

### 『血管醫學臨床與研究』焦點新聞

- 血管醫學防治中心網站已掛載於彰基首頁-醫療中心選項中，歡迎各位同工點閱觀看。網址：<http://www.cch.org.tw/VMPC/>

### 血管健康專欄

## 發炎與阿茲海默症

◎ 文 莊介森/神經內科主治醫師

阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一個神經退化性的疾病，是由阿茲海默醫生在一九零七年發表的，這種病會造成記憶、認知的障礙，還有不正常的行為；阿茲海默症的致病原因仍不是很清楚，多發生在老年時期，但也有家族型阿茲海默症在年輕時就發病，在疾病進展過程之中，病患並不會了解自己的心智惡化情形。除了 5 ~ 10 % 是遺傳性的族群，老化就是最大的風險因子，我們的社會正邁入一個老年化的社會，所以可以想像的，這個疾病將帶來更多的社會成本，但換個角度，這個疾病的研究是很有市場潛力的。所以目前有非常多的藥廠和研究機構紛紛的投入阿茲海默症的研究及其相關危險因子的找尋。

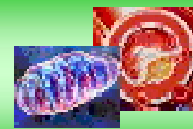
根據阿茲海默症組織國際聯盟 (international federation of Alzheimer organizations) 在 2010 年的報導，全世界的失智症人口在未來的二十年將會增加 85%，在 2050 年將會增加三倍以上，這會對各國的醫療支出將造成沉重負擔。現今全世界失智症人口約三千五百六十萬，因此在 2020 年約增加到六千五百七十萬，而 2050 年就會有一億一千五百四十萬罹患失智症。目前全球與失智症相關的醫療支出約六百億美元，未來十年不論對開發中國家或已開發國家的財政，都是嚴峻的挑戰。因為失智症目前並無有效的治療方式，因此找出罹患失智症的高危險族群以及可以治療的危險因子是預防進展成失智症的好方法。

阿茲海默症它並非正常的老化現象；它侵襲人的腦部使患者會漸漸的喪失記憶並且出現語言和情緒上的障礙。當這個疾病越來越嚴重時，病患會喪失自理的能力，因此在生活各方面都需要他人的協助，像是洗澡、上廁所等等。由於患者需要日夜看護，因此病患親人的生活

也跟著受到很大的影響。阿茲海默症在目前仍是一種不可逆、尚無法治療的疾病。

輕度認知障礙和記憶的喪失是阿茲海默症初期較顯而易見的的病徵，尤其是記不住不久前才發生的事或訊息。初始的症狀細微而不易察覺，常見的例子如：在熟悉的地方迷路，忘了某件事做了沒，老是重提往事或是無法學習新的東西。病情逐漸惡化時，患者可能會在談話時沒辦法找到適當的用詞或是無法做正確判斷。阿茲海默症其中一項最令人難過的地方是沒辦法認得親友。患者的性格也可能變得異常的偏執、多疑、幻想，不喜歡與人互動。到後期，患者常會混亂、失能、迷路回不了家。阿茲海默症患者腦部在枕葉及頂葉處理視覺和空間訊息的區域後來都受到損傷，這造成患者沒辦法認出自己在哪兒或是搞不清方向。患者也可能變的無法專注，因此無法獨力完成一件事情。阿茲海默症患者腦部對記憶很重要的區域如海馬迴 (hippocampus) 受到影響，因此無法記住新事物。

在阿茲海默症中，有一個重要的現象，不管是在遺傳性的或自發性的都會發現，即為老年斑塊 (senile plaque)，這是一個主要由稱為乙型-澱粉樣蛋白 ( $\beta$ -amyloid) 和其他蛋白質所糾結而成的細胞外的沈澱，在很多阿茲海默症病患的腦切片中都可以發現此斑塊，而這一大塊的老年斑塊，過去被認為是造成阿茲海默症的最主要原因；而隨著對研究的了解，細胞是有能力將細胞外糾結的沈澱物去除。所以在阿茲海默症的研究中，也朝向是否可以將  $\beta$ -amyloid 蛋白的產量減少，降低老年斑塊這個病理現象，甚至使得阿茲海默症不再惡化。而最新的研究，在臨床上出現明顯失智現象以前，溶解性的  $\beta$ -amyloid 蛋白已經在細胞內大量的累積了，此時老年斑塊還沒形成。這個現象成為現今的研究焦點，把研究的方向指向是否早在細胞內有大量溶解性的  $\beta$ -amyloid 蛋白累積時，就已對神經細胞開始造成了傷害，向細胞傳送死亡的訊息。所以科學家們認為是  $\beta$ -amyloid 蛋白在細胞內的累積，會誘發並活化傳遞細胞凋亡的訊息傳遞鏈。現今的科學家研究重點皆在如何減低  $\beta$ -amyloid plaque 的產量及降低其在細胞中的濃度。



在產生  $\beta$ -amyloid 蛋白的過程，有一個關鍵的酵素叫  $\beta$ -secretase，而  $\beta$ -secretase 的基因在二千年時被分離出來了， $\beta$ -secretase 是產生  $\beta$ -amyloid 蛋白最重要蛋白質之一，若可以抑制其活性，即可成功了抑制的  $\beta$ -amyloid 蛋白的產生，因此大家才會聚焦在這個蛋白質上。近來的研究指出 presenilin 1 可能扮演重要角色，因為將 presenilin 1 相關的基因剔除，不會產生  $\beta$ -amyloid 蛋白。

當神經細胞將細胞中的  $\beta$ -amyloid 蛋白釋放出來之後，會活化在腦中的小神經膠質細胞 (microglia)，而 microglia 釋放出細胞生長激素 cytokine 例如 TNF- $\alpha$  (腫瘤壞死因子- $\alpha$ )、IL-1、IL-1 等等淋巴細胞生長激素，而這些生長激素通常被認為在發炎及其他一些免疫反應中，扮演了關鍵性上游極為重要角色的一種蛋白質，這些生長激素會活化更多的 microglia，使附近的 microglia 及 astrocyte (星形膠質細胞) 聚集過來，這些膠質細胞會釋放出一些神經滋養物質，但同時則會是造成氧化壓力，使神經細胞細胞凋亡。

科學家們仔細觀察發現阿茲海默症病人若同時有心血管疾病而已經服用了抗發炎藥劑的病人，發病進展的時間會比未服用者要晚。因此研判可能是因為病人的免疫系統，在清除阿茲海默症病人腦裡的糾結斑塊時，會造成如上述一連串的發炎反應。而抗發炎藥物阻擋其發炎反應，或許可延遲對認知功能的傷害，但真正的作用仍須更多研究去證實。初步的研究顯示微量的阿斯匹靈 (aspirin) 似乎可以減少罹患阿茲海默症的風險。

因為失智症除了症狀治療，目前並無有效的治療方式，因此找出罹患失智症的高危險族群以及可以控制的危險因子是預防失智症的好方法，而發炎在阿茲海默症所扮演的角色，對未來的治療開啓了另一扇窗。