



在肝病的研究上，陳院士始終秉持著嚴謹的治學態度，不斷尋求突破。過程雖然艱辛，但在訪談中，卻可感受他無怨無悔的熱忱。

肝炎防治聖戰的尖兵—— 2007年總統科學獎得主 陳定信院士

■吳美枝

冰箱及液態氮是肝炎及肝癌研究實驗室的必備器具，可用來保存實驗所需的DNA、細胞、血清等。冰箱規格分別有攝氏4度、零下20度、零下80度等。其中攝氏4度主要儲存DNA、緩衝液等，是最常用的冰箱；零下20度主要儲存酵素、血清、藥品等；零下80度主要儲存檢體，包括人或動物的檢體；液態氮一般則用來保存細胞。



台大醫院內科醫師、中央研究院院士、美國國家科學院外籍院士陳定信，自1972年起跟隨宋瑞樓教授從事肝臟疾病的研究，發現B型肝炎病毒是台灣人肝病的元凶，並指出B型肝炎病毒主要是由母親傳染給新生兒。基於這些重要的研究成果，陳定信院士及其研究團隊積極協助政府推展肝炎防治計畫，提升我國肝病研究的水準，並使台灣成為全世界最早大規模施打B型肝炎疫苗的國家，B型肝炎盛行率因此逐年降低。

陳院士也領導研究團隊，以分子生物學的方法使台灣的肝病研究與世界接軌。

陳定信院士不僅對各型肝炎進行基礎研究，更結合臨床醫學，兼顧學術性與實用性，成果斐然，因此獲頒2007年總統科學獎。

找到肝炎的罪魁禍首

肝臟主要由肝細胞組成，細胞若受損，造成肝的破壞，稱為「肝炎」。肝若長期發炎，超過了它的恢復能力，就會由纖維組織加以修補，而發炎與修補反覆出現，時間久了就會形成「肝硬化」。另外，肝也會長惡性腫瘤，也就是「肝癌」。會使肝損傷的包括病毒、酒精、藥物、化學物品、營養不良、食品污染等，其中最常見、影響也最大的是病毒，而專門寄生在肝臟的病毒就叫做「肝炎病毒」。

1965年，美國的布倫伯格（Baruch S. Blumberg）博士在澳洲原住民的血液中發現「澳洲抗原」，並且證實這種抗原和B型肝炎有關，也就是若發現人的肝細胞內或血中帶有這種抗原，就表示這個人的體內有B型肝炎病毒。因此，「澳洲抗原」就成了檢查B型肝炎病毒的標記。

從1969年起，台大內科宋瑞樓教授在研究環境不甚理想的情況下，以「雙向免疫擴散法」檢驗台灣的肝炎病人，發現病人體內帶有「澳洲抗原」的比率相當高。但因雙向免疫擴散法的敏感度不夠，有必要另謀他法進一步研究。1972年，已是台大內科住院醫師的陳定信，在宋教授的指導下，與學長廖運範醫師一

起展開了肝病的研究生涯。

隔年，他與另一名年輕的住院醫師學弟賴明陽以「放射免疫分析法」做為新的檢驗法。放射免疫分析法比雙向免疫擴散法敏感1千到1萬倍，驗證出台灣的慢性肝炎病人中，約有90%是由B型肝炎病毒引起的。接著，陳院士想要探究B型肝炎病毒在



「分子生物學」的研究方法離不開DNA，有些步驟就是以「離心機」來抽取的。抽取DNA需要30分鐘左右，為了避免高速離心步驟產生高熱的影響，需要低溫的離心器材，以確保DNA不被破壞。

一般民眾中有多普遍，然而放射免疫分析法雖敏感，卻十分昂貴，為了運用新的研究方法，陳院士前往日本進修，引進了「血球凝集法」。

這方法是把紅血球處理後，用人工的方法使它的表面結合上抗原或抗體，利用抗原和抗體的特異性結合，再觀察這些血球凝集後沉澱下來的樣子，就可以偵測抗原或抗體。這個檢驗方法不僅敏感，也較便宜。他花了兩年的時間，對一般民眾進行檢驗，發現台灣16%的正常人體內有B型肝炎病毒。證實台灣肝病的罪魁禍首就是B型肝炎病毒，而台灣的B型肝炎感染率之高，在世界上也是數一數二的。

指出B型肝炎病毒的傳染途徑

B型肝炎病毒抗原的組成，在全世界各地都有些不同，大概可分為adr、adw、ayr及ayw 4種血清亞型。如果一個人身上帶的是某種亞型的病毒，被他感染的人也一定是同一種亞型，因此可藉由亞型來追蹤病毒的傳染途徑、來源等。

為了探究台灣B型肝炎病毒的傳染途徑，陳院士從日本回台

基於有關B型肝炎的重要研究成果，陳定信院士及其研究團隊積極協助政府推展肝炎防治計畫，使台灣成為全世界最早大規模施打B型肝炎疫苗的國家，B型肝炎盛行率因此逐年降低。



圖片來源：陳定信

土撥鼠和人一樣，有牠的B型肝炎，也會發生肝癌，因此可以用土撥鼠做動物實驗，研發疫苗與基因治療，若成功，便可再進一步運用在人體上。

後，繼續B型肝炎病毒亞型的檢驗追蹤，發現籍貫是中國北方的人主要是adr亞型，籍貫是中國南方的人則多是adw，而籍貫是台灣的人，91%屬於adw。但部分adr型病毒的台灣人，卻從未到過中國北方，這說明了這些人不是在社會上被傳染的。

為了解開這個謎底，陳院士從1976年起開始針對B型肝炎患者的整個家族進行完整而詳細的研究。到了1978年確認體內帶有B型肝炎病毒的媽媽，在生產時，會透過血液或分泌物把病毒傳染給嬰兒，稱為「垂直感染」。

美國海軍第二醫學研究所的史蒂文絲（Clad E. Stevens）等人的進一步研究發現，在台灣約有一半的帶原者是經由「母子垂直感染」的。這些嬰兒沒有能力清除病毒，他們不但終生帶有B型肝炎病毒，成為B型肝炎的散播者，而且自身發生慢性肝炎、肝硬化、肝癌的機率也很大。這些發現讓當時肝病的研究者，慢慢凝聚出肝炎防治的共識：如果能在嬰兒剛出生時就注射疫苗，讓他們體內產生抗體，就能有效切斷母子

垂直感染的途徑。

引進分子生物學

B型肝炎病毒為何會導致肝硬化、肝癌？以當時常用的研究技術和知識，並無法找到答案。1979年，陳院士帶了8對肝癌組織和非癌肝組織的樣本，前往美國國家衛生研究院做了一整年的研究。他以「分子生物學」的方法，發現肝癌組織內的DNA的確有B型肝炎病毒「嵌入」的現象，因此證實B型肝炎病毒和肝癌的發生確實有密切關係。

不僅如此，陳院士也認知到分子

生物學的無窮潛力，必須及早把它引進台灣。「分子生物學」是由分子層次探討生命現象的一種學問，特別專注於「基因」和它所指令產生的分子間的相互關係。

1980年，陳院士自美返國後，一方面繼續研究，一面投入政府的肝炎防治工作，並在宋瑞樓院士的大力支持下，在台大醫院設立了分子生物學實驗室，培養出很多優秀的研究人才。台灣自1973年開始運用放射免疫分析法研究肝病，步調雖晚於國外十多年，卻有迎頭趕上之勢。尤其陳院士自美國帶回最新的分子生物學方法，使台灣在肝病研究上有了突破性的發展，加上同儕們的努力，以及陳培哲醫師在1986年自美國學成加入團隊，台灣對肝病的研究終能趕上世界水準。

協助推動肝炎防治計畫

由於陳院士基本上是一位臨床醫師，深知罹患肝病後的痛苦，以及家庭和社會對此付出的代價很高，因此在證實台灣B型肝炎主要是由媽媽傳染給新生兒後，就想辦法要截斷這種傳染途徑，而最有效的方式就是為新生嬰兒注射疫苗。當宋院士、陳院士與其他肝病研究者提出這個主張時，卻遭遇前所未有的阻力，有些國內的學者和民眾指責他們根本是把嬰兒當

長久以來，陳院士始終是個「醫師科學家」，一邊照顧病人，一邊領導實驗室的研究，堅信實驗室是病房的延伸，而他的研究團隊成員也多兼顧醫師與科學家兩種身分。這個團隊傳承自宋瑞樓教授，在分子生物學的研究上起步早，研究成果已具世界水準。



雜交反應器 為了測試不同遺傳訊號（核酸）之間是否相關，需要以雜交反應加以判定。例如為了創造小鼠的慢性B型肝炎動物模式，肝炎及肝癌研究實驗室的研究人員必須先把病毒的DNA打入老鼠體內，再以雜交反應器分析小鼠體內是否有B型肝炎病毒反應。

成白老鼠。所幸經過實際的說明、溝通，加上政府的宣導，國內學者與大眾才慢慢接受，反對聲浪也才逐漸消退。

1980年，衛生署成立了「肝炎防治委員會」，宋院士擔任主任委員，陳院士是委員之一。宋教授退休後不久，由陳院士接棒，他們不眠不休地擬定肝炎防治作戰計畫，並擔任協調與教育的工作，積極協助政府推動肝炎防治政策的運作。

1982年，肝炎防治列入國家全力發展的八大重點科技之一。國科會更推動B型肝炎的學術研究工作，加速肝病的研究，同時也研擬、製造B型肝炎疫苗、檢驗試劑。直到1986年7月，全國所有新生兒都得以注射B型肝炎疫苗。

而這項「防治B型肝炎計畫」，規劃的完善，規模的龐大，堪稱全球

前所未有的，國人因此慢慢擺脫B型肝炎的陰霾。1976年諾貝爾醫學獎得主，也是B型肝炎表面抗原的發現者布倫伯格博士，就對台灣肝炎防治計畫的成果讚不絕口。

全方面的肝病研究

長久以來，陳院士始終是個「醫師科學家」，一邊照顧病人，一邊領導實驗室的研究，堅信實驗室是病房的延伸，而他的研究團隊成員也多兼顧醫師與科學家兩種身分。這個團隊傳承自宋瑞樓教授，在分子生物學的研究上起步早，研究成果已具世界水準。除了B型肝炎外，他們在A型肝炎、C型肝炎、D型肝炎和G型肝炎上也都有很好的研究成果。

陳院士和同仁也確認C型肝炎是台灣人肝病的第2號兇手，並協助國內的「生物技術開發中心」開發完成

本土自製的C型肝炎篩檢試劑，轉移給國內廠商，促成國內血源的篩檢，大幅提升輸血安全。

1991年，他們更領先全球，開發以雷巴威林（ribavirin，一種抑制病毒的藥）合併干擾素來治療慢性C型肝炎。目前這個療法已被全世界廣泛採用，救人無數。

此外，早期全世界關於G型肝炎的研究論文，陳院士的團隊就占了不少，是高嘉宏醫師的主要研究項目。他們也是最早證明G型肝炎病毒不會引起肝炎的研究者，之後越來越多的國外研究都不約而同地證實了這個現象。

1998年，陳院士和陳培哲醫師引進北美東部的土撥鼠做實驗，建立B型肝炎及肝細胞癌的動物模式，研究發展B型肝炎的治療性疫苗，以及肝癌的基因治療。最近，更以高壓注射B型肝炎病毒DNA創造出小鼠的慢性B型肝炎動物模式，對進一步研究B型肝炎會有更多的貢獻。

「肝臟纖維化的機轉為何？為什麼肝硬化後會變成肝癌？這些細胞究竟是發生了什麼問題才會致癌？」是目前的研究重點，藉由分子生物學做肝癌的基因變化研究，針對細胞的遺傳物質下手，探究其中有什麼突變或問題才會變成癌。陳院士及其研究團隊，不僅要找出致癌的病因，也要繼續發展「基因治療」，期許未來能徹底戰勝肝癌。 □

吳美枝

本刊特約文字編輯