

紅棗、薑黃與靛玉紅的人體再生密碼：

植牙補骨、牙齒再生到骨質疏鬆症的奧秘

丁致良

翻開各家醫院的網頁，例如臺北榮總藥劑科蔡麗雲藥師發表於 2009 年的衛教新知，洋洋灑灑的列出一堆處理骨質酥鬆症的方法：鈣製劑、維生素 D、雌激素、選擇性雌二醇接受器調節劑 (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs)、抑鈣素 (Calcitonin)、氟化鈉、雙磷酸鹽藥物 (bisphosphonate) 等等。不過患者都知道自己老了，因為吃了這些東西似乎沒有太大的用處。為什麼呢？

人體的硬組織有骨頭、指甲、頭髮、牙齒等等。這些組織撐起我們身體的架構。但是這些硬組織並不相同。最特別的應該是牙齒。

牙齒的結構

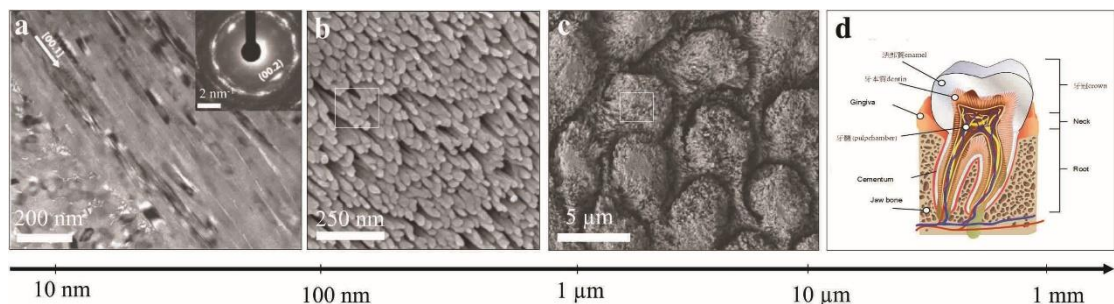


圖 1 穿透式電子顯微鏡 (TEM) 顯示牙齒表面柱狀的結晶方向是在羶磷灰石結晶的 c 軸方向 [1]；(b) 牙齒表面成柱狀結晶 [1] (c) 在微米尺度上觀察柱狀的羶磷灰石結構會組成次級級構 [2]，[3]。(d) 牙齒的表面為法郎質內部為牙本質及神經組織。

在牙齒最外層，厚度大約 2 毫米 (mm)，是堅硬的法郎質 (enamel)。其重量中 96–98 % 為羶 (γ) 磷灰石 (hydroxyapatite)；包含大約有 1% 的水，其餘為各種礦物質。法郎質是由成釉細胞 (ameloblasts) 造出，但是這些細胞在達成任務後皆已死亡，因此無法再生。這與同為身體硬組織的骨頭有非常大的差別。就是這部分至今仍令中西醫束手無策。

羶磷灰石的對稱群稱為 $P6_3/m$ ；六對稱的 c 軸與三對稱的 a 軸垂直。磷灰石 (apatites) 的結構本來就非常具有彈性。它的化學式為 $A_{10}(BO_3)_6X_2$ ，其中 A 是二價的陽離子，如 Ca^{2+} ， Sr^{2+} ， Ba^{2+} ，及 Pb^{2+} ；陰離子的 BO_3 可以是 (PO_4)

$^{3-}$ ， $(AsO_4)^{3-}$ ， $(VO_4)^{3-}$ 或 $(CO_3)^{2-}$ ；而 X 可以是 OH^- ， F^- 或 Cl^- 。這種怪異的結構也正是它神奇的地方。因為這些離子可以進進出出被取代；雖然沒有活的細胞但是卻是活的；好像聖誕樹上掛滿了禮物，這些禮物還可以換成別的東西掛上去，如圖 2。所謂牙齒塗氟就是以 F 取代原本的 OH。

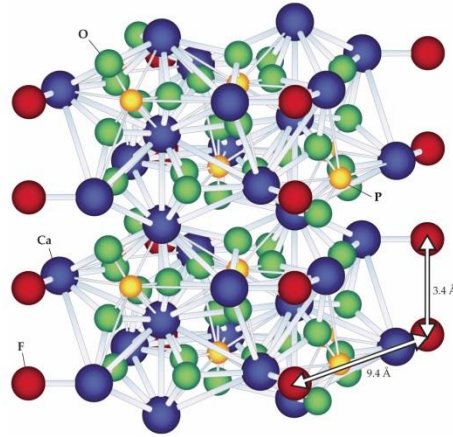


圖 2 氟磷灰石 (fluorapatite) 的化學結構好像聖誕樹上掛滿了禮物。氟磷灰石是一種便宜的寶石，也是重要的磷礦來源及雷射光源製造晶體 [4]。

更神奇的是牙齒表面的羥磷灰石並非單純的結晶體。它還形成次級結構，如圖 1 (c)。我們都聽過一根筷子折得斷一束筷子折不斷的故事；我們的牙齒、骨頭都不是單純均勻的結構。這種多層結構提供牙齒更強、卻不易裂的機械性質及受到輕微酸蝕時中間先被溶解仍可保有大型結構壁 [5]，[6]。

法郎質雖然無法再生，但是可以用化學方法模仿當初生成的條件合成 [7]。化學合成面臨兩大挑戰：第一必須原位 (in-situ) 達成，第二必須在短時間內完成。以前者的要求最為嚴苛。這是當前學界最大的挑戰之一。

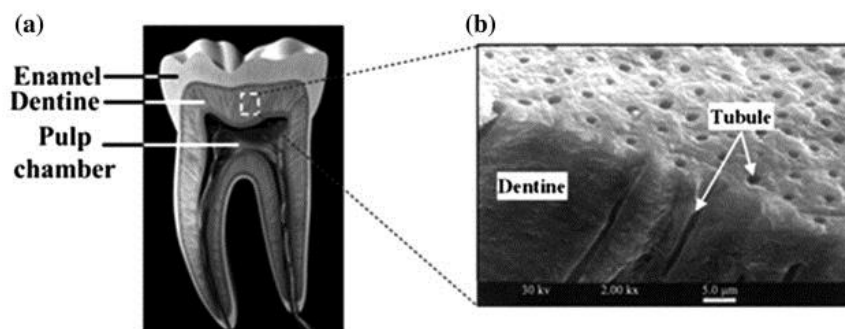


圖 3 電子顯微鏡下的牙本質。(b) 圖為 (a) 圖放大，可見管狀結構存在 [8]。

法郎質的內部是較軟的牙本質 (美式拼法 dentin，英國、法國的拼法是 dentine)。牙本質由 70% (重量比) 的無機物加上 20% 的有機物及 10% 的水組成 [9]。它看起來像豆渣一樣中間有從內部往外的管子，如圖 3，而且管子與管子間也有通路。由於含有活的細胞牙本質是可以再生的，但是並不會像指

甲或者頭髮般不斷生長；雖然胚胎學上牙齒、頭髮、皮膚、指甲甚至羽毛等的發展確實有相似之處 [10]。

不過人到了一個年紀以後牙本質再生的功能基本上是停止的。這個年紀到底是多少？每個人的差異非常大。不過當你看到一個人出現白髮、白癬、老人班等等表示身體再生速度已經變緩的訊號時應該就是了。但是這個再生機制卻可以透過食物調控 [11]。

牙科再生學

2017 年英國有研究發現，受創的牙本質與皮膚創傷一樣是可以復原的 [12]。他們將低劑量治療阿茲海默症的藥物 Tideglusib 混以生物可分解材料，如膠原蛋白，填充（老鼠的）牙齒，發現的確可使牙本質再生。

這件事聽起來很神奇，其實類似的事情牙科已經在做了。目前植牙術甚為流行，我們經常聽到植牙前醫師說患者牙齦厚度不夠需要補骨。所謂補骨就是用一些人體可以吸收的物質如膠原蛋白、珊瑚甚至人骨、牛骨填充等待身體吸收後長出牙齦。植牙時的補骨與牙本質再生甚至後面要說的骨骼再生是同一回事。唯一的差別在於目前所有的補骨材料中沒有人添加 Tideglusib 因此經常聽到有人補骨失敗，也就是說患者身體再生機能基本上已經停止了。有些廠商以為人骨會比較好，就好像有人說用乳牛胸腺分泌物（牛奶）來豐胸一樣。

為什麼不在補骨材料中添加 Tideglusib 呢？因為知道這個秘密的人並不多。而且 Tideglusib 的阿茲海默症人體試驗到最後階段因積效不彰而停止。更重要的是 Tideglusib 是不可逆的抑制 Wnt/ β -catenin 反應路徑上的 GSK-3 β （glucogen synthase kinase 3 β ）酵素機能；也就是說當 Tideglusib 移除後 GSK-3 β 酵素機能並不能恢復其功能。

醫學自古以來就是一門經驗科學；古代只有巫師能替人治病，中國在北宋以前醫師的社會地位其實很低，近代則改名叫做醫師。像 Wnt/ β -catenin 反應路徑這種研究是後來發展出來的分子生物學。Wnt/ β -catenin 反應路徑在很多癌症的研究，如乳癌、攝護腺癌、肺炎，甚至類風溼關節炎、骨質疏鬆症中都扮演重要的腳色；如果牙本質不斷的生長就是癌症了。這個反應路徑可以說是人體再生的密碼。

Wnt 是兩個英文字 Wg 及 int 拼起來的。Wnt/ β -catenin 反應路徑是細胞間傳遞訊息的路徑。在演化上它的變異很少，因此從果蠅到人類都有這個反應路徑。Wnt 路徑共有三個，Wnt/ β -catenin 反應路徑又稱為標準路徑（canonical Wnt pathway）掌管細胞內基因的轉譯；另外兩個是非標準路徑掌管細胞型態及鈣離子路徑。

天然的 GSK-3 β 拮抗劑

幸好 Tideglusib 並不是唯一能抑制 GSK-3 β 酵素的物質 [13]。已知類似的物質超過 30 種，包括金屬鋰、鉍、銻、鎢的陽離子，細菌代謝產物或植物染料靛玉紅 (indirubin)。有趣的是古代的仙丹近代的毒藥，銻，竟然也在其中。古人是不是早就發現了這中間的奧秘？

這些物質中的金屬離子通常是與 Wnt/ β -catenin 反應路徑的其它離子產生競爭作用，例如鋰離子會與 Wnt/ β -catenin 反應路徑上的鎂離子競爭，從而阻礙反應。但是其它物質，例如下面要說的靛玉紅 (indirubin) 則會將反應導向另一個方向：放棄修復組織而產生更多的能量。細胞中的能量單元叫做 ATP (adenosine triphosphate)。

靛玉紅及薑黃

古代化妝或國畫的顏料青黛的成分主要就是靛藍與靛玉紅 (indirubin)。青黛為爵床科植物馬藍、蓼科植物蓼藍、十字花科植物菘藍的葉或莖葉經加工製得的乾燥粉末、團塊或顆粒。白居易的詩《上陽人》說：

「小頭鞋履窄衣裳，青黛點眉眉細長。外人不見見應笑，天寶末年時世妝。」意思是在說白頭宮女（老女人）到如今還是維持著當初天寶年間入宮時的裝扮。類似描述女人用青黛畫眉的詩不少：唐·李白《對酒》：「青黛畫眉紅錦靴，道字不正嬌唱歌。」；唐·溫庭筠《春日》：「草色將林彩，相添入黛眉。」

古代衣服藍染中用的也是青黛。但是我們主要看到的是藍色因為靛藍的顏色蓋過了靛玉紅。

近代工業生產靛玉紅時則依靠細菌來生產。泌尿科裡有名的紫色尿袋（或稱藍色尿袋）就是患者體內色胺酸 (tryptophan) 經腸道細菌分解為靛基質 (indole)，於肝臟結合成氧靛基質硫酸鹽 (indoxyl sulphate)，排到尿中被細菌產生的磷酸 (phosphatase) 或硫酸 (sulfatase) 分解代謝成靛玉紅及靛藍的結果 [14] - [17]。

除了做染料、畫眉、做畫以外青黛也可以入藥。古代多用來治皮膚病。例如，青黛散治濕疹，腫癢痛出水等症狀。近代研究靛玉紅對於上皮細胞的癌症或者乾癬 (psoriasis，又稱牛皮癬) 都有治療效果。如果你知道青黛中的靛玉紅是天然的 GSK-3 β 拮抗劑對於它有這些功效就不足為奇了。但是古人竟然也知道它還能用來治牙痛：例如，《青囊秘傳》青消散：洋樟 1 兩，青黛 3 錢。主治牙痛。洋樟又稱洋冰，就是樟腦。古人似乎已經知道牙齒再生的密碼了。

中國大陸在 1957 年時發明了「當歸盧薈丸」（請注意另有「當歸龍薈丸」僅一字之差）中，就包含了青黛。此方對慢性白血病有良好的治療效果 [18]。而方中有效藥物正是青黛；而且青黛中的有效活性成分是靛玉紅而非靛藍。靛玉紅可以透過抑制骨髓細胞中細胞週期蛋白依賴型激酶 (cyclin-dependent

kinase, CDK) 的活性，達到抑制白血球不正常增生的效果。

薑黃也是重要的天然 GSK-3 β 拮抗劑。人類使用薑黃的歷史已超過四千年。咖哩中黃色的來源就是它，在古印度及中國醫學都曾使用薑黃來治療發炎性疾病、保護肝臟、皮膚疾病及創傷，堪稱草本阿斯匹靈。

值得注意的是，只有老人需要藥物抑制 Wnt/ β -catenin 反應路徑上的 GSK-3 β 酵素機能才能使牙本質再生，如果是兒童直接填膠原蛋白就好。多大年紀叫做老人？每個人的差異非常大。不過當你看到一個人出現白髮、白癬、老人班等等表示身體再生速度已經變緩的訊號時應該就是了。但是這個再生機制卻可以透過前面所說的一些食物調控 [11]。

鋰離子

鋰是最早發現也是目前最受注視的 GSK-3 β 抑制劑。鋰具有能使情緒穩定的功能，從 1949 年就用碳酸鋰治療躁鬱症（俗稱精神病，bipolar disorder）甚至酗酒者多年。有一些科學家相信，必需脂肪酸在轉換成前列腺素的過程中，鋰是很重要的調控代謝物。鋰與白血球細胞的製造有關，對抑制性 T 細胞（suppressor T cell）的壓制也有關，抑制性 T 細胞分泌的抑制因子可以減弱或抑制人體的免疫應答。鋰對維持細胞內膜的活動也扮演重要角色。

中藥紅棗具有寧神作用其中就含有鋰。食物中有微量鋰的還有：蕃茄、馬鈴薯、洋白菜（cabbage）、香菜子（coriander seeds）、肉豆蔻（nutmeg）、小茴香（cumin）等。在臺灣，這一堆食材中以蕃茄最容易取得，效果也最顯著。鋰不光能促進牙本質再生，也能促進骨組織再生。

鋰受重視的另外一個原因是它能夠配合大約五十年前開始使用的牙科填充材料玻璃離子體（glass-ionomer）使用 [19]。玻璃離子體是一種玻璃材料，也就是非結晶物質，它能夠釋放各種離子而且能與牙齒形成化學鍵因此得名。其所釋放的離子中最重要的是氟。適當的改良這種材料可以使它釋放鋰。

補骨與牙齒再生

在臺北榮總學訊第 258 期陳冠融醫師討論了不癒合的骨折（nonunion）時只能藉著骨頭的移植使之再生 [20]。其實中藥處理骨折有一個很特別的藥稱為續斷。續斷的神奇功能正如其名。西醫遇到不癒合的骨折時一點辦法都沒有，但是中藥的續斷卻有辦法讓骨頭長出來。中國大陸有研究顯示續斷在牙齒矯正時能加快牙齒移動的速度 [21], [22]。

長久以來榮總對於老人為了預防骨質酥鬆就開雙磷酸鹽藥物（bisphosphonate）。背後的理論是骨頭裡有成骨細胞及蝕骨細胞，磷酸鹽可以抑制蝕骨細胞。不過這種理論其實是錯的，至少羥基乙叉雙膦酸

(Etidronate) 經證實反而會抑制鈣化使骨頭變軟反而會造成骨折，不長的骨頭還是不長。如果我們提供老人本文所說的 GSK-3 β 拮抗劑，就能加速成骨細胞作用，同時也能開啟身體其它部分的修復進而治療多種癌症，堪稱長生不老秘方。

参考文献

- [1] L. M. Gordon, M. J. Cohen, K. W. MacRenaris, J. D. Pasteris, T. Seda, and D. Joester, “Amorphous intergranular phases control the properties of rodent tooth enamel,” *Science* (80-.), vol. 347, no. 6223, pp. 746 – 750, Feb. 2015, doi: 10.1126/science.1258950.
- [2] L. H. He, Z. H. Yin, L. Jansen Van Vuuren, E. A. Carter, and X. W. Liang, “A natural functionally graded biocomposite coating—Human enamel,” *Acta Biomater.*, vol. 9, no. 5, pp. 6330 – 6337, 2013, doi: 10.1016/j.actbio.2012.12.029.
- [3] Y. Wang *et al.*, “Research Progress in Biomimetic Materials for Human Dental Caries Restoration,” *Bioinspired Mater. Sci. Eng.*, pp. 351 – 363, Jul. 2018, doi: 10.1002/9781119390350.ch18.
- [4] J. L. Miller, “An inexpensive crystal makes a fine quantum time machine,” *Phys. Today*, vol. 72, no. 11, pp. 14 – 17, 2019, doi: 10.1063/PT.3.4335.
- [5] R. Tang, L. Wang, C. A. Orme, T. Bonstein, P. J. Bush, and G. H. Nancollas, “Dissolution at the Nanoscale: Self-Preservation of Biominerals,” *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 43, no. 20, pp. 2697 – 2701, May 2004, doi: 10.1002/anie.200353652.
- [6] U. G. K. Wegst, H. Bai, E. Saiz, A. P. Tomsia, and R. O. Ritchie, “Bioinspired structural materials,” *Nat. Mater.*, vol. 14, no. October 2014, pp. 23 – 36, 2015, doi: 10.1038/NMAT4089.
- [7] M. Pandya and T. G. H. Diekwisch, “Enamel biomimetics—fiction or future of dentistry,” *Int. J. Oral Sci.*, vol. 11, no. 1, pp. 1 – 9, 2019, doi: 10.1038/s41368-018-0038-6.
- [8] M. Lin, S. B. Liu, F. Xu, T. J. Lu, B. F. Bai, and G. M. Genin, *Thermal Pain in Teeth: Heat Transfer, Thermomechanics and Ion Transport*. Elsevier Inc., 2013.
- [9] Z. He *et al.*, “Mechanical properties and molecular structure analysis of subsurface dentin after Er:YAG laser irradiation,” *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 74, no. June, pp. 274 – 282, 2017, doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.05.036.
- [10] A. Mantesso and P. Sharpe, “Dental stem cells for tooth regeneration and repair,” *Expert Opin. Biol. Ther.*, vol. 9, no. 9, pp. 1143 – 1154, Sep. 2009, doi: 10.1517/14712590903103795.
- [11] A. Blagodatski, A. Klimenko, L. Jia, and V. L. Katanaev, “Small Molecule Wnt Pathway Modulators from Natural Sources: History,

- State of the Art and Perspectives,” *Cells*, vol. 9, no. 3, p. 589, 2020, doi: 10.3390/cells9030589.
- [12] V. C. M. M. Neves, R. Babb, D. Chandrasekaran, and P. T. Sharpe, “Promotion of natural tooth repair by small molecule GSK3 antagonists,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. January, p. 39654, Jan. 2017, doi: 10.1038/srep39654.
- [13] S. Hostiuc, P. Perlea, M. Marinescu, C. Dogaroiu, and E. Drima, “GSK-3 Inhibitors and Tooth Repair: An Ethical Analysis,” *Front. Pharmacol.*, vol. 9, no. January, pp. 1–6, 2019, doi: 10.3389/fphar.2018.01495.
- [14] A. Komiyama, “Purple diaper syndrome in geriatrics,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 54, no. 12, pp. 1954–1955, 2006, doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00957.x.
- [15] 王偉傑, “紫色尿袋症候群,” *腎臟與透析*, vol. 15, no. 1, pp. 45–46, 2003.
- [16] 廖俊凱, “紫尿袋症候群,” *臺灣老年醫學暨老年學會雜誌 (Taiwan Geriatr. Gerontol.)*, vol. 3, no. 3, pp. 230–238, 2008.
- [17] 郭緒東, “紫色尿袋症候群,” *內科學誌*, vol. 21, no. 5, pp. 155–161, 2010.
- [18] 褚建新, “靛玉红——中西医结合研究的一项硕果,” *中华血液学杂志*, vol. 38, no. 6, p. 559, 2017, doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.022.
- [19] J. G. daSilva, R. Babb, C. Salzlechner, P. T. Sharpe, D. S. Brauer, and E. Gentleman, “Optimisation of lithium-substituted bioactive glasses to tailor cell response for hard tissue repair,” *J. Mater. Sci.*, vol. 52, no. 15, pp. 8832–8844, 2017, doi: 10.1007/s10853-017-0838-7.
- [20] 陳冠融, “認識臨床上常見的骨骼移植,” *臺北榮總學訊*, vol. 258, pp. 1–7, 2018.
- [21] 席蘭蘭, 王媛, 顏淑云, and 張君, “灌服川續斷水煎液對大鼠正畸牙移動及牙周組織中破骨細胞的影響,” *上海口腔醫學*, vol. 19, no. 4, pp. 410–414, 2010.
- [22] Y. Wang, X. X. Wang, L. N. Zhang, S. M. Jin, and J. Zhang, “Effects of traditional Chinese medicine on bone remodeling during orthodontic tooth movement,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 141, no. 2, pp. 642–646, 2012, doi: 10.1016/j.jep.2011.09.003.