



仁愛藥訊

九十六年 三月出刊
季刊 Vol.12 Num.01

發行人：詹廖明義
發行所：財團法人仁愛綜合醫院
編輯：藥劑部 (04)24819900-1139

1. 專題—淺談生命遺傳裡的沉默殺手- *RNAi* ----- 游朝皓藥師
 2. 專題- 血管炎(*Vasculitis*) ----- 郭郁文藥師
 3. 藥劑部花絮 95.12.01-95.02.28
-
-

專題一 淺談生命遺傳裡的沉默 殺手- RNAi

游朝皓 藥師

壹、前言：

1990年任職美國亞利桑那大學的喬根森(Richard A. Jorgensen)和實驗室和同事們與荷蘭阿姆斯特丹自由大學的莫爾(Joseph Mol)在進行基因遺傳工程改造時，試圖使紫色牽牛花長出更鮮豔的紫色花朵而意外的發現將插入的基因及原本的對應基因都同時抑制的現象，稱為「共同抑制」(co-suppression)。1995年康乃爾大學的研究人員 Guo 和 Kempfues 以秀麗新小桿線蟲 *Caenorhabditis elegans* (一種小型透明的圓蟲) 為實驗對象對於利用「反義 RNA」(antisense RNA) 來抑制某些基因所得的實驗結果，感到困擾不已。反義 RNA 的設計方法，是要能夠與某個特定 mRNA 的序列產生配對，一如互補的兩股 DNA 鏈所形成的雙螺旋一般。每一股 DNA 或 RNA 都是一條由核苷酸所組成的鏈狀構造。這些核苷酸以字母 A、C、G 與 U (適用於 RNA) 或 T (適用於 DNA) 表示。C 與 G 配對，A 則與 U 或 T 配對。一條反義 RNA 會與其互補的 mRNA 形成雙股的結構，使得 mRNA 無法轉譯成有用的蛋白質。讓每個人都感到不解的是，在線蟲身上，注射反義 RNA 似乎有效，但注射「同義 RNA」(sense RNA) 卻也會阻斷基因的表現。令人感到有趣的是，由於同義 RNA 與作為目標的 mRNA 擁有相同的序列，因此它並不會將 mRNA 鎖在雙螺旋裡。直到 1998 年，華盛頓卡內基研究院的費爾(Andrew Fire) 及麻州大學醫學院的麥洛(Craig C. Mello) 突發奇想的認為之前用來注入線蟲體內的反義及同義 RNA 製劑，純度可能不夠完全；該兩類混合物當中可能含有少量的雙股 RNA。而就是這些雙股 RNA 可能喚醒了細胞內最神秘的沉默殺手。他們的實驗是將與 unc-22 基因(與肌肉功能有關的重要基因) 對應的單股或雙股 RNA 注入線蟲

體內。當注入相當大量的單股反義或同義 unc-22RNA 對線蟲並沒有什麼影響；但令人訝異的是，少數幾個分子的雙股 unc-22 RNA 就造成線蟲(甚至其後代)產生無法控制的抽搐；這是有某種物質干擾了 unc-22 基因的表現所造成的明顯症狀。費爾及麥洛針對某些基因進行相同的實驗，從肌肉基因到生殖及存活基因不等，幾乎每個基因都得到同樣驚人的有效抑制作用。他們為這個現象取了「RNA 干擾」這個名字。也為了生命探索開啟了新的尋寶地圖。

利用雙股 RNA(dsRNA) 干擾細胞基因表現的技術正式命名為「RNA 干擾」(簡稱 RNAi) 之後，立刻擄獲眾多科學家的心，積極研究其作用的機制與可能的醫療應用。這項技術能在短短的數年中，吸引大批科學家的投入，就連 1993 年諾貝爾獎得主夏普(Philip A. Sharp) 【註：夏普教授因發現核糖核酸的疊合(splicing)及其在基因表現、癌症研究和其他生物科技領域的貢獻而獲獎。】也在其中。正是因為 RNAi 擁有一些偉大、迷人的特質。然而正當 RNAi 技術如火如荼地應用於哺乳類細胞，卻苦於長鏈雙股 RNA 會引發干擾素反應，對細胞內所有 mRNA 的轉譯產生抑制作用時。科學家於是又發現到了以化學方法合成 22-24 個核苷酸長度的短小干擾 RNA(siRNA) 送入哺乳類細胞內就不會引起干擾素反應。至此，RNAi 在哺乳類細胞的應用才能有所突破。如今看來，RNAi 可能是一個強而有力的工具，可以突破遺傳研究的障礙。一些證據顯示，RNAi 的機制在動物中，自真菌、線蟲、渦蟲、水螅、果蠅、蛙類、斑馬魚、鳥類、到哺乳類等絕大部分的真核生物都存在。植物也有類似的機制。有此工具在手，科學家要研究一種生物，就可以不用費力地建立遺傳系統，只要設法將某個基因的雙股 RNA 送進它的細胞中，就有機會看到這基因表現減少時的性狀。提供了生物性狀新的調控機制，也突破了傳統遺傳研究的障礙。

貳、機轉與特性：

簡單來說，RNAi 是屬於基因默化(gene silencing) 現象的其中一種。

基因默化(gene silencing)包含以下三種形式：

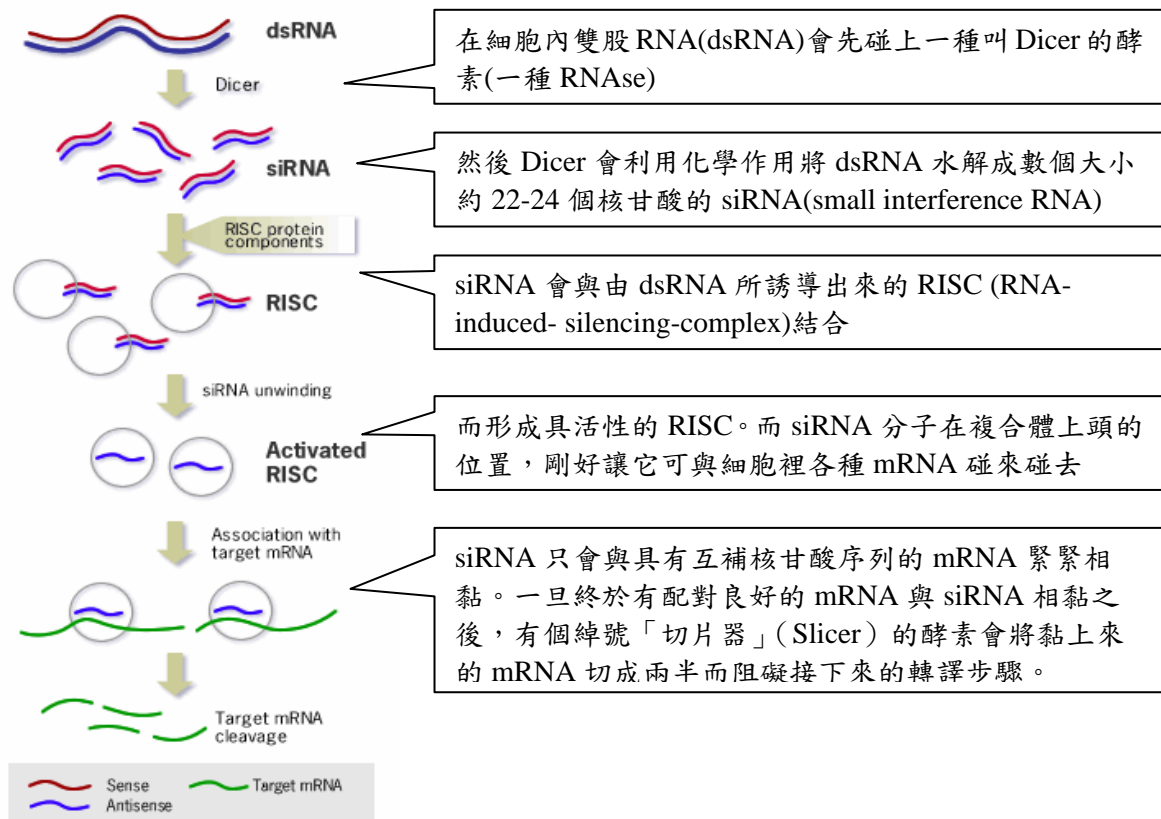
- Transcriptional gene silencing, 「TGS」- 將外來核酸序列甲基化使基因不表現
- Post-transcriptional gene silencing, 「PTGS」- 可防止外來的核酸序列在細胞中複製(ex: RNAi)
- 因為病毒之感染而引起的基因默化稱之為 Virus-induced gene silencing 「VIGS」

由多年來的研究我們可以知道 RNAi 具有以下幾個重要的特性：

1. RNAi 是發生於轉錄後介於轉譯前之基因沉默機制。
2. 具有很高的特異性，只降解與之對應相互補的 mRNA。
3. 具有很高的效率。在相對於很少量的 dsRNA 分子(數量遠遠少於相對應之

mRNA 的數量)時，能在 RdRP(RNA-dependent RNA polymerase) 的催化下合成更多新的 dsRNA 分子，以達到完全默化相對應之基因的表達。

4. RNAi 默化的效應可以突破細胞疆界。在不同細胞間長距離傳遞與維持信號。甚至傳播至整個個體細胞。
5. 具有可遺傳性。打破傳統的基因遺傳觀念而導入了外遺傳學的概念。
6. 必須是小于 30 個核苷酸的 siRNA 才具有特異的 RNA 干擾現象。而大於 30 個 bp 的 dsRNA 可能會造成的是全面性非特異性的基因抑制或凋亡。
7. ATP 依賴性。在去除 ATP 的實驗設計中，RNAi 現象會減弱甚至於消失。顯示了 RNAi 現象是屬於耗能過程。而這可能是 Dicer、RISC 或 Slicer 在發生酵素反應過程中必須以 ATP 來提供能量有關。



參、生活現象與應用：

一.記憶：

早期的分子生物學者發現，在短期記憶轉變成長期記憶的過程中，基因扮演了

一角。他們從學習簡單操作的動物實驗中證實，動物要能學會，腦子就必須在受訓後的數分鐘內合成新的蛋白質，否則就會遺忘。而短期記憶與長期記憶都源自神經元之間的連結。短期記憶一旦產生，突觸的刺激足以暫時讓短期記憶對後續的訊息

作出更強的反應或更為敏感。但就長期記憶而言，突觸的增強卻是永久性的。1960年代之後，科學家就已經知道這種增強需要活化神經元細胞核裡的基因，並製造蛋白質。要製造蛋白質，細胞核裡的某段 DNA 必須先轉錄成輕便的信使 RNA (mRNA)，之後 mRNA 會從細胞核跑到細胞質，並利用細胞中的裝置將訊息轉譯成蛋白質。研究人員發現，阻斷 DNA 轉錄成 mRNA，或阻斷 mRNA 轉譯成蛋白質，都會阻礙長期記憶的形成，但不會影響短期記憶。美國哈佛大學的 Sam Kunes 所領導的研究團隊就發現了神經細胞突觸建立長期記憶所必須的蛋白質合成受到了 RNA 干擾訊息途徑中扮演重要角色的 RISC 複合體的調控。此項成果發表在細胞(Cell)期刊上。這驚人的發現便可以加速促進科學家們對於艾茲海默症(一種由於神經元或神經細胞損傷抑或腦內乙醯膽鹼量減少所造成的一種失智症)的了解與尋求其根本之治療。

二. 病毒性疾病的治療：

我們都知道 20 世紀最駭人的疾病除了癌症就屬愛滋病了。愛滋病是一種擁有反轉錄西每的 RNA 病毒。在進入人體後可以反轉錄為 DNA 後嵌入宿主細胞核的 DNA 中。然後複製自體蛋白質與所需的病毒外套，接著迅速壯大而破壞整體宿主的細胞。2003 三月初，WHO 緊急發佈了 SARS(急性嚴重呼吸道症候群)的全球警訊。雖然只是個 RNA 病毒，症狀也類似於肺炎、流感。但由於其驚人的傳播速度與廣度，以及其出乎預料的致死率。而使的全球陷入恐懼陰霾中，甚至還有人形容為”世紀大審判”。最近，加州大學洛杉磯分校和加州理工學院的研究員便以病毒載體將 siRNA 導入，使其激發 RNAi 現象從而抑制了 HIV 進入人體細胞。而研究也發現，用 siRNA 對 Magi 細胞進行處理可增強其對病毒的抵抗力，且 siRNA 也可藉由基因默化作用使在 SARA 感染的早期能有效的抑制病毒的複製。

三. 癌症治療：

長久以來，學者皆認同癌症與基因擁有密不可分的相關性。而近代的療法也皆努力往基因療法邁進。但由於癌症基因的

多型性與不純熟的基因剔除技術，使的最終也只獲得零星的成果。不過，最近由於 RNAi 的發現，Maen 等人利用其技術成功的阻斷了 MCF7 乳腺癌細胞中的 spl 基因(此基因會使乳腺細胞異常增生)。所以我們知道，雖然 RNAi 在很短的時間之內就變成了非常卓越的研究工具，但它是否能夠成為以遺傳為導向的製藥方法，則只有在幾年之後，當第一個臨床實驗證明只由注射便可關閉致病基因的作用時，這一切才會變的明朗。

肆、結論：

西元 2003 年六月，正當美英兩國向世人宣告，各國共襄盛舉的「人類基因組定序計畫」已全部完成。似乎在宣告著人類悄悄地從上帝的手中偷到了生命奧秘的鑰匙時，最近 2-3 年的 RNAi 發現卻讓這垃圾裡的寶石悄露光輝。科學家們漸漸發現到，以往的這些不參與生命之”中心信條”的序列，卻隱藏著大量的遺傳訊息。而這些訊息對於遺傳、發育以及疾病，都造成了遠大的影響。這由非為轉譯成蛋白質的序列所轉錄成的 RNA，是人類偷得的潘朵拉盒之鑰匙或是有如尼可拉思凱吉所演的”國家寶藏”般，又提供了世人另一個通往最終生命答案的地圖。

Reference：

1. RNAi: Nature Abhors a Double-Strand. György Hutvagner and Phillip D. Zamore in Current Opinion in Genetics & Development, Vol. 12, No. 2, pages 225-232; April 2002.
2. Silencing in Mammals by Small Interfering RNAs. Michael T. McManus and Phillip A. Sharp in Nature Reviews Genetics, Vol. 3, pages 737-747; October 2002.
3. Killing the Messenger. Carol Ezzell in SCIENTIFIC AMERICAN, Vol. 20 ;October 2002.
4. Censors of the Genome. David P. Bartel. in SCIENTIFIC AMERICAN Vol. 4; September 2003.
5. The Unseen Genome; Gems among the junk . W. Wayt Gibbs. in SCIENTIFIC AMERICAN Vol. 5; January 2004.
6. 超越模式生物的 RNAi .孫以瀚. in scientific american Vol. 8; November 2004.

專題- 血管炎(Vasculitis)

郭郁文 藥師

血管炎即侵犯血管造成炎性反應及壞死的現象，常常造成血管腔變窄或阻塞，並導致其所供應組織之缺氧病變。血管炎的形成機轉分為三個層次：1.必須有引起初期反應的因素存在 2.炎性反應之促進與擴大 3.與控制或阻止炎性反應有關的媒介因素也發生變化。引起血管炎的原因即循環血液中免疫複合體的形成，然而形成免疫複合體的原因有 1.某些微生物或外來的毒素 2.自體抗原及抗體 3.藥物過敏 4.腫瘤抗原。

■ 血管炎的症狀：

- 1.皮膚方面：紫斑、蕁麻疹病變、水泡或水泡性病變、壞死、潰瘍、網狀青斑等。
- 2.骨骼肌肉方面：關節痛、關節炎、肌炎等。
- 3.腎臟方面：血尿、蛋白尿、腎衰竭、高血壓等。
- 4.腸胃方面：腹痛、消化性潰瘍、出血及穿孔等。
- 5.肺臟方面：浸潤性病變、肋膜炎、肋膜積水、肺結核、氣喘等。
- 6.神經方面：運動或感覺神經病變、頭痛、複性單發神經炎。
- 7.其它：胰臟炎、心包膜炎、心肌炎。

■ 1978年Fauci先生曾以侵犯的血管大小來分類，一般說來血管炎可分為以下幾類：

- 1.全身性壞死性血管炎：結節性多發動脈炎過敏性血管炎及肉芽腫。
- 2.過敏性血管炎：血清病及類血清病反應、其它藥物有關的血管炎、血管炎伴於感染症、血管炎伴發於腫瘤、血管炎併發於結締組織病、血管炎併發於其它原發疾病、補體系統的先天缺乏症、結節性血管炎。
- 3.威格氏肉芽腫。
- 4.巨大細胞動脈炎：顱部或顱動脈炎、Takayasu氏動脈炎。

5.其他血管炎症候群：川崎氏病、Behcet氏病、阻塞性血栓血管炎、其它血管炎。

■ 如何確定患有血管炎？診斷的標準乃以臨床表徵加上實驗室檢驗數據及組織切片來判斷。若有以下症狀會懷疑可能有血管炎

- a.可觸摸性紫斑
- b.多發性單神經炎
- c.無法解釋的發燒
- d.無法解釋的體重減輕
- e.關節痛或肌肉痛
- f.無法解釋的腹痛
- g.年紀還輕就發生腦血管或冠狀動脈病變、而病人又無明顯患病危險因素
- h.許多器官都有病變
- i.尿液分析異、尤其強烈懷疑腎絲球腎炎引起者
- j.紅血球沉降率(ESR)升高
- k.白血球計數升高、貧血

■ 患者常用的治療方式：

- a.非類固醇性抗發炎藥物(NSAID)：長期使用需特別注意其所可能發生的胃腸道毒性，(如解黑便、不尋常出血、吐血)以及腎臟毒性(如：尿液變濁或排尿困難、急速體重增加、浮腫、眼皮腫)
- b.類固醇：長期使用者，未經醫師同意不可任意停藥；糖尿病患者如有血糖、尿糖變化也需告知醫生
- c.細胞毒殺劑，如：Imuran, Endoxan。服用 Imuran 期間應定期做全血球計數及肝功能檢測，且若為孕婦使用此藥請勿授乳。
- d.血漿置換術或淋巴置換術
- e.秋水仙素：可抑制發炎細胞的吞噬

■ 血管炎患者日常生活中該注意哪些事項？

- a.保持皮膚清潔及乾燥，避免使用刺激性的物品
- b.隨時觀察皮膚有無出現不明原因的黑點或紫斑
- d.當有不明原因腹痛發生時，應立即

- 就醫，不可自行服用止痛藥，以免延誤就醫時間
e.按時返診追蹤，並配合醫師指示服藥，不可任意停藥

■ 參考資料：

- 1.血管炎 臨床醫學第44卷第六期
2. <http://www.mayoclinic.com/health/vasculitis>

藥劑部花絮 95.12.01-95.02.28

- ◇ 文定之喜---陳靜怡
- ◇ 弄璋之喜---李錫任、李怡慧
- ◇ 公佈95年度12月份及96年1-2月本院員工服務暨教育點數活動一覽表，請同仁選擇適合自己的時段，並把握機會，適時的完成所需點數，每位員工於每一年度，必須完成2堂風險管理相關課程。
- ◇ 12月31日止結束下半年的活動：請完成服務點數4點和教育點數3。

■ 全院性通識課程】教育點數：0.5點。

- 1、講題：美齒、美化人生，由徐清良醫師主講。
時間：12月07日12:30-13:30，於十樓教學教室舉辦。
- 2、講題：緊急應變計劃，由鄭猛聰副主任主講。
時間：12月13日12:30-13:30於十樓教學教室舉辦。
- 3、講題：創傷與止血，由蘇美旭醫師主講。
時間：12月21日12:30-13:30於十樓教學教室舉辦。
- 4、講題：耳科學的生活應用，由江子朋醫師主講。
時間：01月04日12:30-13:30於十樓教學教室舉辦。
- 5、講題：急重症生命末期照護，由黃勝堅醫師主講。
時間：01月11日12:30-13:30於十樓泉生大講堂舉辦。
- 6、講題：外訓口頭報告（一），由本院參加外訓人員主講。
時間：01月24日12:30-13:30於十樓教學教室舉辦。
- 7、講題：骨質疏鬆症的健運動，由陳巧萍醫師主講。
時間：02月01日12:30-13:30於十樓泉生大講堂舉辦。
- 8、講題：外科手術病人輸液與電解

質之治療，由沐曉鐘醫師主講。
時間：02月15日12:30-13:30
於十樓泉生大講堂舉辦。

- 9、講題：醫師臨床技能教學新發展，由中榮 謝祖怡醫師主講。
時間：02月26日12:30-13:30
於十樓泉生大講堂舉辦。
- 10、講題：外訓口頭報告(二)，
由本院 參加外訓人員主講。
時間：02月28日12:30-13:30
於十樓教學教室舉辦。

■【風險管理相關課程】教育點數：0.5。

- 1、講題：異常事件通報與病人安全，由本院許淑嬌專員主講。
時間：12月13日12:30-13:30於十樓泉生大講堂舉辦。
- 2、講題：醫療系統當機之緊急應變處理流程，由本院廖啟志副主任主講。
時間：02月08日12:30-13:30於十樓泉生大講堂舉辦。

■【市民講座】教育點數：1點。

- 1、講題：認識過敏性鼻炎，由江子朋醫師主講。
時間：12月21日19:30-21:00於文化中心演講廳舉辦。
以上活動需事先報名，並請攜帶點數卡參加。

■【特別講座】組長以上同仁必修，教育點數：0.5點。同仁請踴躍參加，教育點數：1點。

- 1、講題：96年平衡計分卡教育訓練課程
時間：02/10(六)09:00~12:00
地點：十樓泉生大講堂
課程：1. 平衡計分卡(上)
胡庭禎副院長主講
2. 平衡計分卡(下)
胡庭禎副院長主講
3 綜合討論

- ◇ 01月22日起共有6位中國藥學系學弟妹來實習，本期實習期間至5月25日止，所以請各位同仁竭盡所能給與指導，不要【蓋牌】，合理要

求即為訓練，如此他們功力才能大增，不會枉費此行。

- ◇ 2月17日至2月20日是春節，新年快樂！休假期間別忘給我們值班人員精神鼓勵，有空歡迎來探班哦！