

# 黏多醣症的實驗室檢查與診斷

莊志光<sup>1,3</sup>、林翔宇<sup>1,2,3</sup>、羅允廷<sup>1,3</sup>、塗如意<sup>1,3</sup>、李忠霖<sup>1,2</sup>、張雅惠<sup>1,2</sup>、林炫沛<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>馬偕紀念醫院罕見疾病中心，台北，台灣

<sup>2</sup>馬偕兒童醫院兒童遺傳學科，台北，台灣

<sup>3</sup>馬偕紀念醫院醫學研究部，台北，台灣

## 摘要

黏多醣症的診斷主要來自於醫師對於病患的疾病特徵和臨床表現強烈懷疑，進而開具尿液和血液特殊生化學檢驗，是驗證是否為黏多醣症的重要診斷憑據。尿液第一線的特殊生化學檢測可以具體判定是否為黏多醣症的患者，其關鍵在於有沒有黏多醣的堆積問題；結果若是陽性，則可初步判定是高危險、高懷疑之病例，接著會進一步進行尿液黏多醣之組構雙醣單位檢測的定量檢測，以及某種特定蛋白質(酵素)在白血球的活性表現；這就是所謂的黏多醣症確定診斷的“黃金標準”。由於黏多醣症係屬遺傳性溶小體儲積症的一種，分子生物學變異基因檢測分析是最終驗證黏多醣症確定診斷的重要參考。由於檢測科技與時俱進，黏多醣症的檢查與初步診斷結果決定了黏多醣症確定診斷的脈動與治療啟動時程。而後續之治療療效的定期評估，以及健保年度藥物申請需呈送的檢驗憑據，臨床實驗診斷的機制亦扮演著重要的關鍵角色。(生物醫學 2021;14(3):180-190)

**關鍵字：**黏多醣症、生化學檢驗、遺傳性溶小體儲積症、基因變異檢測分析

## 前言

黏多醣儲積症，是一種先天性代謝異常疾病，主要成因是基因缺陷致使催化黏多醣分解代謝路徑中的某一種水解酵素活性缺乏所致。大量黏多醣堆積的結果造成細胞、組織、或器官功能嚴重異常或崩解、凋亡。黏多醣症的臨床症狀有著不同程度的表現，包

括慢性或漸進式的病程；罹病者在出生時通常並無異狀，但是隨著體內大量累積異常的黏多醣分子，病徵就會開始出現，典型的表徵包括多重系統病變、器官腫大、多發性骨骼發育異常和不正常之面部容貌。此外，聽力、視力、心臟血管功能和關節活動性都有可能受到影響。部份類型之黏多醣症患者會出現智能發展障礙的病徵。黏多醣症是無法

---

通訊作者：林炫沛 醫師

電話：886-2-2543-3535

傳真：886-2-2523-2448

地址：10449 台北市中山區中山北路二段92 號

E-mail：4535lin@gmail.com

2021年6月11日來稿；2021年8月2日修改；2021年8月5日同意刊登

治癒的疾病，多數患者都在童年病故，受影響的程度和存活率則依各個不同類型而有所差異。黏多醣症的病徵呈現多樣性的表現，其分類可以根據受影響的組織、系統分為以下四種類型，(一) 軟組織和骨骼系統病變，帶有或沒有帶有中樞神經系統方面的病變，主要表現在黏多醣症第一、二和第七型的病患；(二) 軟組織和骨骼系統病變表現在黏多醣症第六型的病患；(三) 出現骨骼系統的發育障礙或畸形，主要表現在黏多醣症第四A型和第四B型的病患；以及(四) 出現中樞神經系統的病變，主要表現在黏多醣症第三型的病患。

## 黏多醣在人體的功能角色

黏多醣(糖胺聚多醣)為複雜的大分子結構，有至少六種以上的異構物，分別存在於人體各部位，是組構骨骼、心臟瓣膜、血管、皮膚、眼角膜、毛髮等人體重要組織器官的主要成分之一，具備有結合大量水分子的特殊能力，產生凝膠狀物質的混合物(gel-like matrix)，是形成人體基質的主要成分。黏多醣是構成細胞外基質的必要的成分，扮演著細胞間相互作用的重要調節角色。基質是結締組織的一個部分，此類似凝膠狀物質包含水、鹽類、蛋白質和黏多醣，例如在關節裡充當潤滑劑和韌鞘保護功能的關節液。在人體，黏多醣大量存在關節液、眼睛的玻

璃體、皮膚、疏鬆結締組織和軟骨、上皮神經的組織中，扮演著維持正常生理功能的角色。人體若要維持身體健康的狀態，既有合成的功能和生理的需求，當然也會有分解代謝的機制，而黏多醣是體內必需的重要成分，維持人體黏多醣量的恆定狀態是絕對必要的。

糖胺聚多醣(酸性黏多醣)的組成有幾種主要的雙醣構造成份，包括硫酸軟骨素(chondroitin sulfate; CS)、硫酸皮膚素(dermatan sulfate; DS)、硫酸乙醯肝素(heparan sulfate; HS)和硫酸角質素(keratan sulfate; KS)等。糖胺聚多醣的雙醣組構單位之解構代謝是一個逐步分解的路徑，任何參與分解步驟的酵素活性不足或缺乏，將阻斷代謝路徑而造成特定糖胺聚多醣雙醣單位的堆積，導致某一種特定型別的黏多醣症。黏多醣症各型受影響的糖胺聚多醣雙醣單位也略有不同，例如黏多醣症第一型和第二型受影響的雙醣單位主要是 DS/HS；黏多醣症第三型受影響主要是 HS；黏多醣症第四型受影響的主要是 C4S/KS；黏多醣症第六型的受影響的是 DS；而黏多醣症第七型則是 C4S/DS/HS。根據文獻的報告顯示，不同糖胺聚多醣雙醣組構單位的堆積會造成不同體細胞系統、組織或器官的傷害，例如 DS 主要造成軟組織內的堆積和骨骼疾病；大多數 HS 源自腦部細胞，HS 的堆積將會干

擾中樞神經系統的功能；而 KS 的堆積主要導致骨骼、韌帶的病變，另外值得注意的是 KS 也會堆積在非骨骼的軟組織中。

## 黏多醣的檢測分析與黏多醣症的診斷

馬偕團隊已建立黏多醣症檢測平台，擁有最新穎的設備和技術，且具備完善的標準作業流程、品質管控、CAP 能力試驗、報告上傳與保存系統，是全國黏多醣症檢測具代表性的基準實驗室。黏多醣症的診斷除了病患的臨床症狀和特徵觀察之外，實驗診斷的結果是確定診斷的重要憑據。黏多醣症的檢查可以分為兩個部份，一為黏多醣症尿液生化學檢測分析，為初步診斷和分型的參考；而另一部份則為白血球特定酵素活性的定量檢測以及分子生物學突變基因的分析，乃為確診個別黏多醣症之最終依據。最新的黏多醣症診斷流程尚包含新生兒篩檢 (疑) 陽性個案以及高危險個案的篩查。

傳統 MPS 的診斷流程，首先進行尿液糖胺聚多醣的總量檢測和糖胺聚多醣衍生之雙醣單位定性 (二次元電泳) 或定量檢測 (液相層析串聯式質譜分析；LC-MS/MS assay)。若檢測結果呈現“陰性”，則可判定此個案為非黏多醣症個案，無需進一步進行白血球酵素活性或基因變異之 DNA 分析；反之，檢測結果呈現“陽性”，包括尿液糖胺聚多醣的總量增加以及糖胺聚多醣衍生之雙醣單位，例如 DS 及 HS，或是 KS，在尿液檢體

中的值異常增加且明顯超過正常參考值，代表此個案為高懷疑之黏多醣症個案，需進一步進行白血球酵素活性或基因變異分析等來做最後確定診斷的重要參考憑據。

### 尿液生化學檢測應用在黏多醣症的診斷

黏多醣症的尿液生化學檢測分析方法，包括雙甲基甲烯藍染色法和串聯式質譜糖胺聚多醣衍生雙醣單位檢測作為第一線篩檢和分型的依據。

### 甲烯藍尿液定量

甲基甲烯藍尿液多醣定量 (DMB/Creatinine ratio) 利用雙甲基甲烯藍 (Dimethylmethylene Blue) 方法定量尿液中糖胺聚多醣的濃度是以一毫莫耳濃度之尿液肌酸酐 (urine creatinine) 的排除量為基準，因此 DMB/Creatinine ratio 與受測年齡的大小有關。一般而言，年齡越小尿液肌酸酐濃度越低，算出來的 DMB/Creatinine 比值則越高 [16]。正常參考值依年齡大小可分為以下幾個組別，<6 個月以下：<70.68 mg/mmol cre.；6 個月至2歲以下：<46.80 mg/mmol cre.；2歲至17歲：<20.98 mg/mmol cre.；>18 歲：<12.62 mg/mmol cre.。根據實驗的結果顯示，黏多醣症第二型的 DMB/Creatinine ratio 最高 (54.3±23.3mg/mM creatinine)，其他型別依次是第一型 (39.6±11.8)、第四型 (35.8±5.7)、第三型 (34.5±7.8)、和第六型 (33.4±11.0)。本方法只能作為診斷的參考

而非黏多醣症分型的明確依據。自 2014 年起，本團隊研發改良式糖胺聚多醣衍生之雙醣單位的串聯式質譜分析方法 (Tandem Mass Spectrometry; LC-MS/MS assay)，提供臨床檢測服務。LC-MS/MS 方法能準確定量尿液中各種氨基多醣衍生之雙醣單位的量，如 CS、DS、HS、和 KS，能強化黏多醣症診斷的確信度和可靠性。

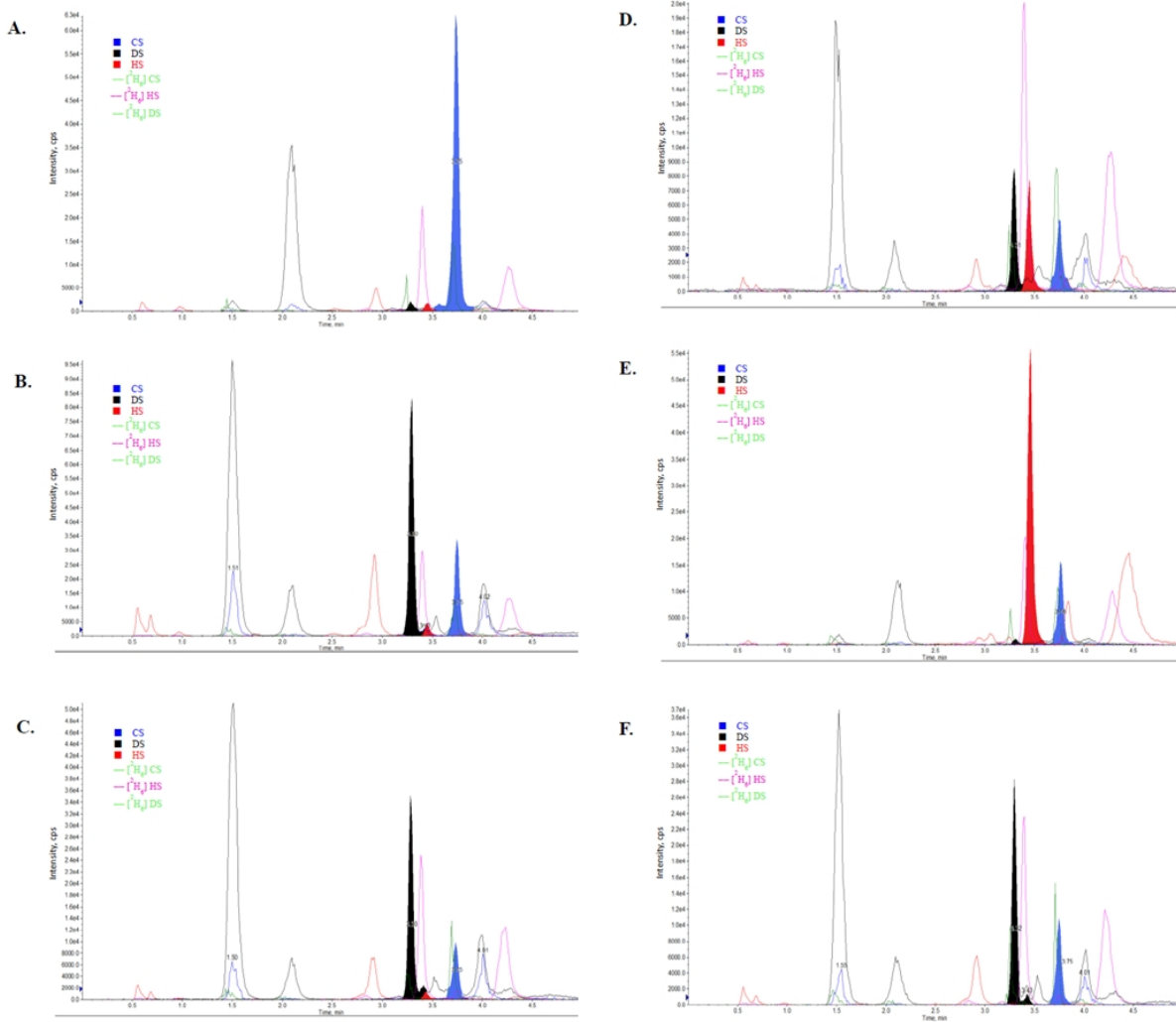
### 液相層析串聯式質譜分析法定量檢測氨基多醣雙醣組構單位

以 Alcian blue 方法沉澱糖胺聚多醣後再以鹽酸甲醇水解步驟 (methanolysis)，使形成糖醛酸-氨基已糖結合帶有甲基氧官能基 (-OCH<sub>3</sub>) 之二聚物，此衍生物質可在液相層析串聯式質譜儀 (LC-MS/MS) 中進行定量檢測分析。因各型黏多醣症所組構的糖醛酸各有不同，串聯式質譜分析的結果可以決定相關黏多醣症之型別，以為診斷之基礎。一般而言，正常人的尿液中只有 CS 的出現，然黏多醣症的病患則因基因變異導致某一種糖胺聚多醣分解酵素的活性缺乏，致使氨基多醣分解代謝的路徑中斷，未降解的黏多醣雙醣單位如 DS、HS 或 KS 會大量堆積在細胞、組織、和臟器，造成病變或功能喪失，終究發展出黏多醣症疾病的病徵。

DS 和 HS 液相層析串聯式質譜分析原理進行化學水解反應，如鹽酸甲醇水解 (methanolysis) 步驟，並偵測 DS 或 HS 母離子/子離子配對的質荷比 (mass to charge; m/z)。根據實驗的結果顯示，DS 的質荷比

為 m/z 426.2→236.1 (內標準品 [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>] DS m/z 432.0→239.0)；HS 的質荷比為 m/z 384.2→161.9 (內標準品 [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>] HS m/z 390.4→162.5)。另外，硫酸角質素 (KS) 串聯式質譜分析方法則採用特定酵素消化法 (specific enzymatic digestion)，如 Keratanase II，進行乙醯葡萄糖胺 (N-acetylglucosamine) 的降解，使釋出 Galβ1-4GlcNAc (β1-4 聯結半乳糖和 N-乙醯葡萄糖胺糖-6 硫酸鹽)，經質譜儀中特定氣體的碰撞反應後，解離硫酸根離子 (-OSO<sub>3</sub>H)；接著質譜儀偵測器即針對獨特的 KS 母離子/子離子配對的質荷比 m/z 462.0→97.0 進行偵測和定量分析。如質譜顯示，黏多醣症第一型、第二型病人尿液中可以發現大量 DS 和 HS，第三型主要為 HS，第四型主要為 KS，以及第六型只有 DS 的出現 (圖一)。DS、HS、和 KS 的正常參考值分別設定在小於 0.80 (0.35 ± 0.23)、0.78 (0.59 ± 0.19)、以及 7.90 (4.06 ± 1.92) μg/mL。

本團隊為能精準計算出串聯式質譜糖胺聚多醣衍生之雙醣單位分析檢測的結果，用以鑑別黏多醣症之型別診斷的可信度，以及應用在酵素替代療 (enzyme replacement therapy; ERT) 的藥物動力學之評估與治療成效之追蹤工作，提出一個以實驗經驗為基礎的演算方法 (empirical method) 來彌補因實驗數據的計算誤差所造成的結果誤判，冀望達成高可信度的診斷依據。這是一個新的「檢測語言」的創新構想，假設分母如 CS，不論在正常人或各型黏多醣症患者是一



圖一、硫酸軟骨素 (CS)、硫酸皮膚素 (DS)、硫酸乙醯肝素 (HS)、以及內標準品在不同型別之黏多醣症患者和正常對照組的尿液檢體中所測得的質譜圖。A. 正常對照組；B. 黏多醣症第一型 (DS/HS 增加)；C. 黏多醣症第二型 (輕微型) (DS/HS 增加)；D. 黏多醣症第二型 (嚴重型) (DS/HS 增加，HS 尤其顯著)；E. 黏多醣症第三型 (HS 增加)；F. 黏多醣症第六型 (DS 增加)。

個穩定且具主要代表性的黏多醣成分，用檢測者自身的硫酸軟骨素的波峰積分面積 (integrated peak area) 為基準，來計算其他黏多醣成分的濃度，如 DS、HS、和 KS 等，可以準確且客觀地達成黏多醣症的正確診斷，並同時大大降低偽陽性和偽陰性診斷

結果的出現。當以 CS 為基準的計算模式對比傳統方法以毫克肌酸酐為基準的計算模式，其糖胺聚多醣衍生之雙醣單位的濃度能更精準地鑑別出黏多醣症的診斷與分型，並且絕少出現偽陰性的結果。比較黏多醣症各型別受到影響的糖胺聚多醣衍生之雙醣單位

的兩個計算數值，顯示兩者間的差異具備有統計學 (Student T-test) 上的意義 ( $p$  值  $<0.05$ )。另外，以 CS 為基準的計算模式，其 DS、HS、和 KS 的敏感度、特異性，以及陽性預測值都高達 100% (除 HS 約為 93.2%)；相反的，以毫克肌酸酐為基準的計算模式，其敏感度偏低，如 DS 的敏感度約為 68.1%、HS 約為 70.5%、以及 KS 約為 75.0%；另外，DS、HS、和 KS 的檢測特異性分別為 100%、100%和 80%；而 KS 的陽性預測值僅為 45.0%，其負面影響較不利於臨床診斷、長期病情追蹤及療效評估至鉅。

### 黏多醣症白血球酵素活性定量分析

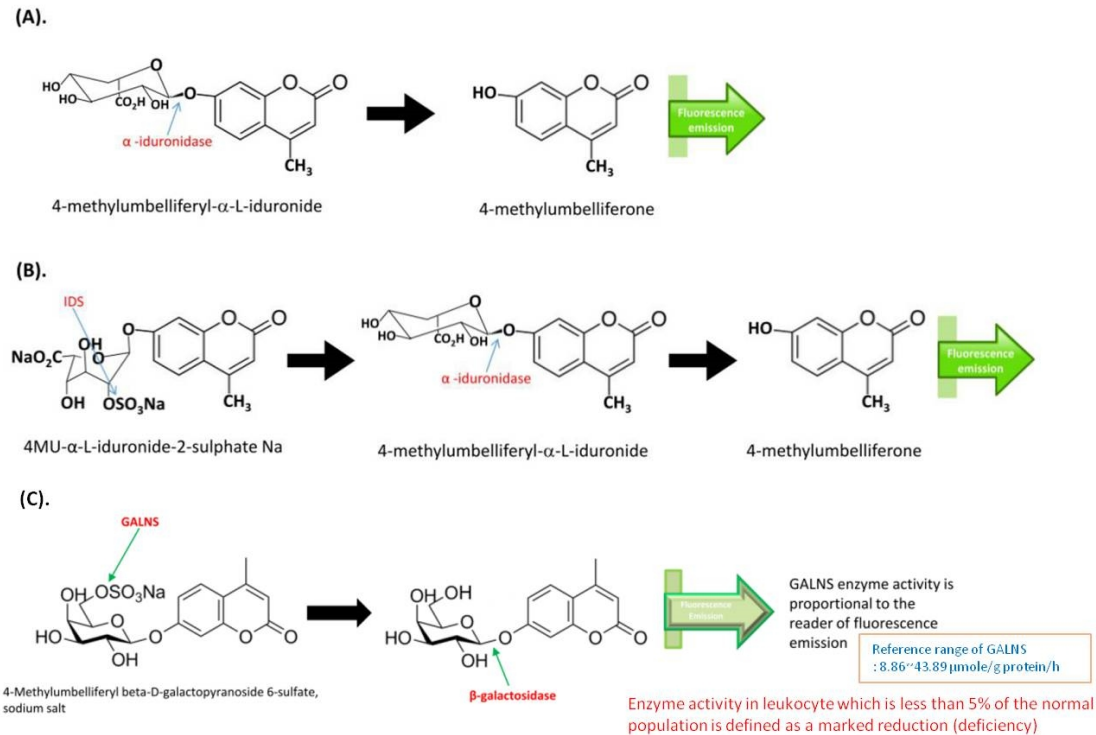
細胞 (如白血球、纖維母細胞和羊水細胞等) 酵素活性定量檢測是黏多醣症確定診斷的重要指標 (Gold Standard)。白血球酵素活性偵測技術 (leukocyte enzymatic assay) 是一種十分先進且應用廣泛的檢查工具，其臨床或研究的應用價值，包括提供代謝性異常疾病 (如溶小體儲積症；lysosomal storage diseases) 之確定診斷所必需的數據，同時也可應用在產前診斷，作為遺傳性疾病預防性診斷的可靠依據。酵素活性偵測技術具備有高度的敏感度與特異性，其測定原理主要是利用已知濃度並且標記有特定反應物質，如穩定性放射線同位素、化學螢光物質 (4-MU)、或其他化學呈色物質的基質 (substrate)，在酵素的催化作用下，於單位時間內，偵測附著有標記之產物產生的速率。所測得帶有標記產物產生的速率則與參

與催化作用的酵素活性呈正比的關係 (圖二)。

### 黏多醣症變異基因的檢測分析： 引子設計、DNA 萃取、Sanger 定序、次世代基因定序

引子設計和 DNA 萃取參考資料庫設計引子用以放大符合預期之片段，適當位置選擇  $>20$  個鹼基，鹼基序列應避免自身互補或與另一方向之引子互補；引子 GC 鹼基比例約等於 40%之組成較佳；設計 DNA 引子之片段，若產物需要外加限制酶作用切點，則將限制酶作用序列加入至引子內，額外增加 2-8 個任意鹼基有助於限制酶作用；設計 RNA 引子之片段，引子所夾出之片段大小應在 50-200 個鹼基間最適當；設計完成後交基龍米克斯生技公司合成 DNA 引子。引子設計與其黏合程度可上網 IDT DNA (<http://sg.idtdna.com/calc/analyzer>) 與 Primer3 web (<http://primer3.ut.ee/>) 查詢。

DNA 萃取 (DNA extraction)，包括以下步驟 (1). 血液檢體離心 (3000rpm/10分鐘)，去除血漿並取出白細胞層 (buffy coat) 約 200 $\mu$ L 至 eppendorf tube 中 (1.5mL 容積)；(2). 加入 200 $\mu$ L binding buffer 與 40 $\mu$ L proteinase K，70°C 反應 10 分鐘；待反應完全後，加入 100 $\mu$ L isopropanol 混合均勻後離心 (12000rpm/1 分鐘)，去除收集管裡的上清廢液；(3). 在 column 管膜中加入



圖二、螢光分析法應用在各型黏多醣症白血球特定酵素活性之定量檢測原理。A. 螢光分析法採用帶有 4-MU 螢光物質之艾杜糖醛基質 (4-methylumbelliferyl- $\alpha$ -L-iduronide substrate)，當受到檢體中 IDUA 酵素(黏多醣症第一型酵素)的水解作用後即釋出 4-MU 螢光產物；螢光之讀取值的高低與酵素活性的多寡呈現正比關係；B. 帶有 4-MU 螢光物質接有三氧化硫 (-SO<sub>3</sub>) 結構之艾杜糖醛基質 (4MU- $\alpha$ -L-iduronide-2sulfate substrate)，需要檢體中一系列的酵素解離作用，如 IDS 和 IDUA 酵素，適用在黏多醣症第二型的確定診斷；C. 黏多醣症第四 A 型的酵素活性定量檢測採用 4-methylumbelliferyl- $\beta$ -D-galactopyranoside-6-sulfate 基質，經檢體中的 GALNS 酵素和內加之半乳糖苷酶 ( $\beta$ -galactosidase) 的先後水解作用，螢光之讀取值的高低與酵素活性的多寡呈現正比關係。

500 $\mu\text{L}$  inhibitor removal buffer 後離心 (12000rpm/ 1 分鐘)，去除收集管裡的上清廢液；(4). 在 column 管膜中加入 500 $\mu\text{L}$  washing buffer 後離心 (12000rpm/1 分鐘)，去除收集管裡的上清廢液 (重複 2 次)；(5). 最後空轉 12000rpm/1 分鐘完全去除酒精後，並加入 50-100 $\mu\text{L}$  elution buffer 將 DNA 萃取出來，並利用 Nano 2000 測定 DNA 濃度。取 2 $\mu\text{L}$  DNA 到機器中進行分

析，並記錄所量測出來之 DNA 濃度值，並觀察標準曲線與記錄 A260/A230 與 A260/A280 的數值。

## 定序 (Sequencing)

血液檢體萃取之 DNA 檢體使用所設計引子進行 PCR 反應後的產物委託基龍米克斯生技公司進行相關基因全序列定序。

## 黏多醣症次世代基因定序

黏多醣症各型 (MPS I, II, IIIB, IVA, VI) 次世代全外顯子定序檢測建立黏多醣症各型 (MPS I, II, IIIB, IVA, VI) 次世代全外顯子定序檢測平台，比對傳統定序分析技術的結果可靠性，用於臨床診斷用途。本計畫設計並合成各型黏多醣症 DNA 引子，如黏多醣症相關基因包括 IDUA、IDS、SGSH、HGSNAT、GNS、NAGLU、GALNS、GLB1、和 ARSB 進行次世代基因定序檢測。相關方法如以下幾個步驟執行之，包括 (1). 引子設計 (Primer design)，次世代基因定序 (NGS) 針對黏多醣症相關基因 (IDUA, IDS, SGSH, HGSNAT, GNS, NAGLU, GALNS, GLB1, ARSB) 採用軟體 primer 3 website 進行引子設計，血液 DNA 所夾的 amplicon 大小約為 3.1kb~12kb，血片 DNA 所夾的 amplicon 大小為 150~225b，其範圍包括所有外顯子(Exon) 區域與 exon-intron 交界區約 150bp，設計完成後交由符合基因檢測認證之生技公司合成 DNA 引子。(2).次世代基因定序 (NGS) 應用在黏多醣症之實驗設計和步驟，NGS 主要實驗流程包含核酸片段化 (Fragmentation)、建庫 (Library Construction)、高通量定序 (High-throughput Sequencing)、分析 (Analysis) 共四個步驟：將針對黏多醣症相關基因 (IDUA, IDS, SGSH, HGSNAT, GNS, NAGLU, GALNS, GLB1, ARSB) 所設計的 PCR 引子與個案 DNA 使用 Takara LA Taq 試劑進行 long-range PCR 擴增放大，利用 ampure

xp 磁珠方法將 PCR 產物純化後，將各純化產物等量混合，接著使用 illumina Nextera Kit 進行建庫 (Library)，並採用 illumina Miniseq 進行 2\*150bp 雙向測序，針對所設計的區域至少達 30X 以上的深度 (depth)，Variant calling 採用 GALT caller，後續利用軟體 (BWA、GATK) 來與參考序列 (Reference Sequence)，根據其相似度進行比對 (Mapping) 及記數 (Counting) 的分析，並根據 1000K 與 dbSNP database 進行 variant 等註解。

## 黏多醣症 RNA 定序 (RNA sequencing)

根據文獻報告顯示，除黏多醣症第二型之外，其他型別的黏多醣症確診病患約有 13% 以上無法找到變異基因位點或型式。進行黏多醣症 RNA 定序的目的主要是希望能找到目前利用 Sanger 定序方法或是次世代基因定序方法所無法檢測分析出來的變異基因位點或型式，以滿足黏多醣症確定診斷之符合條件。黏多醣症 RNA 定序首先將細胞中的所有 mRNA 進行 Enrichment，接著隨機打斷反轉錄為 cDNA、建庫、進行定序，可以快速定出 mRNA 的表現量。

## RNA Sequencing NGS Service

透過 NGS 技術將定序結果與參考文獻序列比對，進而獲得基因表現及功能註解，而更高的定序量及 Paired-End 定序方式可更



準確深入探討到 Transcripts 層級的基因表現 (Alternative Splicing)，完整分析轉錄過程中所有基因表現的概況，另外除了這些已知的基因與 Transcripts 的資訊，亦可偵測到 Non-coding RNA (如 LincRNA) 之表現狀態；除此之外，透過組裝的方式也可以進行 Novel Genes 或 Transcripts 的預測。NGS 相較於傳統個別基因的桑格定序方法具備高敏感性及高通量的特性，為目前基因變異分析最主流的實驗篩選工具。

## 結語

高度懷疑為黏多醣症的個案可以涵蓋以下這幾種類型，這些案例都需要安排長時間且定期的個案追蹤和完整的臨床檢查，包括 (一).白血球酵素活性缺乏、黏多醣症致病性基因突變位點 (pathogenic mutation) 確定、尿液各項生化檢測陽性、有或無臨床初發病徵，屬高懷疑確診病例 (highly suspected MPS confirmed cases)；(二).白血球酵素活性缺乏 (deficiency)、黏多醣症可能為致病或新發生的基因突變位點 (novel mutation) 被確定為良性或現有文獻已報告為黏多醣症假性酵素缺乏 (pseudodeficiency) 之變異、尿液各項生化檢測陰性、無臨床初發病徵，屬假性酵素缺乏黏多醣症病例 (pseudodeficiency cases)；以及 (三).白血球酵素活性降低 (reduction)、已知致病和非致病 (或新生) 黏多醣症基因突變位點確定或被歸類為未明確的變異 (variants of uncertain

significance, VUS)、尿液各項生化檢測陰性、尚無臨床初發表徵，屬帶因者 (carriers) 或非典型黏多醣症病例 (non-typical MPS cases)。

隨著液相層析串聯式質譜分析技術廣泛應用在黏多醣症的臨床診斷用途，其檢測敏感度 (sensitivity) 可以低至微克 (microgram;  $\mu\text{g}$ ) ~ 奈克 (nanogram; ng) 的程度，同時特異性 (specificity) 亦高於其他檢測技術，因具備較高的離子選擇性 (ion selectivity) 以及低干擾度 (low interference) 的特質，適用於體液糖胺聚多醣衍生之雙醣單位的檢測用途，具有頗高的診斷準確度。傳統黏多醣症確定診斷之黃金標準“白血球特定酵素活性”無法全然符合 MPS 疾病確定診斷的正確性和可靠性，確診的黏多醣症個案其黏多醣堆積的情況早在胎兒的階段即開始發生，待出生後一段時間才會因為黏多醣堆積的病理機制加上疾病之嚴重程度的影響，或多或少開始出現些微早期相關的外顯病徵表現，再經過輾轉的臨床轉介診斷過程才確診，往往錯失早期診斷、治療的契機。然而在臨床症狀出現前，黏多醣症個案的尿液和血液中的糖胺聚多醣衍生之雙醣單位即會異常增高，定期追蹤檢驗也會出現明顯增加的趨勢。

黏多醣症的篩檢和確定診斷，馬偕團隊已經有超過 25 年以上的經驗，確信無論在臨床診斷經驗、偵測技術和專業創新研發能力都符合國際的水準，超越亞洲各國，也備受國內外同儕的肯定和認同。馬偕團隊應用

專業技能回饋病患和其家屬的期待，是我們責無旁貸的使命，全國性黏多醣症新生兒篩檢已於 2015 年 8 月正式展開，是為全世界第一個執行全國性大規模的篩檢模式，開啟了台灣黏多醣症診斷的嶄新里程碑，符合“早期發現、早期診斷、早期接受治療”，以減少不可逆病徵出現的終極目標，值得繼續努力。

## 參考文獻

1. Lin HY, Lee CL, Chang CY, Chiu PC, Chien YH, Niu DM, Tsai FJ, Hwu WL, Lin SJ, Lin JL, Chao MC, Chang TM, Tsai WH, Wang TJ, Chuang CK, Lin SP. Survival and diagnostic age of 175 Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses (1985-2019). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:314.
2. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, Chiu PC, Ke YY, Niu DM, Tsai FJ, Hwu WL, Lin JL, Lin SP. Natural History and Clinical Assessment of Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:21.
3. Chuang CK, Lin HY, Wang TJ, Tsai CC, Liu HL, Lin SP. A modified liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for predominant disaccharide units of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:135.
4. Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Choy Y, Fietz M, Fu A, Jin D, Kim OH, Kosuga M, Kwun Y, Inwood A, Lin HY, McGill J, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Toh TH, Yang AD, Lin SP. Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:192.
5. Chuang CK, Lin HY, Wang TJ, Huang SF, Lin SP. Bio-Plex immunoassay measuring the quantity of lysosomal N-acetylgalactosamine-6-sulfatase protein in dried blood spots for mucopolysaccharidosis IVA newborn screening purpose. *BMJ Open.* 2017;7:e014410.
6. Chuang CK, Lin HY, Lin SP. Keratanase II digestion accompanied with a liquid chromatography/tandem mass spectrometry for urinary keratan sulfate quantitative analysis. *J Mucopolysacch Rare Dis.* 2017;3:20-27.
7. Chuang CK, Lin HY, Wang TJ, Huang YH, Chan MJ, Liao HC, Lo YT, Wang LY, Tu RY, Fang YY, Chen TL, Ho HC, Chiang CC, Lin SP. Status of newborn screening and follow up investigations for Mucopolysaccharidoses I and II in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:84.
8. Chan MJ, Liao HC, Gelb MH, Chuang CK, Liu MY, Chen HJ, Kao SM, Lin HY, Huang YH, Kumar AB, Chennamaneni NK, Pendem N, Lin SP, Chiang CC. Taiwan National Newborn Screening Program by Tandem Mass Spectrometry for Mucopolysaccharidoses Types I, II, and VI. *J Pediatr.* 2019;205:176-82.
9. Lin HY, Lo YT, Wang TJ, Huang SF, Tu RY, Chen TL, Lin SP, Chuang CK. Normalization

of glycosaminoglycan-derived disaccharides detected by tandem mass spectrometry assay for the diagnosis of mucopolysaccharidosis. *Sci Rep.* 2019;9:10755.

10. Lin HY, Lee CL, Lo YT, Tu RY, Chang YH, Chang CY, Chiu PC, Chang TM, Tsai WH, Niu DM, Chuang CK, Lin SP. An At-Risk Population Screening Program for Mucopolysaccharidoses by Measuring Urinary Glycosaminoglycans in Taiwan. *Diagnostics (Basel).* 2019;9:140.
11. Lin HY, Tu RY, Chern SR, Lo YT, Fran S, Wei FJ, Huang SF, Tsai SY, Chang YH, Lee CL, Lin SP, Chuang CK. Identification and functional characterization of IDS gene mutations underlying Taiwanese Hunter Syndrome (mucopolysaccharidosis type II). *Int J Mol Sci.* 2020;21:114.
12. Lin HY, Chuang CK, Lee CL, Chen MR, Sung KT, Lin SM, Hou CJ, Niu DM, Chang TM, Hung CL, Lin SP. Cardiac Evaluation using Two-dimensional Speckle-tracking Echocardiography and Conventional

Echocardiography in Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics.* 2020;10:62.

### 莊志光 博士

馬偕紀念醫院醫學研究部資深研究員  
私立輔仁大學部定副教授



### 林炫沛 醫師

馬偕紀念醫院 小兒科部資深主治醫師  
醫學研究部 生化遺傳組組長  
罕見疾病中心創辦主任  
馬偕醫學院醫學系兼任教授  
國立台北護理健康大學 幼保系兼任教授  
罕見疾病基金會 董事長