

中醫藥與基因

謝明村 林立偉

中國醫藥學院中國藥學研究所

摘 要

基因是決定生物遺傳性狀的單位，亦是製造蛋白質訊息產生生理作用的基礎，而近年來基因醫學資訊科技之快速發展與應用，改變對疾病之基本認識，因而增加對疾病原因之機轉瞭解，提高疾病之治癒率，所以基因導向醫學漸成為21世紀醫學之新主流。

中醫藥之未來趨勢，首先要建立中醫藥量化，同時應符合中醫藥基礎理論，中醫的「證型」與中藥之「五味」、「四氣」、「七情」、「歸經」等，利用生物科技的基礎，從分子基因上，研究中醫藥對基因表現之調控，建立中醫藥的微觀表述，使中醫藥現代化；故以目前的生物科技趨勢，藉由基因相關技術來使中醫藥成為世界第一流的生命科學，迎頭趕上基因醫學的時代，為必要且刻不容緩的事。

關鍵詞：中醫藥，基因，生物科技

一、前言

醫學之發展，早期從系統到組織，後由組織到細胞，今由細胞到分子，再由分子到基因；整個人體就是由這些基因來控制其表現。基因是一種鹼基密碼序列，而基因的總稱就稱為基因體（genomes），只要能夠了解生物基因體的密碼序列就能夠了解生物的表現，基因體就好像是地圖一樣，科學家將所有鹼基對按照順序排出來，就好像將全部所有路上的建築物、路標、路名都調查清楚而標示出來，有如地理學上的地圖一般，所以又稱為基因圖譜。中醫藥源遠流長，它的療效經過長期的臨床試驗，得到歷史的肯定，但在國際社會上卻沒有獲得普遍的認同與接受，且在國際舞台上缺乏競爭方面的實力，無法與西醫藥抗衡。其中最主要的問題在於中醫藥缺乏可以量化的現代生物學客觀指標；所以，若是要將中醫藥發揚光大一定要朝著將中醫藥量化的目標前進，讓中醫藥學發揚光大。

二、何謂基因？

基因位於細胞內染色體上，是決定生物遺傳性狀的單位，由雙股螺旋排列的DNA所組成，這個結構解釋了基因如何從事複製、攜帶訊息以及累積突變。基因所屬兩股DNA的互補本質使之能分離、作為組合兩個新互補股的模板而精準的複製，在典型基因上的核苷酸序列攜帶製造RNA訊息的遺傳密碼，這當中大多數是攜帶訊息至合成蛋白質的核糖體之信使RNA，最後結果是根據基因結構而讓新的蛋白質鏈製造出來，鹼基序列組成的一個突變可以改變基因所產生蛋白質產物的胺基酸序列之改變。

人類基因體解碼定序完成意味著後基因時代（postgenomicera）之來臨。不僅對生命科學研究產生巨大的影響，更對醫學帶來莫大的衝擊，尤其對臨床醫學之診斷與治療將產生革命性的改變。可預見的將來，基因導向醫學漸成為21世紀醫學之新主流。

三、中醫「辨證論治」法則與基因

基因醫學資訊科技之快速發展與應用，改變對疾病之基本認識與瞭解，洞悉疾病產生之特定機轉途徑，因而增加治療疾病原因而非症狀之針對性，提高疾病之治癒率。可預見的將來，疾病的診斷治療與病情的判斷追蹤評估是著重在分子層次而非症狀層次。

中醫對疾病的診治與病情分析以「四診」及「八綱辨證」等傳統方法為診斷基礎的「證型」分類；因此，中醫與西醫學診治疾病之層次落差就非常之大，故中醫應善用現代尖端的生物科技在分子生物學的基礎上建立中醫之理論學說體系求得實證，方能迎頭趕上基因醫學的時代。例如利用DNA微陣列（DNA microarray）(1,2)來分析各種不同證型之基因表現（gene expression）做為「施治」之依據。

人類基因圖譜之核苷酸鹼基定序完成，得知構成基因之DNA核苷酸鹼基排列會因人而異，這種單一核苷酸鹼基之差異稱為單核仁多形化（single nucleotide polymorphisms）(3,4)。由於人類基因有單核仁多形化之存在，是否會導致某些特定族群人口較容易產生某種特殊疾病如癌症及心臟病。甚至，每個人得到相同的疾病及接受同樣的藥物治療，卻產生不同效應之原因是否亦歸之於單核仁多形化。雖然這些猜測尚有待求證，但終將獲得證實。果真如此，在基因導向醫學的

基礎上治療疾病時就必需針對個人遺傳特性之差異而事先量身訂製一套療法，才能奏效。單核仁多形化科技之進展促使量身訂製的個人化醫學早日來臨。中醫診治疾病講究體質之差異，體質是先天遺傳而來。單核仁多形化是代表遺傳特性差異之指標，反應體質之表現。因此中醫應可利用測定基因表現及單核仁多形化來做為「辨證施治」的準則，及「同病異治」與「異病同治」之依據。

利用基因科技研發出的新藥就像似精靈導彈可針對特定的靶點攻擊，甚至可設計一種藥攻擊多個靶點，治療多種疾病。中醫複方製劑，即使是單味藥，亦是小複方之療效雖然有多靶作用機轉，但卻像是霰彈，較無特定靶點。因此，精準導彈似的基因藥之療效比傳統中藥製劑來得好是無庸置疑。如何純化精製中藥，提高療效與安全性及針對性以降低不良副作用是刻不容緩之事。

四、中醫病證與基因表達之關係

『證』的形成機制十分複雜，由於體質差異，感染疾病之後可以表現為病同而證不同，如果是新病的話病理還比較簡單；由於誤治疾病遷延不愈、年長多種疾病纏身，這樣的病理機制非常複雜。即使簡單的證，也會影響到全身不同的系統，不同的組織、不同的細胞以及不同的分子。證之所以研究如此困難，其主要原因在於以前並沒有一種像利用基因相關技術的研究方法，能同時檢測許多組織、細胞、分子的變化，進而在這些變化中去逐步鑑別『證』的本質，同時應該還看到，在證的理論形成中，主要得益於治療的反饋，即辨證論治。組方對證，君臣佐使得當，則病證得以改善；反之，辨證有誤，治療不切病機，往往無效。傳統的中醫療法缺乏基因表達水平方面的量化指標；例如：經中醫診斷後認為患有「脾胃濕熱」病證者，可使用較具苦寒性味之大黃、黃蓮、苦蔘等中藥材治療之；但是並沒有一個確實的指標來表示「脾胃濕熱」的症狀，只能依靠專家判別，且沒有科學的診斷標準；這樣依個人的判別來定奪病人的病況，導致中醫不被西醫所認同的最大原因之一。故目前當務之急，就是如何將中醫量化，其中以利用基因晶片（Gene Chip）技術(5)來作研究為最具前景。基因晶片是以基因序列分析為對象，將要與研究基因雜交的核苷酸序列進行合成，製作成探針，將它放在載玻片或晶片上的格子裏進行測試，如此即可得知正常與疾病病症基因表達之異同；未來若能應用此技術來替代傳統中醫的判讀方式，必能使得中醫更具說服力與西醫並駕齊驅。

五、中藥與基因之關係

當今，中藥是尋找防治疾病新藥的天然寶庫，中藥材資源豐富，據統計有一、二萬種，但多數活性成分不清、作用機制不明，無法解釋其作用本質的化學成分，嚴重阻礙了中藥的發展。中國醫藥對各種天然藥物之不同味感即辛、甘、酸、苦、鹹稱「五味」，對於藥物的寒、熱、溫、涼稱為「四氣」，二種不同中藥以上在體內會產生類似現代醫學之藥理變化，稱為「七情」，說明藥物對某些臟腑經絡的病變能起主要治療之作用，稱為「歸經」；而當今最重要之課題，就是將五味、四氣、七情、歸經等利用現代生物技術如基因，來闡明中藥作用原理與其影響基因表現的機制，再以傳統中藥理論相輔助，如此一來，才得以實現中藥理論現代化(6)。例如：人蔘能促進細胞因子m-RNA的轉譯，促使進入淋巴細胞IL-1、IL-3、IL-6的基因表達，使IL-1、IL-3、IL-6轉譯活性增強，最終促進IL-1、IL-3、IL-6的分泌，達到免疫調節的功能(7,8)。

六、中醫藥與基因未來發展及展望

迄今為止，中醫藥還沒進入國際醫藥舞台，其原因是多方面的，但最根本的依然是中醫藥理論無法與國際上普遍接受的現代醫藥學理論提供客觀的數據。如上所述，中醫辨證可利用基因工程來研究(9)，因此如何在高層次上尋求中西醫整合，基因的研究不失唯一良好的突破點，如此能夠將中醫醫學發展到基因表達和基因調控的層次；而中藥未來的研究亦離不開與基因相關的科技(10,11)，中藥的優勢在於宏觀，西藥的優勢在於微觀。近年來生物技術的進步，特別是人類基因體計劃的實施，透過基因體計劃篩選和分離出每一種疾病相對應的致病基因，再以其作為藥物的靶標來研究中藥作用的分子機制，這可能是未來中藥研究的主要方向之一。利用基因表現的各種生物新技術，來研究中藥對細胞基因表達的調控，能夠直接的看到中藥對細胞基因及其蛋白質產物表達的調節作用，這對於篩選療效確切的中藥新藥具有重要意義(1,10)。

所以說在未來，中醫與中藥要登上世界舞台，首先要建立辨證科學化，相關基因和指標的選擇應具有前瞻性，同時應符合中醫基礎理論；從分子基因水準上，研究中藥對基因表現之調控，建立中藥科學化的微觀表述，使中藥現代化；故以目前的生物科技趨勢，藉由基因相關技術來使中醫藥成為世界上一流的生命科學，為必要且刻不容緩的事。

參考文獻

- 1.方肇勤：基因晶片技術現狀及其在中醫基礎實驗研究中的應用。上海中醫藥大學學報2001；15（1）：17-19。
- 2.Khan, J, Bittner ML, Chen Y, Meltzer PS, Trent JM: DNA microarray technology: the anticipated impact on the study of human disease. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1423(2): M17-28.
- 3.Brookes, AJ: The essence of SNPs. *Gene* 1999; 234(2): 177-86.
- 4.Kwok, PY. Gu Z: Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them? *Mol Med Today* 1999; 5(12): 538-43.
- 5.Gerhold, D, Rushmore T, Caskey CT: DNA chips: promising toys have become powerful tools. *Trends Biochem Sci* 1999; 24(5): 168-73.
- 6.Debouck, C, Goodfellow, PN: DNA microarrays in drug discovery and development. *Nat Genet* 1999; 21(1 Suppl): 48-50.
- 7.田志剛、楊貴貞：人蔘三醇型皂甘促進細胞因子誘生及其特點。中國藥理學通報1990；6（1）：37。
- 8.田志剛、楊貴貞：人蔘三醇皂甘促進人 IL-1基因表達。中國藥理學通報1993；14（2）：p.159。
- 9.李燦東：中醫辨證與基因及其產物相關性研究的回顧與展望。湖南中醫藥導報2000；6（6）：6-8。
- 10.陳蘇紅、王小紅、王升啟：中藥影響細胞基因表達的研究進展。中國中藥雜誌2000；25（9）：515-565。
- 11.蔡寶昌、殷武、王天山：探索基因晶片技術在中藥現代化研究中的應用。*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine*, 2000；2（6）：12-15。

Chinese Medicine and Gene

Ming – Tsuen Hsieh, Li – Wei Lin

Institute of Chinese Pharmaceutical Science,

China Medical College, Taichung, Taiwan, R.O.C.

Abstract

Gene was a unit genetic trait, and was on the basis of produced protein series and physiological reaction. Recently, Development and application of gene technology converted the basic ideas to disease into the mechanism knowledge caused disease. Accordingly, the medicine of gene direction is becoming the main current of the twenty – first century by degrees.

Quantitative traditional chinese medicine built and matched foundational theory of traditional chinese medicine was a trend in the future. Hence, utilizing foundational biotechnology to explore gene express in traditional chinese medicinal syndrome and chinese herbal medicinal such as five directions, four properties, seven modes of emotion, and meridian distribution could establish subjection of chinese medicine from molecular level. It would be contributed to the modernization of chinese medicine. As a result, it demand immediate attention that using correlative technology of gene in chinese medicine become the first – class biotics on the world.

Keywords: Chinese medicine, Gene, Biotechnology