



巴金森診斷新利器

以異常的 α -突觸核蛋白
作為生物標記

文 / 范恬心 新竹臺大分院生醫醫院竹北院區神經部主治醫師

SYNTap Test 及 Syn-One Test 都嘗試以異常的 α -突觸核蛋白作為生物標記來檢測巴金森病，但由於無法區別同樣會產生 α -突觸核蛋白錯誤現象的其他疾病，目前仍有待進一步研究。

巴金森病的診斷，主要是由神經科醫師進行詳細的神經學檢查與問診，輔以腦部影像及抽血檢查，初步排除其他也會產生「類似巴金森症狀」的原因之後，加以判斷；必要時也可透過核子醫學的多巴胺掃描，檢查患者基底核的多巴胺轉運體含量是否降低，以提高診斷的正確性。雖然現代醫學已十分發達，但目前還沒有任何一種檢查可以「直接」確診巴金森病。

特別是還在早期的巴金森病患，其臨床動作障礙症狀多半很輕微，即使是經驗豐富的神經科醫師，也不容易做出精確的診斷。為了更早確定病情，讓患者能盡早接受治療、延緩病情發展，科學家不斷尋找能更早診斷巴金森症的方法。其中，「生物標記 (biomarkers)」就是蓬勃發展的研究主題。而 α -突觸核蛋白 (α -synuclein) 濃度檢驗，已逐漸成為協助巴金森診斷的一項重要依據。

什麼是生物標記？

「生物標記」又譯為生物指標或生物標誌物，醫學上是指「人體內可測量的某種物質或特性」。透過檢測特定的生物標記，可顯示是否患有某種疾病、反應疾病的嚴重程度、監測疾病進展，或用來推估預後（經過治療後可能的結果）。例如：血液中的糖化血色素 (HbA1c) 就是一種糖尿病的生物標記。

兼具敏感度和專一性的生物標記能對診斷及治療發揮重要作用。巴金森病的生物標記可細分為四種主要類型，包括：臨床症狀、影像、生化、以及基因。然而目前並沒有證據顯示哪一種生物標記是最可信

的，仍然要搭配醫師的檢查或綜合多種生物標記的結果來判讀。

以 α -突觸核蛋白的累積量作為巴金森病的生物標記

巴金森病肇因於 α -突觸核蛋白的錯誤折疊及累積，干擾神經細胞的正常功能，最終導致神經細胞死亡。這些錯誤折疊的蛋白質不僅存在於腦中，還可以在腦脊髓液 (CSF)、血液、唾液等體液中發現，甚至出現在皮膚的神經纖維中。因此，在生化生物標記中， α -突觸核蛋白被認為是很有潛力的生物標記。

由於存在於腦組織之外的 α -突觸核蛋白數量非常低，需要發明新的方法來有效檢測。目前已有兩種新的檢測方式在國外上市：SYNTap Test 及 Syn-One Test。

The SYNTap Test

SYNTap Test 乃利用美國 Amprion 公司專有的「種子擴增測定 Seed Aggregation Assay, SAA」技術，利用幾滴腦脊髓液樣本。當患者檢體中含有極少量錯誤折疊的 α -突觸核蛋白，這些異常的 α -突觸核蛋白便可作為「種子」，用以觸發正常的

巴金森病的生物標記種類

1. 臨床症狀（如：嗅覺障礙、快速動眼睡眠行為障礙 RBD、便秘）
2. 影像（如：單光子斷層 SPECT、正子斷層 PET、核磁共振 MRI）
3. 生化（如：異常堆疊的蛋白質）
4. 基因（如：SNCA, LRRK2, GBA）

α -突觸核蛋白顆粒在擴增過程中出現錯誤折疊和聚集。一旦錯誤折疊的 α -突觸核蛋白數量達到一定的閾值，就可以被螢光探針檢測出來。

Amprion 公司表示 SYNTap Test 具有 87% 的敏感度及 97% 的高度特異性。這項檢查需經由腰椎穿刺取得腦脊髓液，並將樣本送到美國 Amprion 公司，另需自費 1500 美金（約新台幣 45,000 元）。此檢測僅能辨識受測者體內是否存在錯誤折疊的 α -突觸核蛋白，因此所有能檢測出錯誤折疊 α -突觸核蛋白的疾病，包括巴金森病、路易氏體失智症（Lewy body dementia）、及多發性系統退化症（multiple system atrophy），檢測結果都可能呈現陽性，無法進一步區分此三者。

目前此檢測獲得美國食品藥物管理局

（FDA）突破性設備認證，但尚未批准作為巴金森病的診斷測試，台灣也無此項檢測。

The Syn-One Test

研究顯示，磷酸化的 α -突觸核蛋白對神經細胞是有害的。磷酸化的 α -突觸核蛋白不僅存在腦部，也存在巴金森患者皮膚的神經纖維中。Syn-One Test 便是美國 CND Life Sciences 公司所開發的檢測皮膚中磷酸化 α -突觸核蛋白的方法。

這個檢測需要將皮膚局部麻醉，在上背部、大腿、以及小腿共三處皮膚進行切片（biopsy），將檢體送到 CND Life Sciences 公司進行分析。Syn-One Test 在其公司內部測試的敏感度為 95%，特異性為 99%；但與 SYNTap 一樣，Syn-One 無法區分巴金森病、路易氏體失智症，及多發性系統退化症。

檢驗的敏感度與特異度

檢驗方法或試劑是否準確，表現在其檢驗結果的敏感度與特異度上。

「敏感度」是指真正符合檢驗項目的樣本當中有多少被檢驗出來，也就是正確呈現「陽性」的佔多少百分比；「特異度」則是指不符合檢驗項目的樣本當中有多少在檢驗中正確呈現陰性，佔多少百分比。

在檢驗方式開發的時，當敏感度越高、特異度往往會下降；反之亦然。因此每一個檢驗都需要在合理的敏感度及特異度之間作取捨。

●以最近常見的 COVID-19 快篩試劑為例：

100 名染疫者用快篩試劑檢驗，75 名驗出陽性，25 名呈現陰性（偽陰性），則敏感度為 75%。100 名未染疫者用快篩試劑檢驗，98 名驗出陰性，2 名呈現陽性（偽陽性），則特異度為 98%

若此快篩試劑為了提升敏感度到 90%，可能也會犧牲特異性降至 90%。



α -突觸核蛋白異常累積會干擾神經細胞的正常功能，導致神經細胞死亡。因此， α -突觸核蛋白的濃度檢驗可望成為協巴金森病、路易氏體失智症診斷的重要依據之一。

CND Life Sciences 目前還在進行由美國國家衛生研究院資助的 Syn-One 臨床試驗，截至截稿前尚未獲得美國 FDA 批准作為巴金森病的診斷測試，但已可用作確定組織樣本是否含有磷酸化 α -突觸核蛋白的病理測試。目前台灣尚無此項檢測。

生物標記在台灣的運用現況

精準醫學 (precision medicine) 也稱為個人化醫療，是一種根據病患的個別情形來進行決策以及治療的醫學模式。在精準醫學下，醫師會配合基因、生化、影像，或細胞分析，來選擇適當的療法。生物標記檢測的研發是巴金森病診斷及治療的新里程碑，讓醫生有更多的臨床工具來準確、有效地治療巴金森病。

台灣雖然還沒有本文所述的 SYNTap 及 Syn-One 檢測，但已有醫院的研究團隊使用

免疫磁減量 (immunomagnetic reduction, IMR) 技術來檢驗體液中的微量 α -突觸核蛋白濃度。

高危險族群 (如：具有強烈家族病史、帶有巴金森病致病基因、有疑似巴金森病前驅症狀如快速動眼睡眠期障礙、嗅覺異常但尚未出現臨床動作症狀者) 可考慮透過規律追蹤異常蛋白質的累積程度，進行生活型態的調整，採取積極健康管理，進一步預防巴金森。萬一異常蛋白累積程度超過警示，也可盡早尋求醫療資源協助。

需要注意的是，這些異常蛋白質檢測並非醫療常規檢查，目前也無法取代醫師的臨床診斷。如果您進行了這些測試，或是正打算進行這些測試，請與您的醫師討論。檢驗數據最後還是需與您的臨床症狀及其他資料配合，由醫師進行判讀。