

比「前兆」還早的病症檢查

一滴體液，透露巴金森的秘密

文／林靜嫻 臺大醫院神經部



「及早治療」的前提是「及早發現」。

如何及早發現巴金森？

症狀出現之前的「前兆」不易判別，也可能引起杯弓蛇影慮病症。

科學家發現許多生物標記可以讓巴金森現蹤，

其中又以體液檢查最容易，研究成果值得期待。

隨著世界人口日益老化，罹患神經退化性疾病的患者越來越多；巴金森病便是其一。巴金森病的確切病因目前尚未十分明確，大多指向環境、基因與年齡老化的交互作用，使神經細胞中 α -synuclein 累積堆疊為路易士體，導致神經細胞退化，無法分泌足夠的多巴胺。

然而，巴金森病的前驅症狀，例如：長期便秘、嗅覺喪失、睡眠動眼時期睡眠障礙等，常會被忽略。因此，臨床上急迫需要以創新的技術與客觀的方法，協助醫師早期診斷巴金森。如果能在病徵不明顯的疾病初期，就找出這些早期患者，才有機會提早在病情嚴重之前，透過適當的藥物治療或運動物理治療，改善其運動功能、生活品質，延緩病情變化，有效降低後續治療與照護上的龐大開銷。

早期發現的方式之一，即是透過生物標記（biomarkers）及早觀察疑似病患者的罹病風險與病程現況。

甚麼是生物標記？

「生物標記」是利用各種分析方式來測量「正常人體」的生理反應、疾病發展過程、藥物生理反應及藥物安全性等生物特徵或指標，以提供臨床上醫療的決策依據。例如，體內某一代代謝反應的中間產物、影像檢查顯影上的特殊變化、某基因的變異或甲基化程度或蛋白質表現量等等。這些生物標記的研究與資料建立，希望可以協助臨床疾病的初期診斷、療效評估等；特別是指標生理機制的生物標記。不同的生物標記類型在功能上雖然不盡相同，但



在病患還年輕，前驅症狀還沒出現前，就透過生物標記讓巴金森現蹤，以便提早治療。

是除了可作為疾病變化狀況的指標，也可以應用於醫藥研發過程中的藥效評估參考。

巴金森病的生物標記

過去已有許多團隊試圖找出巴金森的體液生物標記，希望能透過體液（包括血液、腦脊髓液、尿液、唾液與淚液等），檢測出巴金森的致病病理蛋白 α -synuclein 或其他生物指標。

目前已有數個團隊的研究以及世界動作障礙學會主導的巴金森病程進展標誌聯盟（Parkinson's Progression Markers Initiative, PPMI），發現相較於年齡相仿的正常對照組，巴金森病患腦脊髓液中的 α -synuclein 蛋白濃度較低¹；而血液中的 α -synuclein 濃度則變化大。目前各研究團隊對此現象尚無一致結論²。

然而，抽取腦脊髓液的病患需要住院，且屬於侵入性的檢測，因此病患接受度不高，較難成為普及的檢測及追蹤工具。

眼淚中的蛋白質 可做為巴病生物標記？

為此，最近在美國洛杉磯舉行的第 70 屆美國神經學會（American Academy of Neurology）研討會中，由 Mark Lew 博士所帶領的南加大凱克醫學院（Keck School of Medicine）團隊，在 The Michael J. Fox 基金會與 Plotkin 基金會的研究經費支持下，於大會發表初步的研究結果摘要。

研究團隊比較了 55 位巴金森患者與 27 位年齡與性別相若的非巴金森受試者，結果發現：巴金森患者的寡聚型 α -synuclein (oligomeric

α -synuclein) 高於一般人，分別是每毫克淚液 1.45 和 0.27 毫微克²；但患者淚液中的 α -synuclein 總含量卻比非巴金森受試者來得低，分別是每毫克淚液 423 皮克和 704 毫克。

雖然此項研究成果還需要更多的受試者加入，才能釐清淚液中的 α -synuclein 蛋白質濃度是否可作為巴金森病的生物標記。

但 Mark Lew 博士指出，檢驗眼淚是非侵入

性的生物學標記，未來可望有助於提早診斷出患者是否罹患巴金森；目前的結果尚須再進行夠多的測試，才能確定能否在巴金森症狀出現前，準確地檢測出這些蛋白質微小的變化。

| 參考資料 |

1. Kang JH, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, Siderowf A, Caspell C, Coffey CS, Waligórska T, Taylor P, Pan S, Frasier M, Marek K, Kiebert K, Jennings D, Simuni T, Tanner CM, Singleton A, Toga AW, Chowdhury S, Mollenhauer B, Trojanowski JQ, Shaw LM; Parkinson's Progression Markers Initiative. Association of cerebrospinal fluid β -amyloid 1-42, T-tau, P-tau181, and α -synuclein levels with clinical features of drug-naive patients with early Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2013 Oct;70(10):1277-87.
2. Mark Lew, Danielle Feigenbaum, Srikanth Janga, Mihir Kunjeshkumar Shah, Wendy Mack, Curtis Okamoto, Sarah Hamm-Alvarez. Tear Proteins as Possible Biomarkers for Parkinson's Disease. AAN 70th ANNUAL MEETING ABSTRACT, <https://www.aan.com/PressRoom/Home/GetDigitalAsset/12660>

CSF 腦脊髓液穿刺

在這些體液檢查證實安全準確之前，目前醫學界採行的主要檢查方式為「CSF 腦脊髓液穿刺」。

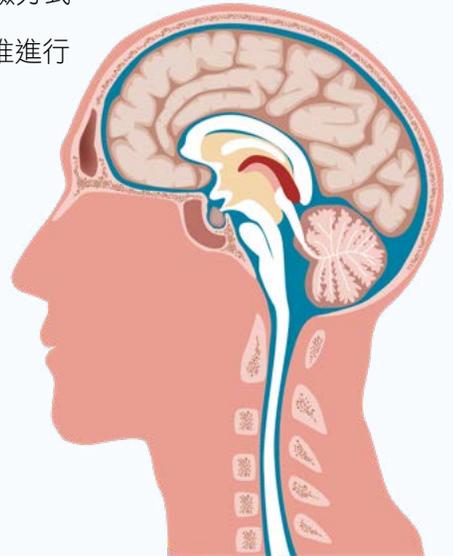
腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, 簡稱 CSF) 是存在於腦室及蜘蛛網膜之間的一種無色透明液體，具有許多重要功能，包括：提供浮力保護腦和脊髓，避免因震盪而損傷；調節顱內壓力；腦神經細胞的營養供給與代謝物清運等。由於腦脊髓液存在於細胞之外，腦和脊髓浸泡在其中，當腦部、脊髓等中樞神經部位發生病變時，腦脊髓液的成分就會隨之改變。

因此，抽取腦脊髓液檢查其成分，便成為探知腦部病變的檢驗方式。

由於腦與脊髓是相通的，醫師並不會在腦部抽取，而是在腰椎進行穿刺。一般來說，脊椎穿刺在專業的醫師操作下進行，是十分安全的。此外，由於腦脊髓液的產生及代謝速度很快，大約 8 小時就會更新一次，不必擔心抽掉部分腦脊髓液會對身體產生不良影響。



腰椎穿刺示意圖



腦脊髓液存在於腦室及蜘蛛網膜之間，可說是環繞充滿在整個腦部及脊髓的四周。