突破血腦障壁，就看「蝦」「藻」成分

蔡儀冠、黃培安、吳純衡
水產試驗所水產加工組

前言

大腦是一個精密的器官，當腦部受損時，藥物不易進入腦中，使得治療上有著難以突破的瓶頸，這是因為腦組織中有個特殊構造－「血腦障壁」(Blood brain barrier) (圖 1)。顧名思義，血腦障壁是位於血管與腦之間的天然屏障，是一種防衛性構造，主要負責養分運輸和阻擋外來物質進入腦中。血腦障壁係由腦部微血管上的星狀神經膠細胞 (Astrocyte) 與腦內皮細胞 (Cerebral endothelial cells) 所組成；星狀神經膠細胞執行轉運輸送及篩選工作，以避免血中物質直接與神經細胞接觸；腦內皮細胞的細胞質及胞外細胞膜具有多種酵素，可分解欲通過的物質，藉此限制物質進出，其亦是一種特化的內皮細胞，細胞間是彼此緊密排列並無孔洞相連，此特殊構造稱作『Tight junction』(緊密接合)，具有阻擋物質直接直接進入腦中 (Lo et al., 2001)。

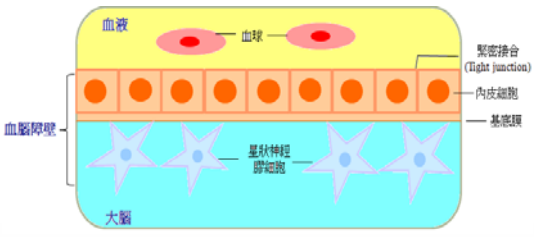

圖 1　血腦障壁之構造 (Kuebi, 2006)

如何通過血腦障壁的腦內皮細胞

血腦障壁宛如腦的守門員，幾乎不讓物質藉由血液到達腦內，僅有供給營養的葡萄糖及少數物質可藉由不同的方式進入腦中 (圖 2)。Abbott and Romero (1996) 以通過細胞膜的方式來解釋不同物質該如何通過腦內皮細胞，並分成以下 5 種途徑：

一、細胞與細胞之間的空隙

細胞膜主要是由脂質雙層膜所構成，因此水溶性物質難以直接穿過疏水性的細胞膜到達腦部，除非是該水溶性物質可通過腦內皮細胞之緊密排列的構造-Tight junction，如此才得使水溶性物質到達血腦障壁。

二、擴散作用

因為細胞膜表面的脂質雙層膜為疏水性，因此同樣為疏水性的脂溶性物質可藉由擴散方式通過血腦障壁的腦內皮細胞。

三、運輸蛋白

細胞膜上的蛋白質分子，具有運輸性質，是細胞吸收營養及排放代謝物的重要管道，因此這些蛋白質被稱為運輸蛋白。供給腦部營養與熱量來源的葡萄糖，便是以運輸蛋白作為媒介通過血腦障壁的腦內皮細胞。

四、接受物質媒介之內吞作用

胰島素及轉鐵蛋白等特定大分子物質，會與細胞膜接觸形成囊泡，待通過血腦障壁

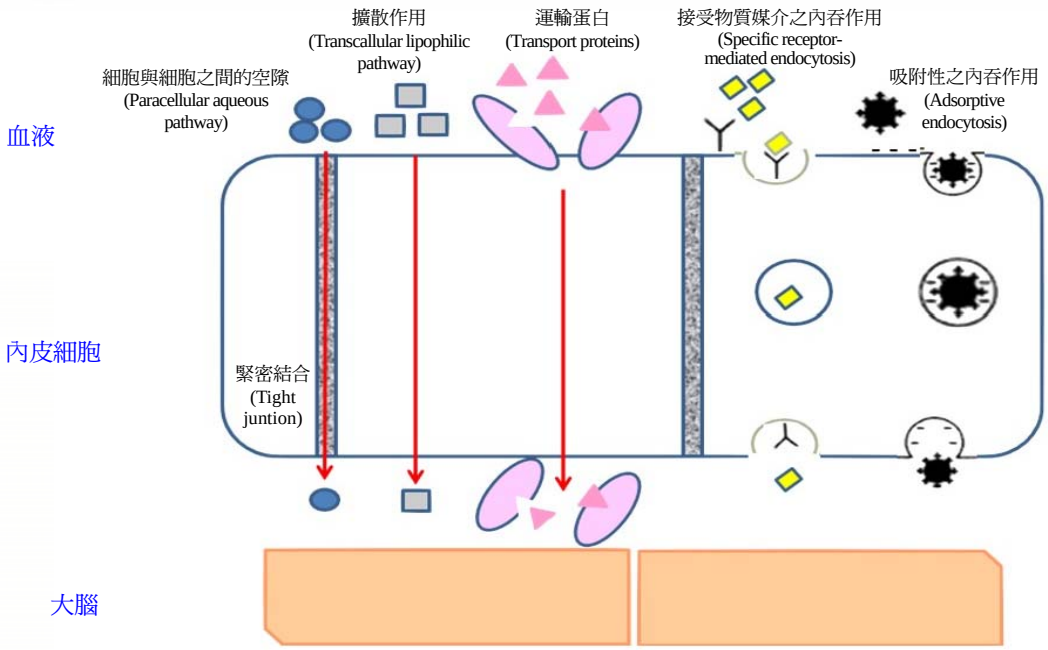

圖 2　通過血腦障壁的腦內皮細胞之方式 (Abbott and Romero, 1996)

的腦內皮細胞後再釋出。

五、吸附性之內吞作用

有機質溶液或強電解質接觸到細胞表面時，細胞膜會向內凹陷形成囊泡並與其結合，待通過血腦障壁的腦內皮細胞後再釋出。

血腦障壁之研究模式探討

一、動物模式

不論是慢性疾病 (如阿茲海默症及多發性硬化症) 或急性症狀 (如中風或腦創傷) 皆會導致血腦障壁失去功能，進而破壞中樞神經系統。中風好發於大腦中動脈，因此大腦中動脈阻塞 (Middle cerebral artery occlusion, MCAO) 與急性缺血性中風密切相關。謝 (2010) 利用維生素 K3 (Menadione) 產生超氧陰離子自由基 (superoxide anion)，以模擬長時間氧化壓力傷害造成慢性發炎，並以 MCAO 的手術方式以貼近人發生急性缺血性中風的情況。結果發現，維生素 K3 會藉由破壞腦內皮細胞及緊密接合蛋白 (Tight junction protein)，使得血腦障壁通透度上升，藉此探討血腦障壁之慢性疾病模式，而 MCAO 模式會造成血腦障壁之區域性損傷，藉此探討破壞血腦障壁之急性疾病模式。

二、細胞模式

謝 (2010) 分別將維生素 K3 誘發慢性發炎及 MCAO 模擬急性缺血性中風之動物的腦內皮細胞及神經細胞共同培養，觀察單細胞層完整性及緊密接合蛋白 (如 ZO-1 蛋白) 產生情形。結果顯示，不論維生素 K3 或 MCAO 組皆會導致血腦障壁被破壞，但若

有使用抗氧化劑則可改善血腦障壁被破壞之情形。另外，利用染色觀察腦受損區域，MCAO 組可明顯看到細胞壞死現象。從細胞培養型態來看，單獨培養腦內皮細胞或腦內皮細胞與神經細胞共同培養，皆可讓細胞於第二天起就有 ZO-1 蛋白產生，且腦內皮細胞會隨培養天數增加，使 ZO-1 蛋白的形成更趨完整，因此可藉由此二種模式來觀察 ZO-1 蛋白產生情形以探討血腦障壁的功能。

突破血腦障壁之醫界新技術

血腦障壁就像腦中的一把鑰匙，緻密的構造可控制物質進出，當然也包括藥物。文獻指出：多數藥物未有高親脂性、低分子量及正電荷等特性，故難以通過血腦障壁 (Garcia-Garcia et al., 2005)。

然而，不同物質理應可藉由不同通過方式來通過血腦障壁的腦內皮細胞，但是血腦障壁不單只是腦內皮細胞，尚有 Tight junction、水解酵素及星狀神經膠細胞…等多重障礙，加上目前對克服通過血腦障壁的方法尚無定論，故要如何突破這些關卡，更是現在研究人員努力的目標。

日前長庚醫院研究團隊，以腦瘤大鼠探討藥物治療腦瘤的效果。研究發現：當控制聚焦超音波的能量範圍及強度，並讓聚焦超音波穿過頭骨照射在腦的特定區域時，即可暫時打開該區的血腦障壁，此時以靜脈注射將可顯影的磁性奈米抗腫瘤藥物打入大鼠體內，再利用強力磁鐵固定於腫瘤區域上方，使該區藥物濃度可提高 20 倍，有效降低病患全身負擔。除此之外，工研院也成功開發「血腦障壁藥物傳輸技術」，該技術是以微脂體包覆藥物，利用脂溶性物質可通過血腦障壁的腦內皮細胞之特性，讓藥物順利地到達腦部再釋放出來，發揮治療功效。因此，未來若能廣泛應用這些技術，不僅可減少副作用，更是國民的一大佳音。

結語

俗話說「大魚吃小魚，小魚吃蝦米，蝦米吃海藻」，正是還原蝦紅素 (Astaxanthin) 的寫照，因為還原蝦紅素不僅可由鮭魚、甲殼類動物等紅顏色的海生動物取得，尚有許多微細藻能夠產生還原蝦紅素，其中以雨生紅球藻之還原蝦紅素含量較高。研究顯示，還原蝦紅素能通過哺乳動物的血腦障壁，因此可利用此特性及強抗氧化活力等功能，達到保護中樞神經及預防神經退化疾病之作用 (Guerin et al., 2003)。然而，還原蝦紅素為何能通過血腦障壁呢？依據 Abbott and Romero (1996) 的歸納推測，可能是還原蝦紅素為脂溶性物質，較易穿透細胞膜的雙層磷脂質，故可藉由擴散的方式通過腦內皮細胞以到達腦部發揮其功用。

海洋蘊藏許多珍貴的資源，還原蝦紅素只是其一，未來若能開發更多的海洋機能性成分且活用其特性，並與醫界新技術結合，應能有效地讓海洋機能性成分通過血腦障壁，發揮更大的作用，同時也能提升海洋資源的附加價值及增進人類健康。