



# 阿茲海默症

## 一、新的衝擊

陳孟麟

### 前言

近幾年來，由於美國雷根政府對老人醫學的重視，大量撥給研究基金，加上神經化學研究的突破發現，以及分子生物學的急速進展，醫學界對阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 的研究興趣大為提高，而阿茲海默症的研究機構也如雨後春筍般相繼成立；其實，阿茲海默症早已成為醫學、社會、經濟及家庭的一大問題；許多家庭的日常秩序因而造成混亂，甚或導致婚姻破裂的悲劇。

目前，在美國阿茲海默症佔老人主要死因的第四名，每年至少有十萬名老人死於此症；根據最新的統計資料顯示，全美約有兩百萬老人（65歲以上者）患有這種一向被視為絕症的

疾病。在國內，雖然缺乏這方面的統計，但據保守的估計，這種病人總有五、六萬之多。更值得重視的是，由於醫學進步，人類平均壽命不斷延長，顯然此類病人也將急遽增多。

在本文中，擬就阿茲海默症的源由、診斷及流行病學等方面作概略的簡介。

### 阿茲海默症的源由

阿茲海默症係由德國神經學家阿茲海默 (Alois Alzheimer) 在1907年首次發表的，他敘述一位患有進行性痴呆症 (progressive dementia) 的55歲女性死者的腦部解剖發現（大腦有嚴重瀰漫性萎縮的現象），並用

新式的銀染色 ( silver stain ) 法證實了死者腦中含有不正常的神經細胞及退化的神經末梢叢 ( 稱之為神經斑或老年斑, neuritic plague or senile plague ) ; 此後, 醫界將這種疾病稱為阿茲海默症, 又因此症患者發作年齡多介於 40 至 60 歲間所以常被稱為初老期痴呆症 ( presenile dementia ) 。

然而, 在往後的數十年, 神經學家對於「阿茲海默症就是引起痴呆症 ( senile dementia ) 的真正原因」, 以及老化 ( true senility ) 本身或大腦動脈硬化才是這些老年人發生認知功能障礙 Cognitive impairment ; 為阿茲海默症的主要臨床症狀) 的「真正元凶」的說法卻產生了極大的爭議。

直到 1955 年, 羅斯 ( Roth ) 首次證明了許多機能性 ( functional ) 及器質性 ( organic ) 的疾病可以導致心智狀態 ( mental status ) 的變化, 這才開啓了有關阿茲海默症暨痴呆症知識的新紀元。今天, 一般公認老年痴呆症 ( 年齡 65 歲以上者 ) 是一種症狀複合體 ( symptom complex ) , 可以由許多原因造成。而大部分老年痴呆症患者可以分為兩類——類患者 ( 約佔老年痴呆症患者的百分之 50 至 60 ) 腦中具有阿茲海默症的特徵性變化 ( 阿茲海默型老年痴呆症——即阿茲海默症 ) , 另一類患者 ( 約佔百分之 10 至 20 ) 腦中則有多發性梗塞 ( 即腦中風 ) 及血管性疾病。此外, 在傳統上, 阿茲海默症常被區分為初老期型 ( presenile form ) 及老年期型 ( senile form ) , 但由於此二型具

有極相似的組織病理變化, 因而這種區分已逐漸式微。

1960 年代以後, 更由於多數神經學者證實了阿茲海默症型老年痴呆症的高齡患者與初老期痴呆症患者腦中具有相同的超顯微結構變化, 阿茲海默症終於被承認為一種特異性的實質疾病, 同時也是公共衛生學上的一大問題。

## 阿茲海默症的診斷

阿茲海默症的初期診斷相當困難, 而且容易出錯; 因為患者外觀正常, 且無明顯的神經學上的缺陷或嚴重憂鬱的症狀; 而這些症狀在中風、腦瘤、或任何其他特異性疾病 ( 例如神經性梅毒 ) 卻常出現。

通常, 病人必須符合幾個條件, 如有緩慢性痴呆症狀, 並排除其他可能引起痴呆的原因 ( 例如中風、腦血管疾病、梅毒……等 ) 後, 才能作這種病的可能性診斷 ( probable diagnosis ) ; 如要作確定性診斷 ( definite diagnosis ) 則必須透過腦解剖或大腦活體切片檢查 ( autopsy or biopsy ) 。不過, 在去除一些生理原因後, 仍然會面臨假性痴呆 ( pseudodementia ) 的困擾, 以及常被忽略的慢性藥物中毒。早期阿茲海默症病人通常會有輕度憂鬱、焦慮、妄想、記憶喪失等精神症狀, 也很容易被懷疑是老人憂鬱 ( depression , 也會造成記憶喪失 ) 或妄想症 ( delusion ) 。

因為老人的身體機能衰退, 容易生病, 服用藥物的機會自然也會增加。老人如果服用有抗膽鹼作用的藥物



阿茲海默症的出現, 使現代老年生活蒙上可怕的陰影。

( anticholinergic drug ), 常會引起中毒性精神病。假使是急性中毒, 大都很容易辨識, 但慢性中毒引起的精神狀態卻與阿茲海默症很相似, 外國文獻中已有很多誤診的報告。憂鬱及藥物中毒都很容易治療, 而且有痊癒, 而且有痊癒的希望, 但若被誤診成至今仍為絕症的阿茲海默症, 結果可就不堪設想了。

過去, 阿茲海默症的誤診率約百分之 10 至 50 之間; 最近幾年, 醫師除了詳細的病史詢問、理學檢查、精神病學及神經學檢查外, 更採用了新式的正規心智狀態測試 ( formal mental status testing ), 再佐以各種實驗室試驗 ( lab tests ), 如電腦斷層掃描 ( CT scan ) 、胸部 X 光照射 ( chest film ) 、各種生化檢驗、甲狀腺功能試驗、梅毒血清試驗、腦脊液檢查及腦電波圖 ( EEG, electroencephalogram ) …等, 已經使可能性阿茲海默症 ( probable Alzheimer's disease ) 的正確診斷率提高至百分

之90。

值得順便一提的是，使用電腦斷層掃描儀來診斷痴呆症時，雖然可以排除腦瘤、腦梗塞及局部腦萎縮等問題，但要注意的是，輕度甚至中度的均勻腦萎縮，並不能馬上診斷為阿茲海默症，因為很多正常老人的CT檢查也可明顯發現有腦萎縮。相反的，痴呆症病人的CT檢查，如果沒有腦萎縮現象，更應該懷疑是否有阿茲海默症以外的病症。

## 流行病學的調查

由於老年人口比例的增加，阿茲海默症在現代社會已不是一罕見的疾病，根據美國一項門診病人的前瞻性（prospective）研究顯示，在75至85歲身體機能正常的老人中，痴呆症新病例的出現頻率和心臟病差不多，而阿茲海默症的新病例數——每年每100人中有2.4例（0.024人一年）——則比腦中風還要多；再根據另一前瞻性研究顯示，60至65歲這一年齡層阿茲海默症的發病率（incidence）小於0.001人一年；由此可見，很明顯得阿茲海默症為一年齡依賴性疾病（age-dependent disease），其發病率在80歲以上較高，而且隨著年齡降低而下降（當然，這是就60歲以上老人所作的統計結果；事實上，「阿」症患者的發作年齡多介於40至60歲之間）。

由美國社區調查所得的盛行率（prevalence）估計值則指出，65歲以

上的老人平均有百分之4.6患有嚴重痴呆症（“severe” dementia）——換言之，這些老人的身體機能已殘障至需要醫療機構的特別照顧，或是在家中要有專人作全天候的看護。而另有百分之10的65歲以上老人具有輕至中度的認知功能障礙（例如記憶、知覺短暫喪失，解決問題，抽象思考及判斷的能力減退等），但這些人仍可過著半獨立的生活。如果進一步將上述盛行率的統計數字應用於全美的人口（1980年人口譜查），即可發現有一百二十萬老人患有嚴重痴呆症，兩百五十萬老人則有輕至中度痴呆症狀，而前面已經述及老年痴呆症有百分之50至60（平均約百分之55）是阿茲海默症，如果以百分之55計，則全美約有兩百萬老人患有阿茲海默症。

此外，根據美國學者的統計報告顯示，痴呆症的盛行率決定於65歲以上人口的年齡；嚴重痴呆症患者在65歲人口群中還不到百分之1，但在85歲以上人口群中則超過百分之15。而且隨著65歲以上人口平均年齡的增加，老年痴呆症的盛行率應該比以前的估計還要高。附帶值得一提的是，痴呆症病人的醫療照顧費用據估計每年要超過兩百五十億美元，這誠然是件嚴重的經濟問題！

有關阿茲海默症的危險因子（risk factor）之搜尋工作已經遭遇了一些挫折；目前，唯一明顯的一項重要危險因子就是「年齡」。此外，「阿」症患者女性多於男性；而根據兩項病例對照研究（case-control studies）得到了一個有趣的發現：即百分之15至20的「阿」症患者在罹病的35年

前曾有「嚴重頭部傷害」的病史，然而這類傷害在細心匹配的對照組（carefully matched control）中只占百分之5；從這些研究中也發現到某些「阿」症患者以前曾有較高的「甲狀腺疾病」發生率。特別有趣的還是有頭部傷害病史的「阿」症患者，因為在一些罹患所謂「拳擊家痴呆症（dementia pugilistica）」的拳擊手（boxer）大腦中亦發現有許多「神經纖維束（neurofibrillary tangle，此為「阿」症腦部主要病理變化之一）」，只不過這些結構物在拳擊手腦中的分佈情況不同於「阿」症患者罷了。另外，父母暨兄弟姐妹，以及三染色體21（trisomy 21）也有可能

是危險因子。

## 結論

隨著人口的老化，使多數患者智力減退及認知失調的阿茲海默症，對病人、家庭暨社會而言都是項殘酷的打擊與迫害；因而，我們需要有對此症的更好的診斷方法、更進步的症狀療法、更佳病患照顧以及對患者家屬的心理疏導與慰藉。但是，如果不能找到阿茲海默症的真正病因，並採取因應措施去預防它的發生或停止它的繼續惡化，我們將無法阻止此症對病人的繼續蹂躪；因此，當務之急將是針對此症的病因做廣泛而深入的探討，以期使它早日銷聲匿跡。

註：由於阿茲海默症的研究尚屬新興時期，因而其名稱尚未完全統一，有些學者稱之為初老期痴呆症或阿茲海默型老年痴呆症。



## 二、致病機轉的探討

陳孟麟

### 前言

最近，有關於阿茲海默症在病理生理學方面知識的進展與提昇，大多是植基於1970年代以後，種種腦生化、生理、藥理及腦解剖的形態學之研究結果。在形態學方面的變化，包括大腦皮質萎縮、神經元（神經細胞）數目減少（特別是負責記憶與其他認知功能區域的神經元）、某些神經細胞體內出現不正常的纖維蛋白束（神經纖維束）、分散的神經斑以及在大腦血管週圍血管內壁存有無定形的蛋白聚集物（稱為澱粉樣蛋白，Amyloid），而且所有「阿」症患者都同時具有這些變化。而生化、生理及藥理學上的明顯變化，則是某些神經傳導物質（尤其是乙醯膽鹼，acetylcholine）的減少。

然而，如何使阿茲海默症從「僅能被描述」提昇至「能被了解其病因並加以治療」的境界？欲達到此目標，可行的途徑之一，就是根據產生臨床症狀及病理變化的病程，提出一些合乎邏輯的觀念模型（conceptual models）；每個模型經過嚴格考驗後再決定是否拋棄或需要改良，直到其效度（validity）能為人所信服

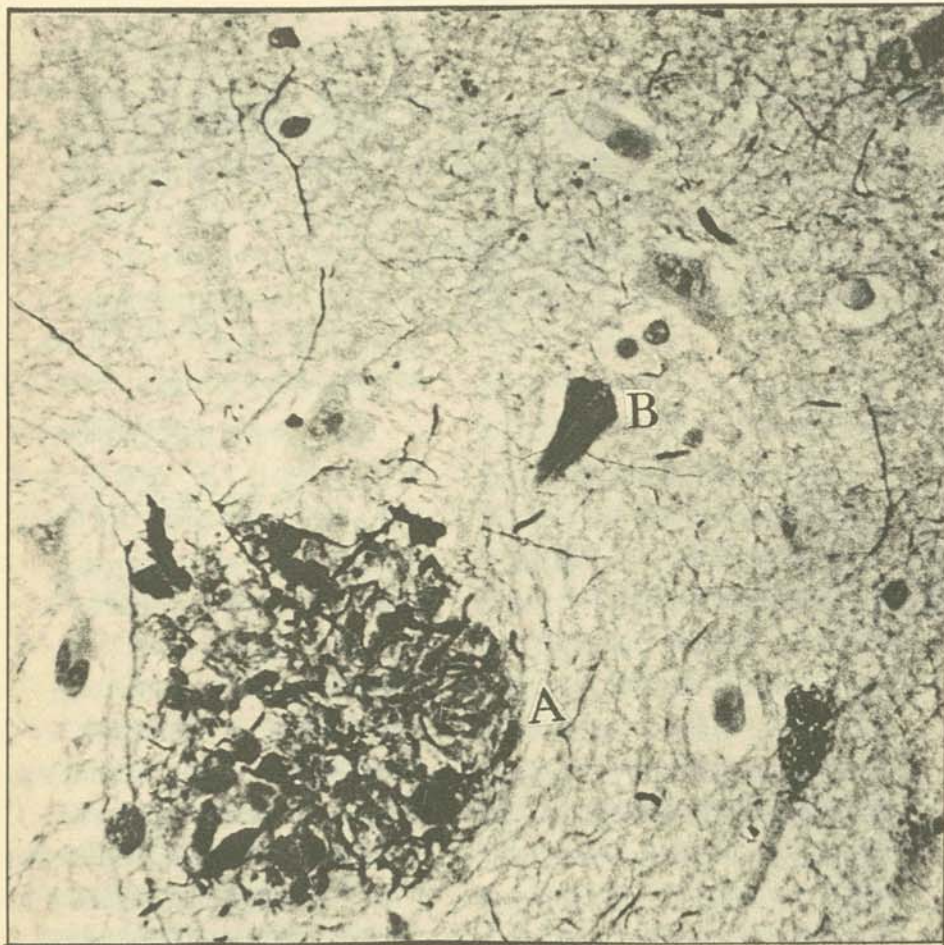
現在，從事阿茲海默症研究的學者主要是著眼於下面六個模型：遺傳模型（Genetic Model）、異常蛋白模型（Abnormal-Protein Model）、傳染性因子模型（Infectious-Agent Model）、環境毒素模型（Environmental-Toxin Model）、血流模型（Blood-Flow Model）及乙醯膽鹼模型（Acetylcholine Model），其中最引人注目的是「傳——」暨「乙——」兩個模型。這些模型各有不同的假說用以解釋神經細胞的減少；尤其博人醒目的是為「乙醯膽鹼模型」提出的一項假說，這項假說從臨床上的觀察——「阿」症患者腦中乙醯膽鹼有明顯減少的現象——為出發點，替「釋放乙醯膽鹼的神經元發生選擇性的喪失（selective loss）」一事提出說明，同時這也是吸引多數學者興趣並據以為嘗試治療「阿」症的憑據。

底下將針對上述六個模型逐一作詳實而深入的討論，這些模型每一項都有觀察上（observational）或實驗上（experimental）的證據來支持，但似乎也有駁斥它的證據存

圖1· 不正常蛋白結構物(Abnormal Protein Structures):

(A)神經斑或老年斑(neuritic or senile plaque)。

(B)神經纖維束(neurofibrillary tangle)



些問題僅少數開始有了眉目，也許對這些異常蛋白進一步作深入的研究即可解出阿茲海默症的謎底，但這尚待醫界的努力。

## 三、傳染性因子模型 (Infectious-Agent Model)

如果阿茲海默症患者的外觀看來總是正常，而且也從未顯現腦部感染的徵候（如發燒），或者腦脊髓液也沒有白血球或蛋白質出現，我們怎麼會聯想到此症是由傳染性因子造成的

呢？其構想是來自山羊或綿羊腦部所患的羊搔癢症（scrapie）傳染病；羊隻若罹患此病，在經過一段很長的潛伏期後，便出現步行困難、顫抖等運動障礙症狀，最後導致腦神經組織被破壞而死。

科學家長久以來一直找不出此病的病原體，直到1982年美國加利福尼亞大學醫學院的史坦利·普魯希納（Stanley B. Prusiner）博士首次從患有羊搔癢症的綿羊腦組織中分離出一種奇異病原體，並將之命名為prion，意為「具有感染力的蛋白質粒子」，從此終於真相大白，元凶

畢露。普魯希納博士用羊做實驗，確定prion會引起像阿茲海默症的腦軟化症，是種會傳染的分子。他又從電子顯微鏡發現，prion的集合體非常酷似澱粉樣蛋白；二者對酵素和酸的反應，以及偏光的性質都很相似，因此幾可確認為同一物質。這項發現給醫界帶來了莫大的鼓舞與刺激，此後專家們競相從事prion的研究；到了1985年加大的金斯貝利（David T. Kingsbury）博士第一次從人類身上發現此種體積比濾過性病原體（virus）更小，本身不帶任何遺傳物質，卻能繁殖的謎樣病原體，並且用電子顯微鏡攝得它的形狀。

普魯希納和金斯貝利兩人的發現，很可能替生物學與醫學帶來極大衝擊。

根據金斯貝利等所撰論文透露，prion係從一個因名為「皮質、紋狀體、脊髓變性症（cortex-striatum-spinal cord degenerative disease，又稱Creutzfeldt-Jakob disease）」的怪病而死亡的男性患者身上發現。這種疾病的表面症狀是手足痙攣、麻痺、精神障礙，但病因始終不詳。

這次發現的prion，是分子量10000到50000的蛋白質，從照片看來，是許多細長的棒狀粒子相互接續而成的集合體。

醫學界已經知道，綿羊全身發癢，皮膚不斷剝落，就是prion侵入中樞神經的結果。根據檢驗，不管體積如何微小的濾過性病原體，都擁有繁殖所不可或缺的遺傳物質DNA（去氧核糖核酸）或RNA（核糖核酸）

在著，最後並將以「大象模型（Elephant Model）」作為本文主題「致病機轉」的探討的結論。

## 一、遺傳模型 (Genetic Model)

有些家庭阿茲海默症的發病率高的不尋常，這件事實本身即可提供強烈的證據以支持「至少此症的某些變異型與遺傳因素有關」的說法。這是一個錯誤的基因（或不只一個）使然？還是遺傳成份中有某種特殊因子使人特別容易遭受某種環境因素的傷害？這些問題目前尚無確切的答案。

有一種典型的遺傳疾病是源自於代謝的天生錯誤（an inborn error of metabolism）：這是由於遺傳物質DNA的不正常，使細胞無法合成一種特殊的蛋白質；假如此蛋白質是一種酵素（酶，enzyme），通常可由它所催化的物質（反應物）濃度的增加（因為酶催化反應無法發生），或反應產物濃度的減少而鑑別出來。另外也有一種遺傳疾病是由於染色體異常所致，例如唐氏症（Down's Syndrome）；俗稱蒙古症（Mongolism）。

假使體內缺乏一種很重要的酵素，通常一出生就會出現明顯的代謝異常與臨床徵候。不過也有一種遺傳疾病，其發作年齡通常較遲緩，可從上一代傳給下一代，而且男、女兩性都可得到，也都能傳給下一代，這類疾病統稱為「體染色體顯性遺傳疾病（autosomal dominant diseases）」；例如Huntington氏舞蹈病（Huntington's chorea or di-

sease），此病的臨床症狀包括有：不正常的運動，進行性痴呆及腦部失去某些獨特的神經元，但這些症狀通常在40歲以後才會明顯呈現出來，儘管病人一出生就已經發生基因突變了。但問題是，從受孕一開始就發生的遺傳缺陷，為何在許多年後才表現出來？

或許老化更進一步傷害某種已因遺傳缺陷而造成功能降低的生理系統，例如免疫系統；或許老化促使某種必需蛋白質（例如維持膽鹼神經元，cholinergic neuron 生存所需的生長因子）製造不足的症狀更形惡化。不論是那一種情況，都應能在阿茲海默症高發病率的家庭成員腦中找到一種遺傳缺陷蛋白，而且此種缺陷應會隨年齡增加而惡化。

從已經鑑別證實過的家庭中，我們發現阿茲海默症似乎是因一個基因異常而造成的一種體染色體顯性遺傳疾病，但此點仍有待證實。

一項大規模的家譜遺傳研究結果則指出，大約百分之40的阿茲海默症具有家族遺傳傾向；或許這些病人帶有一個導致此症發生變異的異常基因，但也許「阿」症是由好幾個基因共同控制著也說不定。不過這些說法都有待進一步的考驗。

除了流行病學的證據外，尚有兩項事實可以支持遺傳模型：即幾乎所有唐氏症患者在40歲左右都會罹患阿茲海默症；另外，同卵雙胞胎也有發病的報告。但相反地，反對遺傳模型者的說法則是：至今尚未有人能在「阿」症患者身上找到遺傳性功能異常的蛋白質或是不正常的染色體。

最近，美國華盛頓大學成立了第二個阿茲海默症研究中心，將研究重點放在這種老人常見疾病的遺傳學上。在這方面，國內一直遲未起步，的確有待我們共同努力。

## 二、異常蛋白模型 (Abnormal-Protein Model)

不論阿茲海默症的本質為何，很明顯得它跟不正常蛋白結構物（abnormal protein structures）有密切關係。「阿」症主要三大腦部病理徵候為：神經元內的神經纖維束（neurofibrillary tangle）、腦血管週圍及血管內壁的澱粉樣蛋白（amyloid）沈澱及取代退化神經末梢的神經斑（neuritic plaque，含有大量澱粉樣蛋白）（圖1）。這些徵候每一樣都足以反映出腦中有不正常蛋白的聚集。到底神經纖維束蛋白暨澱粉樣蛋白，只是正常蛋白質的不尋常聚集？還是它們在本質上就不正常，有異於腦中正常蛋白質的胺基酸排列序列？

如果說這些蛋白質本身就不正常，它們又是怎麼來呢？是由異常基因直接製造出來的，還是先由正常基因合成其前驅物（precursor），再經過不正常的修飾作用（也許藉助一種異常酵素或是一種被不適當活性化的酵素）而成？是否因為這些蛋白質對神經元具有毒性、抑或由於對神經元的物理性壓迫作用而導致神經細胞的消失？或者，這些蛋白質聚集物僅表示破壞神經細胞的某種過程已經發生而且正持續進行著？目前，所有這

；但經過詳細檢驗，prion 卻沒有任何遺傳物質。

金斯貝利等人的此一發現，使若干專家預測，迄今為止病因不明的阿茲海默症等老人疾病，很可能因之而獲知致病根源。

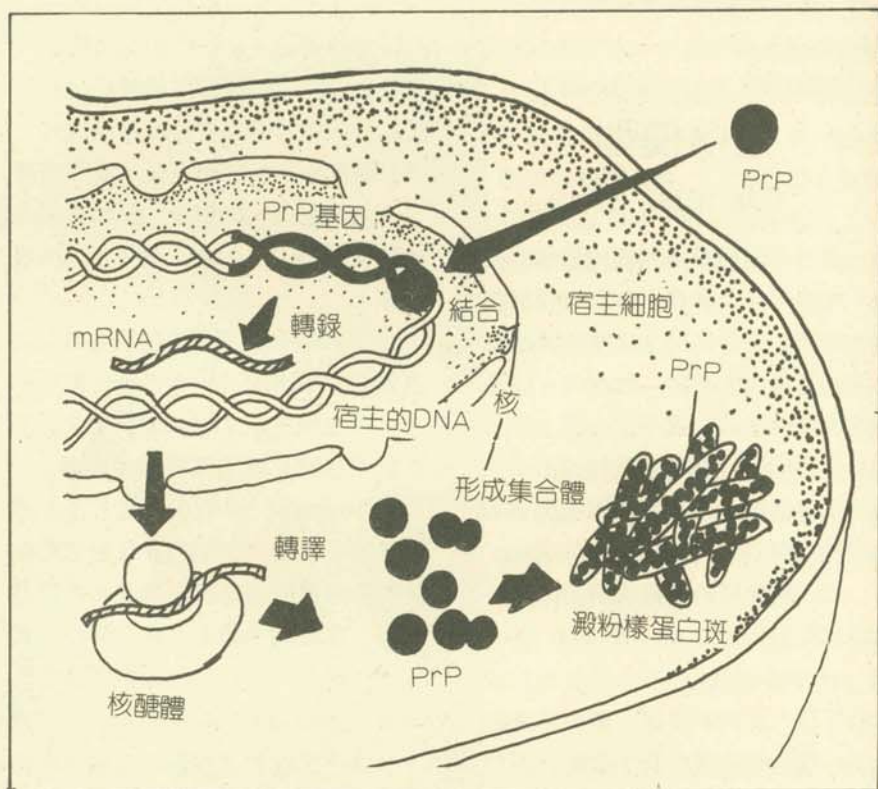
prion是侵害人類和動物中樞神經的新的病原體。醫學界認為它可能是「皮質、紋狀體、脊髓變性症」和新幾內亞（New Guinea）原始居民所患的「苦魯症（Kuru）」等人類、動物六種疾病的原因。實驗證明，它會在動物的細胞內增殖，但本身沒有DNA或RNA，這一現象無法運用現有分子生物學的學識加以說明。

對於這一現象，醫界曾有如下各種假設：(一)它擁有特殊的DNA或RNA；(二)擁有不完整的核酸片段一可在細胞內合成新的prion的核酸；(三)prion的蛋白質本身，依照一般生產過程剛好相反的程序，生產DNA或RNA；(四)動物或人類的細胞本身，擁有生產prion的蛋白質基因，而prion則使它的功能活性化；(五)蛋白質本身生產新的蛋白質等。

專家認為(一)項假設的可能性微乎其微，而(四)項假設則是目前最讓人信服的prion之複製機制模型（圖2）；如果(二)項以下屬實，勢將替現有生物學與醫學帶來莫大衝擊，生命的基本單位是遺傳物質的觀念將受到挑戰。

但有一點疑問一直令學者們大惑不解；如果說prion是阿茲海默症等老人疾病的病因，為何都沒聽過經常接觸病人的家屬及親友受到感染呢？

圖2·目前最讓人信服的Prion之複製機制模型，其基因原本就存在於正常的細胞中(prp：意為prion的蛋白質,Prion Protein)。



## 四、環境毒素模型 (Environmental-Toxin Model)

專家們大多同意「正常老化過程中，腦中鋁（aluminum）的濃度會增加」的說法。在一些年齡被列入考慮因素的研究中，加拿大（Canada）的工作小組發現阿茲海默症病人腦中的鋁有增多的現象，但美國肯塔基州（Kentucky）的學者則未有如是發現。

因為在加拿大，鋁被用水質處理過程中，換言之，加拿大的飲用水中含有鋁；而美國肯塔基州的飲用水中則不含鋁；所以加拿大學者的發

現似乎可以解釋為「阿茲海默症患者腦中鋁含量的增加是由於病人長期地曝露於環境中含鋁的飲用水」。

不管怎麼樣，現在已有證據顯示阿茲海默症的神經纖維束中含有鋁；根據美國佛蒙特（Vermont）州立大學醫學院丹尼爾（Daniel P. Perl）等人的研究發現，鋁特別喜歡堆積在匿藏有神經纖維束的神經細胞內。此外，科羅拉多（Colorado）大學醫學院的艾倫（Allen Alfrey）也發現，使用含鋁豐富的透析液進行重覆洗腎的病人會出現不可逆的痴呆現象，而且這種痴呆現象與腦中鋁濃度的上升有關；但與透析相關的痴呆症之某些症狀暨徵候並未在阿茲海默

症出現；這可能是鋁本身無法產生「阿」症的臨床及病理表徵，但其存在會促使這些表徵出現在曝露於另一致病因子的危險群身上。

## 五、血流模型 (Blood-Flow Model)

有些學者認為「血流可能是阿茲海默症的病因之一」是項無稽之談；就在不久前，大部分成人痴呆症（adult dementia）都被歸咎於血液循環不良或動脈硬化，後來才發現此種痴呆症通常與動脈粥樣硬化（atherosclerosis）或小中風（small strokes）沒有什麼關係，而是跟乙醯膽鹼匱乏、神經纖維束、神經斑及腦血管的澱粉樣蛋白等阿茲海默症的典型症狀有密切關係。

現在，有些專家直覺上認為「阿」症至少與腦中血流供應量大量減少有關；說得更確切一點是跟血中氧氣和葡萄糖的含量減少，以及此二者所產生的能量不足有關。這種直覺來自於使用非侵犯性映像技術（noninvasive imaging techniques）所作的腦部代謝研究，例如對「阿」症患者所做的正電子放射斷層掃描（PET, Position-Emission Tomography）（圖3）顯示，隨著疾病惡化，大腦半球氧氣的供應量及葡萄糖的使用率均發生實質性暨瀰漫性的下降，下降最多的地方在大腦皮質的額葉（frontal lobe）跟頂葉（parietal lobe）——這兩個區域似乎也有較嚴重的病理變化；此外，腦組織對血液中氧氣的攫取率

並沒有增加——照理說發生缺血現象時組織對血液中氧氣的攫取率應該會發生代償性的增加，因而這項發現排除了「缺血是阿茲海默症的病因之一」的可能性。

然而，一項驚人的發現是：儘管體內（in vivo）葡萄糖代謝作用減少，活體切片組織的葡萄糖代謝作用卻增多；這意味著，體內葡萄糖使用率的降低反映出大腦活性受損，而非細胞的代謝能力有所改變。

而「腦部獲取能量的能力降低」是阿茲海默症的原因，還是由於此症對神經細胞傷害所造成的結果？這個問題的答案目前尚無定論，不過可以確信的一點是：消耗氧氣及葡萄糖的細胞數目的減少，可以預期得將會減低大腦對血液的需求量。

如此看來，常見於阿茲海默症的血流障礙到底是怎麼發生的呢？根據加利福尼亞大學醫學院的阿諾德（Arnold B. Scheibel）研究發現，控制腦部動脈擴張與收縮的小型神經元似乎隨著正常老化而消失，而在痴呆病人這種現象更為明顯。另外，也有學者發現血管有特殊的感受體（receptor），可以感受許多不同傳導物質（transmitter）的刺激；據推測，這些傳導物質的釋放可能會影響大腦局部血流量。或許是控制血流量神經的喪失阻止了足夠的血液運送至神經細胞。

## 六、乙醯膽鹼模型 (Acetylcholine Model)

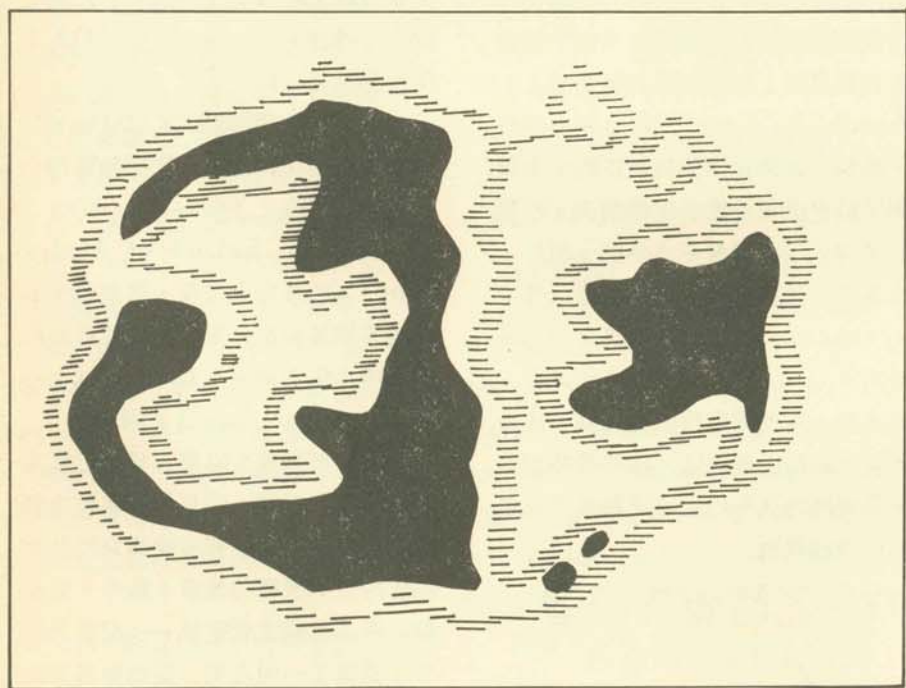
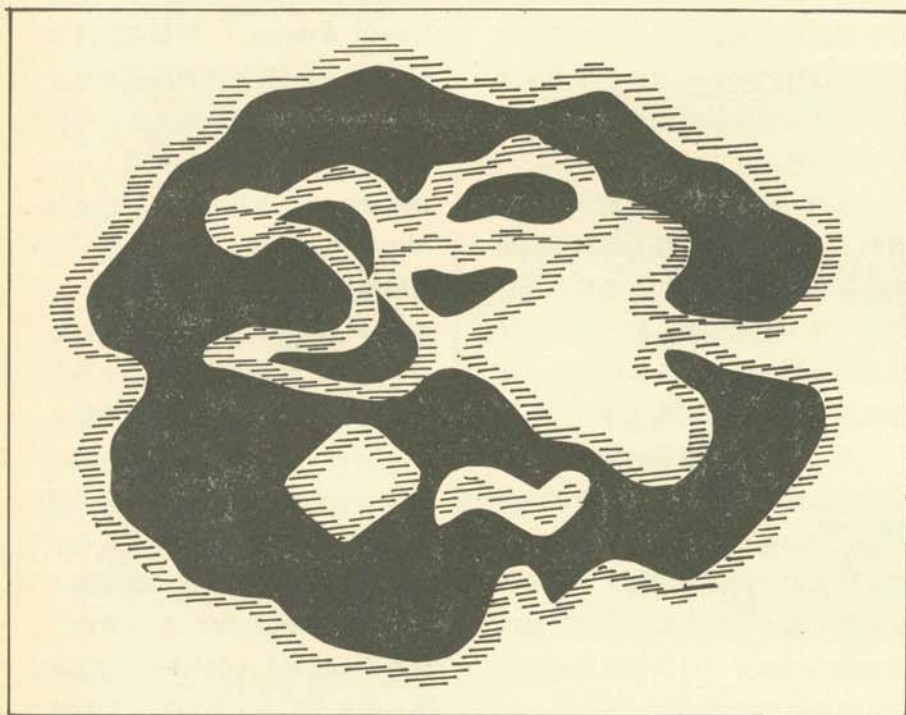
1976年，英國的彼得戴維斯（

Peter Davies）及大衛鮑文（David Bowen）所領導的兩個研究小組，首次發表了與阿茲海默症有明顯關係的生化及藥理上的異常表徵：他們發現，病人的海馬迴（hippocampus）及大腦皮質（cerebral cortex）兩區域內，膽鹼乙醯轉化酶（CAT, choline acetyltransferase）減少的量達百分之40至90（圖4）；這項研究結果顯示，膽鹼神經傳導系統（cholinergic neurotransmitter system）異常與記憶力喪失及阿茲海默症有密切的關係；CAT可以催化膽鹼（choline）及乙醯輔酶A（acetyl coenzyme A）合成乙醯膽鹼（acetyl choline）的生化反應，失去了CAT的活性，即反映出大腦內此二區域膽鹼（或釋放乙醯膽鹼之）神經末梢的喪失（因為CAT是存於神經末梢）。

此外，哈佛醫學院（Harvard Medical School）和約翰霍普金斯大學醫學院（Johns Hopkins University School of Medicine）的專家也發現，這些消失的神經末梢其神經元細胞體遠位於前腦基部或大腦中隔區（basal forebrain or septum）（圖4）。

戴維斯與鮑文的驚人發現已為其他學者相繼證實，而且似乎亦替後繼研究人員提供了最有可能找到阿茲海默症的致病機轉的線索；此外，它也對「阿」症的主要症狀——記憶力喪失，提供了一項說明：假如海馬迴的CAT量減少，很可能此區域乙醯膽鹼的濃度也會減低；而且有充分的證

圖3・正常人(上圖)與阿茲海默症患者(下圖)大腦血流量的比較：此二模型圖為眼睛部位的大腦水平切面圖，圖中著黑部分表具有豐富血流供應的區域；由下圖即可明顯看出，阿茲海默症患者的腦血流量顯著的減少。



據顯示，海馬迴的膽鹼神經末梢對記憶力的形成相當重要；因此可以提出一項合理的假說，即阿茲海默症某些認知功能方面的缺陷，是由於乙醯膽鹼傳導的神經衝動訊息減少直接造成的。

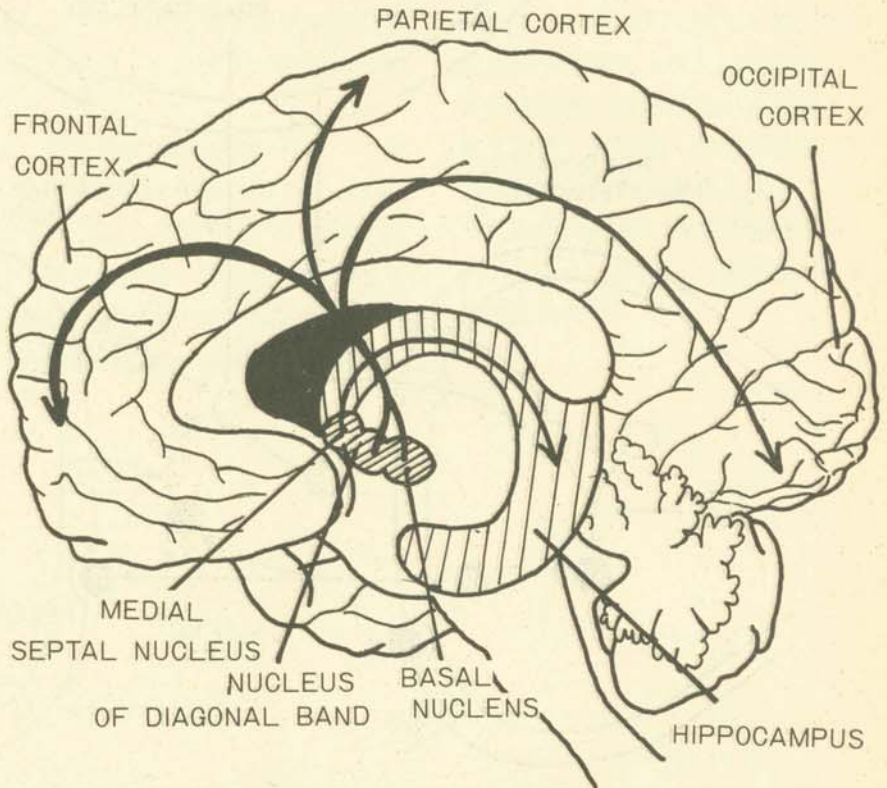
這項假說同時也為治療提出一個方針：能恢復乙醯膽鹼濃度的藥物說不定可用來有效治療阿茲海默症；正如同左旋多巴（L-dopa）可以有效地改善帕金森氏症（Parkinson's disease）的臨床症狀。

然而，目前想找到一種既安全又有效、而且能完全恢復病人腦中乙醯膽鹼濃度、或具有乙醯膽鹼活性的藥物，誠然不是容易之事。第一種被聯想到的試劑可能是一種乙醯膽鹼的前驅物（經過CAT作用後，可變為乙醯膽鹼），但困難在於患者真正缺少的是含有CAT的神經末梢。另一方面，也可以使用抑制乙醯膽鹼分解的藥物來提高乙醯膽鹼的濃度，但這也有麻煩，因為此種藥物可能不僅作用在海馬迴與大腦皮質，而且也作用在腦部的其他區域（甚至於體內其他器官）；而後者可能會引發更多的問題。再者如果採用具有乙醯膽鹼活性的藥物也會發生同樣的困境。

想了解一種能恢復膽鹼神經傳導系統功能、且僅作用於特定需要區域的藥物，如何才可能被開發出來，必須先考慮乙醯膽鹼分子的生命循環過程（life cycle）（圖5）。

乙醯膽鹼主要在釋放它的神經末梢內製造；合成的第一個步驟，先由突觸間隙吸收膽鹼，膽鹼可經由突觸前細胞膜上的兩種運輸蛋白帶入神經

圖4· 阿茲海默症患者的主要膽鹼神經傳導徑路(Major Cholinergic Pathway implicated in Alghimer's disease): 病人的皮質(cortex)與海馬迴(hippocampus)兩區域內的CAT酵素發生匱乏的現象; 由圖中可看出含有CAT的膽鹼神經末梢(箭頭所指的方向), 其神經元細胞體遠位於大腦基部的神經核(nuclei)。



前乙醯膽鹼感受體」具有抑制作用的藥物, 在缺少來自這些感受體的調節訊息時, 神經末梢每次放電(firing)都會釋放更多的乙醯膽鹼; 或是尋找只在乙醯膽鹼匱乏區域, 能藉由抑制乙醯膽鹼酯酶(AchE)而延長乙醯膽鹼活性的藥物亦未嘗不可。

或許最醒目的策略是, 提供CAT更多的膽鹼, 以便在殘存的神經末梢合成更多的乙醯膽鹼; 因為一項很有趣、也很巧合的發現顯示: 當含有CAT的神經元放電時, 其對額外添加的膽鹼的反應性會大為提高; 另外, 在乙醯膽鹼釋放不足區域的膽鹼神經元似乎有較高的放電頻率。因此, 給病人補充膽鹼, 在乙醯膽鹼缺乏區

域應該可以發揮選擇性的療效, 而這種療效正是阿茲海默症患者所確切需要的。根據這個構想, 在健康志願者身上所作的實驗結果顯示, 額外補充膽鹼, 的確可以加速放電頻仍的神經細胞釋放更多的乙醯膽鹼; 希望, 此項實驗將來也能在患者身上獲致成功, 屆時, 這將是病人的一大福音。

自從戴維斯與鮑文兩人首度揭發乙醯膽鹼與阿茲海默症的關係後, 世界各地學者競相從事這方面的研究, 而且此方面的研究正在方興未艾地進行著, 我們冀望在不久的將來, 透過這項熱門的研究, 能找出阿茲海默症的真正病因, 並開發出有效的療法, 使此症沈寂於世。

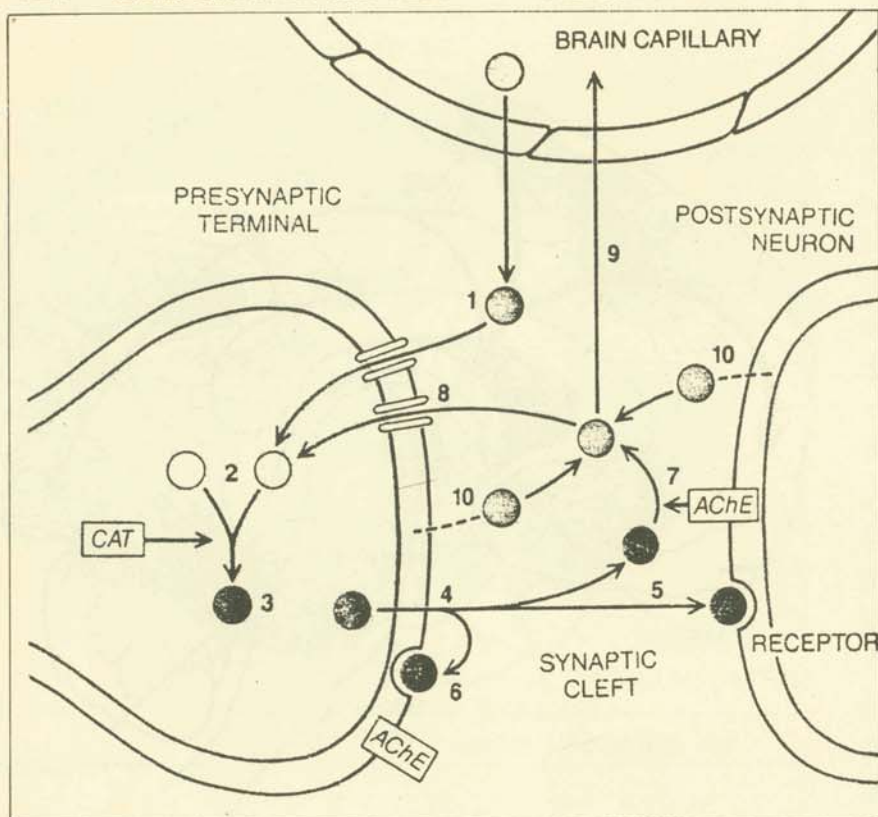
末梢內。其中一種運輸蛋白同時存於膽鹼神經元與體內所有其他細胞, 因為膽鹼是合成所有細胞膜的共同成分之一——磷脂膽鹼(卵磷脂)的必須材料; 另一種運輸蛋白則僅存於膽鹼神經末梢, 後者對膽鹼的高親和力(affinity)使神經末梢幾乎能吸收所有位於突觸間隙內的膽鹼。

下一個步驟, 是在CAT的催化下, 膽鹼與乙醯輔酶A結合形成乙醯膽鹼。因為神經末梢含有過量的CAT和少量的膽鹼與乙醯輔酶A兩種前驅物質, 所以所有CAT分子均可為此二前驅物完全佔據; 也因而乙醯膽鹼的合成速率並非決定於CAT酵素的量, 而是取決於這兩種前驅物的濃度。一旦被合成後, 乙醯膽鹼分子即儲存在神經末梢內, 直到神經衝動訊息傳來後才釋放至突觸內。乙醯膽鹼分子可以進一步越過突觸間隙, 與突觸後神經元的感受體發生作用, 藉此傳導神經衝動產生的訊息; 除此之外, 它也可以被乙醯膽鹼脂酶(AchE)分解產生新的膽鹼, 或是與突觸前細胞膜上的感受體作用, 以傳遞調節乙醯膽鹼進一步釋放的神經訊息。

乙醯膽鹼分子生活史中的每一步驟都提供給神經藥理學家大好的機會去尋找具有乙醯膽鹼作用或能增加此傳導物質濃度的藥物。

目前可行的途徑之一, 將是尋找一種僅在乙醯膽鹼缺乏的區域, 能發揮其藥效的試劑。根據一些初步的研究報告指出, 這將是很有可能成功的。另一可採取的途徑, 則是從增加乙醯膽鹼的釋放著手; 方法之一是, 找尋對殘存的膽鹼神經末梢上的「突觸

圖5· 乙醯膽鹼分子的代謝與運轉：由血液運送至突觸間隙(synaptic cleft)的膽鹼,choline(1)進入



突觸前的膽鹼神經末梢，於此經由CAT的催化作用，與乙醯輔酶A, acetyl coenzyme A (2)結合形成乙醯膽鹼, acetylcholine(3)當去極化的神經衝動傳至神經末梢時，乙醯膽鹼隨即釋放出來(4)乙醯膽鹼可以越過突觸與突觸後神經作用，藉以傳導神經衝動產生的訊息(5)；它也可以和突觸前細胞膜上的感受體作用以調節乙醯膽鹼的進一步釋放(6)；此外，乙醯膽鹼也能被乙醯膽鹼酯酶, acetylcholinesterase(AChE)分解產生膽鹼(7)，此膽鹼可再度進入神經末梢(8)，亦可由血液帶走(9)。另外，細胞膜成分之一的磷脂膽鹼, phosphatidylcholine(又稱卵磷脂, lecithin)分解後，亦可提供膽鹼的來源(10)。

## 七、大象模型 (Elephant Model)

有關阿茲海默症在病理生理學方面的研究，不同的學者也許執著於各自自信的觀念模型，但有一項事實卻是不容否認的，那就是他們都看到了阿茲海默症的六大觀念模型，而且他們也分別搜集了六套不同的資料；然後他們曾經個自臆測（至少是基於研究的目的）：阿茲海默症是肇因於遺傳學、蛋白質聚集、感染、毒素、神經化學障礙或血管功能不全。這就好比「盲人摸象」的故事裡，六個盲人在摸過大象後分別下了結論：大象像

面牆壁、像隻矛、像條蛇、像棵樹、像把扇子或像條繩索，這些結論完全取決於他們所摸到的大象身體的某一部分；事實上，大象是這些結論的總和，只是這六個盲人沒能徹底感受牠的形體，才會作出貽笑大方的結論；換言之，他們沒能體會出所謂的「大象實體（elephantness）」。

沒多少年前，不同的研究學者也曾分別推測（至少也是基於研究的目的），癌症（cancer）是由病毒、食物、錯誤的基因（或基因調節功能失常）、環境毒素、輻射線或免疫系統功能缺失引起的。後來這些專家的看法都被判明為真，現在，他們則專注於「什麼才是癌症的大象實體」。

相信，同樣的事情遲早也會應驗在阿茲海默症上。

## 結語

目前病因學上的最佳線索是，構成神經纖維束的異常纖維蛋白及位於神經斑核心的澱粉樣蛋白的分子特性已經被研究出來。很快的，傳訊RNA（mRNAs）的搜尋工作及與這些異常蛋白表現有關的基因鑑定即將展開。

假使任何相關的基因被證明是獨特的（unique），則一種遺傳學或病毒學上的致病機轉可能會被確立

。但是，如果這些纖維蛋白是源自於正常基因功能表現的加強或改變，那麼將引發更多、更複雜的新問題，而這些問題在短期內將不太可能有明確的答案。

儘管「異常蛋白」這方面的基礎研究正在積極進行中，其他方面的創新研究同樣也是很有價值的。例如，在患者血清（serum）、淋巴球（lymphocyte）或成纖維細胞（fibroblast）中尋找阿茲海默症的

週邊標記（peripheral marker），很可能對此症的病因發現提供一條捷徑。另外，流行病學的研究則可鑑別出危險因子，以提供預防的第一線索。

最近由於神經科學的進步，在神經組織移移及神經親和因子（neurotrophic factors）的研究已有了突破的進展，這方面的技術對阿茲海默症的研究也將是極有潛力而且極為重要的貢獻。根據一項在老鼠身

上所做的實驗結果顯示，移植膽鹼中隔細胞（Cholinergic septal cell）可以恢復因正常老化引起的記憶功能不全現象。但這項研究在人體能否成功呢？這個問題很快就會有答案；因為，無疑地，神經組織移植即將嘗試於阿茲海默症患者身上；而最令人擔憂的則是，這項實驗是否會「操之過急」？屆時，「醫學倫理」將再度面臨挑戰。

## References

1. Scientific America, Jan. 1985; 48-56.
2. The New England Journal of Medicine Vol 312, Jan. 10, 1985; 73-8.
3. The New England Journal of Medicine Vol 313, July 4, 1985; 7-11.
4. The New England Journal of Medicine Vol 313, April 10, 1986; 964-71.
5. Sims NR, Bowen DM, Allen SJ, et al. Presynaptic cholinergic dysfunction in patients with dementia. J Neurochem 1983; 40: 503-9.
6. Newton Graphic Science Magazine Vol 3 No. 10 (Chinese Edition), Feb. 15, 1986; 136-7.
7. Isselbacher, Adams, Braunwald, Petersdorf, Wilson. Harrison's Principles of Internal Medicine Vol 2, 1980 (9th Ed.); 147: 1992-3.
8. Robbins, Angell, Kumar. Basic Pathology, 1981; 667-8.
9. 國泰醫訊, April, 1986; 曾國華醫師。