



外泌體中的巴金森生物標記

抽血檢驗即能提早確診並監控病情

巴金森的診斷始終缺乏一刀兩判的檢驗利器，導致醫師與病人在確診的過程耗日費時；而確診病患對於病情的發展更存在著茫然未知的不確定感。雙和醫院研究團隊利用外泌體能通過血腦屏障的特性，成功找出隱藏在血液中的生物標記。

文／洪千岱 署立雙和醫院神經科主任

巴金森病是一種影響大腦的神經退化性疾病，會導致運動功能出問題，如手抖、僵硬和動作遲緩。目前，診斷巴金森病的主要方法是依據病人的症狀和神經學檢查。然而這種方法通常只能在疾病發展到某個階段後才能確診。為了更早、更精確地診斷出巴金森，以便及早治療，科學家們正努力研究巴金森的「生物標記」。

生物標記與血腦屏障

那麼，什麼是生物標記呢？簡單來說，生物標記是人體中的一些特徵，可以透過檢測血液、尿液或其他體液來觀測與評估某些健康狀況或疾病。生物標記可以幫助我們更早發現疾病、追蹤病情進展，甚至評估治療的效果。對於巴金森病來說，生物標記可能是一些特定的蛋白質、基因或其他分子，能夠反映大腦的病變情況。

目前，科學家們正專注於研究血液中的生物標記，因為抽血檢查是一種相對簡單的檢測方法，也是一般人普遍熟悉的。然而這

項研究卻面臨一些挑戰。血液中的生物標記不一定能直接反映大腦的變化，因為大腦有一道隱形而特殊的保護機制——「血腦屏障」；任何物質進入或離開大腦，都必須通過血腦屏障的嚴格把關，儼然是進出大腦「特區」檢查站。科學家們鎖定的物質，恐怕是過不了這個屏障，因而無法在一般血液檢查中觀察得到。

此外，巴金森的症狀和病變通常變化緩慢且隱蔽，要找到能夠穩定反映這些變化的生物標記，變得相對困難。

外泌體：細胞間的小包裹

外泌體（Exosomes）是一種微小的細胞外囊泡，大小約在 30 到 150 奈米之間，由細胞分泌並廣泛存在於血液、尿液和其他體液中。外泌體像是一個「包裹」，內含蛋白質、RNA、DNA 等分子，並且能傳遞這些分子到其他細胞。因此，外泌體被認為是細胞間溝



通的重要工具。

目前，外泌體生物標記已在臨床上展現出一些應用價值，特別是在癌症和一些代謝性疾病中。而在神經疾病檢測中，外泌體生物標記的優點包括：非侵入性、能攜帶特定的神經系統相關物質。這讓它們成為理想的工具，不僅能夠及早檢測神經疾病，還可能有助於區分不同類型的神經退化性疾病；對於巴金森病的研究，則仍在進行中。隨著研究的進一步發展，外泌體生物標記可望成為一種重要的臨床工具，用於巴金森病的早期診斷、預測病情進展，也可作為個人化治療的依據。

帶著來自大腦的信息闖關

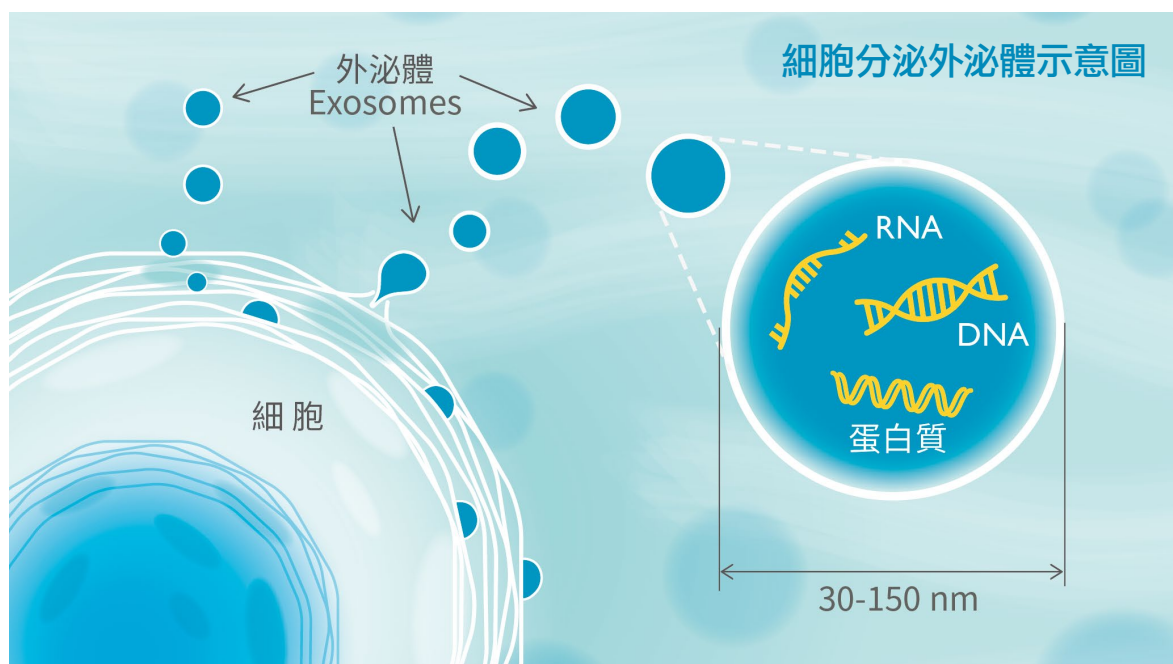
研究發現，外泌體中的某些特定蛋白質或

RNA 可能與巴金森的病變有關，這些分子可望成為早期診斷的潛在生物標記，或用來監測病情進展。

在巴金森病的研究中，外泌體生物標記的應用具有很大的潛力。因為大腦中的變化通常很難直接檢測，但外泌體能攜帶來自大腦的分子信息，且能順利通過血腦屏障。這些信息可能是反映神經細胞狀態的物質，研究人員只要透過非侵入性的血液檢查便能取得，進而能間接了解大腦的健康狀況。因此，外泌體對於像巴金森這類的神經退化性疾病特別有價值。

雙和醫院的外泌體研究成果

在台灣，關於血液外泌體生物標記應用於巴金森的研究，與國際潮流一致，正積極地



進行著。筆者於雙和醫院與神經科多位醫師合作，自 2018 年起，招募巴金森患者進行多項追蹤，來探討血液外泌體生物標記與巴金森症狀的相關性，以及對診斷和預後的預測價值。

第一階段： 確定對認知功能狀態具預測價值

這項研究第一階段的重點，聚焦於利用血液中的外泌體來作為巴金森患者認知功能障礙的生物標記。血液外泌體攜帶著神經細胞釋放的蛋白質如 tau 蛋白和 β -澱粉樣蛋白（A β 1-42）。研究人員從 116 名巴金森患者和 46 名健康對照組的血液樣本中離出外泌體，以免疫磁減量技術測量外泌體中的這些蛋白質。結果顯示，出現認知功能障礙的巴金森患者，其外泌體中這些蛋白質的濃度顯著升高。

研究使用人工神經網路（ANN）模型來預測患者的認知功能，模型以年齡、性別、外泌體中 α -突觸核蛋白、tau 蛋白和 A β 1-42 為預測變量，達到 91.3% 的準確率。這些結果證實了外泌體中的 tau 蛋白和 A β 1-42 對於判斷巴金森症患者的認知狀態具有預測價值。與其他採集大腦脊髓液的入侵性方法相比，外泌體生物標記的應用顯然更勝一籌。

第二階段：發現與病情進展有相關性

該世代追蹤接著進一步探討外泌體攜帶的 α -突觸核蛋白、tau 蛋白和 β -澱粉樣蛋白（A β 1-42）是否能作為預測巴金森病進展

的生物標記。第二階段研究分析了 103 名巴金森患者和 37 名健康對照組。所有參與者都接受了初始進入研究時和一年後的追蹤評估，使用巴金森病評分量表 UPDRS，MMSE 和 MoCA 來測試患者的運動和認知功能。

結果發現，與健康對照組相比，巴金森患者在一年後血液裡外泌體中 α -突觸核蛋白、tau 蛋白和 β -澱粉樣蛋白的年增加明顯更高。這些蛋白質量的上升與疾病嚴重度有顯著相關性。

此外，巴金森患者初始時外泌體中 tau 蛋白較高者，追蹤期間顯示出更明顯的運動和認知功能減退。而初始時三種蛋白質均較高的巴金森患者，其臨床惡化速度更快，特別是在生活動作、姿勢不穩定、步態障礙和認知功能方面。

期許與致謝

這些研究顯示，透過血液檢查外泌體的三種關鍵蛋白質有助於識別高風險巴金森患者，這些患者可能經歷更快速的病情惡化。因此，這些生物標記不僅有助於預測巴金森的進展，還可以在未來的臨床試驗和治療中作為監測疾病變化的重要工具。

這個世代追蹤目前已有患者進入第五年的追蹤，將來一定能在巴金森生物標記研究領域提供更多的貢獻。筆者謹在此感謝雙和醫院巴金森研究的參與者，包含患者與健康受試者；感謝各位者無私的付出，為日後揭開巴金森的謎團貢獻心力。