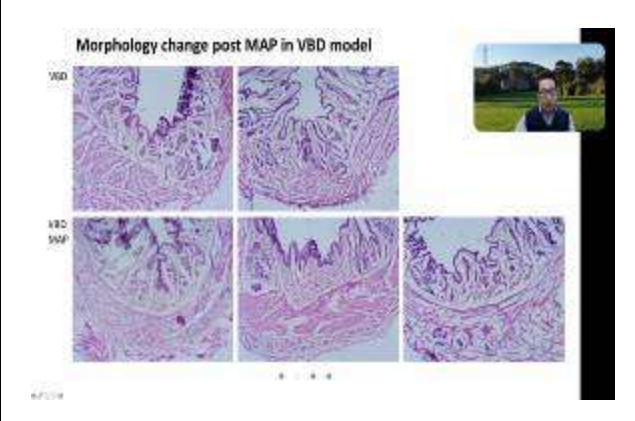
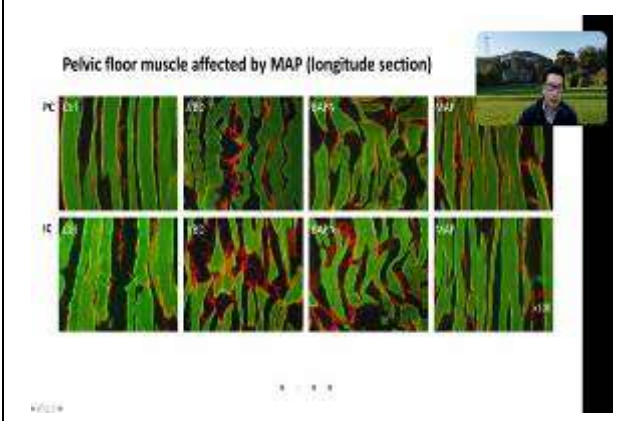


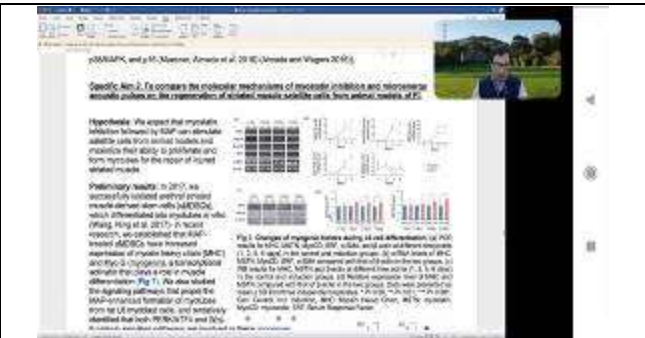
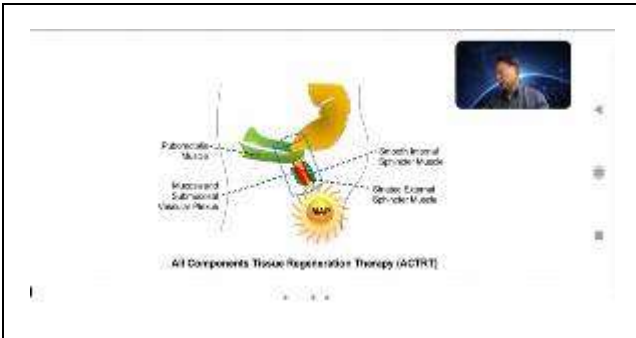
美國實驗室的操作規定真是一板一眼，特別是動物實驗，花了快一個月才把必修課程認證完畢



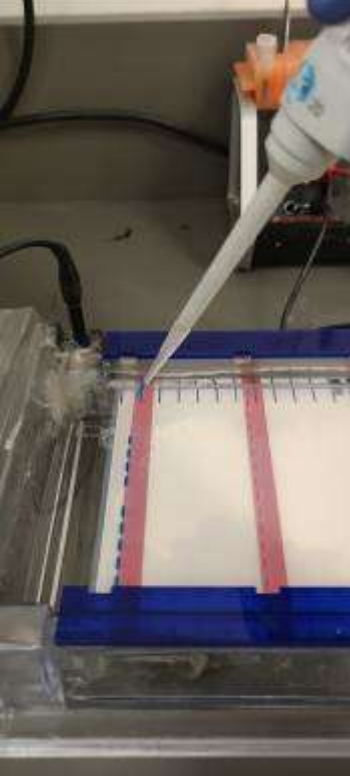
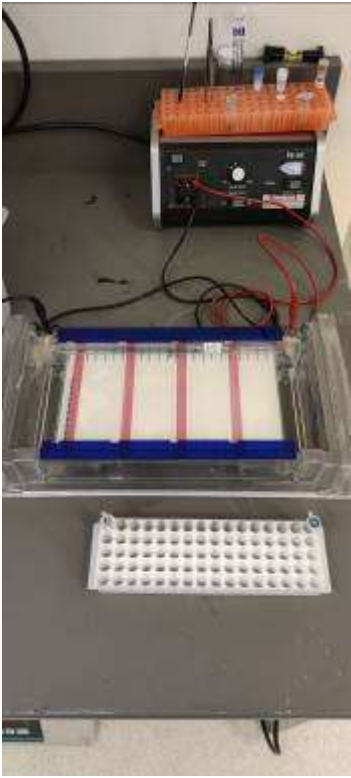


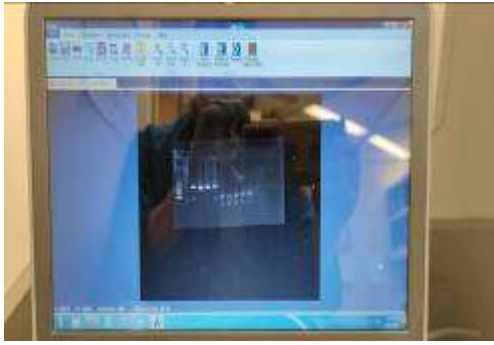
每週一次的全英文 lab meeting presentation，是壓力的來源，都要很花心思準備



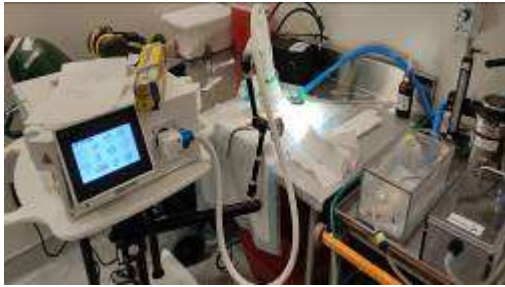


Dr. Lue 的研究主題都圍繞在 MAP(低能量震波治療)應用在再生醫學(stem cell)方面，包括勃起功能、應力性尿失禁治療、睪丸分泌睪固酮功能、糖尿病腎損傷治療... 等



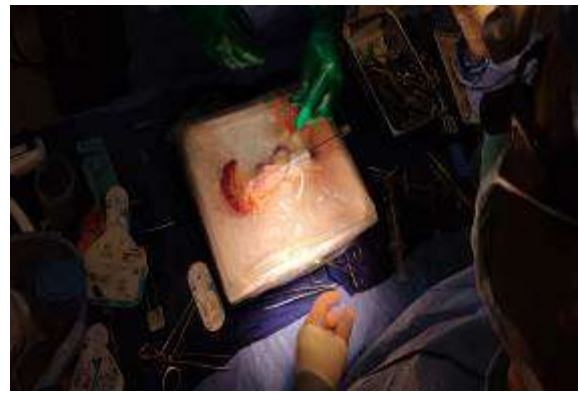
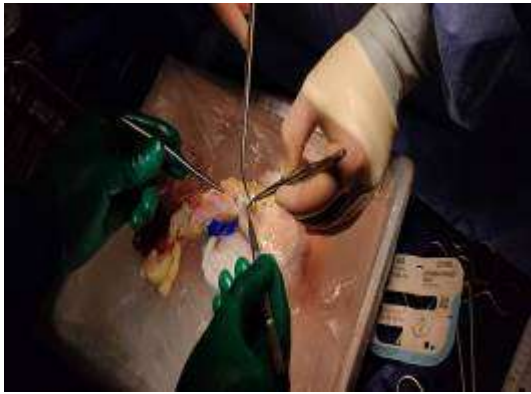


我必須自己完成我的實驗，重新摸索分子生物的奧妙 pipetting



學會基本功後，就要開始動物實驗了





基礎研究之餘，也抽空去醫院觀摩見習腎臟移植:前往單程 2 小時車程的醫院取腎胰，第一次親眼目睹 simultaneous kidney-pancreas transplant (SKP)



基礎研究之餘，也抽空去醫院觀摩見習腎臟移植:
前往單程 2 小時車程的醫院取腎胰，第一次親眼目睹 simultaneous kidney-pancreas
transplant (SKP)





a. 腹腔鏡活體捐贈腎摘除手術，UCSF 一年可以換 400 個腎臟，相當於台灣一整年的腎移植量，很可觀的數目



Axel S. Merseburger 已在一張相片中標記你

Axel S. Merseburger
@amerseburger

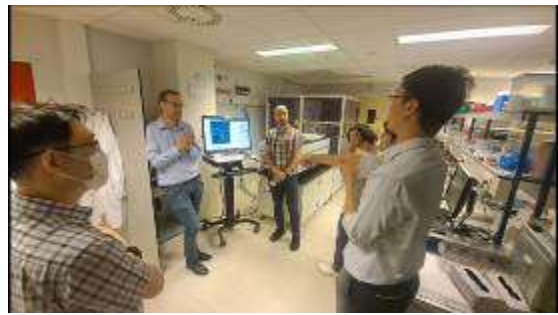
Smooth start of EAU / JUA (Japan) / KUA (South Korea) & TUA (Taiwan) International Academic Exchange Programme European Tour 2022

@Uroweb #EAU22 #Lübeck
@UKSH_KI_HL @UniLuebeck
@ProfCRChapple @ASTenzl
@NDowJames @MariaJRibal

翻譯原文

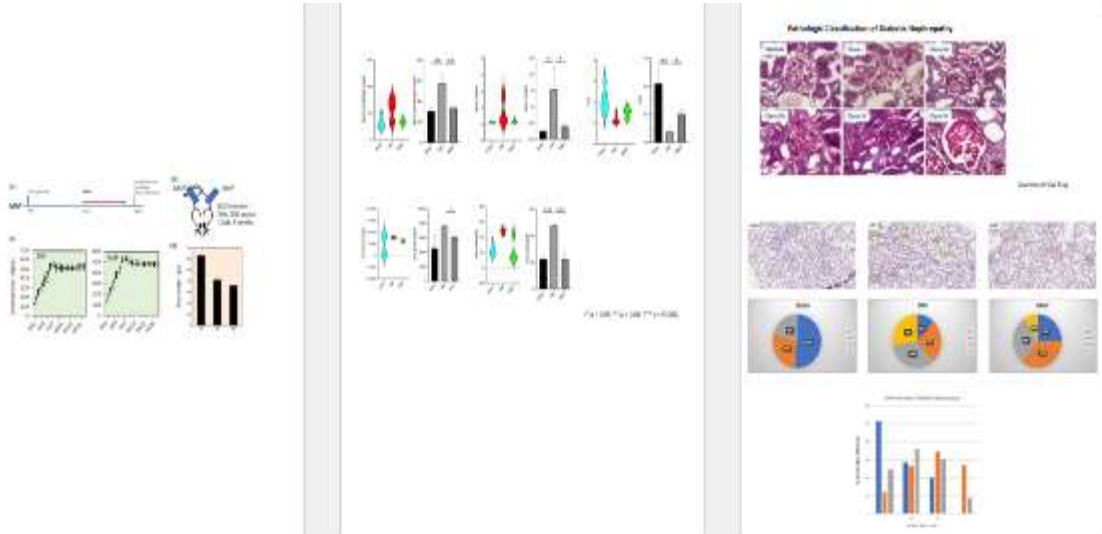
你和其他 4 人
22年6月27日 上午 7:21 來自 Lübeck, Germany ·
Twitter for iPhone

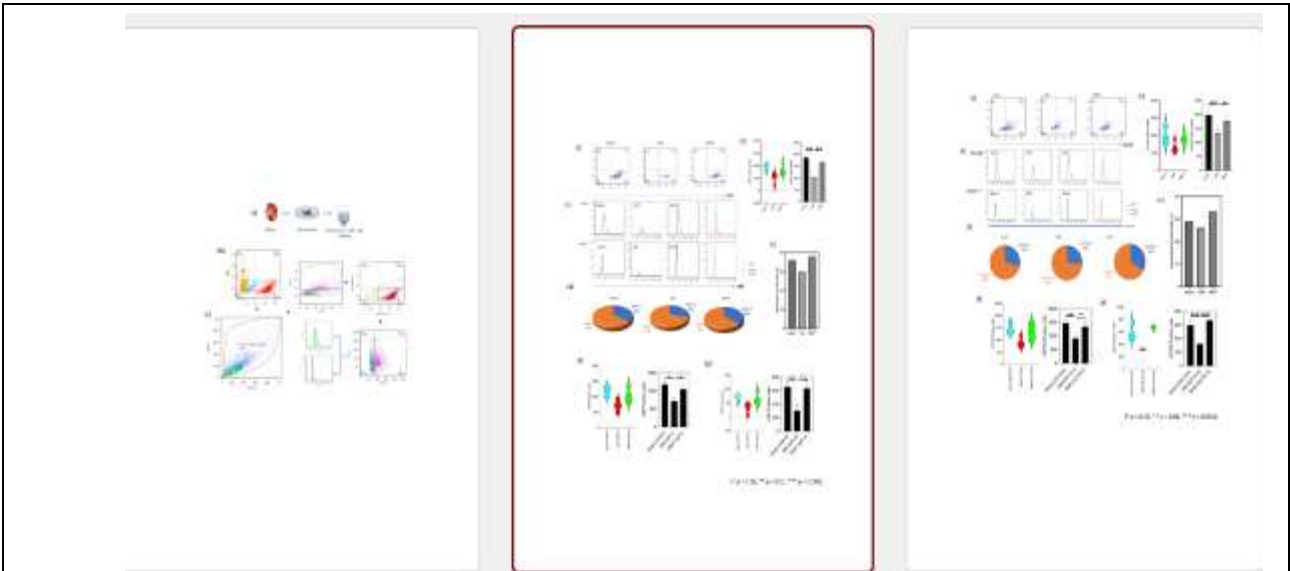






很難得也很榮幸，經過激烈的競爭後，可以代表台灣，和日韓優秀的泌尿科醫師一同前往因疫情延宕兩年的 EAU-TUA exchange program in Amsterdam(分別參觀德國和荷蘭的醫院)





My project:在糖尿病腎病變的大鼠身上，我們發現在接受低能量震波治療的實驗組大鼠身上有腎功能(CCR, proteinuria)和組織學上的改善，同時也有 stem cell marker(H3P, CD133, CD90)的增加。The effects of micro-energy acoustic pulse therapy on an animal model of Diabetic Nephropathy