

成功大學 典範傳承 ~ 講座教授的故事

那段閃亮的日子 --- 藥理 24 年

簡伯武

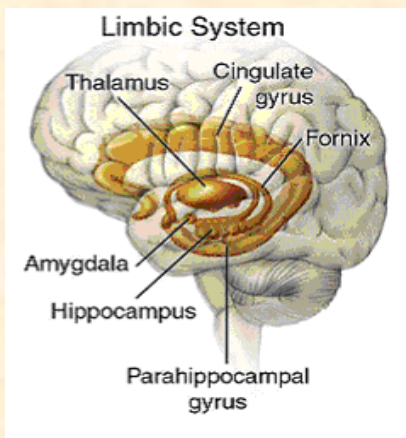


在美國就讀近五年取得博士學位後，又做了一年的博士後研究，逢成大醫學院創立不久，大學同學-黃金鼎教授，到成大藥理所任教，他捎來訊息，希望我也可以回國來共襄盛舉。當時美國薪資待遇各方面條件都比國內優渥，我之所以會想回國，一方面是父母年事已高，想要奉養雙親以盡孝道，另一方面也是希望能為台灣的學術發展盡一份心力。雖有家眷曾質疑為何要這麼早就回國，但也在溝通之後欣然同意。剛來到成大馬上得到一個副教授的職銜，感到非常光榮。能夠在南部最高學府，當一名副教授，又在為人處事十分和氣、以助人為樂的黃崑巖院長及張文昌主任的帶領提攜之下，當時心裡油然而生一段感觸：「我不是個出名的人，居然能獲得成大的肯定而在此生根，著實給我很大的鼓勵。今日我是成大的副教授，以成大為榮，往後我會加倍努力，希望將來成大能以我為榮。」。這張照片（圖一）是我到成大在醫學院門口照的第一張照片，我的大兒子當年進勝利國小一年級，時間過的真快，現已是我們成大醫院的住院醫師了。藥理所師資最近幾年增加兩位新血輪，一位是沈孟儒老師，另一位是王憶卿老師，這兩位新進老師，為我們藥理所注入許多活力。我認為每個研究所還是須要有一些新陳代謝，這會帶來單位各方面更活絡的景象。



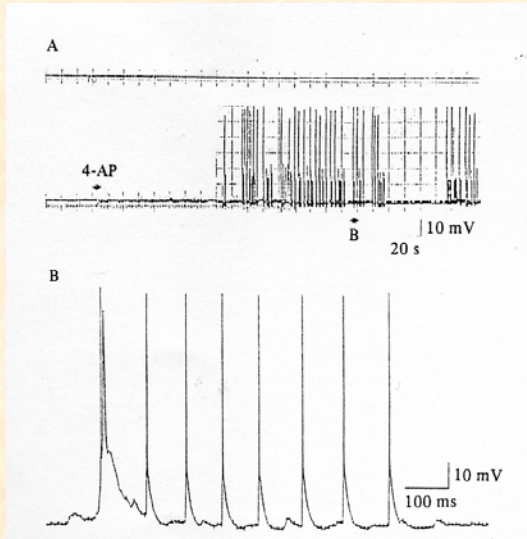
(圖一)

剛到成大時，我做 Amygdala (杏仁核) 的研究(圖二)，杏仁核存在於非常深層的腦裡面，而它中文名稱的由來，是因其外觀長得像杏仁。「杏仁核」跟「海馬迴」是最早被認為與產生癲癇有關的兩個器官，杏仁核本身的神經結構，很容易引發所有神經細胞同時放電的作用，稱為 epileptiform activity。同時放電的時候，在臨床上就會產生癲癇的發作，就是我們所謂的羊癲瘋。當時在成大有一個很好的臨床研究室，由蔡景仁醫師主持，有機會與蔡景仁醫師合作一起申請 NHRI 的計畫，沒想到一申請就和蔡醫師在癲癇的研究合作了十年。後來蔡醫師寫了一篇十年癲癇的研究報告，我也在其中有撰文發表。



(圖二)

早年做實驗是很辛苦的。圖三是示波器紀錄，不像現在全部用電腦。當時當示波器一有紀錄出來，就拍照，一開始照出來是黑的，要再洗回白色的，最後再做成紀錄，如果是圖表紀錄，還要用影印或塗改的方式把裡面的背景刪掉。所以，當時做一天實驗，後續工作不包括分析數據還須要花上3天來處理這些紀錄。後來單位買了一個比較先進的儀器，可以把紀錄放到儀器裡畫出來。當時為了買那個儀器也折騰好多時間，因為產地美國不肯出口，他們聲稱畫出這個紀錄可以做飛彈的導航系統，買方一定要出具儀器用途是做生物實驗的特別證明，後來終於順利進口了第一部高功能繪圖儀器，才能畫出這麼漂亮的紀錄。現在用電腦就更簡單了，要怎麼畫，怎麼 time scale 怎麼 superimpose(重疊)都沒有問題。

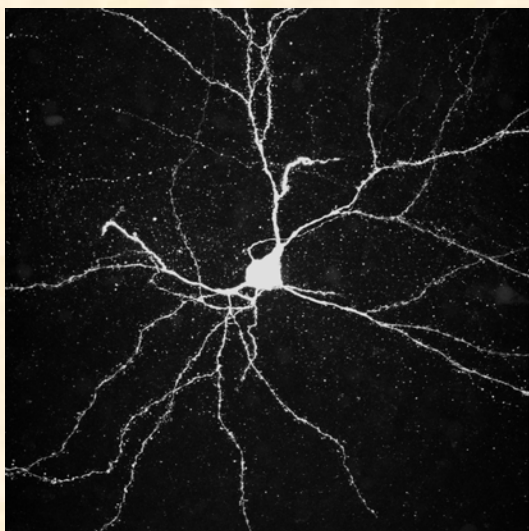


(圖三)

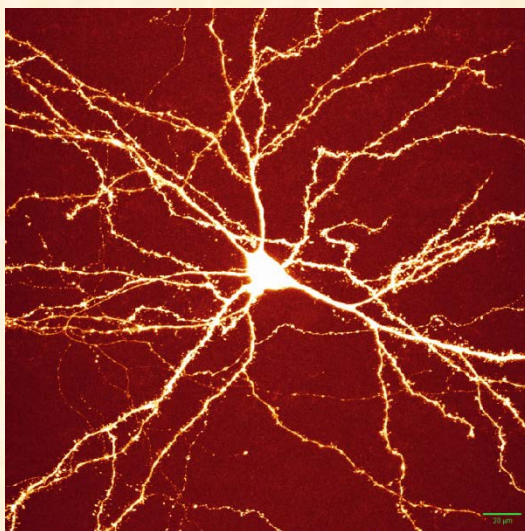
杏仁核不只跟癲癇的產生有關，跟情緒的控制也非常相關。不論是哺乳類動物，或是其他更低等的動物，都有一個生存法則：就是當牠們看到敵人的時候，會有害怕的感覺，必須提防。但是如果過度害怕、緊張，久而久之影響心理就會產生一種創傷後壓力症候群 (Post-traumatic stress disorder)。而杏仁核就是產生這種情緒害怕的主要部位。就像當有人經歷過一場大災難以後，再次遇見那災難，就會想逃避，如果沒有辦法逃避，就會感到很沮喪，覺得人生沒有希望。有些人可能3個月、6個月就會好了，但有些人卻會一直處於憂鬱且情緒低落的狀態，久了甚至會想去自殺。這種症狀在最近幾年日趨嚴重，因為社會上悲慘的事情不斷發生。社會、經濟方面的壓力，導致精神方面的問題越來越多，所以這方面的研究也越來越盛興。目前我們用老鼠來做恐懼制約 (Fear conditioning) 實驗，在我們給老鼠燈光的時候，就用電去電擊牠，以後牠看到燈光就會害怕、緊張。因為牠產生了“燈光等於電擊的記憶”。我們一開始的研究是在探討為什麼會有這個記憶？為何在杏仁核會有害怕的產生？腦裡面這部位的受體表現量，隨著給牠恐懼制約而變化，牠一有了記憶，受體表現量就會增加，這個增加可以用西方點墨法的生物化學方法來證明，同時你用電生理也可以看出牠的反應會增加。圖四是一個神經細胞，在顯微鏡下可看出，神經細胞發生傳達是在這個神經細胞的樹狀突上。當給牠恐懼制約時，牠的樹狀突會增加比較多(圖五)，樹狀突上的興奮性的受體增加，抑制性的反而就減少。因此，我們就去探討它的特性，發現產生害怕恐懼或是學習記憶的時候，興奮性的增加，抑制性的減少。

發現這個特性之後，最主要目的是要如何去治療這些疾病？現在最常用的是心理治療。我們最常舉的例子：當一名女性被性侵後，當她再到那個地點，或遇到類似侵犯她的男人，心中就會產生極端的恐懼。對此目前都是採用心理治療，由社工人員或臨床心理師陪她去面對，試圖傳達給她們新的認知：並非長的類似如此的人都有危險，或者不是那個地點都有危險。大部分的心理治療結束後，她就覺得安全，敢再去那些地點。問題是過一段時間之後，當性侵她的人又重獲自由，她的害怕就又產生了，這叫復發 (Reinstatement)。為何會如此呢？我們用老鼠

做了實驗，發現牠有兩種記憶，一種是給燈光然後被電，一種是給燈光而不被電，這兩種記憶存在牠的體內，如果我們一直訓練牠，當給燈光不會被電的記憶，蓋過了給燈光被電的記憶，牠就不會害怕。但是情緒的記憶是比較深的，經過一段時間給燈光沒有電的記憶消失以後，給燈光會被電的記憶就出來了，牠又會害怕了。這就是兩種記憶的競爭。我們用老鼠所做的實驗，原先給燈光電牠，牠會害怕，我們為了不讓牠害怕，就進行給燈光不要電牠。給燈光不電牠久了以後，牠也就不害怕了。不害怕以後產生了什麼變化呢？原先給燈光加電牠，牠的受體表現量(興奮性的感受體)會增加，很奇怪的是，進行給燈光不電牠以後，原先的興奮性的沒有消失，不管是用受體表現量或是用電生理，發現它都沒有消失，反而是抑制性的神經傳遞物突然急劇性的增加，所以說給燈光沒有電牠，壓過給燈光電牠的記憶，並不是把原先的記憶消除掉，而是用抑制性的去抑制牠的表現，用大腦其它作用去抑制的。所以，讓牠不會感到害怕。這就是給燈光電牠，牠害怕。給燈光不電牠，其它部位來的抑制性，抑制牠發作，所以是兩個記憶並存著。我們現在正在研究的是牠的復發，只要抑制牠不要復發，以後牠就不會害怕了。



(圖四)



(圖五)

我們還有研究另一個方法——洗腦。有些小孩子，每天被媽媽一直重複提醒什麼事不能做，一開始是表面上不會做，久了以後即使他很喜歡，他也不敢去做，這就有點像洗腦。所以，整天不斷重複的洗腦是有用的。以老鼠來說，原先給燈光等於電，牠會害怕，這是原本的認知；給燈光不會電牠，牠不害怕，這又是另一個認知，剛好相反。兩個雖然是不一樣的認知，但是兩相競爭之下，原先的想法還是會浮現。就如同小孩子很想出去玩，但是媽媽一直阻止他，他的兩個想法一直在彼此競爭，原先只講一次兩次，他還是想偷偷去玩，因為他就是喜歡玩。但如果長期的重複著不能去的指令，久而久之他就不會想去，也不敢去玩了。這就是認知，你如何改變你的認知，這就是為什麼洗腦有效。剛開始做給燈光沒有電牠的治療實驗，常常會因為復發、Renewal、Spontaneous recovery 而失敗，因此，我們的學生就直接改變進行方式，以前是給燈光沒有電牠 30 次，後來就延長到 120 次，一直強迫施予牠給燈光不電的動作，發現給 30 次他還會有增加的現象，但是到了 75 次之後，慢慢的就少了。到 90 次，原先興奮性的紀錄就消失了。所以，這給我們上了一課，就是制約是可以改變的，要如何才能完全改變？就是要不斷的重複。當然這期間是不能電牠的，否則就沒有效果了。等它完全消失就表示成功了，再電牠也不會有效果。

早年生長環境會影響腦部神經發育，其影響甚至會延伸到成年行為模式，已知早年幼兒生長環境壓力會影響神經內分泌和神經迴路的正常發育並提高成年時期一些心理疾病的危險性，例如：重度憂鬱症、精神分裂症或焦慮症。隨著社會型態變遷，小家庭、單親家庭的盛行導致妥善照顧幼兒不易，而且少子化的趨勢使得幼兒易生長在孤單的環境，又近來校園霸凌與虐待兒童事件頻繁，在在都提升了早年生長環境壓力的危險性。從動物行為實驗中發現斷奶後即進行長期社會隔離的老鼠在成年後會表現出異常的攻擊行為，相較於群居鼠，早年長期獨居鼠特別會攻擊對手的頭、胸與腹部等脆弱致命的部位。由於此異常的攻擊行為類似人類的衝動性暴力行為，目前我們的研究計畫是依此動物行為模式了解早年社會生長環境壓力如何影響暴力行為的機制，更重要的是希望能發展藥物以提供有效控制暴力行為。