版权声明

本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请联系010-68479567。

戈谢病的诊疗进展

孟 岩

中国人民解放军总医院 儿童医学中心 儿内科

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

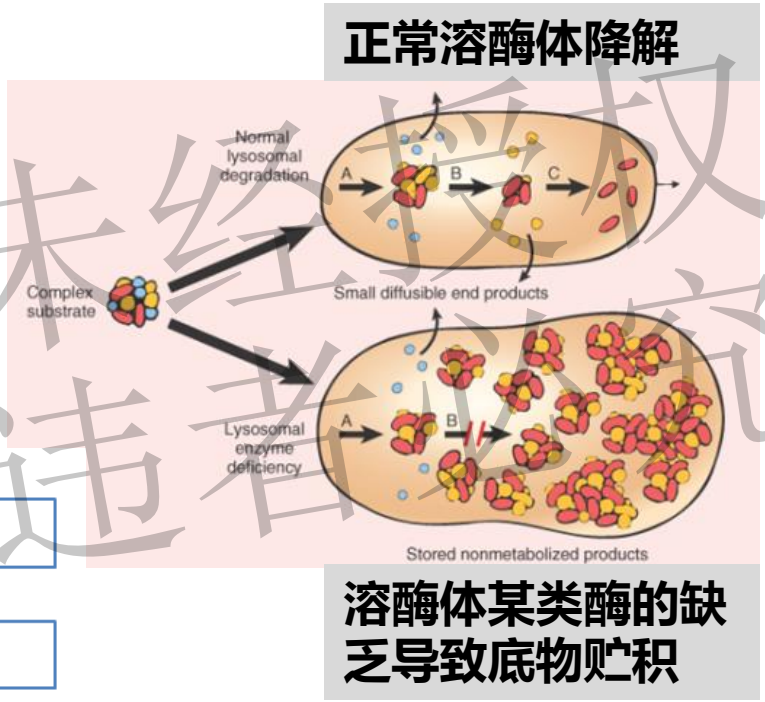
目录

- ***溶酶体疾病概述***
- 戈谢病概述
- 戈谢病的临床表现
- 戈谢病的诊断
- 戈谢病的治疗

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

溶酶体贮积症的发病机制(Lysosomal Storage Disease, LSDs)

- 由于遗传缺陷导致某个或某类酶的缺陷，底物不能降解进而在体内异常蓄积引起的疾病，包括 > 50 种遗传性疾病
- 不同底物在不同系统（组织）蓄积而引起多种临床表现
- 底物进行性累积会引起组织/器官不可逆的损伤
- 估计影响世界人口的1:7700
- **多数为常染色体隐性遗传病，少数为X连锁遗传病**



- 进行性智力、活动倒退，或先有一段正常生长发育，然后出现进行性倒退
- 发育迟滞、共济失调、惊厥、无力的等神经肌肉症状
- 肝脾肿大、面容粗陋、骨骼异常等
- 不能解释的肢体疼痛及骨痛

以上症状呈进行性加重

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

溶酶体贮积症分类

I. 脂质贮积症

(1) 戈谢病
(2) Niemann-Pick病
(3) Fabry病
(4) 球形细胞脑白质营养不良(Krabbe病)
(5) 异染性脑白质营养不良 (MLD)
(6) Farber病
(7) Tay-Sachs病/ Sandhoff病
(= GM2神经节苷脂贮积症)
(8) GM1神经节苷脂贮积症

II. 粘多糖贮积症 (MPS)

(1) Ⅰ型 (Hurler综合征/Scheie综合征)
(2) Ⅱ型 (Hunter综合征)
(3) Ⅲ型 (Sanfillippo病)
(4) Ⅳ型 (Morquio综合征)
(5) Ⅵ型 (Maroteaux-Lamy 综合征)
(6) Ⅶ型 (Sly病)
(7) IX型 透明质酸酶缺乏症

III. 粘脂贮积症 (ML)

(1) 粘脂贮积症II型（I-细胞疾病）
(2) 粘脂贮积症III型

IV. 庞贝病 (GSDII)

V. 糖蛋白贮积症

(1) 岩藻糖苷贮积症
(2) 甘露糖苷贮积症
(3) 唾液酸贮积症
(4) 半乳糖唾液酸贮积症

VI. 溶酶体膜转运缺陷

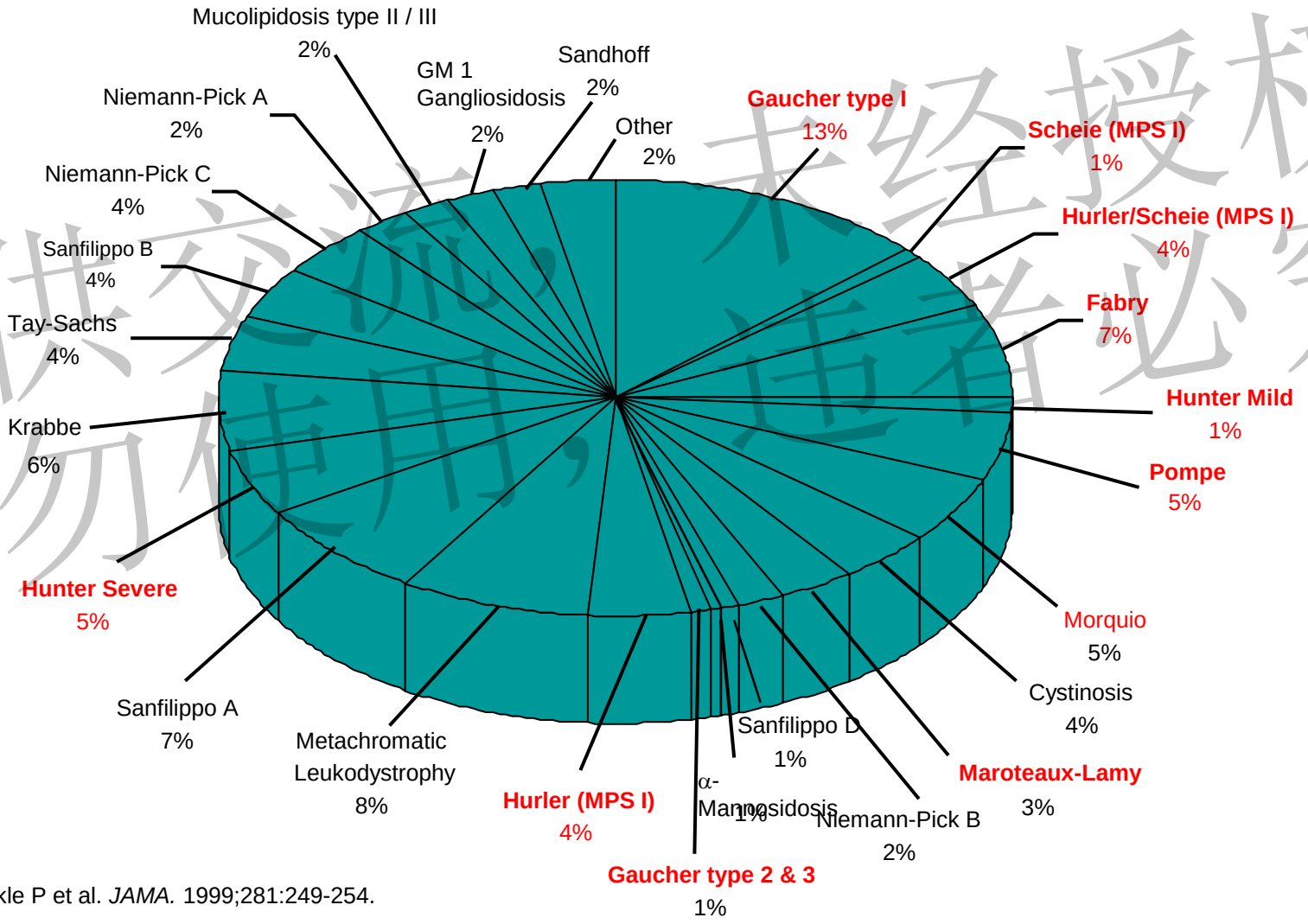
(1) 胱氨酸病
(2) 唾液酸贮积病
(3) NCL
(4) Cobaramine转运缺陷

VII. 蛋白酶缺陷

(1) 组织蛋白酶 D 缺乏
(2) 组织蛋白酶 K 缺乏
(3) II-NCL 肽酶
(4) 棕榈酰蛋白硫酯酶

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

各种溶酶体贮积症的相对患病率



Adapted from Meikle P et al. *JAMA.* 1999;281:249-254.

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

目录

- 溶酶体疾病概述
- ***戈谢病概述***
- 戈谢病的临床表现
- 戈谢病的诊断
- 戈谢病的治疗

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

什么是戈谢病(Gaucher disease，GD)

- **最常见的溶酶体贮积病之一**
- **常染色体隐性遗传病**
  - **基因突变致机体β葡萄糖脑苷脂酶活性缺乏**
- **戈谢细胞形成**
  - **底物—葡萄糖脑苷脂在巨噬细胞溶酶体中贮积**
  - **靶组织：肝、脾、骨骼及肺，甚至脑**
- **受累组织器官出现病变**
  - **常见：肝脾肿大、贫血、PLT减少、骨骼病变**
  - **少见：淋巴系统、肺、皮肤、眼、肾等组织受累**
  - **脑部病变仅见于神经病变型(II型及III型GD)**

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

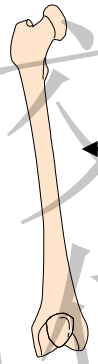
中国戈谢病诊治专家共识, 溶酶体贮积病医疗协作组《中国戈谢病诊治专家共识》编委会. 中华医学杂志 2011; 91(10): 665-670.
Bhengu L, et al. S Afr Med J 2012; 102(8): 697-702.
Charrow J et al. Arch Intern Med 2000; 160(18): 2835-2843.

发病机制

葡萄糖脑苷脂 → 神经酰胺+葡萄糖

葡萄糖脑苷脂酶

葡萄糖脑苷脂在溶酶体内积聚

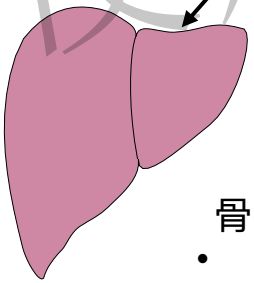


骨髓
- 骨髓浸润
- 血球减少

单核细胞

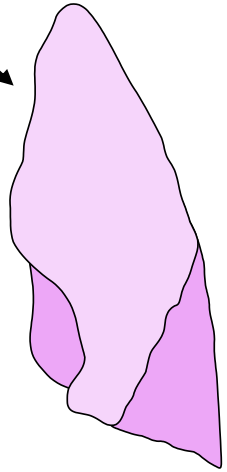
巨噬细胞

脾 (组织巨噬细胞)
- 巨脾
- 血球减少
- 代谢过盛产生疲劳



肝 Kupffer细胞
(肝细胞供给)
- 肝肿大

骨(破骨细胞)
- 缺血性坏死
- 骨质疏松症
- 病理性骨折
- 慢性骨痛



肺
肺泡巨噬细胞

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Genzyme data on file

目录

- 溶酶体疾病概述
- 戈谢病概述
- ***戈谢病的临床表现***
- 戈谢病的诊断
- 戈谢病的治疗

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

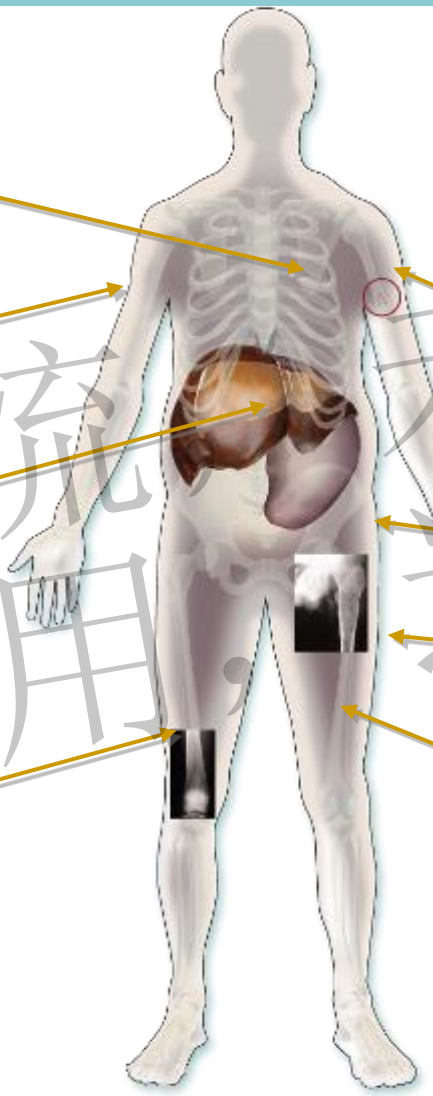
临床分型

	GD I 非神经病变型	GD II 急性神经病变型	GD III 慢性神经病变型
患病率	1/50,000 (泛民族) 1/500 (德系犹太人)	1/100,000 (泛民族)	1/100,000 (泛民族)
发病年龄	任何年龄	婴儿期	儿童期
寿命(岁)	>6	<2	2 ~ 60
原发性神经系统疾病	无	重度	轻度~重度
内脏肿大	轻度~重度	中度~重度	轻度~重度
血液系统异常	中度~重度	重度	轻度~重度
骨骼病变	无~重度	无	无~重度

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Meikle PJ et al, JAMA 1999; 281: 249.
Poorthuis BJ et al. Hum Genet 1999; 105:151.

GDI：多系统受累



肺动脉高压(5%)

骨痛(63%)
骨危象(33%)

肝脏肿大 (79%)
脾脏肿大 (87%)

贫血 (64%)
PLT减少 (56%)

骨骼烧瓶样改变(46%)

病理性骨折(15%)

关节塌陷(8%)
骨坏死 (25%)
骨质减少 (42%)

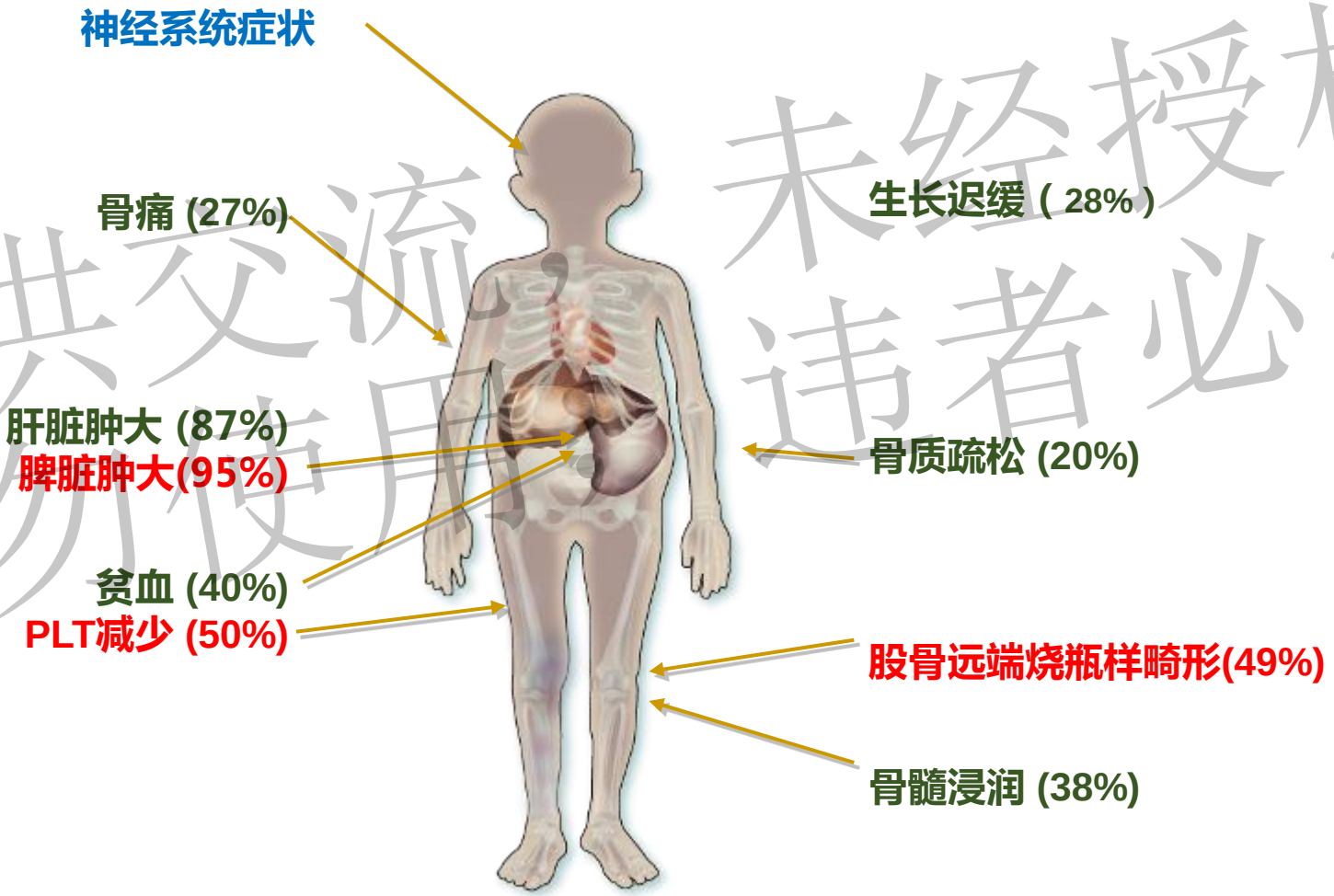
骨髓浸润(40%)

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Charrow J et al. Arch Intern Med 2000; 160(18): 2835-2843.

儿童戈谢病患者的临床症状

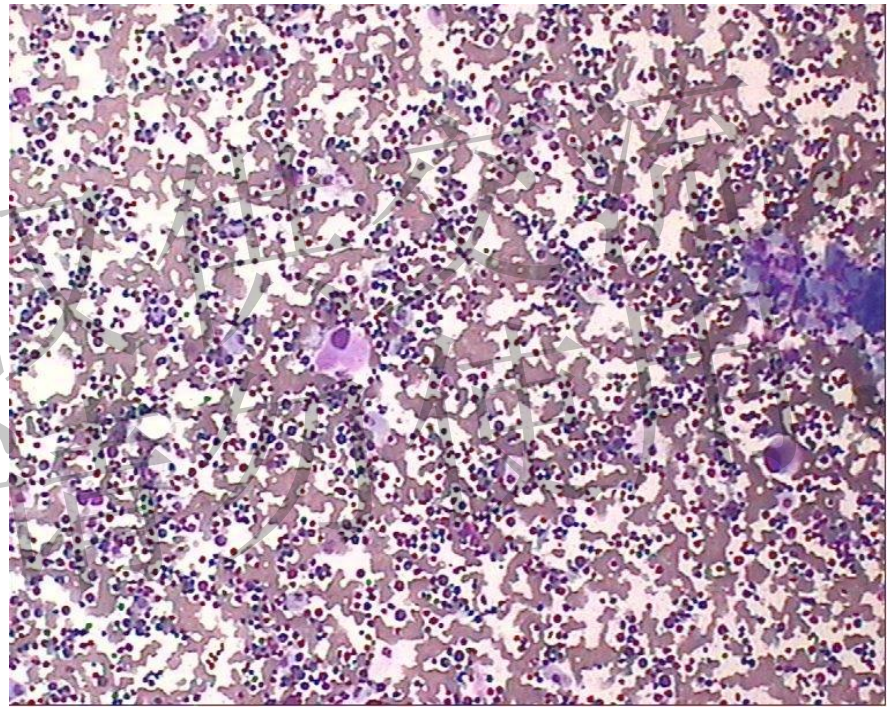
- GD I儿童及青少年患儿常有脾肿大，瘀斑/出血倾向/月经过多，生长发育迟缓

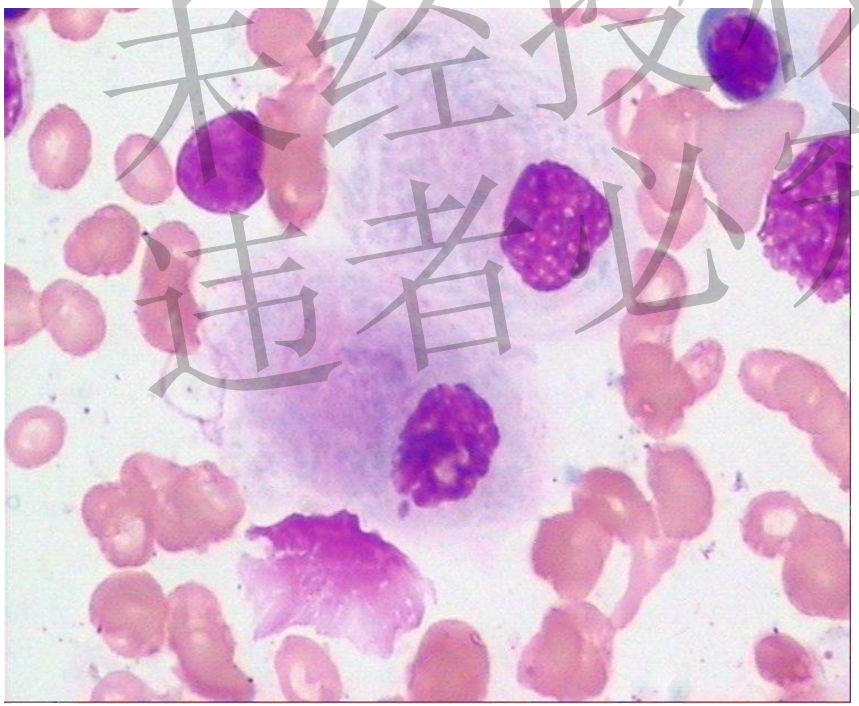


仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Kaplan P, et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160(6): 603-608.

骨髓受累表现





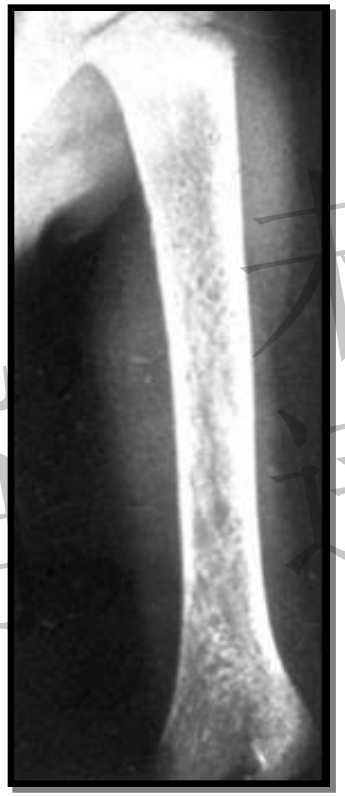
骨髓检查

未经授权
违者必究

骨骼病变

骨坏死

病理性骨折



X线病变

骨髓浸润(MRI)

椎骨塌陷

骨质疏松

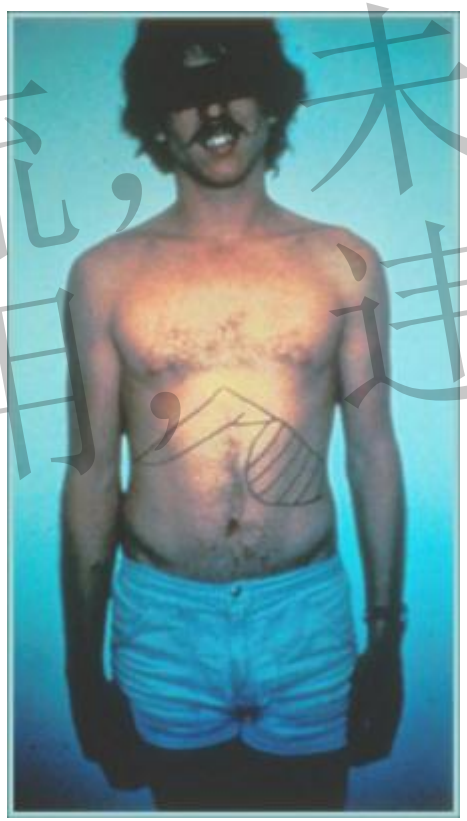
仅供交流 未经授权 请勿使用 违者必究

Genzyme data on file

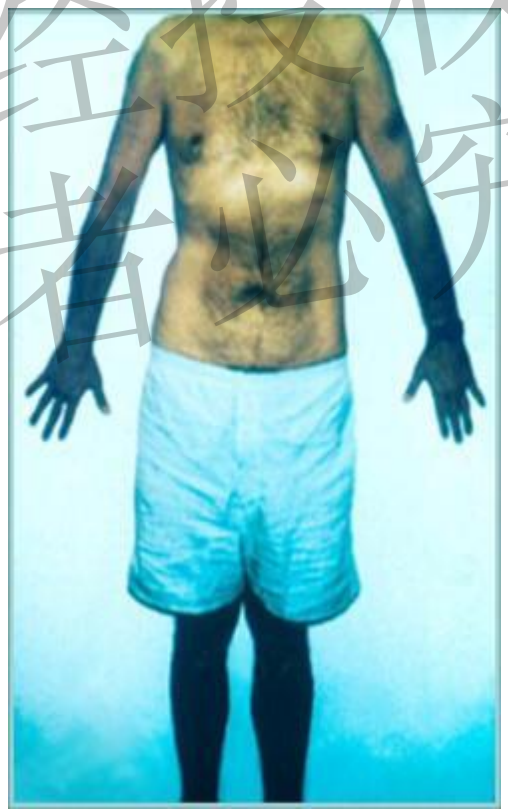
I 型戈谢病：临床表现的多样性

病情较重的儿童患者

症状较轻的成人患者



无症状的老年患者



仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

15

我们更应关注儿童患者生长发育

- 儿童GD患者的特征性表现
  - 躯体疾病更严重
  - 生长迟缓
  - 发育延迟
  - 骨量峰值降低
  - 表型以神经病变型为主
  - 骨骼疾病患病率更高

儿童GD患者占GD患者的50%

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Vellodi DA, et al. 2012; Document controller Ashok.Vellodi@gosh.nhs.uk.

目录

- 溶酶体疾病概述
- 戈谢病概述
- 戈谢病的临床表现
- ***戈谢病的诊断***
- 戈谢病的治疗

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

GD的诊断

- 初步诊断
  - 临床表现：不明原因的肝脾肿大、贫血、血小板减少、骨痛等
  - 骨髓涂片：戈谢细胞
- 确诊
  - 酶：外周血白细胞或皮肤成纤维细胞
    - 葡萄糖脑苷脂酶活性明显降低：常低于正常值的30%（诊断金标准）
    - 检测实验室：北京、上海、广东
    - 干血片法：邮寄简便易行
  - 基因：葡萄糖脑苷脂酶基因突变检测

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

基因型

	Chinese patients n (%)
Total Patients, N	134
Genotype, n	93
L444P/Rare Allele†	29 (31.2)
Rare Allele†/Rare Allele†	26 (28.0)
Rare Allele†/?‡	14 (15.1)
L444P/L444P	12 (12.9)
L444P/?‡	6 (6.5)

	Global Data n (%)
Total Patients, N	5980
Genotype, n	4233
N370S/N370S	1278 (30.2)
N370S/L444P	645 (15.2)
N370S/Rare Allele†	615 (14.5)
N370S/?‡	409 (9.7)
L444P/L444P	266 (6.3)
N370S/84GG	264 (6.2)
Rare Allele†/Rare Allele†	198 (4.7)
L444P/Rare Allele†	151 (3.6)
N370S/IVS2+1	103 (2.4)

† "Rare Allele" is defined as any known allele which is not N370S, L444P, IVS2+1, D409H, or 84GG.

‡ Results of genotype test did not match any tested mutations.

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

GD的诊断-基因检测适用范围

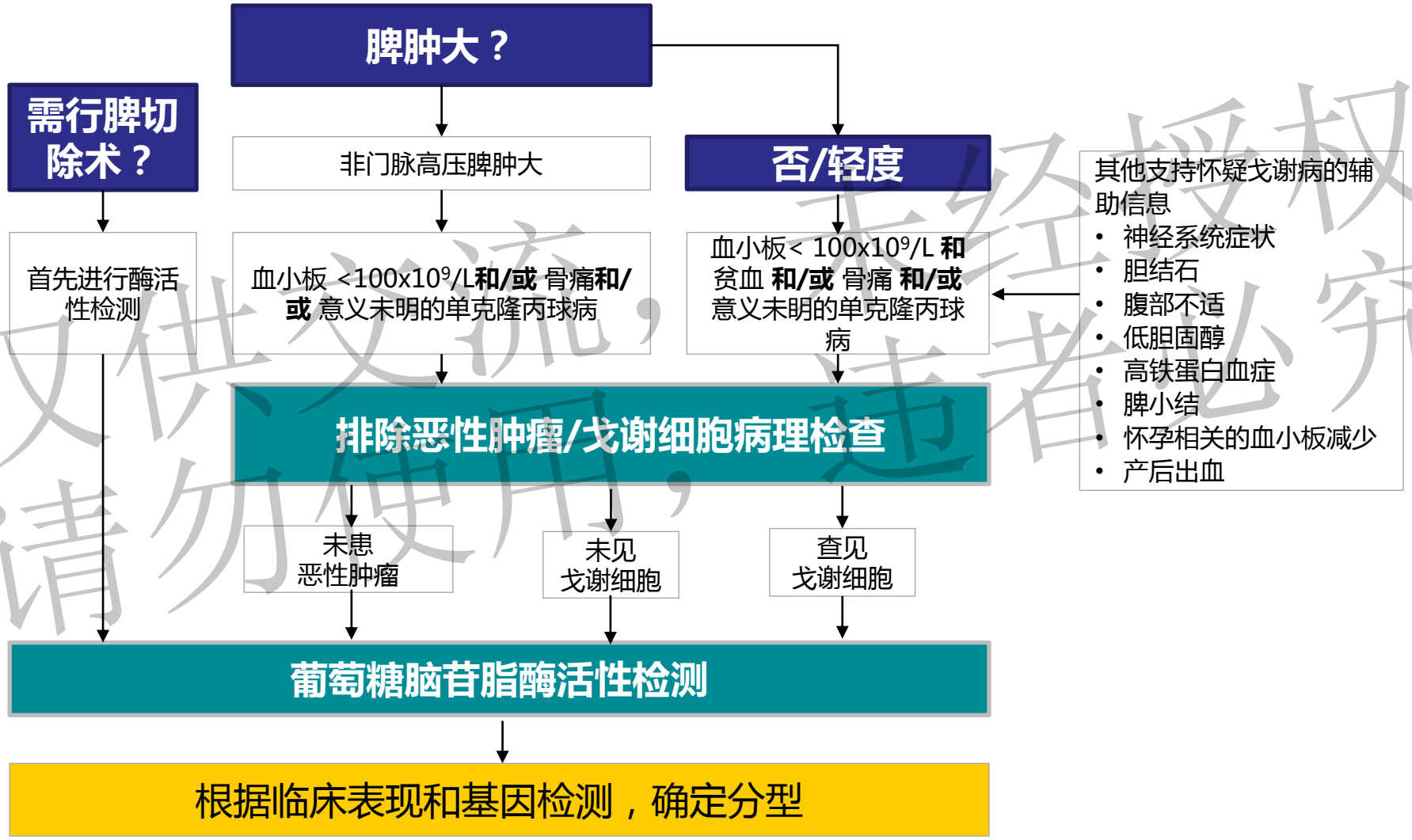
- 适用于
  - 不便实施酶活性检测的疑似患者的诊断，转运蛋白缺陷的患者
  - 携带者的诊断
  - 高危家庭产前诊断
  - 临床研究，如基因型与表型关系，预后判断等

- 相似的表型可有多种基因型，基因型相同者，临床表现、病程及治疗效果不全相同
- 基因检测不推荐作为戈谢病诊断的首选方法

  由于基因检测的局限性，基因分析未检出突变者不能完全排除诊断

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

戈谢病的标准诊断流程



仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

目录

- 溶酶体疾病概述
- 戈谢病概述
- 戈谢病的临床表现
- 戈谢病的诊断
- ***戈谢病的治疗***

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

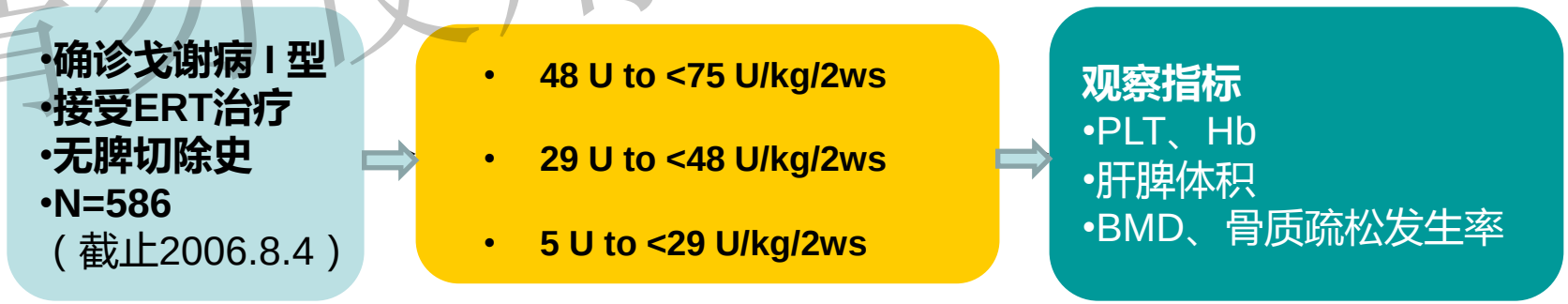
戈谢病的治疗

- **戈谢病是进行的消耗性疾病，如果不进行及时治疗，患者容易致残、致死**
- **以往治疗**
  - **对症输血、支持、抗感染**
  - **脾脏切除**
    - 可显著改善贫血和血小板减少
    - 但同时加速葡萄糖脑苷脂在骨髓、肝脏、肺脏等器官的蓄积
    - 增加暴发严重感染的机会
- **特异性治疗（酶替代疗法）**
  - 1989年阿糖脑苷酶（alglucerase）在美国上市，北京儿童医院自1993年率先在国内ERT治疗2例戈谢病
  - 由于该药从人胎盘中加工提取，副作用较多，1998年DNA重组技术β-葡萄糖苷酶(注射用伊米苷酶)

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

回顾性分析：剂量对治疗效果的影响

- **研究背景**
  - 伊米苷酶的治疗剂量和临床反应之间缺乏数据
- **研究目的**
  - 观察ICGG中戈谢I型患者伊米苷酶治疗的量效关系
- **研究设计**

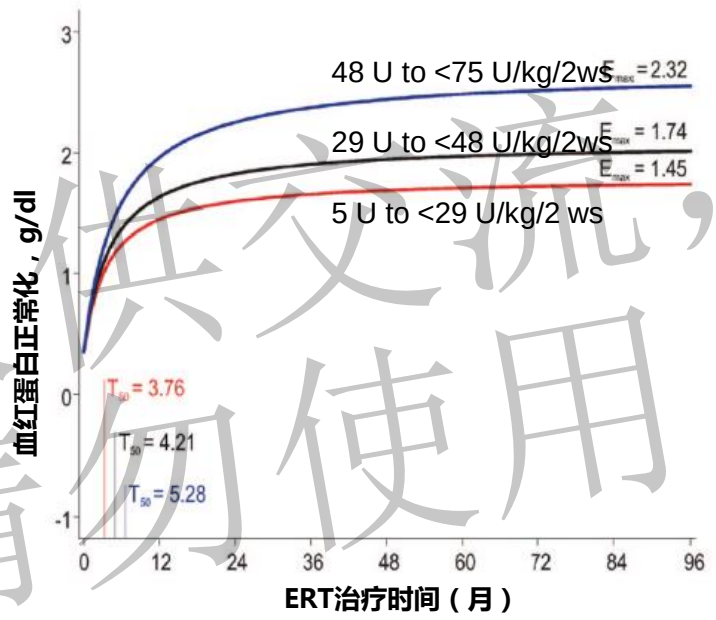


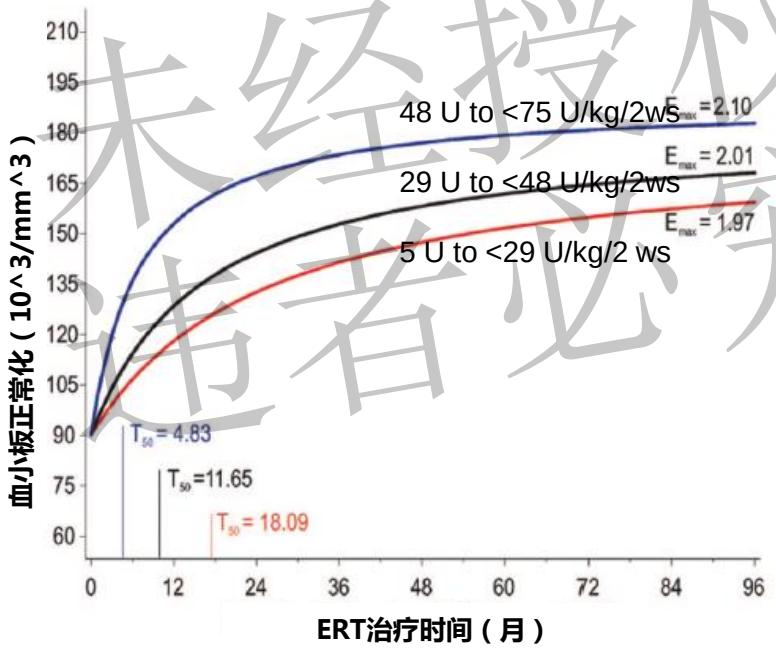
BMD：骨密度
*BMD数据自起始ERT期随访12年

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Gregory A. Grabowski, M, Katherine K，Genet Med. 2009 February ; 11(2): 92–100. doi:10.1097/GIM.0b013e31818e2c19

注射用依米苷酶剂量对血液学指标的影响





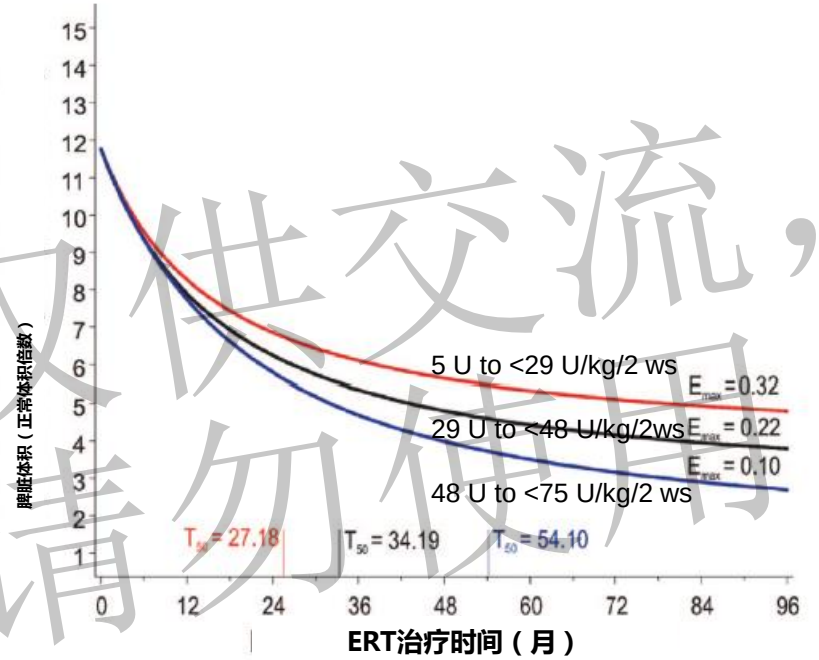
Emax=maximal effect （最大效应）
T50=half-time to Emax（达到一半最大效应所需的时间）

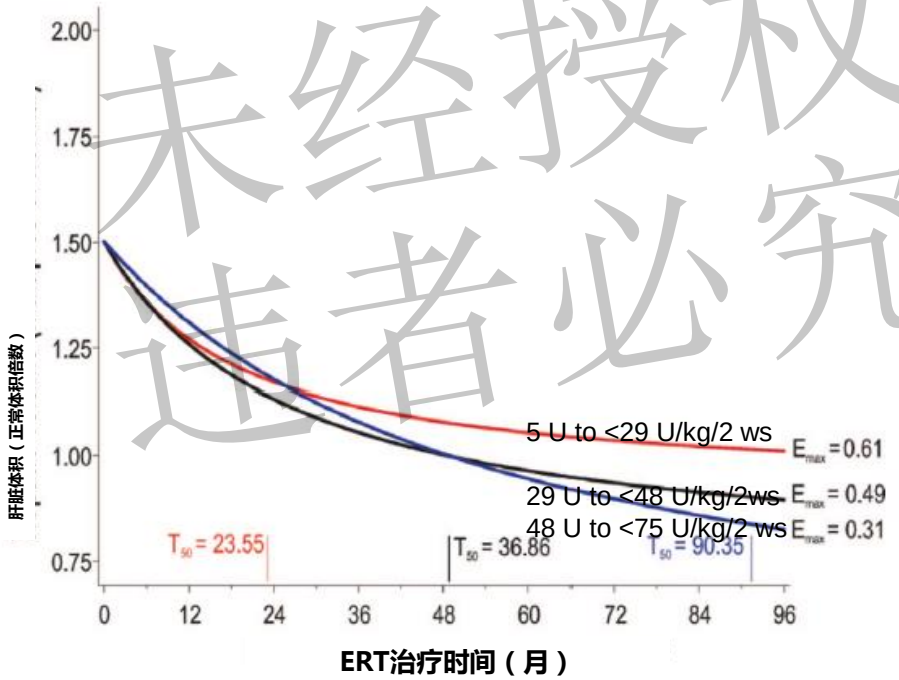
注射用依米苷酶剂量越大，对贫血和血小板减少的改善越明显！

Gregory A. Grabowski, M, Katherine K，Genet Med. 2009 February ; 11(2): 92–100. doi:10.1097/GIM.0b013e31818e2c19

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

注射用依米苷酶剂量对肝脾肿大的影响





Emax=maximal effect （最大效应）

T50=half-time to Emax（达到一半最大效应所需的时间）

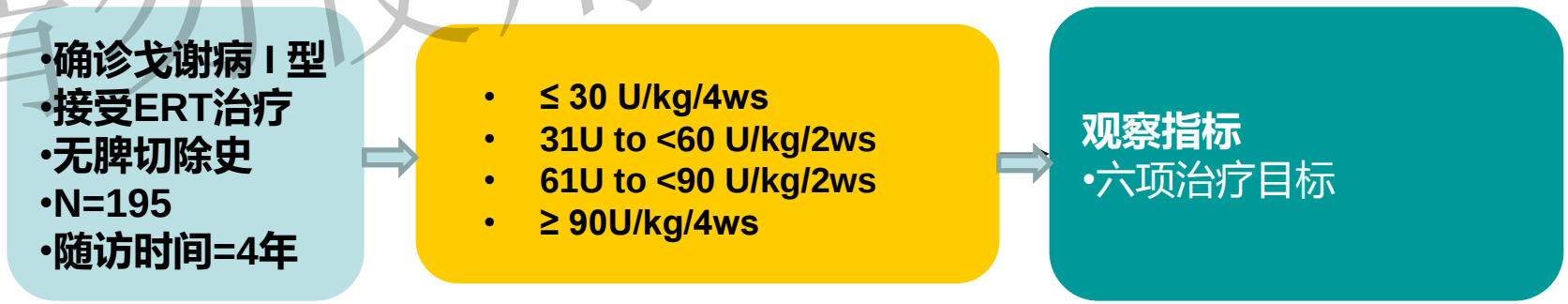
注射用依米苷酶剂量越大，对肝脾肿大的缩小越明显！

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

Gregory A. Grabowski, M, Katherine K，Genet Med. 2009 February ; 11(2): 92–100. doi:10.1097/GIM.0b013e31818e2c19

前瞻性分析：注射用依米苷酶剂量对治疗目标的影响

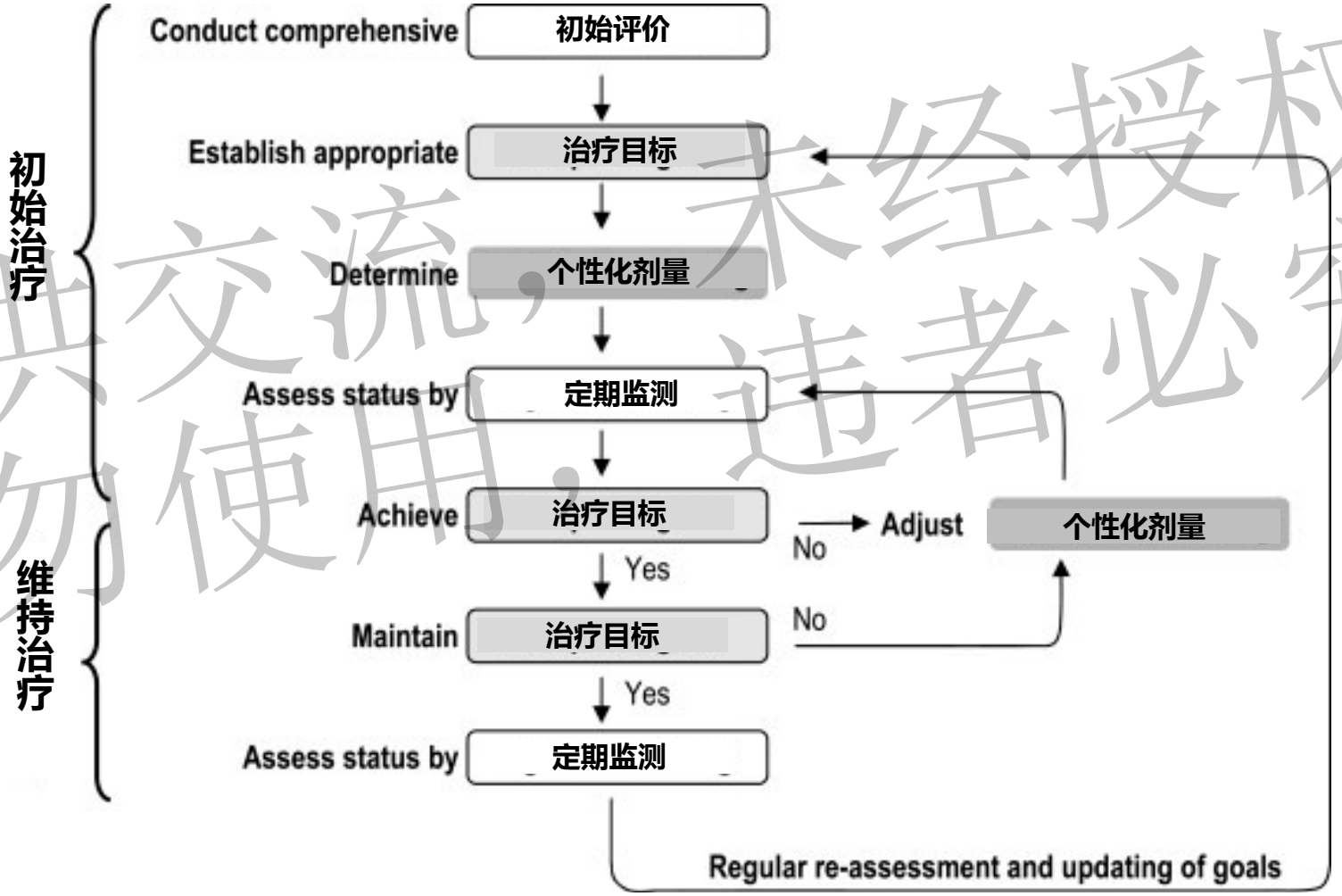
- **研究背景**
  - 伊米苷酶的治疗剂量和治疗目标缺乏数据
- **研究目的**
  - 观察戈谢I型患者伊米苷酶治疗剂量治疗目标达标数的量效关系
- **研究设计**



仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Weinreb N, et al. Am J Hematol 2008; 83: 890-895.

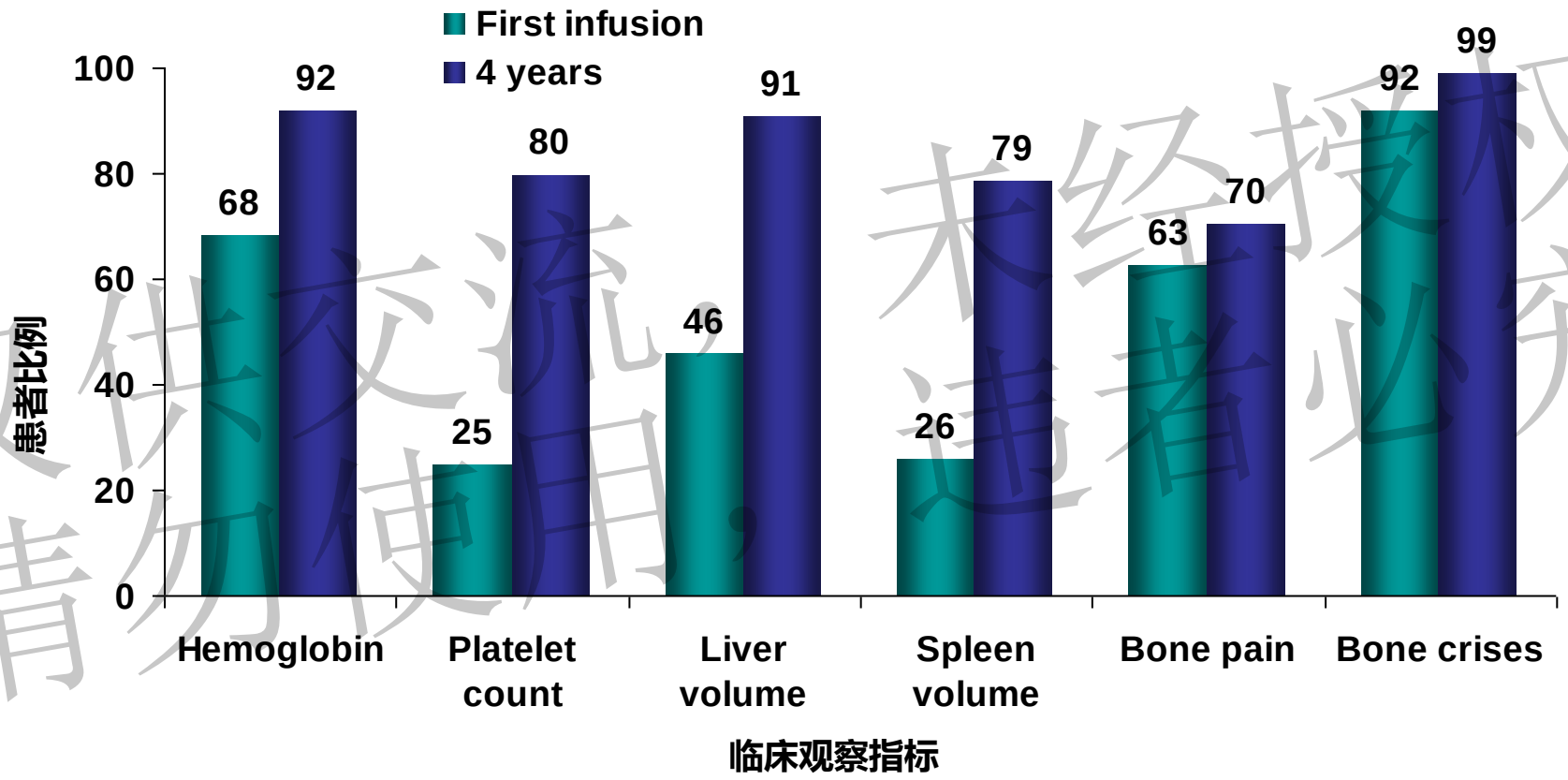
研究流程



仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Weinreb N, et al. Am J Hematol 2008; 83: 890-895.

研究结果：每项治疗目标达成情况



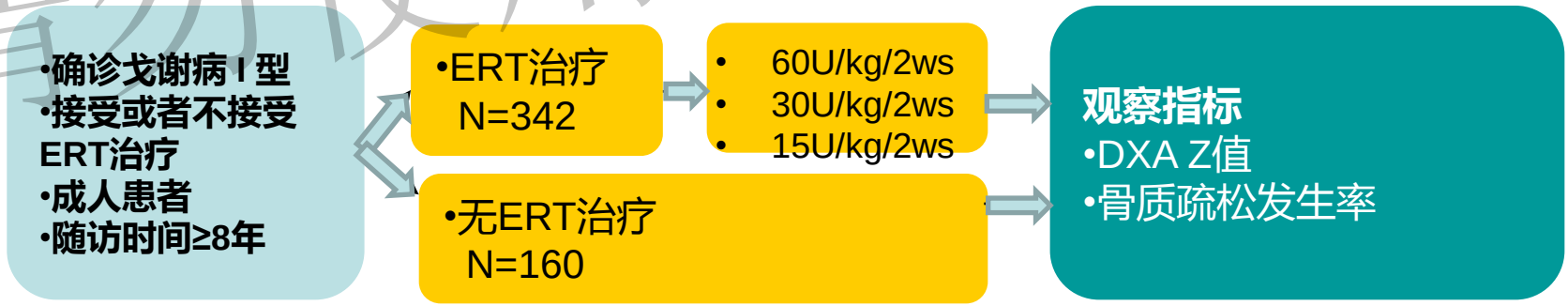
相对于首次注射，ERT治疗4年后至少有70%的患者达到全部六项治疗目标！

Weinreb N et al., Am J Hematol 2008;83:890.

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

回顾性分析：注射用依米苷酶剂量对骨密度的影响

- **研究背景**
  - 伊米苷酶的治疗剂量和骨密度之间缺乏数据
- **研究目的**
  - 观察戈谢I型患者伊米苷酶治疗与不治疗对骨密度的影响及量效关系
- **研究设计**

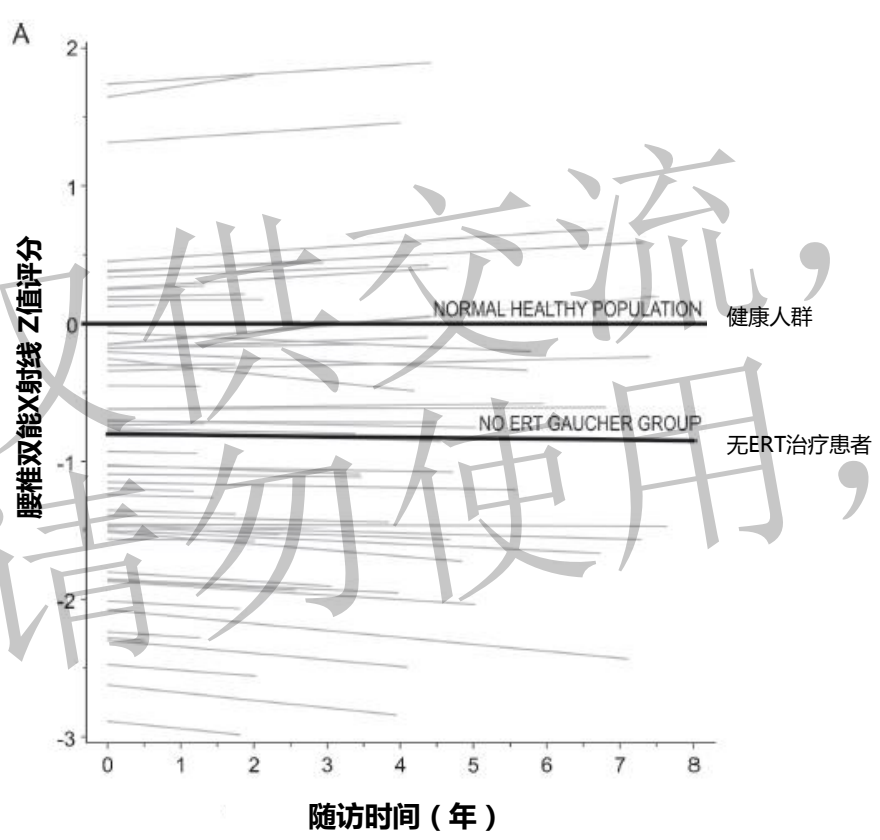


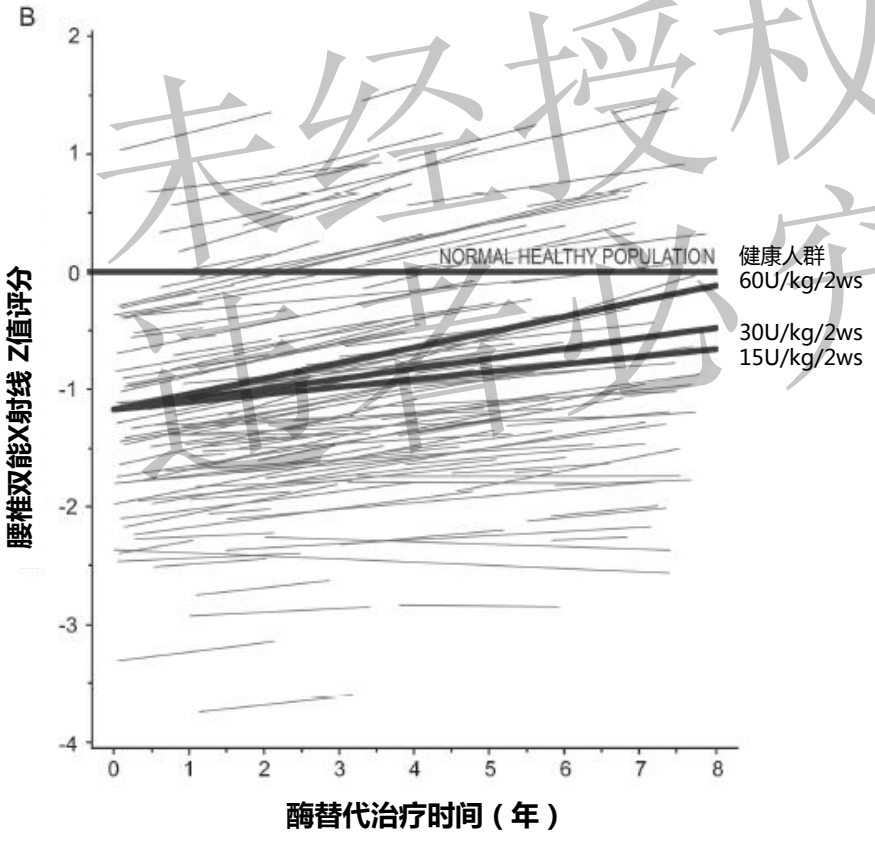
BMD：骨密度
*BMD数据自起始ERT期随访12年

Richard J W, Katherine A K, Paige K, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, Volume 22, Number 1, 2007

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

注射用依米苷酶剂量对骨密度的影响



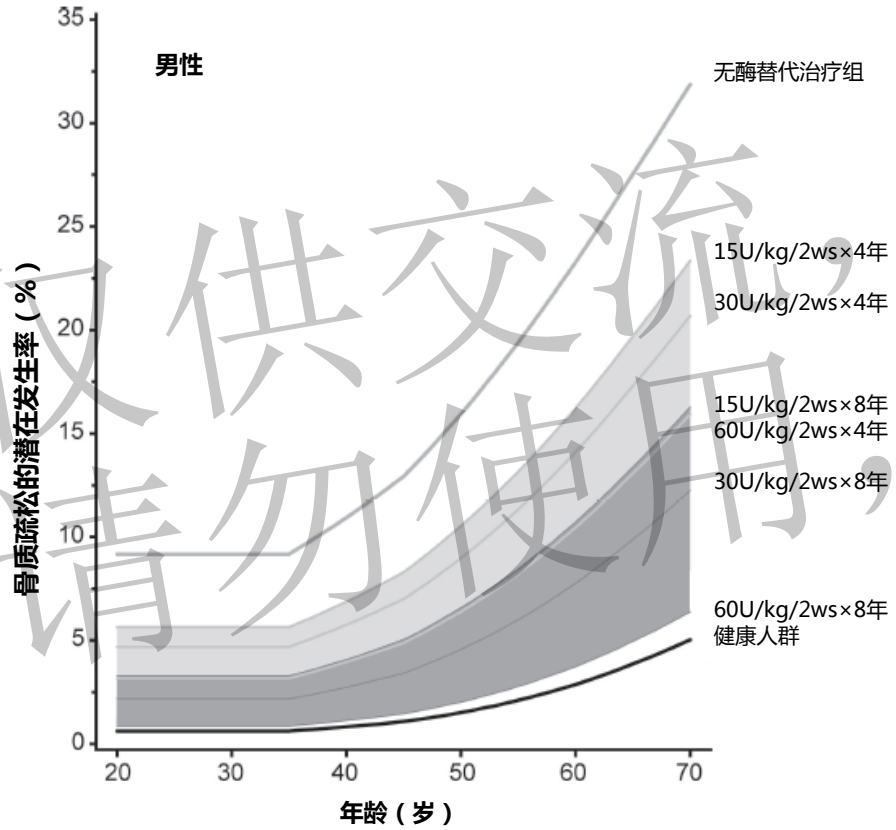


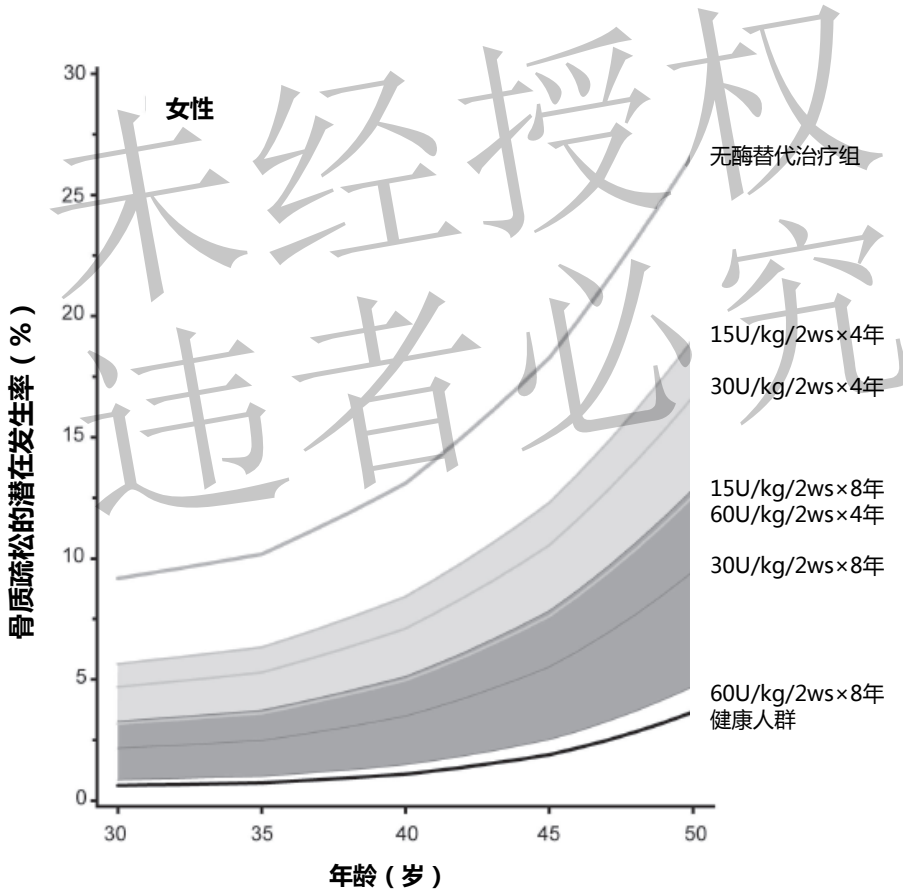
注射用依米苷酶剂量越大，对骨密度提高越明显！

Richard J W, Katherine A K, Paige K, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, Volume 22, Number 1, 2007

仅供交流，请勿使用，未经授权请勿转载

注射用依米苷酶降低骨质疏松的发生率





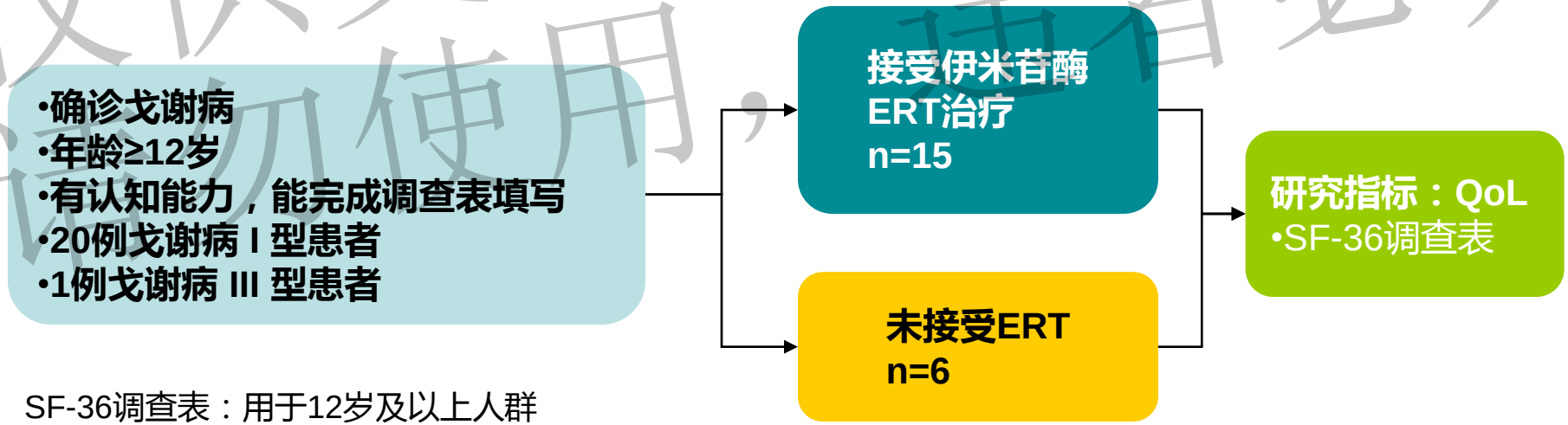
剂量越大，治疗时间越长，骨质疏松的发生率越低！

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Richard J W, Katherine A K, Paige K, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, Volume 22, Number 1, 2007

回顾性分析：注射用依米苷酶剂量对生活质量的影响

- **研究目的**
  - 用SF-36*调查表评估戈谢病等患者的生活质量(QoL)
- **研究设计**
  - 这是一个观察性横断面研究



SF-36调查表：用于12岁及以上人群

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Oliveira FL, et al. JIMD 2012;136: 31–37.

注射用依米苷酶明显改善患者的生活质量

SF-36评估	接受ERT	未接受ERT	*P值*
机体方面			
生理功能	76.3	59.1	*<0.05*
生理职能	70.0	41.6	*<0.05*
身体疼痛	76.5	47.8	*<0.05*
总体健康	71.1	62.5	*<0.05*
心理方面			
活力	67.6	56.6	*<0.05*
社会功能	70.0	55.2	*<0.05*

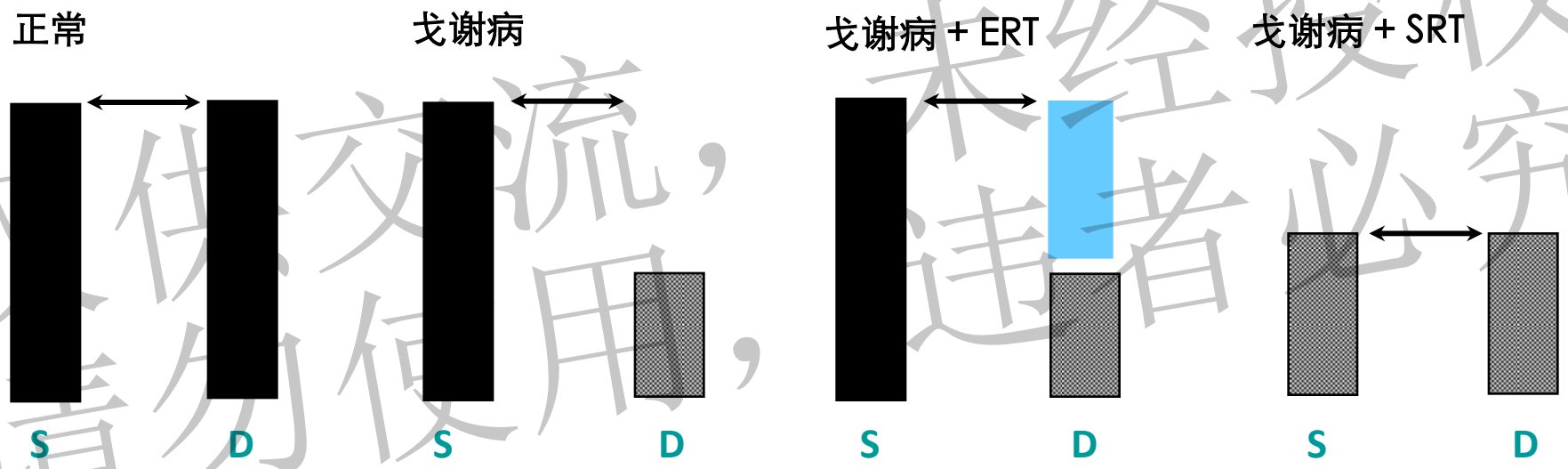
接受伊米苷酶治疗的患者生活质量的改善明显优于未治疗组！

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

Oliveira FL, et al. JIMD 2012:136: 31–37.

戈谢病的底物减少疗法

戈谢病中葡萄糖神经酰胺的合成(S)和降解(D)不平衡。



- 酶替代疗法(ERT) 恢复了降解葡萄糖神经酰胺的能力。
- 底物减少疗法(SRT)通过降低合成水平来延缓或停止葡萄糖神经酰胺的聚积。

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

遗传咨询和产前诊断

- **遗传方式：常染色体隐性遗传病**
- **再发风险：患者父母如果再次生育，其子女患病的风险为25%**
- **咨询对象：生育过戈谢病患者的家庭、亲属；**

  戈谢病患者

- **产前诊断：**

  在高危孕妇妊娠11~13 周左右取胎儿绒毛，或是在妊娠18~22 周左右取羊水进行胎儿羊水细胞培养，进行葡萄糖脑苷脂酶活性或DNA基因突变检测。

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

小　结

- 最近20年，戈谢病的治疗取得了显著的进步，**不再是不治之症**
- 有效治疗（**酶替代治疗等**）的基础是戈谢病的**早期诊断**
- 戈谢病的**综合诊断策略可分为3步：**结合临床症状**初步怀疑**、各科室 **专业医师**的参与、专业实验室**酶学和基因检测**
- **戈谢病的标准诊断流程**基于综合诊断策略，值得其他LSDs借鉴
- 在戈谢病治疗中，注射用依米苷酶有着明显的剂量-效应关系
- 注射用依米苷酶剂量越高时，患者的治疗效果越明显

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

37

谢 谢!

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究