

蘇俄最後沙皇與血友病

賴昭正

前清大化學系教授、系主任、所長；合創科學月刊

話說天下分久必合，合久必分：蘇俄經過幾年的動盪、飢荒、內戰、和驅逐外侵後，貴族們在 1613 年推舉 16 歲的羅曼諾夫（Mikhail Romanov）為新沙皇，建立了羅曼諾夫王朝（Romanov Dynasty）。這個王朝經歷 305 年、18 個沙皇的統治，到末代沙皇尼古拉二世（Nicholas II）時，在 1917 年發生的二月革命中被逼退位遭軟禁。十月革命，列寧（Vladimir Lenin）的布爾什維克（Bolsheviks，共產黨）掌權，但不久便進入內戰，直到 1922 年才正式統一建立了「蘇維埃社會主義共和國聯盟」（Union of Soviet Socialist Republics），簡稱「蘇聯」（the Soviet Union）。

尼古拉斯二世的統治是一系列不間斷的災難。當他於 1894 年因父亡繼位時，幾乎沒有政府經驗。同年，尼古拉斯與德國一公國的公主亞歷山德拉（Alexandra）結婚。結婚後生了四個女兒，但卻為沒有一位男性沙皇繼承人而煩惱。1904 年 8 月，他們終於如願以償生下了一個兒子，但不幸的是他們立即發現這個兒子亞歷克西斯（Alexis）患了血友病（hemophilia）。他們不但完全對外封鎖此惡耗，1906 年底還請了一位巫醫僧侶拉斯普丁（Grigori Rasputin）在暗地裡為他「治病」。

拉斯普丁是西伯利亞出生的穆希克農民，他在青少年信教後，宣稱自己是能夠預言未來的治療者；憑藉其「止血的能力」贏得了沙皇尼古拉二世和亞歷山德拉的青睞。尼古拉二世在第一次世界大戰率領俄羅斯軍隊在前線時，拉斯普丁毫無顧忌地通過亞歷山德拉全權干涉內政，加上他淫亂和醉酒的私生活，導致了貴族、教會正統派、和廣大民眾的不滿，加速了羅曼諾夫王朝的滅亡。害怕拉斯普丁的力量增長，一群貴族於 1916 年 12 月 29 日夜將拉斯普丁引誘到尤蘇波夫宮（Yusupov Palace），先灌以毒藥未斃，只得再槍殺，將屍體丟到 Neva 河裡。

共產黨掌權後，為了確保其地位，於 1918 年 7 月 17 日下令將[尼古拉二世一家 7 口](#)在被軟禁之葉卡捷琳堡市（Yekaterinburg，在莫斯科東邊約 1400 公里）全部屠殺，以斷絕保皇黨復辟的夢想！這是一個血腥的殘忍謀殺悲劇：有時還不得不使用槍托、刺刀、刀子、和蠻力，20 分鐘後才殺死了每個家庭成員。為了掩蓋他們的身份，兇手焚燒了他們的屍體，並用酸將其浸泡，然後再將其倒入坑中。與之相比，[中國最後一代皇帝溥儀](#)的命運可以說是非常令人「羨慕」的！

一向對歷史不太感興趣的筆者怎麼突然寫起蘇俄歷史呢？原來有關基因的書幾乎一定會提到血友病是人類最早發現與 X 染色體有關的疾病之一：它證明了「遺傳因子」（基因）應該是確實存在於染色體中。而提到血友病，又似乎免不了一定要提到蘇俄最後沙皇及其[王室的迷人故事](#)。如果讀者有機會到聖彼得堡（St. Petersburg）旅遊時，參觀那謀殺巫醫僧侶的皇宮現場，及聆聽那段傳奇的故事似乎是免不了的一個重要景點！

基因加速了羅曼諾夫王朝的滅亡，但我們將看到：在蘇聯解體後，也正是因為基因（鑑定）的關係，而使得蘇俄最後沙皇及家族的遺體得到應有的安葬！好吧，言歸正傳，現在就讓我們來談談科學吧！

血友病的發現歷史

Hemophilia 英文的意思是「親血」，中文意譯為「血友」病。因為血友病人最怕看到血，這事實上實在是一大諷刺：他們一旦流血，因血液中缺少「凝血劑」，很難止血！幾個世紀以來，血友病患者一直生活在出血危機的恐懼中：皮膚上的划痕可能會導致血流成河的災難。早期大多數患有嚴重（甚至輕度或中度）血友病的人都死於兒童時期和少年。死亡的主要原因是重要器官（尤其是大腦）出血；倖存者通常因關節反覆出血的長期影響而癱瘓！這使血友病成為當時醫學界已知的最痛苦疾病之一！

雖然早在公元二世紀就已經知道流血不止導致死亡的現象，但是遲至 1803 年，費城醫生奧托（John Conrad Otto）才首次發表文章，謂出血病由本身沒有受到影響的女性攜帶者傳播，主要影響男性，並在某些家庭中流行；該病主要在兒童早期出現，關節出血是其最典型的特徵。奧托稱男性患者為「出血者（bleeder）」。十年後，海伊（John Hay）在《新英格蘭醫學雜誌》（New England Journal of Medicine）上發表了一理論，謂受影響的男人可以將出血性疾病的特徵傳給女兒，但女兒並不會受到影響——這是第一個有關「X 連鎖（X-linked）」遺傳病的研究報告。

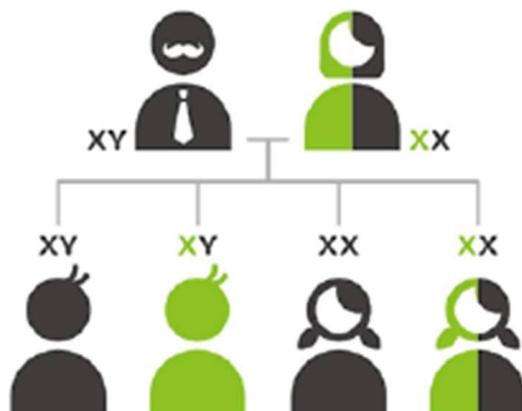
「血友病」一詞則出自蘇黎世大學學生霍夫（Friedrich Hopff）及他的教授舍來恩（Johann Schönlein）博士。他們於 1928 年首先稱該病為「出血性血友病」（hemorrhaphilia），後來簡稱為「血友病」。1947 年，阿根廷布宜諾斯艾利斯的醫生帕夫洛夫斯基（Alfredo Pavlovsky）在他的實驗室中區分出兩種類型的血友病：甲（A）型及乙（B）型。

通常人們天生就有一種稱為「凝血因子」（clotting factor）的關鍵蛋白，該蛋白可在受傷後幫助血液凝結。患血友病的人幾乎沒有凝血因子。早在 1920 年就有研究報告凝血因子 I 缺乏症，1940 年代發現因子 II 和 V 缺乏症。1950 年代，稀有因子缺陷方面的工作激增：因子 VII、X、XI、和 XII 的缺陷陸續出現。1960 年，發現因子 XIII 缺乏症。現在已經發現有 13 種凝血因子可與血小板一起幫助血液凝結。甲型血友病是因血液中缺少「VIII 因子」（factor VIII）之蛋白質引起的。比較少發生之乙型血友病則是因缺「IX 因子」（factor IX）之蛋白質造成的。

血友病的基因基礎

血友病通常是一種遺傳性出血疾病，它是很早就被明確歸因於單個基因突變造成的幾個少數人類疾病之一 [其它如囊性纖維化（cystic fibrosis）、鎌狀細胞病（sickle cell）、脆性 X 綜合徵（Fragile X syndrome）、及名物理學家霍金所患之肌肉營養不良症（muscular dystrophy）等]。與血友病有關的基因位於 X、Y 兩個性染色體中之 X 染

色體。男性因為只有一個 X 染色體，所以只要其基因不正常，就足以引起血友病。女性因有兩個 X 染色體，加上血友病基因為一「隱性」(recessive) 基因，故兩個拷貝都必須發生突變才能引起這種疾病（非常罕見）。因兒子的 X 染色體必需從母親來，故 X 連鎖遺傳的一個特徵是父親不能將 X 疾病傳遞給兒子。X 疾病一定要從母親那方面來；如果母親兩個 X 染色體中的一個基因拷貝發生突變，我們稱她為載體 (carrier)：她雖然本身沒有病，但卻可能將這一突變的基因傳給兒子！俄皇公子亞歷克西斯「中獎」的機會為 50%，他不幸竟然中了，似乎注定羅曼諾夫王朝合久必分的命運到了？！



圖一：血友病的遺傳。若母親為血友病基因帶原者，則所生的男嬰有 50% 機率罹患此疾病（綠色）；圖中黑色表示不帶血友病基因，半黑半綠為血友病基因帶原者。

美國國家血友病基金會 (National Hemophilia Foundation) 謂甲型血友病在 5,000 男嬰中就有一位患者，其普遍性約為乙型血友病的四倍。在美國，患有血友病的人數估計約為 20,000；全世界血友病的病患超過 40 萬人，但大約有 75% 的病患仍未能得到充分的治療或根本無法獲得治療。

皇家疾病

1837 年成為英國女王的維多利亞女王 (Queen Victoria) 因基因自然突變而成為血友病的攜帶者 (載體)。她將此特質傳遞給了她的 9 個孩子中的 3 個：兒子利奧波德 (Leopold) 在 30 歲時因摔倒後流血不止而去逝；女兒愛麗絲 (Alice) 和比阿特麗斯 (Beatrice) 則是血友病的攜帶者，繼續將突變的 X 染色體傳給了她們的幾個孩子。例如比阿特麗斯的女兒嫁入西班牙王室，把基因傳給了西班牙王位的男性繼承人；愛麗絲的女兒阿利克斯 (Alix) 就是後來與俄羅斯沙皇結婚的亞歷山德拉皇后！後者的兒子亞歷克西斯因之患有血友病。血友病因維多利亞女王的關係在歐洲皇家中流行甚廣，故被稱為「[皇家疾病](#)」 (Royal disease)。

血友病醫治的進展

1950 年代，尼爾森 (Inga Marie Nilsson)、勃朗貝克夫婦 (Margareta 及 Birger Blombäck) 在斯德哥爾摩使用血漿蛋白分離出來的「fraction I-0」治療血友病。但這樣分離出來的產物缺乏足夠的 VIII 或 IX 因子蛋白，故無法阻止嚴重的出血。

1970 年代中期，已經可以透過注射濃縮的 VIII 因子治療血友病。單劑量的濃縮凝血因子需要由數千公升的人類血液中蒸餾出來，這相當於一百次輸血，因此一名典型的血友病患者可以說是集結了成千上萬之捐血民眾的濃縮血液。因多次輸血的患者常常出現神秘的免疫崩潰，很顯然因子 VIII 的供應源可能被一種小病毒污染了！因此該綜合症狀被稱為「獲得性免疫缺陷綜合症」(AIDS)，也就是俗稱的愛滋病。

這情形顯然不但比當初從 2000 公斤的豬胰臟萃取 30 公克的胰島素更不經濟，更可怕的是還可能傳染疾病！1978 年 5 月，「基因泰克」（Genentech）成功地造出了第一個以生物科技「合成」的人造胰島素，開啓生物技術產業後，分子生物學家當然也想到用類似的方法來製造 VIII 因子。但「基因泰克」所合成之生長抑制素（somatostatin）人造基因只編碼 14 個氨基酸的蛋白合成，而較複雜之胰島素基因也只編碼 51 個氨基酸的蛋白合成而已；相較之下，VIII 因子卻含有好像天文數字之 2350 個氨基酸！因此 VIII 因子基因不能像生長抑制素或胰島素基因一樣，通過化學方法將 DNA 鹼基縫合在一起製造出來，分子生物學家只能將天然基因從人類細胞中剝繭抽絲地拉出來——這需要新的生物科技技術。1984 年 4 月，「基因泰克」及「基因學研究所」（Genetics Institute）同時宣布他們已經在試管中純化了重組 VIII 因子——一種不受人血污染的凝血因子終於在 AIDS 氾濫整整兩年後被「合成」了。

1987 年 3 月，血液學家懷特（Gilbert White）在北卡羅來納州血栓形成中心（Center of Thrombosis）進行了由倉鼠衍生出之重組 VIII 因子的首次臨床試驗。第一位接受治療的是一位四十三歲的血友病患者 G.M.；在靜脈滴劑注入他的靜脈後，懷特便一直焦急地徘徊在 G.M. 床邊，緊張地觀察 G.M. 對該藥的反應。輸血幾分鐘後，G.M. 不但停止說話，也閉上了眼睛，下巴靠在胸前……。懷特緊張的叫：「跟我說話」，但 G.M. 還是沒有任何回應。當懷特正準備發布醫療警報、宣布失敗時，G.M. 卻突然轉過身，發出倉鼠般的聲音，大笑起來。

這種治療法需要每週一次或更多地靜脈輸注缺失的凝血蛋白，加上重組凝血因子不但昂貴，血友病患者中也大約只有 25% 到 30% 可以完全用替代因子，因此當然有生物科技學家想到：為什麼不直接透過病毒將製造凝血因子的基因置入到細胞中，使病人自己產生缺失的蛋白，恢復血液的凝結功能呢？

這種基因療法事實上早是在 1980 年代中期就被提出。但一直到 1990 年代，可以在人體中改變基因的生物科技才慢慢成熟。不幸的是：就在那個時候發生一件紐約時報雜誌稱為「生技死亡」（biotech death）的案件（註一），導致幾乎所有（美國）基因療法試驗都被凍結、公司破產、科學家離開此一領域！在經過一番反省、檢討、與技術改進後，這一領域才又慢慢恢復正常。

2014 年，一群英美合作的醫生在《新英格蘭醫學》期刊上發表了一篇具有里程碑意義的研究，透過新型「腺相關病毒血清型 8（adeno-associated virus serotype 8, AAV8）」載體，將凝血因子 IX 基因，靜脈注射到 B 型血友病受試者體內。臨床試驗結果發現，受試者血中的凝血因子 IX 含量有所改善。而且在三年的追蹤，也未發現此療法產生毒性。專門報導全球血液學及腫瘤學新聞的 ASH Clinical News 在 2018 年 10 月謂：「血友病的基因療法已經來臨了，並且正在奏效。該領域正在穩步發展：這項革命性方法的最新試驗結果使患者的抗凝因子活性水平恢復到正常或接近正常，並使患者的年出血率降低到近 90%。」

基因鑑定與正寢

因為蘇聯共產黨一直不肯承認他們殺害了尼古拉二世一家七口（註二），因此一直傳言有人逃出來。更有謠言說沙皇在革命前曾在英格蘭銀行存款 1000 萬盧布，因此冒充未被謀害之皇室家族的人不少。其中最有名的傳言是：沙皇尼古拉斯二世的最小女兒阿納斯塔西婭（Anastasia）在家人被處決後倖存下來。1957 年，福克斯(Fox) 從書本改編的電影 [Anastasia](#)，是由筆者時代之兩大名星英格麗褒曼（Ingrid Bergman）和尤爾連納（Yul Brynner）主演，票房收入上億，並獲得了兩次奧斯卡提名。雖然影片沒有透露主角「安娜」（Anna）是否真的就是羅曼諾夫公主，但似乎有一系列微妙暗示表明她確是羅曼諾夫公主。

1979 年 5 月，一名業餘偵探在當初「執刑者」之兒子的幫助下，發現大部分尼古拉二世家庭的遺骸；但由於擔心遭到蘇聯政府的報復，他們立即再次埋葬了骨頭。1989 年，蘇聯開始開放討論羅曼諾夫王朝的立場後，這些遺體的存在才被公開。1991 年 7 月，這些遺體身份終於透過法醫和 DNA 的確認，正是沙皇尼古拉二世、皇后、和他們的三個女兒（其中一位是阿納斯塔西婭）。

剛解體後的蘇聯政府曾於 1993 年對這起謀殺案展開調查，但在 1997 年卻悄然地擱停下來。隔年 7 月 17 日，末代沙皇尼古拉二世及直系親屬的遺體終於被厚禮安葬在聖彼得堡的聖彼得和保羅大教堂。俄羅斯總統葉利欽（Boris Yeltsin）出席了此一豪華的儀式說：「今天對俄羅斯而言是歷史性的一天。多年來，我們對這一可怕的罪行保持沉默，但真相終是要講出來的。」業餘考古學家於 2007 年發現了第二個較小的墳墓，DNA 證明了遺體就是兒子亞歷克西斯及大女兒。2009 年，透過測序和擴增技術，研究人員發現這已有 91 年歷史的基因序列中有一突變，可導致因子 IX 基因上的「異常剪接位點」（abnormal splicing site）：這正是乙型血友病的一個特徵。

在整個蘇聯時期，羅曼諾夫皇室家族一直被冠以「人民之敵人」的惡名，尼古拉二世更被嘲笑為一軟弱無能的領袖。2008 年，在經過漫長法律糾紛之後，俄羅斯總檢察長辦公室終於將尼古拉二世的屠殺正名為「政治壓迫的受害者」！

***** 註 *****

（註一）格辛格（Jesse Gelsinger）出生時就發生編碼肝臟中的一種合成代謝酶 OTC（ornithine transcarbamylase）的單個基因突變。在蛋白質分解時，如果沒有 OTC，則蛋白質的代謝副產物氨將會在體內積累，損害血管和細胞，或擴散通過血腦屏障而導致大腦神經元的緩慢中毒！1999 年 6 月，18 歲的格辛格自願加入賓州大學的人體實驗。賓州大學的兩位小兒科醫生巴特肖（Mark Batshaw）和威爾遜（James Wilson）透過重組基因技術將 OTC 基因導入「腺病毒」（adenovirus，是一種只會引起普通感冒、但不會造成任何嚴重疾病的病毒），

再通過血液將病毒傳遞到肝臟，讓它們感染肝細胞：被病毒感染的肝細胞將因 OTC 基因開始合成 OTC 酶，從而糾正酶缺陷。1999 年 9 月 13 日上午 11 點鐘左右，手術醫師將 30 毫米的濃縮腺病毒透過格辛格大腿附近血管輸送到肝臟附近。當天下午一切平靜，可是傍晚後格辛格竟發高燒，各種問題接著慢慢出現，經過一連串的拯救無效後，格辛格終因免疫過度反應而於 9 月 17 日死亡！

（註二）官方的說法是：只有沙皇被殺，他的妻子和家人在一個未公開的地點得到照顧，

***** 參考資料 *****

Siddhartha Mukherjee: 「The Gene—An Intimate History」 (Scribner, New York, NY, USA, 2016) 。這是一本筆者鄭重推薦的科普書籍！筆者受益無窮！本文懷特進行倉鼠衍生出之重組 VIII 因子的首次臨床試驗故事及「註一」均取材（半翻譯）自此書。