

血管中的「鐮刀」：紅血球異常的遺傳疾病

賴昭正

前清大化學系教授、系主任、所長；合創科學月刊

2001年，奧班多（Byron Obando）的第一個女兒海莉出生了。新生兒篩查報告顯示海莉患有鐮刀型紅血球疾病時，莫名其妙的奧班多當時便問道：「什麼是鐮刀形紅血球？」不久就找到了答案：在女兒的第一次生日聚會時，海莉突然開始大聲尖叫，然而這只是病痛的開端。

急送到醫院後，醫生警告如果還要生小孩，孩子患病的機率是四分之一。不知天高地厚的夫婦仍決定把握年輕機會，兩年後又生了一個女兒海倫。海倫9個月大時，因骨盆中嚴重的血流阻塞破壞了骨骼，使得她痛苦地尖叫著，無法坐起身來；2歲時，她的脾臟因血液阻塞而腫大，為了避免將來嚴重的貧血，醫生切除了該器官。

海倫出生後，夫婦倆決定不再生孩子了。但四年後太太又懷孕了；幸運的是，第三胎男孩不但沒有遺傳到此疾病，後來還成了姐姐海莉的骨髓移植捐贈者。

而海倫呢？在無匹配捐贈者下，決定接受人體試驗。2019年6月，她縮在波士頓兒童醫院的病床上，讓經基因修飾過的骨髓幹細胞慢慢滴入。輸注幹細胞四週後，海倫恢復健康出院。同年12月16日，醫生發現她血液中所有外來之輸血細胞都消失了，只有由本身骨髓幹細胞產生的血紅細胞。第二天早上，醫院告訴她，血紅蛋白數量已幾乎達到正常的水平，已沒有鐮刀型紅血球疾病的跡象！*

在「蘇俄最後沙皇與血友病」（科學月刊，2020年6月號）一文裡，筆者提到血友病（hemophilia）通常是一種遺傳性出血疾病，它像鐮刀型紅血球疾病（sickle cell）一樣，是很早就被明確歸因於單個基因突變造成的少數人類疾病之一。單個基因突變所造成的疾病比較容易處理，因此常是「基因療法」（gene therapy）的主要研究對象與進步指標。但鐮刀型紅血球疾病與其他疾病如糖尿病（泛科學，2017年2月15日）及血友病不同，它不是因為體內缺少了某種蛋白質或酵素，而是因基因分子異常造成錯誤的蛋白質所直接引起的疾病：因此開啟了分子生物學（molecular biology）——從分子的層次來探討生命——的研究！

鐮刀型紅血球疾病的發現歷史

鐮刀型紅血球疾病的特徵和症狀通常始於兒童早期。這種疾病的特徵包括紅血球細胞數量少（貧血），及反復感染和周期性發作的疼痛。嚴重則會引起背部、四肢、或腹部

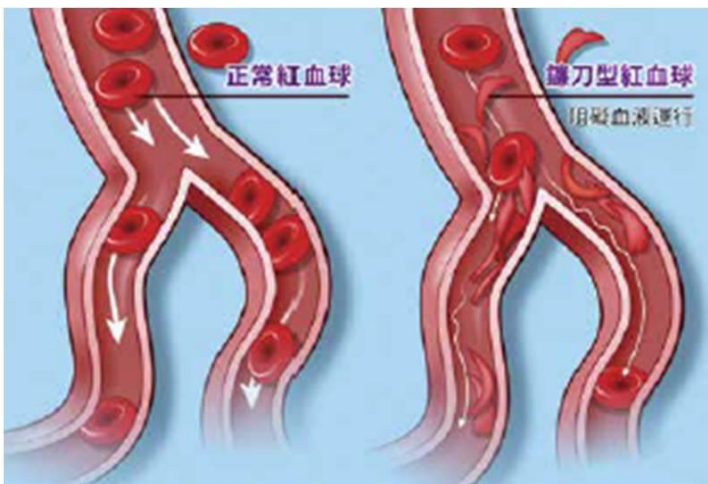
*取材自Gina Kolata：「[At 16, She's a Pioneer in the Fight to Cure Sickle Cell Disease](#)」，The New York Times，2020年1月11日。

疼痛加劇，甚至導致關節腫脹和疼痛，損傷可能累積在骨頭、心臟、肺、腎臟、脾臟、和其他器官中。因患者變得更容易受到感染，加上重要器官衰竭，常可導致死亡：在許多情況下，受害者無法熬過兒童期。許多非洲部落在幾個世紀前就對這些症狀已經非常了解，而且知道這種疾病在家庭中代代傳遞。

1904年，一名來自美洲西印度群島格瑞那達（Grenada）的20歲年輕人到美國求學，因一連串的感冒症狀求醫。在芝加哥行醫及母校密西根大學任教的赫里克（James Herrick）教授發現這名學生的紅血球細胞數量低，心臟和淋巴結腫大，眼睛呈淡黃色，並曾患有潰瘍和腿部病變——他從來沒有碰到過這樣的症狀！赫里克在1910年5月5日的美國醫師協會

（American College of Physicians）第25屆會議上宣稱：最值得注意和獨特的症狀是血液中有大量的稀薄、細長、鐮刀形、和新月形的異常紅血球細胞。他認為這些不明的變化可能正是該學生致病的主要原因。兩年後，他又在美國醫師協會會議上讀了一篇現在被認為是經典之作的論文「冠狀動脈突然阻塞的臨床特徵」（Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries）。但當時大家的反應卻是非常冷淡，赫里克1961年回憶說：

當我開始在會議上宣讀論文時，因我知道自己對此做出了巨大貢獻，我感到非常高興。但當我讀它時，卻好像對牛彈琴。除了（李伯曼）Emanuel Libman 後來因討論當天所有之論文提到過它外，再也沒有人討論過。我陷入了失望和絕望。



正常紅血球為雙凹圓盤狀，而赫里克觀察到病人的紅血球呈現鐮刀型，這種鐮刀型紅血球容易卡在血管中，阻礙血流和氧氣運輸，而造成貧血等許多病徵。

現在我們知道紅血球細胞變成剛性的新月形或鐮刀型而不是軟盤狀時，它們容易被卡在靜脈和動脈中，阻斷了運送血液氧氣進入身體的各個器官而導致疾病。全球數以百萬計的人患有鐮刀型紅血球疾病，其中絕大多數是非洲人（註一）。在美國，大約10萬美國人患有鐮刀型紅血球疾病，大多數患者是非洲血統或黑人。大約每13個黑人或非裔美國人嬰兒就有一具鐮刀型紅血球特徵。每365名黑人或非裔美國人嬰兒中就有1名患有鐮刀型紅血球疾病。還有許多患有鐮刀型紅血球疾病的人來自西班牙裔、歐洲南部、中東、或亞洲印度裔。

鐮刀型紅血球疾病的基因基礎

德國生物化學協會成員洪費爾德（Friedrich Hunefeld）於 1840 年發現紅血球細胞的主要成分是血紅蛋白（hemoglobin），負責將氧氣從肺部輸送到全身的組織。被譽為有史以來最偉大的 20 位科學家之一的鮑林（Linus Pauling，註二）及同事板野（Harvey Itano）在 1949 年發現鐮刀型紅血球的血紅蛋白與健康細胞的血紅蛋白具有不同的電荷。他們更進一步地推測其原因是由於單個胺基酸被取代之故——這使鐮刀型紅血球疾病成為第一個已知之因蛋白質異常造成的疾病！

1957 年，德裔美國生物學家殷格朗（Vernon Ingram）利用蛋白酶將血紅蛋白分解成較小的蛋白片段 [化學家改稱為「肽」（peptide）]，接著使用電泳（electrophoresis）和色層分析法（chromatography）分離，發現鐮刀型紅血球血紅蛋白與正常血紅蛋白僅有一個胺基酸的差別而已！利用當時已知的有關 DNA 編碼胺基酸的密碼信息，殷格朗預測了鐮刀型紅血球疾病的 DNA 突變——第一個已知之因分子變異的遺傳疾病。殷格朗的發現證明了鮑林的假設是正確的，導致了尋找蛋白質結構差異之疾病研究的百花齊鳴。

1959 年，英國分子生物學家貝魯茲（Max Perutz）闡明了類似於血紅蛋白之肌紅蛋白（myoglobin）的結構，獲得了 1962 年諾貝爾化學獎。血紅蛋白是由兩個 141 個胺基酸組成之 α 蛋白質（ α -globin）及兩個 146 個胺基酸組成之 β 蛋白質（ β -globin）單元通過分子間的相互作用（註三）連接在一起的球狀結構，每個單元均透過二價鐵原子與血紅素分子（heme）連接。如果正常血紅蛋白中之一 β 鏈中的第六位谷胺酸（glutamate）被纈胺酸（valine）取代，雖然不會影響輸送氧氣的能力，但在釋氧後，因為纈胺酸不親水的性質，血紅蛋白便很容易透過暴露在外面的纈胺酸互相結合，產生長鏈，使得紅血球細胞變形。



鐮刀型紅血球疾病是一種因為單個基因突變造成的遺傳性疾病。細胞血紅蛋白的編碼基因位於第 11 號染色體上，如果分別從父母親遺傳過來的兩個拷貝基因都發生突變，就會罹鐮刀型紅血球疾病。如果只有一個基因缺陷，因為另外一個基因可以製造出正常紅血球血紅蛋白，故血紅蛋白互相結合的機會大大減少，可能完全不會出現鐮刀型紅血球疾病的症狀。

鐮刀型紅血球疾病醫治的進展

了解病因後，原則上醫治就比較容易。但鐮刀型紅血球疾病與筆者以前說的血友病及糖尿病卻有一個非常不同的地方：後者是因為缺少具有功能性的蛋白質，而前者則是蛋白質出了問題！因此後者可以用注射缺失的蛋白質，或者透過基因重組技術將製造該蛋白質的基因導入體內來補救，但前者則不能！醫治鐮刀型紅血球疾病必須把製造錯誤蛋白質的基因換掉！

骨髓移植（或稱為「幹細胞移植」）涉及用健康骨髓來取代受鐮刀型紅血球貧血影響的骨髓。該程序通常是先用化療和放射破壞或減少骨髓幹細胞，再將健康之匹配捐贈者（大部分來自兄弟姐妹）的幹細胞透過靜脈注射到患者的血液中，讓它們遷移到骨髓產生新的血細胞。如果找不到匹配的捐贈者，只能嘗試使用臍帶血幹細胞。由於骨髓移植存在相當大的風險，因此只有具嚴重鐮刀型紅血球疾病的人才會使用此程序。該程序需要長時間住院；移植後，還需要藥物來防止患者排斥捐贈者的幹細胞。即使這樣，患者的身體仍可能拒絕移植過來的外物，導致其它危及生命的併發症。

1866 年，柯伯爾（Ernst Körber）就已經發現胎兒血紅蛋白與成人血紅蛋白不同。現在我們已經知道胎兒血紅蛋白是人類胎兒在最後七個月中的主要氧氣轉運蛋白，並持續存在於新生兒中。在功能上，胎兒血紅蛋白與成人血紅蛋白的最大不同之處在於它比成人血紅蛋白更容易與氧結合，從而使發育中的胎兒能夠更有效地從母親的血液中獲取氧氣。紐約小兒血液學家華生（Janet Watson）在 1948 年認為新生兒不會患鐮刀型紅血球疾病是因為胎兒血紅蛋白的關係。但新生兒中的胎兒血紅蛋白在出生後大約 6 個月內便幾乎完全被成人血紅蛋白取替，因此分子生物學家想到：如果可以通過藥理學重新激活成年人中的胎兒血紅蛋白，不是可用於治療鐮刀型紅血球疾病嗎？

分子生物學家終於發現了 BCL11A 基因在胎兒往成人紅細胞轉變過程中扮演了一個非常重要的角色。在實驗室中，研究人員阻斷了該基因，發現培養皿中的血細胞開始製造胎兒的血紅蛋白。接下來，他們在經過基因工程改造的小鼠（具人類血紅蛋白和鐮刀型紅血球）中阻斷該基因的表現，小鼠的鐮刀型紅血球疾病消失了！2018 年，美國內科醫師奧金（Stuart Orkin）開始在波士頓兒童醫院（Boston Children's Hospital）進行此「基因療法」的人體實驗，成功地幫助文章開頭提到的海倫恢復健康。

2019 年 11 月美國食品藥品管理局（FDA）終於加快批准了 Global Blood Therapeutics 的治療成人鐮刀型紅血球疾病口服藥物 Oxbryta——第一種被批准的直接抑制鐮刀形血紅蛋白聚合反應的治療方法。

***** 註 *****

（註一）瘧疾是由寄生蟲引起的疾病，是非洲人死亡的一個主要原因。這些寄生蟲有一段時間是在紅血球細胞中度過的；但鐮刀型紅血球卻是非常不歡迎它們，排擠它

們，增加了宿主存活的機率以及隨後的異常血紅蛋白基因的傳播。正常非洲人則缺少這項保護，因此帶有單一異常血紅蛋白基因的非洲人比例相對比較高！

(註二) 1954 年因在化學鍵理論方面的貢獻獲得諾貝爾化學獎；1963 年因積極推動反對大規模毀滅性武器的發展與競賽獲得諾貝爾和平獎。在破解 DNA 螺旋構造的競賽中，不幸敗給英國團隊克里克 (Francis Crick)、威爾金斯 (Maurice Wilkins)、和華生 (James Watson)，失掉了獲得第 3 次諾貝爾 (醫學) 獎的機會！鮑林是一個化學分子構造大師，1936-1951 年間在蛋白質研究中取得巨大成就，並闡明了 α -螺旋。作為一個化學分子結構大師，鮑林為什麼竟然輸給了華生和克里克呢？一般認為是前者覺得蛋白質結構比 DNA 更重要，且低估了同行及倫敦金斯學院 (Kingston College) 正在開展的工作，認為他們的訓練不能解決像 DNA 這樣的複雜生物結構。等鮑林對 DNA 結構開始重視時，他已經落後於競爭對手了。為了急起直追，鮑林使用了劣質的數據，匆忙地提出 DNA 是三重螺旋的結構。華生在「雙螺旋」一書裡回憶道：「我一下子覺得有些不對勁。但是，直到我仔細觀察了插圖幾分鐘之後，我才查明到錯誤所在。然後，我意識到鮑林模型中的磷酸根基團沒有電離，但是每個基團都包含一個鮑林的核酸，因此在某種意義上根本不是一種酸……一位巨人已經忘記了大學化學的基本知識。」1953 年 4 月，鮑林參加了在比利時舉行的蛋白質會議；在途中，他在英格蘭停留，觀看了華生和克里克的 DNA 模型以及富蘭克林 (Rosalind Franklin) 的晶體 x 光照片。在檢查了兩者之後，鮑林終於確信自己的結構是錯誤的，承認華生和克里克解決了 DNA 問題。儘管結果讓他感到失望，但仍接受了他的失敗，對華生和克里克的發現給予了充分的評價，並幫助他們補上些模型上的小缺陷——真不愧是一位大師！。

(註三) 分子間的相互作用力主要有凡得瓦力 (van der Waals force) 及氫鍵 (hydrogen bond) 兩種；詳細請參見「奇妙的水分子」(1979 年元月號科學月刊) 或「[我愛科學](#)」，華騰文化有限公司，2017 年 12 月出版)。