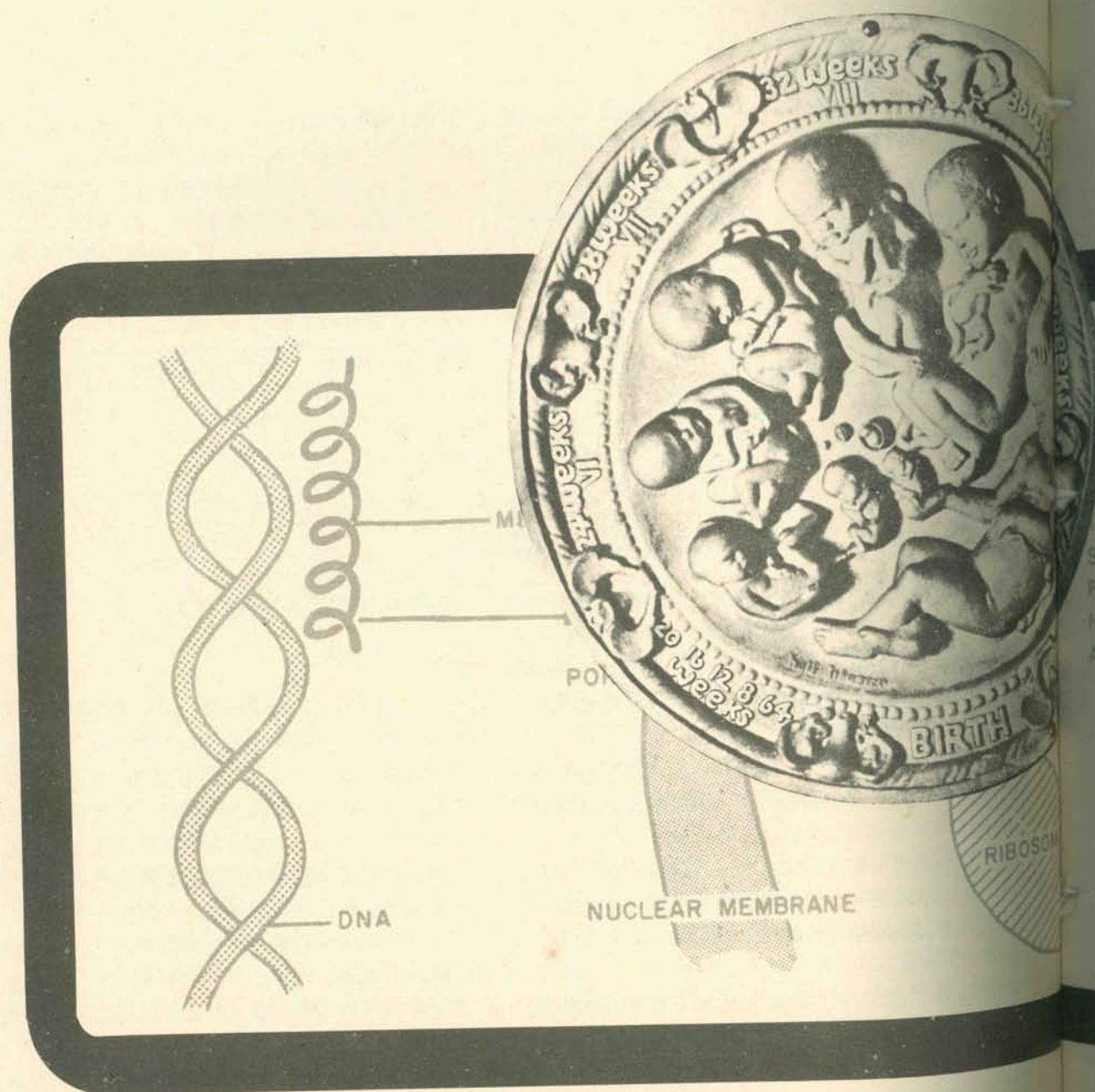
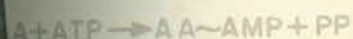


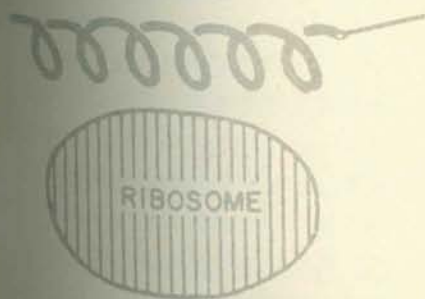
遺傳



與 醫 學



AA	AA	AA	AA
I	I	I	I
S	S	S	S
R	R	R	R
N	N	N	N
A	A	A	A



遺傳與醫學

分子生物學家是造物主嗎

遺傳工程的進展

智商，天才與遺傳

弄璋乎？弄瓦乎？

隨心所欲乎？

執筆 郭國基，吳俊昇，翁啓惠
吳輝榮，黃榮石

指導老師 前師大生物系主任
諸亞農教授

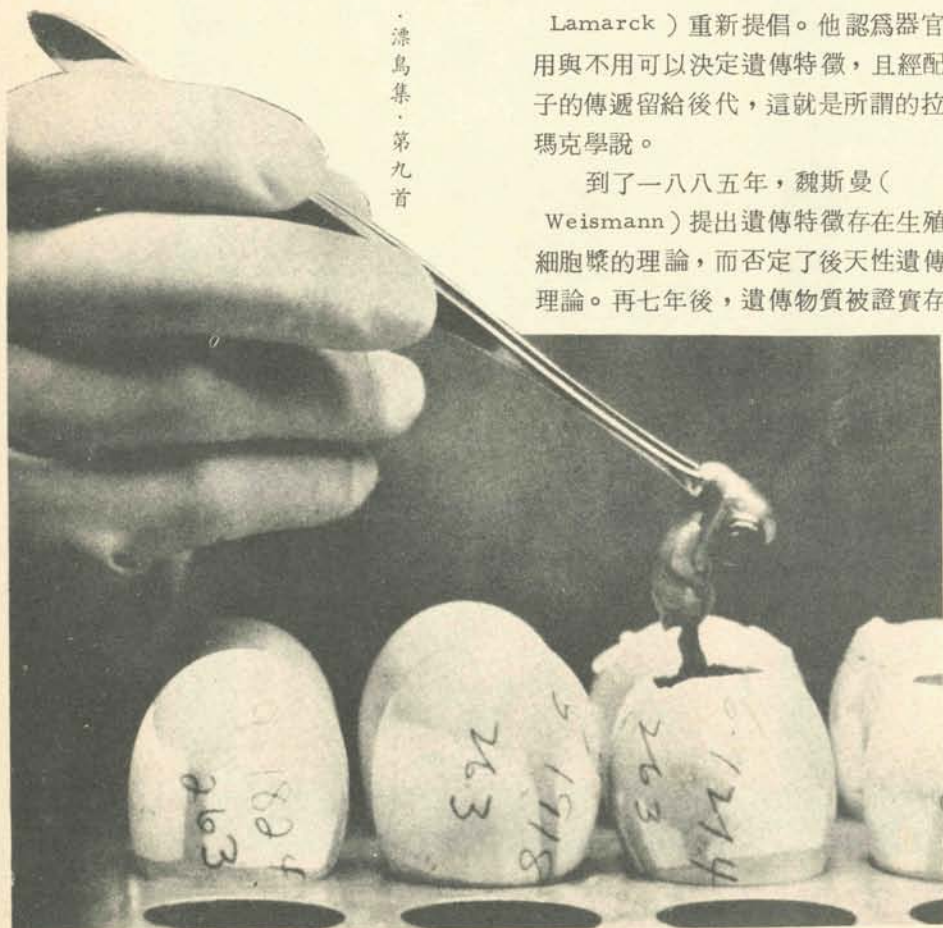
美編： 賴仁宗 莊世昌

遺傳與醫學

郭國基

當我們醒來却發現我們互相親愛著
從前我們曾夢見我們都是陌路人

泰戈爾·漂鳥集·第九首



遺傳學之父—孟德爾

I. 遺傳學歷史的回顧

(一) 孟德爾以前的遺傳學理論

古希臘哲學家認為人與環境接觸後，必產生某種遺傳特徵，而傳至後代子孫。這種後天性遺傳學說，到了十八世紀，被法國生物學家拉瑪克（Lamarck）重新提倡。他認為器官用與不用可以決定遺傳特徵，且經配子的傳遞留給後代，這就是所謂的拉瑪克學說。

到了一八八五年，魏斯曼（Weismann）提出遺傳特徵存在生殖細胞漿的理論，而否定了後天性遺傳理論。再七年後，遺傳物質被證實存

在染色體中，因此魏斯曼可說是位遺傳學染色體基礎的先驅。

十九世紀，英國人類學家嘉爾頓（Francis Galton）主張歷代祖先對後代的遺傳特性都有一份影響力。比方說，高大男士與矮小女人結婚，雙親各提供一半遺傳因素，結果子女的身高是介於雙親之間。

(二) 孟德爾的遺傳定律

一八六五年，巴伐利亞神父兼生物學家孟德爾（Gregor Mendel），利用豌豆的實驗，提出了著名的遺傳定律。遺憾的是孟德爾的遺傳理論不但沒給十九世紀末期的科學界帶來新的研究方向，反而被人漠視了三十五年之久。考其原因，最主要的是當時的人對細胞的認識仍嫌不足，對於有絲，無絲分裂更是茫然；再加上當時著名的瑞士植物學家納吉里（Karl Wilhelm Von Nageli）接到孟德爾寄給他的研究成果後，竟然置之不理，由於缺乏納吉里的權威性支持，間接地也阻礙了孟德爾學說的廣泛傳播。直到一九〇〇年，三位植物學家在各自的研究中，同時肯定了孟氏的理論，從此遺傳學的最基本理論才告復活，而重新取得生物學上的輝煌地位。

(三) 遺傳結構的發現

一九〇一年，世人方才明白孟德爾所說的遺傳單位的分佈情形，同時才了解體細胞有雙套染色體而生殖細胞只有單套染色體。二十世紀初，德國生物學家包威利（Theodor Boveri）以實驗證實染色體與遺傳的關係。美籍遺傳學家摩根（Thomas Hunt Morgan）及他的同事找出遺傳單位（基因），在染色體中的準確位置。當「基因是遺傳因素的攜帶者」的觀念，廣被接受後，英國的生物學家巴特森（William Bateson）便把有關遺傳及進化的實驗科學定名為「遺傳學」（Genetics）。

II. 遺傳性疾病

(一) 簡論

正常人具有二十二對體染色體及一對性染色體，共形成四十六條染色體。每一條染色體是由二串DNA螺旋形糾纏組成的。DNA串中的最小功能單位稱為基因。在染色體上成對的基因即稱同位基因，而某些同位基因的精確位置即決定了某一種遺傳特性。再者，同位基因的二個基因相同稱為同型，不相同即為異型。在異型同位基因中能顯出遺傳特性者稱為顯性，反之即為隱性。以眼睛虹膜顏色為例，如由母親得到棕色的基因，又由父親得到藍色基因，那麼這人的眼睛呈現棕色。必須同時具有二個隱性的藍色基因，方能出現藍色眼睛。

大部份的遺傳疾病是由隱性基因控制；由顯性基因支配的疾病非常少見，因為屬於後者的病人在年幼時即病發而死，即使活到成年也大多不結婚，不生育。關於這點倒是符合達爾文的優勝劣敗的天擇理論。

(二) 錯誤觀念的糾正

大部份遺傳性疾病在出生時即可察覺，這些叫做先天性遺傳異常。但有少數例外，如亨廷頓氏舞蹈症，這種遺傳性神經系統疾病的症狀，並非一出生即可發現。

反之，先天性疾病也不全是遺傳性。譬如母親在懷孕期間感染德國麻

疹，因而直接傷害了胎兒，結果導致胎兒的畸形發育。所以遺傳性與先天性並非同義語。

另外使人費解的是遺傳性與家族性二者的關係。所謂家族性疾病是一種由上一代傳至下一代的遺傳疾病，究其原因乃雙親的突變基因，經生殖細胞，影響了孩子。但不能認為遺傳性疾病都是家族性。

如果在生殖細胞形成期間，或胎兒發育的初期，方發生基因的變化，那麼雖然雙親全屬正常，胎兒却具有異常基因存在。最好的例子是當氏症候群（Down's syndrome），這些

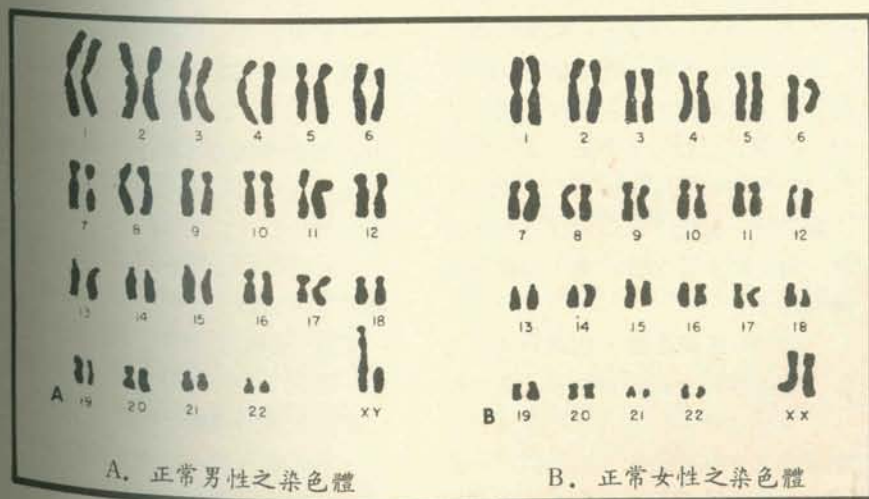
不幸的孩子，絕大部份有完全正常的雙親。因為在生殖細胞形成時，染色體的分裂發生錯誤，結果患者比常人多了一個染色體。所有當氏症候群的症狀，就起因於此一多餘的染色體。同時當氏症候群患者的兄弟姊妹可能完全正常，所以確立遺傳性不等於家族性的正確觀念，殊為必要。

當染色體複製至中期時，加上秋水仙素一制止細胞分裂的物質；再經過特殊染色後，在光學顯微鏡下，依染色體的形狀及大小予以分類，攝影。利用這種步驟，可以研究出染色體的異常現象。

凡是遺傳性疾病，都可經染色體分析而找出異常嗎？答案是否定的。所以一般把遺傳性疾病分為二大類型，其一是染色體的變化明顯可見；其二即變異只限於基因的階段，以現行的方法，並不能找出染色體的異常。不過這種分法完全是人為的，因為二類的變化，追根究底，毛病都出在遺傳密碼的改變。

(三) 導致基因變化的因素

基因突變的原因，至今仍未明瞭；不過有幾個因素，被人認為相當重要。首先即是母親的年齡，科學家研



究當氏症候群時，發現發病頻率恰隨母親年齡的增加而增加。我們知道，持續整個女人生殖期的卵，早在胚胎期即已形成。卵在這段漫長時間中不斷受到感染，缺乏營養等不利影響，所以母親年齡愈大，卵所承受的損害愈大，卵中基因受傷的可能性就愈大。因此，由統計學觀點來說，女人在三十歲以前生兒育女最為安全。至於父親的年歲，倒尚未發現與基因變化有關連。

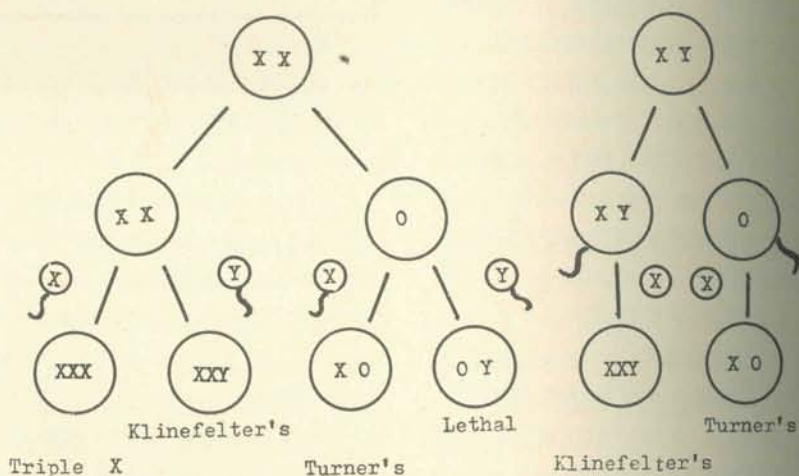
其次公認的原因就是放射綫。一九四五年日本原子彈浩劫的生存者的白血球，被發現有異常的染色體。事實上，這些人有相當高的血癌罹患率，這顯示染色體的變化有可能誘導產生疾病。

組織培養中的細胞，可因濾過性病毒的侵犯，而發生突變。可是人體感染病毒後，是否會促使基因受到傷害，到目前尚未定論。此處，須重提德國麻疹的感染，能形成先天異常，但與基因損害與否毫無關係。

藥物，化學品二者與基因突變的關係，錯綜複雜。最近有人懷疑迷幻藥（LSD）嗜食者的後代，可能有異常的基因表現。雖然有很多藥品能導致組織培養的細胞發生變化，但它們對人體本身有何作用，至今仍在爭論中。

四染色體異常的疾病

圖一：染色體分裂的異常



此處所提，發生異常的染色體，可為體染色體，也可為性染色體。前者當氏症候群是例子，而後者以杜氏症候群（Turner's syndrome）為代表。

當氏症候群是一種相當常見的疾病，發生率約為七百名新生兒就有一個。母親年紀如果小於三十歲，則降為三千名有一名；年齡在三十至三十四歲之間，發生率又提高至六百個出現一個；四十五至五十歲，那頻率則昇到四十比一。

此病的詳細底細，直到一九五九年才完全摸清。最初命名為「蒙古症」（Mongolism），因為患者面相如蒙古人。但這是個天大的錯誤，難道蒙古族小孩，人人真得都患有白痴

嗎？

當氏症候群的病人，大都神智低劣，反應遲鈍，身材矮小，加上舌，手，腳，眼均有異相。在抗生素還沒問世的年代，他們常因染患肺炎而死亡。事實上，這些患者在目前飛躍進步的醫療環境的保護下，加上適當的訓練及關照，他們可以在社會上取得立足的地位。

至於性染色體的異常，則大多起源於「不分裂」（Nondisjunction），結果一個配子中有二個性染色體，另一個配子卻沒有染色體。一再分裂的錯誤，即出現配子內含三，四或甚至五個性染色體。形成受精卵後，就出現了過多或過少的染色體。只要有

表一：不能發現染色體異常的疾病簡表

代謝缺陷	疾 病
(一) 酵素合成缺乏	
Catalase	Acatalse
Phenylalanin hydroxylase	Phenylketonuria
Tyrosinase	Albinism
(二) 蛋白質合成缺乏	
Hemoglobin	Sickle-cell anemia
Factor VIII	Hemophilia
(三) 沒有代謝缺損	
---	Polydactylism
---	Cleft palate

Y染色體存在，便是男性；一個或多個X，均是女性。只一個Y染色體或根本沒有染色體，則不能生存。

約三千名新生兒即可發現一名杜氏症候群(XO)患者。這些缺乏第二個性染色體的女童，一直到青春期的才因缺少第二性徵，而被人發現。她們身材大都矮小，頸部寬廣且呈翼狀，此外乳房發育不良，內部性器官也毫無功能，大多不會生育。

另外一類的疾病乃是克氏症候群(Klinefelter's syndrome)。患者是男性，可是睪丸很小，不產生精子，且有不同程度的類似無睪徵象。(見圖一)

(四) 不見染色體異常的疾病(表一)

由于DNA的某一部份發生突變，導致某種酶形成的缺乏。不過，除了少些重要的酶形成缺損，會造成較嚴重的後果外，其他的變化，並不發生什麼異常。例如酪氨酸酶(Tyrosinase)缺乏則出現白化病，痛風等疾病。

另外還有些疾病，吾人認為是起自基因的突變，但卻沒有生化學上的異常。手指多長了一，二根指頭一多指畸形，就是一種不伴生化異常的遺傳性疾病。

最後，基因的突變，會使蛋白質的合成發生變化。鐮形血球貧血症的異常血紅素即是一例。此外尚有為人熟之的血友病。

血友病分為A及B二型；前者是第八因子缺乏，後者是第九因子的減少。B型血友病，是由一位叫克利斯瑪斯的人身上發現的，所以B型血友病的另一叫法即是克利斯瑪斯病(Christmas disease)。

血友病，早在聖經時代，即廣為人知；但是直到一八〇〇年，才有人完整的加以描述。一般相信，維多利亞女王體內，有一個突變成血友病的基因；所以女王本身沒有血友病，但是二個女兒一畢利斯，阿萊絲成了攜帶者，再有一個兒子雷歐波得也患了血友病。(圖二)

這些血友病攜帶者，藉着通婚的機會，把血友病的種子散播于西班牙，俄國等皇族的後代身上。歐洲幾個皇族，因血友病的盛行，大大的改變了歐洲的歷史。當今，翻開歐洲歷史，有誰能猜想到，在詭譎變幻的事實後面，有多少風雲，竟是起源于英國女王的一個突變基因呢？

(六) 先天性畸形

先天性畸形，有的嚴重地影響健康；有的却是微不足道的變化——比如說過多的乳頭或是血管瘤。較嚴重的畸形包括失明，缺臂，裂顎，兔唇，或是神智低劣。目前，因為許多疾病都已受到控制，所以先天性畸形即成為新生兒死亡的主要原因。據統計，此病佔一歲以下小孩死亡事件的百分

之十五。

因為我們不清楚它的來龍去脈，所以對於先天性畸形的預防成效，並不樂觀。先天性畸形的發生率，約為1至10%，因為各人對畸形，所採取的定義不同，所以才造成上述數字的差距；另一個因素是研究對象的年齡問題，有的報告固限在一個月或一年內，有的人研究期限較長些。衆所週知，有的畸形並不是一出生即可發現，所以研究期間的長短即影響了發生率的幅度。

目前猜測，十分之一的先天性異常是遺傳缺陷，另外十分之一，是環境因素的影響結果，剩下的十分之八，可能遺傳與環境二者因素皆有。

對於某些疾病，如裂顎、兔唇等，雖然吾人找不出遺傳形式，染色體也看不出異常；可是這些病在某些家族中的頻繁出現，却令人不得不懷疑是否有遺傳因素存在。

環境因素也可形成先天性異常。目前，我們都明白，放射綫，藥物，化學品，濾過性病毒，荷爾蒙，營養狀態，均可侵及子宮，危害胎兒。懷孕婦人，過分暴露於放射綫後，生出死胎及畸形胎的可能性都大幅上昇。少數藥物也已證明可形成畸形兒，薩利多邁兒鎮靜劑，就可產生肢體短小的畸形兒。其他如抗癌藥—Amin-opterin, Busulfan, LSD, 奎寧，已能或也許將能夠促成畸形胎的發育。

在懷孕期間的感染，也可出現畸形。對德國麻疹的感染而言，感染的時間與缺陷的形成，有密切的關連。如在懷孕第六週感染德國麻疹，將來會出現白內障；在第九週感染，聽力將消失。在五至十週內感染，心臟及牙齒會出現異常。過了十週，德國麻疹的感染，便不再對胎兒構成威脅了。

畸形形成的另一原因，即是懷孕時感染了梅毒。這些變化包括脛骨增厚，牙齒有切迹，鼻樑塌陷，眼睛異常（間質性角膜炎）。不過，由于梅毒可以治癒，所以這些畸形也較容易對付。

荷爾蒙及營養因素，都不是畸形變化的主要原因，糖尿病是一種例外。糖尿病母親的子女，其出生體重都比正常值為高。有些研究者認為這些後代有較高比例的先天性異常，但這些研究的妥當性，仍在爭論中。

(七)遺傳與環境

遺傳與環境二因素，對於構成先天性畸形，都扮演重要角色。以遺傳性為主的一個極端是杜氏症候群，而在以環境因素為主的另一極端是中毒或傳染性疾病。在二點之間的疾病，就同時受到二種因素的共同控制。

事實上，即使是二個極端，仍受另一因素的影響。因為遺傳特性可決定人對環境挑戰的對應能力；反之，環境也能促使遺傳性疾病的表現。鐮形血球貧血症，在低氧狀況下，會加劇的出現，即是一例。

更有甚者，有很多疾病，如癌症、高血壓、關節炎、肥胖等，有家族性的傾向；但却找不到遺傳形式。對於這些病，二者因素可能均有影響。

III. 遺傳學在臨床醫學中的地位

(一)診斷

利用遺傳學的知識，加上外在的症候，使得醫生能找出嚴重的內在疾病。同時，經由家族史及家族遺傳特性，也可使我們探出遺傳疾病的早期徵象。

苯酮尿（PKU）或半乳糖血症，二者都是體染色體隱性的異常。只要雙親都是外表正常的攜帶者，小孩有四分之一的發病率。在家庭中，有一孩子得了此症，則相繼的幾個孩子，在出生後頭幾天，須仔細檢查有無似同的症狀出現。

從家族歷史與症狀的關係，也許有助於遺傳性疾病的診斷。

如病人因腦瘤的病徵而入院後，發現病人網膜上出現血管瘤，同時也出現 von Hippel-Lindau 症候群，那麼，小腦腫瘤及網膜血管瘤的可能性非常大。再加上三十五年前，病人的母親，仍是因小腦腫瘤而死于同一醫

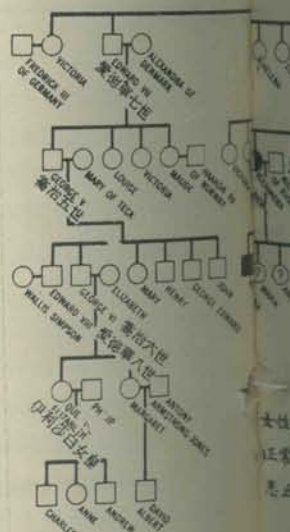
院，如此，對神經外科醫生而言，是不難作肯定的手術前診斷了。

(二)預後

在醫學遺傳學的領域中，預後的意義較為特出。通常，前來尋找醫生協助的人，所擔憂的問題是，「已有一個孩子出生後，顯出異常變化；其他孩子也會這樣嗎？」。

大多數的遺傳病發生的頻率，可以相當準確的估計。如雙親為體染色體隱性疾病的攜帶者，第一個孩子已出現症狀，那麼接下去的孩子，每人罹病的可能性是四分之一。即使患病的孩子，已不只一個，罹率率仍為四分之一。但如雙親之一，已有明顯症狀，則下一代的發病率增為二分之一。

至於兔唇，裂顎，先天性心臟病的發病率，因為遺傳因素尚不清楚，所以只能靠經驗來估計。在收集兔唇病例中，發現如有一小孩患兔唇，那他弟妹的患病率為4%。如果雙親之一也有兔唇，那可能率還要加高。依經驗所作的估計，無疑地，在某些家族會較高；在另外一些家族會降低。所以必須儘量客觀地估計這些疾病的發生率，是每一醫生的責任。



圖二：維多利亞

亨汀頓氏舞蹈症又是另一類的預兆。這種異常發病年紀由十歲至七十歲不等。主要病徵是發生異常動作，最後變成痴呆。患者家族中某一成員發病與否，全視他父親是否帶有此病的基因。

父親帶有疾病基因的前可能率 (Prior probability) 為 $1/2$ ；患病但不顯出徵兆的條件可能率 (Conditional probability) 為 $1/5$ ，所以父親帶有基因，但外表正常的可能率為 $1/10$ 。父親不帶疾病基因的前可能率為 $1/2$ ，臨床上完全正常的可能率為 1 ，所以沒有基因且又正常的可能率為 $1/2$ 。那麼父親得到此遺傳疾病的後可能率 (Posterior probability) 為 $1/10 \div (1/10 + 1/2) = 1/6$ 。如此兒子得到亨汀頓氏舞蹈症的可能性，估計為 $1/6 \times 1/2 = 1/12$ 或百分之八·三。

提供關於遺傳學意見的步驟，稱為遺傳咨商。遺傳咨商必須具有五個大前提。

(一)：診斷必須確定：表面看來相同的疾病，仍必須分別加以研究。

(二)：詳細的家譜必須齊全，家族

的每一份子，即使正常，也須作徹底檢查。

(三)：主事者須具備透徹的遺傳知識。

(四)：主事者須能完全掌握情況。

(五)：主事者亦須有豐富常識，良好的判斷力，外加一幅古熱心腸。

完全符合上述條件的人選，正是醫生。所以隨着遺傳學的日益發展，完整的遺傳咨商，必將成為臨床醫學不可或缺的一部份。

(三)治療：

遺傳性疾病，並不是沒法醫治的。當然，治療與治癒二者是有差距。目前，除了先天性畸形可用外科方法矯正外，其他的遺傳性疾病，完全治癒是不大可能。以下討論幾種常用的治療方法。

(1)取消食物：半乳糖血症及苯酮尿二症，分別是因半乳糖及苯丙氨酸，二者不能代謝，聚積體內所致。因此，在早期及時取消食物中半乳糖及苯丙氨酸的成份，可防止更進一步的傷害。

(2)補充食物：如 orotic aciduria 之病人，乃是體內不能合成 uridylic acid 及 cytidylic acid 所致。因此，適當地補充這二種成份，可使症狀減輕。

(3)避免藥物：缺乏 G6PD 的病人，如投以抗瘧疾藥物或蠶豆，都誘使溶血發生。對某些人，巴比妥會使之突然發生 porphyria。很明顯地，治療這些疾病的唯一方法，便是避免服用這些藥品。

(4)由體內排出：血色病可利用靜脈切開放血術，而得到很好的效果。另外，威爾遜氏病 (Wilson's disease) 的患者，服用青黴胺 (penicillamine)，利用青黴胺與銅結合，由尿帶走的特性，也可減輕症狀。

(5)補充基因產物：對血友病患者，補以抗血友病球蛋白；對於血中缺少 r-球蛋白者，便加予 r-球蛋白。同時，如甲狀腺荷爾蒙合成有缺陷者，則補以甲狀腺荷爾蒙。對腎上腺

荷爾蒙合成有缺乏的，便加以可體松 (cortisone)。

(6)競爭性抑制：當乙二醛不能變成二氧化碳及水時，乙二醛會轉成大量的草酸鹽，形成 oxalosis。如果加入 Sodium hydroxymethane sulfonate 則可與乙二醛爭取相同的酶，以免形成草酸鹽，這樣也可減輕 oxalosis 之症狀。

(7)組織移植：對地中海性貧血的病人，實行骨髓移植或對腎臟的先天性囊性疾病病人，予與腎臟移植，也許是一種可行的治療方法。但是排斥的問題，是當今器官移植所面臨的一大難題。

(8)其他手術方法：Peutz-Jegher 氏症候群，如果切除腸內的息肉，便可減輕症狀。同理，對於網膜母細胞瘤，只要尚未轉移，將患眼摘出即可治癒。

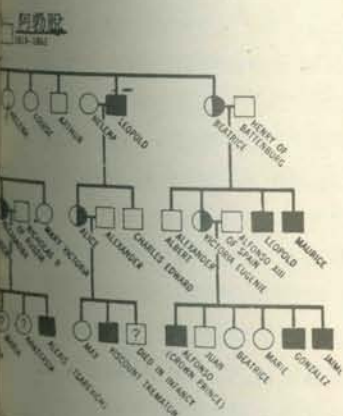
遺傳性疾病，如要治癒，必須對 DNA 缺損部份加以修補，這種想法在不久的將來也許能夠實現。目前發現長期地感染 Shope 病毒者，常伴有血中精氨酸濃度下降；利用此一特性，可用這種病毒來治療精氨酸血症的病人。另外一些病毒也用來維持因酵素缺乏所喪失的某種代謝功能。

四預防醫學

遺傳疾病，如同其他任何疾病，同樣適用於「預防重於治療」的觀念。隨着社會的進展及技術的進步，異常基因的檢查成為簡便的手續。那麼婚前的檢查，可以防止遺傳性疾病的蔓延，減少不幸的下一代的產生。

可是預防醫學，實際上作起來，困難仍相當多。目前測定鐮形血球貧血症異型基因攜帶者的方法，既簡單又可靠；因此，理論上，鐮形血球貧血症是個可以完全預防的疾病，但事實上並非如此。

總之，遺傳學的預防方面，仍有待醫生，公共衛生專家，社會工作者等有關人士的通力合作，及努力推展。



女性攜帶者 (傳遞者)

正常男性

患血友病男性

裔的系統