

阿茲海默症生物標記物：從病理機轉到臨床應用

◎林口長庚失智症科主治醫師 何偉民

● 探索大腦的「神祕失憶症」：阿茲海默症

阿茲海默症（Alzheimer's Disease, 簡稱 AD）是一種漸進式的神經退化性疾病，也是失智症中最常見的一種。它會慢慢破壞腦細胞，影響記憶、思考和行為能力。

● 阿茲海默症的兩大核心病理變化

為什麼會得阿茲海默症呢？科學家目前發現，主要原因是腦部積聚了兩種「異常蛋白」，它們是破壞腦細胞的元兇：

一、 β 類澱粉樣蛋白 (Amyloid beta, $A\beta$) 沉積

類澱粉樣蛋白是一種原本存在於腦中的蛋白質片段。但在阿茲海默症患者腦中，它們會不正常地堆積，形成像「斑塊」一樣

的塊狀結構，像腦部交通被堵塞一樣，干擾神經元之間的信號傳遞。這被認為是阿茲海默症發病的早期因素。

二、過度磷酸化濤蛋白 (tau) 聚集

濤蛋白與微管蛋白 (tubulin) 結合，維持軸突微管穩定，具有穩定神經元結構、確保神經訊號正常傳遞，並維持神經元內部的運輸功能。但阿茲海默症發生時，它會被過度「磷酸化」，糾結成一團團的「神經纖維糾結」（Neurofibrillary tangles, NFTs），導致神經元的內部運輸系統崩潰，最終造成細胞死亡。

● 診斷的科技前線：生物標記物

傳統上，醫師根據病人的症狀（例如記憶變差）來診斷阿茲海默症。但隨著新藥（如抗類澱

粉單株抗體)出現，我們需要更早、更精確的方法來確立診斷和追蹤病情。這就是生物標記物的價值。生物標記物就像是身體發出的「訊號」或「證據」，可以告訴我們大腦發生了什麼事。它們在以下方面扮演關鍵角色：

- **精確診斷**：確認是否為阿茲海默症引起的失智。
- **疾病分期**：判斷病情發展到哪個階段。
- **治療監測**：追蹤新藥是否有效清除異常蛋白。

● 阿茲海默症生物標記物的分類架構

為了統一診斷標準，科學家提出了 AT(N) 架構，將生物標記物分成三大類，直接對應上述的病理改變：

- **A (Amyloid)**：代表 β 類澱粉斑塊的沉積情況。
 - **指標範例**：腦脊髓液或血液中的 $A\beta 42/40$ 比值、類澱粉正子斷層掃描。
- **T (Tau)**：代表過度磷酸化濤蛋白的病理改變。
 - **指標範例**：腦脊髓液或血液中的磷酸化濤蛋白 (p-tau

181, p-tau 217)、濤正子斷層掃描影像。

- **N (Neurodegeneration)**：代表神經細胞受損或退化的程度。
 - **指標範例**：腦脊髓液總濤蛋白、神經絲輕鏈蛋白 (Neurofilament light chain, NfL)、氟 -18 去氧葡萄糖正子斷層掃描。

● 主要的生物標記物：體液與影像分析

一、體液標記物（液態活檢，Liquid Biopsy）

這些標記物主要透過抽血或腰椎穿刺（抽取腦脊髓液）來測量。

1. $A\beta 42/40$ 比值

- 阿茲海默症初期， $A\beta 42$ 大量沉積在腦中，導致腦脊髓液裡的 $A\beta 42$ 濃度下降。
- 使用 $A\beta 42/40$ 比值來衡量患者腦中類澱粉狀態會更精確，因為它能消除個體間類澱粉總產量差異的影響。
- 血漿（血液）中的 $A\beta 42/40$ 比值測量近年來技術成熟，讓大規模篩檢和社區研究變

得更方便。

2. 磷酸化澱蛋白

- p-tau181 和 p-tau217 是極早期的阿茲海默症標記物，濃度增加與類澱粉沉積高度相關，並且與認知功能下降的嚴重程度有關。
- 在血液和腦脊髓液中都可以測到，是未來臨床篩檢與追蹤的重要工具。

3. 神經退化標記物（N 類）

- 神經絲輕鏈蛋白：當神經細胞傳遞訊息的軸突受損時，它會釋放到腦脊髓液和血液中。其濃度上升代表神經損傷的敏感指標，可預測病情惡化速度。

二、影像學標記物

透過高科技儀器掃描，直接「看到」腦中的病理變化或損傷：

1. 類澱粉與澱正子斷層掃描

- 這是一種利用放射性示蹤劑顯影的技術。示蹤劑 (tracer) 就像「導彈」一樣，會去結合類澱粉斑塊或澱蛋白，讓它們在影像上「發光」，醫師可直接觀察和定量「異常蛋白」的分布。

- 類澱粉蛋白正子斷層掃描是目前液體生物標記物發展的參考黃金標準。

2. 核磁共振影像分析

- 利用核磁共振測量腦部特定區域的體積。阿茲海默症患者的海馬迴（主管記憶）和顳葉 / 頂葉皮質會明顯萎縮，這是疾病晚期的表現。

3. 氟 -18 去氧葡萄糖正子斷層掃描

- 評估腦部細胞對葡萄糖的代謝。阿茲海默症患者的典型表現是顳頂葉區域的葡萄糖代謝下降，這反映神經元活動和突觸功能的異常。

● 新興研究與未來展望

這些生物標記物的發展，讓阿茲海默症的診斷從過去的「看症狀猜病因」，轉變為「看病理下診斷」的精準醫療時代。未來利用快速、低成本的血液多重檢測平台分析多種數據，將使阿茲海默症的早期診斷和個人化治療更加普及。👁️