

# 中国成人戈谢病诊治专家共识(2020)



扫一扫下载指南原文

中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组

通信作者:张连生,兰州大学第二医院,兰州 730030, Email: zhangliansheng@medmail.

com.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200222-00405

戈谢病(Gaucher disease, GD)是一种因溶酶体中葡萄糖脑苷脂酶功能缺陷导致的罕见常染色体隐性遗传代谢病。该病由于葡萄糖脑苷脂酶基因突变导致机体葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase; 又称酸性 $\beta$ -葡萄糖苷酶, acid  $\beta$ -glucosidase)活性缺乏或降低,造成其底物葡萄糖脑苷脂(glucocerebroside, 也称为葡糖神经酰胺)在肝、脾、肾、骨骼、肺、甚至脑的巨噬细胞中贮积,形成典型的贮积细胞即“戈谢细胞”,导致受累组织器官出现病变,临床表现为多脏器受累并呈进行性加重。

为促进戈谢病领域的学术发展及临床诊疗的规范,结合近年来戈谢病文献,参考国内外权威指南共识,结合专家组临床诊治经验,对2015版的中国戈谢病诊治专家共识<sup>[1]</sup>进行了更新,并进一步细化了成人疾病初诊评估、筛查、随访等内容,旨在使其可操作性更强,更适应临床医师日常诊疗工作需要。

## 一、流行病学

文献统计分析显示,戈谢病在全球每10万人中的患病人数为0.7~1.75,是全球范围内最为常见的溶酶体贮积疾病之一<sup>[2]</sup>。然而,全球各地区的戈谢病发病率不尽相同,其中有德系犹太人血统的人群发病率最高<sup>[3]</sup>。国内专家根据新生儿发病率预估,中国人群的患病率低于全球平均水平,每10万人中患病人数仅为0.2~0.5例(患病率约为1/50万~1/20万)。建议应该尽快建立全国性的戈谢病注册研究登记平台,对中国流行病学数据予以完善(表1)。

## 二、临床表现

戈谢病为常染色体隐性遗传病,常于幼年发病。临床表现为不明原因的脾肿大、肝肿大、贫血、血小板减少、骨痛、神经系统症状等。诊断需结合临床表现、实验室检测及病理学检查等进行综合判断。

1. 内脏肿大:脾脏肿大最为常见,最高可增大至75倍,平均增大15.2倍<sup>[4]</sup>。肝脏可增大至正常肝脏大小的2~3倍<sup>[4]</sup>。肝脾肿大可导致饱腹感、腹胀、腹痛等症状。脾脏梗死亦可表现为突发腹痛,部分患者可有肝纤维化。门脉高压,肝硬化在脾切除术后发生率可增加。肝脾肿大测量最常采用影像学方法,以核磁共振检查更佳。

2. 血液系统相关临床表现:由于骨髓受累造血受抑,以及脾大的继发症状,出现血小板减少和贫血,表现为出血倾向、紫癜(血小板减少),易疲劳(贫血)。部分患者可出现白细胞减少(淋巴细胞减少较中性粒细胞减少多见<sup>[5]</sup>),同时伴有凝血功能异常。

3. 神经系统临床表现:部分患者逐渐出现神经系统受累表现,常发病于儿童期,病情进展缓慢,寿命可较长。患者常有动眼神经受侵、眼球运动障碍,并有共济失调、角弓反张、癫痫、肌阵挛,伴发育迟缓、智力落后。

4. 骨骼受累:骨病累及超过80%的I型和III型戈谢病患者,表现为弥漫性骨痛,骨坏死影响关节稳定性,病理性骨折。特别是戈谢病患者骨病在脾切除术后更甚。76%~94%的I型患者有骨病的影像学表现,包括骨髓浸润、烧瓶样畸形和骨坏死等。骨病通常是隐匿且进展性的,轻重不一,由于骨痛、致残和需骨科治疗,骨病进展后对戈谢病患者的生活质量影响极大。

5. 生长发育延迟:大约有50%患儿身高位于同龄同性别儿童低5%分位,戈谢病亦推迟女性月经初潮年龄<sup>[6]</sup>。

6. 肺疾病:戈谢细胞累积肺泡及间质,堵塞肺毛细血管,可能造成肺动脉高压。

7. 合并肿瘤:特别是血液系统肿瘤,例如淋巴瘤、白血病和多发性骨髓瘤等<sup>[5]</sup>。可出现单克隆免

疫球蛋白血症或多克隆免疫球蛋白增多。MSH6 错配修复基因突变在戈谢病中常见,而错配修复基因突变可导致多种恶性肿瘤的发生。

8.胆石症、胆囊炎:胆汁分泌增加、肝病导致 I 型戈谢病患者亦可合并胆石症风险增加,如出现上腹痛症状时应鉴别有无胆石症、胆囊炎的存在。

### 三、临床分型

根据神经系统是否受累,戈谢病分为非神经病变型(non-neuronopathic form,即 I 型)和神经病变型(neuronopathic Gaucher Disease,NGD)。根据疾病进展的速度,NGD 型又可分为急性神经病变型(II 型)和慢性神经病变型(III 型)。全球统计数据显示,I 型患者约占 95%,II 型仅占 1%,III 型占 2%~3%。但在东北亚地区,包括中国、日本、韩国,II、III 型比例较高,据专家预测可能达到 30%~50%,主要与基因突变型相关(表 1)。

1. I 型:最为常见,无原发性中枢神经系统受累表现,但一些 I 型戈谢病患者随着疾病进展可能出现继发神经系统临床表现(如脊髓受压等)。内脏受累主要表现为肝脾肿大,尤以脾肿大显著,常伴脾功能亢进,甚至出现脾梗死、脾破裂等。血液系统受累主要表现为血小板减少和贫血,部分患者白细胞减少,可伴有凝血功能异常。多数患者有骨骼受累,但轻重不一。患者常有急性或慢性骨痛,部分患者可出现病理性骨折,严重者出现骨危象(严重骨痛急性发作,伴发热及白细胞增高、红细胞沉降率加快)。部分患者可有肺部受累,主要表现为间质性肺病、肺实变、肺动脉高压等。此外,患者还会出现糖和脂类代谢异常、胆石症、免疫系统异常、单克隆 M 蛋白血症、多发性骨髓瘤等恶性肿瘤

发病风险增高等表现。

2. II 型:发病早,一般在出生后 1 年内发病。II 型患者除有与 I 型相似的肝脾肿大、贫血、血小板减少等表现外,主要为急性重度神经系统受累表现。患儿大多于 2 岁前死亡。

3. III 型:III 型发病较 II 型晚,发病率较 II 型高<sup>[4,7]</sup>。在未出现神经系统症状之前,有些 III 型患者的表现和 I 型很难区分。III 型早期表现与 I 型相似,逐渐出现神经系统受累表现,常发病于儿童期,病情进展缓慢,寿命可较长。患者常有动眼神经受累、眼球运动障碍,并有共济失调、角弓反张、癫痫、肌阵挛,伴发育迟缓、智力落后。III 型可分为 3 种亚型,即以较快进展的神经系统症状(眼球运动障碍、小脑共济失调、痉挛、肌阵挛及痴呆)及肝脾肿大为主要表现的 IIIa 型;以肝脾肿大及骨骼受累为主要表现而中枢神经系统症状较少的 IIIb 型;其他症状较轻,以心脏瓣膜钙化及角膜混浊为少见特殊表现,主要出现在德意志人群的 IIIc 型<sup>[8]</sup>。

### 四、实验室诊断

1.酶活性检测:葡萄糖脑苷脂酶活性检测是戈谢病诊断的金标准,但不同分型患者的酶活性差异较大,I 型戈谢病患者通常表现出一定的残余酶活性。一般来说,当患者外周血白细胞或皮肤成纤维细胞中葡萄糖脑苷脂酶活性降低至正常值的 30% 以下时,即可确诊戈谢病。国内相关研究表明,戈谢病患者的酶活性常低于正常值的 28%<sup>[9]</sup>,由于检测方法及其参考值存在差异,不同实验室酶学的检测结果可能有所不同,应该根据各实验室的实际情况确定酶活性正常值。

表 1 戈谢病分型及流行病学情况

| 项目      | I 型(非神经病变型) | II 型(急性/婴儿型) | III 型(慢性/亚急性、青少年)   |               |                 |
|---------|-------------|--------------|---------------------|---------------|-----------------|
|         |             |              | IIIa                | IIIb          | IIIc            |
| 患病率(中国) |             |              | 1/200 000~1/500 000 |               |                 |
| 种族      | 多种族/犹太      | 多种族          | 多种族                 |               |                 |
| 发病年龄    | 婴儿~成人       | 围产期/新生儿      | 可早至儿童,晚至成年发病        |               |                 |
| 进展      | 较慢          | 快速,多于 2 岁前死亡 | 较 I 型快              |               |                 |
| 神经系统病变  | 无           | 严重           | ++至+++ ,进行性肌阵挛及痴呆   | +至+++ ,水平凝视麻痹 | +,水平扫视障碍,角膜浑浊少见 |
| 脾肿大     | +~++++      | ++           | +                   | +++           | +               |
| 骨病      | +~++++      | -            | +/-                 | ++~++++       | +               |
| 肺病      | +~++++      | +++          | ++~++++             | ++~++++       | +/-             |
| 心血管疾病   | -           | -            | -                   | -             | 心脏/主动脉钙化        |

但是值得注意的是,少数患者虽然具有戈谢病临床表现,但其葡萄糖脑苷脂酶活性低于正常值下限但又高于正常下限 30% 时,需参考患者血中生物学标志物结果(如葡萄糖鞘氨醇、壳三糖酶活性等),如临床高度疑似,应进一步做基因突变检测确诊。

外周血白细胞葡萄糖脑苷脂酶活性检测需采集新鲜全血样本,需在短时间内分离白细胞。目前国内开展全血样本法检测葡萄糖脑苷脂酶活性的医院数量有限,筛查采用全血样法难度大。部分实验室使用干血纸片法(或称干血斑法, dried blood spots, DBS)采集、运输、储存样本,用于包括戈谢病在内多种溶酶体贮积症的诊断。该方法采样方法简便易行,适合在远离检测中心的地区开展戈谢病高危疑似患者酶学筛查,也适用于戈谢病的新生儿筛查<sup>[10]</sup>。酶活性检测方法分为荧光法和质谱法, DBS 质谱法较荧光法准确性更高,结合高特异性生物标记物——葡萄糖鞘氨醇(Lyso-GL1 水平)测定及基因检测,即可确诊戈谢病并分型。国外一项多中心研究纳入戈谢病高危患者 196 例,最终确诊 7 例,命中率(hit rate)达到 3.5%,证实了 DBS 的酶学检测是简便有效且重要的戈谢病初筛方法,对于非专业诊治戈谢病的医生,实现尽早诊断戈谢病的意义重大<sup>[11]</sup>。

2. 基因检测:目前已发现的葡萄糖脑苷脂酶基因突变类型有 400 多种,相似的临床表型可有多种不同基因型,而相同基因型的患者临床表现、病程及治疗效果也不同。葡萄糖脑苷脂酶基因的突变类型具有种族差异,并与临床表型相关。到目前为止已发现中国人戈谢病基因突变类型约 40 种,以 c.1448T>C(L444P)为最常见的突变类型,可出现在有神经系统症状及无神经系统症状的戈谢病各型患者中,其次为 F213I、N188S、V375L 和 M416V 突变类型<sup>[12]</sup>。

基因诊断并不能完全代替酶活性测定的生化诊断,但可作为诊断的补充依据并能明确对杂合子的诊断<sup>[13]</sup>。c.1226A>G(N370S)突变的患者不会出现神经系统症状;具有 c.1297G>T(V394L)、c.1246G>A(G377S)和 c.680A>G(N188S)突变的纯合子患者均为 I 型,临床表现较轻;c.1448T>C(L444P)突变虽然在各型戈谢病患者中都曾检出,但纯合子患者多表现为亚急性神经病变型(III 型);c.1342G>C(D409H)纯合子患者表现为心血管型<sup>[14]</sup>。

国外经验显示 DBS 质谱法较荧光法准确性更

高,结合 Lyso-GL1 水平测定及基因检测,即可确诊戈谢病并分型,供国内临床探索。如果已通过酶学检测确诊戈谢病,可进行基因分子检测,以预测患慢性神经型戈谢病的风险,以及确定合理的治疗、随访方案。

3. 生物标志物:Lyso-GL1 是一种可用于支持戈谢病的辅助诊断和随访监测的高度敏感和高特异性的生物标志物。戈谢病导致葡萄糖神经酰胺(GL1)及其脱酰基溶血磷脂——Lyso-GL1 的累积和显著升高,介导患者的免疫失调和骨病发生;酶替代治疗(ERT)治疗后有显著下降<sup>[15]</sup>。目前 Lyso-GL1 检测已经在中国部分医院开展。

血浆壳三糖酶活性检测可用于戈谢病患者的辅助诊断和治疗效果的检测。壳三糖酶是由活化的巨噬细胞在特殊环境下产生的,该酶的活性是目前戈谢病众多生化标志物中升高最显著的,患者的结果通常较正常人增高数百或上千倍。但该生物标记物存在较大局限性,部分患者壳三糖酶表达缺失,多个种族群体的研究显示这一酶缺陷高达 6% (健康个体与患者的百分率接近),约 1/3 为缺失的携带者。由于突变基因不同,并非所有戈谢病患者均有这一酶活性的异常,所以壳三糖酶活性正常不能排除戈谢病的可能。如诊断时壳三糖酶活性升高,在应用 ERT 后,治疗有效患者的壳三糖酶活性显著下降,能够辅助诊断戈谢病并作为监测治疗效果的生物学标志物<sup>[16]</sup>。

CCL18/PARC 亦为活化的巨噬细胞产生,在戈谢病患者行 ERT 后,CCL18/PARC 亦可降低,与其他生物标记物一起可作为辅助诊断戈谢病及监测 ERT 治疗效果的生物标记物<sup>[17]</sup>。

4. 骨髓检查:骨髓检查包括骨髓穿刺涂片和骨髓活检。由于骨髓穿刺的部位不一,仅有部分戈谢病患者骨髓检查能发现特征性细胞即“戈谢细胞”,该细胞胞体大,是红细胞的 5~6 倍,卵圆形或多边不规则形,胞浆量丰富,含大量紫蓝色与细胞长轴平行的粗暗的洋葱皮样条纹样结构,交织成网,核偏心,圆或椭圆,1~3 个,染色质粗糙,PAS 染色强阳性,POX 阴性。

据共识专家组预估,在戈谢病患者骨髓穿刺中能够包含戈谢细胞的比例仅为 30% 左右,主要与骨髓穿刺的部位和实验室人员检查技术相关。因此,当未查见戈谢细胞时,并不能排除戈谢病,必要时需要通过葡萄糖脑苷脂酶活性检测进行确诊。骨髓中的单核巨噬细胞等吞噬细胞碎片或脂质代谢



产物,形成与“戈谢细胞”相似的“类戈谢细胞”,在慢性髓性白血病、地中海贫血、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、浆细胞样淋巴瘤中都可能出现这种“类戈谢细胞”。因此,当骨髓中查见“戈谢细胞”时,应高度怀疑戈谢病,但不能确诊,需在鉴别其他疾病时,进一步做葡萄糖脑苷脂酶活性测定<sup>[18]</sup>。

5. 其他辅助检查: (1) 生化检查: 血脂异常, 如胆固醇升高, 低密度脂蛋白、载脂蛋白降低。 (2) 影像学检查: 出现骨骼受累患者的影像学表现为股骨远端的烧瓶样畸形、骨质减少、骨质疏松, 重者出现骨局部溶解、骨梗死、病理性骨折、关节受损等。肝脾肿大建议进行肝脾核磁共振检查。 (3) 脑电图: 有助于早期发现神经系统受累。在神经系统症状出现前即有广泛异常波型。Ⅲ型患者在未出现神经系统症状前很难与Ⅰ型鉴别。

### 五、诊断流程

由于戈谢病误诊、漏诊率较高, 对于不明原因的脾肿大和(或)血小板减少患者, 需结合临床症状, 在排除恶性肿瘤等疾病后, 进行葡萄糖脑苷脂酶活性检测以确诊或排除戈谢病。脾肿大是戈谢病的主要特征, 需引起关注。

但并非所有的戈谢病患者都伴脾肿大(或脾切除史), 部分患者可能仅在体检时检查出血小板下降、贫血, 极小部分出现严重并发症的戈谢病患者

也可能出现门脉高压, 因此伴有门脉高压的戈谢病疑似患者, 仍需送检酶活性检测加以鉴别。骨髓检出或未检出“戈谢细胞”都需要通过酶活性测定以确诊。确诊后建议加做脑电图和腹部MRI, 以确定分型, 减少Ⅲ型漏诊。本流程图(图1)在2015版共识和最新文献基础上, 结合中国临床实践进行了更新。

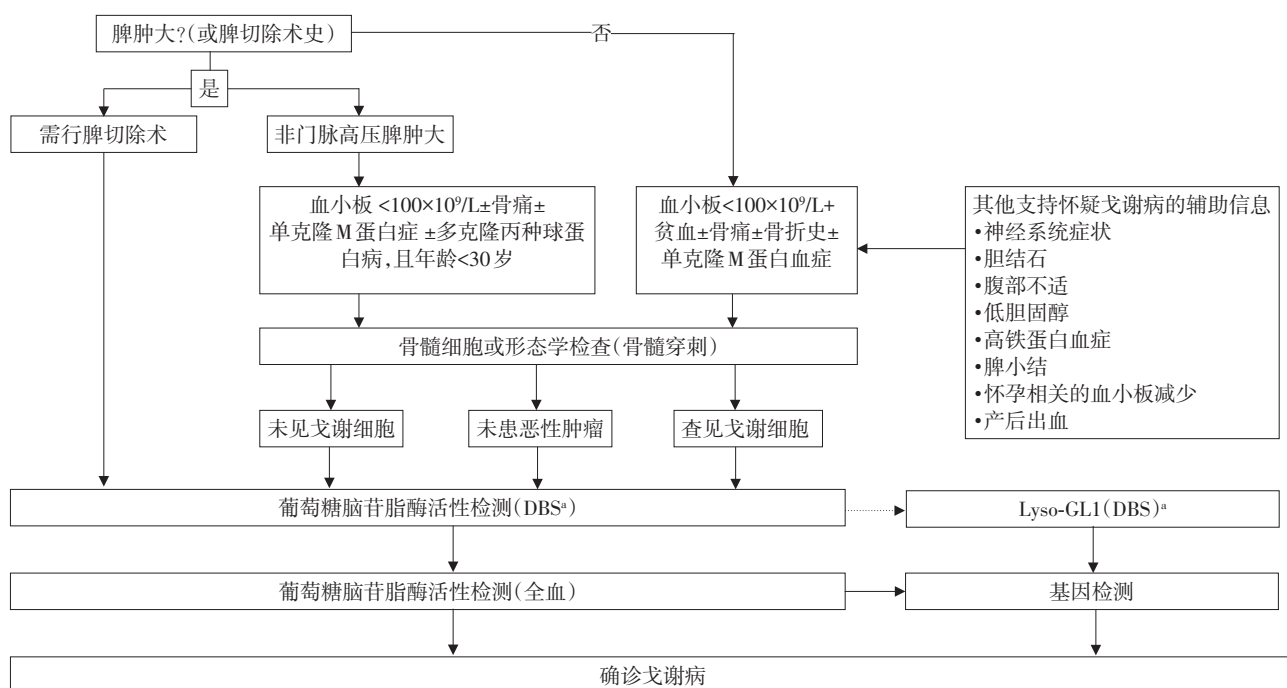
### 六、鉴别诊断

本病需与其他引起肝脾肿大疾病鉴别: 与其他贮积病鉴别(尼曼匹克病Niemann-Pick)、与炎症疾病鉴别(类风湿关节炎); 与血液系统疾病鉴别(白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、免疫性血小板减少症、骨髓纤维化、地中海贫血等), 骨病表现与佝偻病、维生素D缺乏等鉴别。

### 七、治疗与随访监测

戈谢病早诊早治可预防不可逆性并发症的发生, 所以早期识别并确诊对改善最终结局至关重要。

1. 成人戈谢病的短期治疗目标<sup>[19]</sup>: 以下治疗目标为专家组建议, 对于病程较长、病情较重或有其他并发症的患者, 如脾梗死、治疗后仍脾脏回缩不良、血细胞减少改善不佳的患者, 尚需个体化评估, 放宽治疗目标(表2)。 (1) 贫血相关症状: ①减少输血依赖(多发脾梗死除外); ②在1~2年内, 将女性



注: DBS 为干血纸片法; Lyso-GL1 为葡萄糖鞘氨醇。\*: 国际证据显示 DBS 质谱法较荧光法准确性更高, 结合 Lyso-GL1 水平测定及基因检测, 即可确诊戈谢病协助分型, 供国内临床探索

图1 成人戈谢病诊断流程图

血红蛋白水平提高至 $>110\text{ g/L}$ , 男性为 $>120\text{ g/L}$ 。(2)出血倾向:①在治疗的第一年增加血小板计数, 以防止发生外科、产科和自发性出血;②脾切除术后 1 年时血小板计数恢复正常;③未切除脾脏患者:治疗 3 年后血小板计数 $\geq 100\times 10^9/\text{L}$ 。(3)行动能力:①1~2 年内减轻与不可逆骨病无关的骨痛;②对于没有严重骨病的患者, 减少骨髓受累, 并使用当地评分系统进行评估;③对于基线 T 评分低于-2.5 的成年患者, 2 年时提高其骨密度(BMD)。(4)内脏并发症:①避免脾切除(除非危及生命的出血事件可考虑脾切除);②缓解脾肿大症状:腹胀、早饱、新发脾梗塞;③消除脾功能亢进;④根据基线脾脏体积, 1~2 年内将脾脏体积减少到正常体积的 $<2\sim 8$  倍(或在没有测量工具的情况下查体脾脏体积缩小);⑤根据基线肝脏体积, 1~2 年内将肝脏体积减少至正常体积的 1.5 倍以内(或在没有测量工具的情况下, 以正常肝脏体积为目标)。(5)生活质量:①根据疾病负担的不同, 在 2~3 年内或更短的时期内, 在基线水平上提高生活质量评分;②减少与贫血无关的疲劳, 通过相关疲劳评分工具进行评估;③改善或恢复身体机能, 以进行正常的日常活动和履行职能为目标。

## 2. 成人戈谢病的长期治疗目标:(1)贫血相关

症状:治疗 12~24 月间持续改善血红蛋白水平。(2)出血倾向:①维持血小板计数 $\geq 100\times 10^9/\text{L}$ ;②减少因血小板数量减少、血小板缺陷或凝血异常而增加的出血倾向。(3)行动能力:①预防骨并发症:缺血性坏死、骨危象、骨梗死和病理性骨折;②预防骨质疏松[即保持 BMD T-评分(DEXA) $>-1$ ];③预防骨痛时止痛药物的长期使用;④维持正常活动能力或改善活动能力(如果确诊为活动受损)。(4)内脏并发症:①1~2 年后维持脾脏体积为正常体积的 $<2\sim 8$  倍;②1~2 年后维持肝脏正常体积的 1.5 倍以内;③预防肝纤维化、肝硬化和门脉高压。(5)肺部并发症:预防或改善肺部疾病, 如肺动脉高压和肝肺综合征。(6)生活质量:①维持良好的生活质量(使用相关评分工具评估);②维持正常的学习和工作;③尽可能减少终身治疗的心理社会负担。

## 八、戈谢病的常用治疗

1. 特异性治疗:特异性治疗主要包括 ERT、造血干细胞移植、底物抑制疗法(substrate reduction therapy, SRT)。在中国, ERT 的使用有超过 20 年的真实世界经验。ERT 特异性地补充患者体内缺乏的酶, 减少葡萄糖脑苷脂在体内的贮积, 为戈谢病的特异性治疗。目前各种指南及共识仅推荐 ERT 用于 I 型和 III 型戈谢病患者, II 型戈谢病患者

表 2 戈谢病患者疾病风险评估及伊米苷酶替代治疗推荐剂量<sup>[1]</sup>

| 内容     | 高风险患者                                                                                                                                                                                                                                                                                | 低风险患者                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治疗推荐剂量 | 初始剂量为 $60\text{ U/kg}$ , 每 2 周 1 次<br>维持剂量最低为 $30\text{ U/kg}$ , 每 2 周 1 次                                                                                                                                                                                                           | 初始剂量为 $30\sim 45\text{ U/kg}$ , 每 2 周 1 次<br>维持剂量最低为 $20\text{ U/kg}$ , 每 2 周 1 次                                                                                                                                                        |
| 成人风险标准 | 至少有以下 1 种表现:<br>有症状的骨骼疾病<br>中或重度骨密度减低<br>慢性骨痛<br>无血管性坏死<br>病理性骨折<br>关节置换<br>因戈谢病导致生活质量严重下降<br>心肺疾病(包括肺动脉高压)<br>血小板计数 $\leq 20\times 10^9/\text{L}$ , 或异常出血<br>有症状的贫血或血红蛋白 $\leq 60\text{ g/L}$<br>依赖输血<br>严重脾脏疾病<br>脾梗死<br>脾脏体积 $>$ 健康人 15 倍<br>严重肝脏疾病<br>门脉高压<br>肝脏体积 $>$ 健康人 2.5 倍 | 符合以下所有表现:<br>心、肺、肝、肾功能正常稍下降<br>无明显和近期疾病快速进展表现<br>轻度骨密度下降和烧瓶样畸形<br>血红蛋白 $>105\text{ g/L}$ (女性)或 $>115\text{ g/L}$ (男性)(不低于同年龄及性别正常值的 $20\text{ g/L}$ )<br>3 次检测血小板计数 $>20\times 10^9/\text{L}$<br>脾脏体积 $<$ 健康人 15 倍<br>肝脏体积 $<$ 健康人 2.5 倍 |

注:经治疗后需重新评估

ERT 效果差, 仅行非特异性治疗。

(1) ERT: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 1991 年批准上市了由胎盘中提取的葡萄糖脑苷脂酶 (阿糖苷酶), 后于 1994 年又批准了以基因重组方法研制的葡萄糖脑苷脂酶 [注射用伊米苷酶 (Imiglucerase)], 用于戈谢病的 ERT 治疗。伊米苷酶可明显改善 I 型戈谢病患者的临床症状体征, 维持正常生长发育, 提高生活质量, 为 I 型戈谢病治疗的标准方法<sup>[20-21]</sup>, 治疗越早, 疗效越好。伊米苷酶于 2009 年在中国上市, 治疗 I 型戈谢病, 后于 2017 年获 III 型戈谢病适应证。根据患者的严重程度、病情进展、合并症的发生等情况对患者进行疾病风险评估, 并确定伊米苷酶 ERT 治疗的剂量 (表 2、3)。高风险患者的推荐初始剂量为 60 U/kg, 低风险患者的初始剂量为 30~45 U/kg, 均为每 2 周 1 次静脉滴注。达到治疗目标后, 应按照表 3 的原则对患者进行持续临床监测, 对病情稳定者可酌情减少伊米苷酶治疗剂量进行维持治疗。病情严重的高风险成人患者, 伊米苷酶长期维持剂量不应 <30 U/kg, 每 2 周 1 次。而低风险成人患者的长期维持剂量不应 <20 U/kg, 每 2 周 1 次。有证据显示, 长期维持治疗的最小推荐剂量是每 2 周 30 U/kg, 该剂量是骨骼影像学症状改善或恶化的界值<sup>[20]</sup>, 因此对出现严重骨病 (如骨危象、反复骨痛) 的成人患者应不低于该维

持剂量。

在持续临床监测中患者出现以下情况之一时, 需恢复伊米苷酶的初始治疗剂量: ①间隔 2 周以上进行的 2 次检查发现, 与减量前的血红蛋白相比, 成人女性降低幅度 >12.5 g/L, 成人男性患者降低 >15 g/L, 排除其他导致贫血的原因; ②间隔 2 周以上进行的 2 次检查发现, 血小板计数较减量前下降 >25%, 或 <80×10<sup>9</sup>/L; ③肝脏体积 > 正常的 1.5 倍、脾脏体积 > 正常的 2 倍, 且肝脏和 (或) 脾脏体积较减量前增大 >20%; ④有骨骼疾病进展证据, 包括骨痛、骨折、骨梗死、骨溶解或无菌性骨坏死; ⑤骨痛频率及严重程度增加; ⑥骨危象重复出现或频率增加; ⑦与戈谢病相关的肺部症状出现或加重。

除以上临床表现外, 如患者的 Lyso-GL1 或其他生物标志物较减量前升高 >20% 时, 或 DEXA 监测显示骨密度降低有临床意义时, 需考虑恢复患者初始 ERT 治疗剂量。值得注意的是, 少部分戈谢病患者在内脏及血液系统症状较轻时也可出现骨骼病变, 改善骨病的伊米苷酶剂量比改善内脏及血液系统病变所需剂量大、疗程长, 严重骨病时应在病情明显改善后维持原剂量 (每 2 周 60 U/kg) 至少 1 年, 并需持续治疗。对于有神经症状风险 (基因型为 L444P/L444P, L444P/D409H, D409H/D409H) 的患者, 建议提高伊米苷酶的治疗剂量。对于妊娠期和

表 3 成人戈谢病患者的最低推荐监测方案

| 临床监测指标              | 未接受酶替代治疗患者 |             | 接受酶替代治疗患者  |        |              |
|---------------------|------------|-------------|------------|--------|--------------|
|                     | 每年 1 次     | 每 1~2 年 1 次 | 未达治疗目标     |        | 剂量调整或明显临床变化时 |
|                     |            |             | 每 3 个月 1 次 | 每年 1 次 |              |
| 血液学评估               |            |             |            |        |              |
| 血红蛋白                | ×          |             | ×          |        | ×            |
| 血小板计数               | ×          |             | ×          |        | ×            |
| 生物标记物               | ×          |             | ×          |        | ×            |
| 葡萄糖苷鞘氨醇             |            |             |            |        |              |
| 壳三糖酶                |            |             |            |        |              |
| 血管紧张素转化酶 (ACE)      |            |             |            |        |              |
| 酸性磷酸酶、酒石酸盐抗性 (TRAP) |            |             |            |        |              |
| 脏器评估                |            |             |            |        |              |
| 脾脏体积 MRI 或 CT       |            | ×           |            | ×      | ×            |
| 肝脏体积 MRI 或 CT       |            | ×           |            | ×      | ×            |
| 骨骼评估                |            |             |            |        |              |
| 骨骼 MRI              |            | ×           |            | ×      | ×            |
| X 线                 |            | ×           |            | ×      | ×            |
| DEXA 骨密度            |            | ×           |            | ×      | ×            |
| 生活质量评估              |            |             |            |        |              |
| 健康量表 (SF-36)        | ×          |             | ×          |        | ×            |

注: DEXA: 双能 X 线吸收法; × 表示需进行相应监测



哺乳期的女性患者,建议治疗医师在综合评估病情后谨慎使用 ERT。除伊米苷酶以外,ERT 药物还包括 FDA 2010 年批准的 Velaglucerase alfa 和 2012 年批准的 Taliglucerase alfa,仅可用于确诊患有 I 型戈谢病的成人及 4 岁以上的儿童患者,其在幼儿、妊娠女性中的使用数据有限,骨病获益的数据亦不足,以上两种药物目前在中国均尚未上市。

(2)造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT or BMT): HSCT 对非神经型戈谢病有确切疗效,是潜在可能治愈戈谢病的疗法,脾切除联合 HSCT 的疗法也被用于神经型戈谢病治疗<sup>[22]</sup>。对于部分难治性神经型戈谢病患者,目前已有报道 ERT 序贯 HSCT 的方法治疗神经型戈谢病<sup>[23]</sup>。但 HSCT 并发症和死亡率较高,目前仍缺乏对比造血干细胞移植和 ERT 的充分临床证据<sup>[24]</sup>。欧美权威机构建议 HSCT 用于部分选定人群; HSCT 具有局限性,未来用于戈谢病的治疗需要重新评估风险和获益<sup>[24]</sup>,尤其是成人的应用更应谨慎。

(3)SRT:减少葡萄糖脑苷脂的合成是另外一个治疗思路。FDA 和欧洲已批准 Miglustat 作为戈谢病的二线治疗选择,仅用于不能耐受 ERT(多半因为不能经静脉用药)的成年轻至中度 I 型戈谢病患者<sup>[25]</sup>。Miglustat 推荐起始剂量为 100 mg 每次,每日 3 次口服给药<sup>[26]</sup>。Eliglustat 是一种葡萄糖脑苷脂合成抑制剂,分别于 2014 年被 FDA 和 2015 年被欧洲批准用于成年 I 型戈谢病患者,是 ERT 治疗后口服维持控制成年 I 型戈谢病的治疗选择<sup>[27]</sup>。Eliglustat 主要由 CYP2D6(其次为 CYP3A4)代谢,在慢代谢者中,Eliglustat 药物暴露增加至 10 倍,而在超快代谢者中则会减少 50%~70%,在该类人群中应禁用;慢代谢者需要减量,因此 Eliglustat 用药前必须进行 CYP2D6 基因多态性检测<sup>[28]</sup>,否则可能产生严重的不良反应,且应注意与其他药物(尤其是抗心律时常药、降血压药、降脂药等)的相互作用,需要临床医生特别关注。以上两种 SRT 药物目前在中国均尚未获批用于治疗戈谢病。

2. 非特异性治疗:(1)脾切除:脾切除虽能去除巨脾带来的并发症和功能紊乱,但脾切除术后患者免疫功能低下、脓毒血症发生率增加,同时脾脏沉积容器效应的缺失,造成葡萄糖脑苷脂在其他网状内皮系统的过量沉积,导致肝脏肿大和功能障碍、骨骼疼痛和病理性骨折等的发生,甚至会出现

震颤、共济失调、癫痫发作等中枢神经系统受损加重表现。尽管存在相关风险,但对于无法使用 ERT、有威胁生命的细胞减少症和脾肿大等并发症者,脾切除术仍可挽救生命。目前脾切除主要在其他治疗方法无法控制的威胁生命的小血小板降低合并出血风险高的患者中施行。其他脾切除的适应证为:反复发生脾梗死导致的无法缓解的腹痛、严重限制性肺疾病、下腔静脉综合征、不能耐受 ERT 治疗患者等<sup>[29]</sup>。ERT 可有效减少几乎所有患者的脾肿大和肝肿大,因此,在可以进行 ERT 的情况下,避免脾切除术应成为重要的治疗目标。脾切除术只有在特殊情况下,由经验丰富的戈谢病治疗医师评估后才可考虑。(2)骨病的支持治疗:骨危象支持治疗,补液支持、镇痛和激素治疗。对于骨质疏松症患者可用阿仑膦酸钠和其他双膦酸盐治疗。对于某些严格选择适应证的病例,联合 ERT 和全髋置换手术可提高戈谢病患者生活质量<sup>[30]</sup>。(3)分子伴侣疗法:分子伴侣是一类与其他蛋白不稳定构象相结合并使之稳定的蛋白,通过控制结合和释放来帮助被结合多肽在体内的折叠、组装、转运或降解等。氨溴索(ambroxol)作为一种分子伴侣起初在体外试验被证实可增加葡萄糖脑苷脂酶活性<sup>[31]</sup>。用于治疗神经型戈谢病的前期临床研究发现,大剂量氨溴索联合 ERT 有助于增加淋巴细胞葡萄糖脑苷脂酶活性,减少脑脊液 Lyso-GL1 水平,改善患者神经症状<sup>[32]</sup>。氨溴索证明仅对几种突变型酶有效,且稳定性和活性的增加有个体差异,分子伴侣在戈谢病中的应用尚不成熟,仍在探索中<sup>[33-34]</sup>。(4)其他疗法:基因疗法,目前仍在动物实验和体外试验阶段,国内尚未见临床试验报道。(5)其他支持治疗:出血倾向,戈谢病患者除了血小板减少,可能同时存在血小板功能和凝血因子异常,在外科手术及妊娠前需仔细评估出血风险<sup>[35]</sup>,对症治疗;对于患者及其家属的心理需求,可评估心理需求并请精神心理科医生进行心理支持治疗<sup>[36]</sup>。(6)妊娠和哺乳期治疗:有研究表明妊娠和哺乳期妇女使用 ERT(伊米苷酶)可减少妊娠戈谢病的并发症,而没有明显的副作用。治疗医师在综合评估病情后,可考虑在妊娠和哺乳的妇女谨慎使用 ERT。ICGG 戈谢病登记中心妊娠子登记处数据(截至 2018 年 5 月)显示,64 例妊娠结局中,活产比例 81%,自然流产比例 3%,胎儿死亡/死胎 2%,终止妊娠 3%。妊娠前及孕期接受伊米苷酶治疗的戈谢病孕妇患者,其临床结局良好<sup>[37]</sup>。

## 九、妊娠与遗传咨询

目前戈谢病筛查未列入常规产前筛查。对于父母一方或双方均有 GBA 基因突变, 家族成员有戈谢病病史的高危人群, 在怀孕前须给予告知其后代患戈谢病的概率(若双方均为杂合子, 后代有 25% 概率得戈谢病<sup>[38]</sup>, 若一方为戈谢病发病另一方为杂合子, 则后代患戈谢病概率为 50%), 计划妊娠前建议做戈谢病遗传咨询。在必要情况下, 可于高危孕妇妊娠 9~13 周取胎盘绒毛, 或是在胎儿 16~22 周取胎儿羊水培养, 或对新生儿进行葡萄糖脑苷酯酶活性检测或 GBA 基因突变检测。

(执笔: 韩冰, 杨辰)

**中国成人戈谢病诊治专家共识(2020)学术委员会审稿专家名单(按姓氏拼音排序):**

白晓川(宁夏医科大学总医院); 陈新石(中华医学杂志编辑部); 陈兵(南京医科大学附属鼓楼医院); 陈苗(中国医学科学院北京协和医院); 韩冰(中国医学科学院北京市协和医院); 郝思国(上海新华医院); 赖永榕(广西医科大学第一附属医院); 李军氏(上海交通大学附属瑞金医院); 刘澎(复旦大学附属中山医院); 马军(哈尔滨血液病研究所); 孟岩(中国人民解放军总医院); 牛挺(四川大学华西医院); 邱正庆(中国医学科学院北京协和医院); 钱中贤(杭州市第一人民医院); 邵宗鸿(天津医科大学第二附属医院); 宋永平(河南省肿瘤医院); 孙竞(南方医科大学南方医院); 薛胜利(苏州大学附属第一医院); 杨辰(中国医学科学院北京协和医院); 杨林花(山西医科大学第二医院); 赵春亭(青岛大学医学院附属医院); 郑伟燕(浙江大学附属第一医院); 张连生(兰州大学第二医院); 张梅(西安交通大学第一附属医院); 赵维莅(上海交通大学附属瑞金医院); 张凤奎(天津血液研究所); 付蓉(天津医科大学总医院)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 2015 年戈谢病诊断和治疗的专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4): 256-261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.04.006.
- [2] Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature[J]. Hematology, 2017, 22(2): 65-73. DOI: 10.1080/10245332.2016.1240391.
- [3] Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms[J]. Am J Hematol, 2011, 86(1): 110-115. DOI: 10.1002/ajh.21888.
- [4] Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review[J]. Crit Rev Oncog, 2013, 18(3): 163-175. DOI: 10.1615/critrevoncog.2013006060.
- [5] Lo SM, Stein P, Mullaly S, et al. Expanding spectrum of the association between Type 1 Gaucher disease and cancers: a

- series of patients with up to 3 sequential cancers of multiple types—correlation with genotype and phenotype[J]. Am J Hematol, 2010, 85(5): 340-345. DOI: 10.1002/ajh.21684.
- [6] Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists[J]. Blood Cells Mol Dis, 2013, 50(3): 212-217. DOI: 10.1016/j.bcmd.2012.11.004.
- [7] Mendelsohn E, Meir A, Abrahamov A, et al. Growth and final height of children with Gaucher disease: a 15-year follow-up at an Israeli Gaucher center[J]. Blood Cells Mol Dis, 2018, 68: 97-99. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.11.014.
- [8] Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, et al. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals[J]. Genet Med, 2011, 13(5): 457-484. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318211a7e1.
- [9] 段彦龙, 张永红, 臧晏, 等. 酶替代治疗戈谢病 72 例[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(9): 653-656. DOI: 10.3760 / j. issn: 0578-1310.2006.09.004.
- [10] Liao HC, Chiang CC, Niu DM, et al. Detecting multiple lysosomal storage diseases by tandem mass spectrometry-A national newborn screening program in Taiwan[J]. Clin Chim Acta, 2014, 431: 80-86. DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.030.
- [11] Motta I, Filocamo M, Poggiali E, et al. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia[J]. Eur J Haematol, 2016, 96(4): 352-359. DOI: 10.1111/ejh.12596.
- [12] 张为民, 邓亮生, 孟岩, 等. 中国人戈谢病基因突变的分析[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(48): 3397-3400. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.0376-2491.2009.48.004.
- [13] 张惠文, 顾学范. 应重视戈谢病的实验室诊断[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(44): 3099-3100. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0376-2491.2009.44.002.
- [14] Park JK, Orvisky E, Tayebi N, et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup[J]. Pediatr Res, 2003, 53(3): 387-395. DOI: 10.1203/01.PDR.0000049515.79882.94.
- [15] Rolfs A, Giese AK, Grittner U, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79732. DOI: 10.1371/journal.pone.0079732.
- [16] 王瑜, 张惠文, 叶军, 等. 两种血浆壳三糖酶活性测定方法的比较及其临床应用[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(11): 834-837. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.11.008.
- [17] Boot RG, Verhoek M, de Fost M, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18 / PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention[J]. Blood, 2004, 103(1): 33-39. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1612.
- [18] Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring[J]. Arch Intern Med, 1998, 158(16): 1754-1760. DOI: 10.1001 / archinte.158.16.1754.
- [19] Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: an expert consensus document from the European working group on Gaucher disease[J]. Blood Cells Mol Dis, 2018, 68: 203-208. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008.
- [20] Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease[J]. Genet Med, 2005, 7(2): 105-110. DOI: 10.1097 / 01. gim.0000153660.88672.3c.



- [21] El-Beshlawy A, Tytki-Szymanska A, Vellodi A, et al. Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the international collaborative gaucher group gaucher registry[J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 120(1-2): 47-56. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.001.
- [22] Hobbs JR, Jones KH, Shaw PJ, et al. Beneficial effect of pre-transplant splenectomy on displacement bone marrow transplantation for Gaucher's syndrome[J]. *Lancet*, 1987, 1(8542):1111-1115. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91673-4.
- [23] Chen RL, Hou JW, Chang PY, et al. Matched unrelated bone marrow transplantation without splenectomy for a child with Gaucher disease caused by homozygosity of the L444P mutation, who also suffered from schizencephaly[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2007, 29(1): 57-59. DOI: 10.1097 / MPH.0b013e3180308793.
- [24] Somaraju UR, Tadepalli K. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (7): CD006974. DOI: 10.1002 / 14651858. CD006974.
- [25] Cox TM, Aerts JM, Andria G, et al. The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuropathic) Gaucher disease: a position statement[J]. *J Inher Metab Dis*, 2003, 26(6): 513-526. DOI: 10.1023/a:1025902113005.
- [26] Heitner R, Elstein D, Aerts J, et al. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2002, 28(2): 127-133. DOI: 10.1006 / bcmd.2002.0497.
- [27] Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9985):2355-2562. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61841-9.
- [28] Becquemont L. Type 1 Gaucher disease (CYP2D6-eliglustat)[J]. *Therapie*, 2017, 72(2): 323-326. DOI: 10.1016 / j. therap.2016.09.019.
- [29] van Dussen L, Biegstraaten M, Dijkgraaf MG, et al. Modelling Gaucher disease progression: long-term enzyme replacement therapy reduces the incidence of splenectomy and bone complications[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 112. DOI: 10.1186/s13023-014-0112-x.
- [30] Bubbar V, Heras FL, Amato D, et al. Total hip replacement in Gaucher's disease: effects of enzyme replacement therapy[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2009, 91(12): 1623-1627. DOI: 10.1302 / 0301-620X.91B12.22515.
- [31] Ambrosi G, Ghezzi C, Zangaglia R, et al. Ambroxol-induced rescue of defective glucocerebrosidase is associated with increased LIMP-2 and saposin C levels in GBA1 mutant Parkinson's disease cells[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 82:235-239. DOI:10.1016/j.nbd.2015.06.008.
- [32] Zimran A, Altarescu G, Elstein D. Pilot study using ambroxol as a pharmacological chaperone in type 1 Gaucher disease[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2013, 50(2): 134-137. DOI: 10.1016 / j. bcmd.2012.09.006.
- [33] Bendikov-Bar I, Maor G, Filocamo M, et al. Ambroxol as a pharmacological chaperone for mutant glucocerebrosidase[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2013, 50(2): 141-145. DOI: 10.1016 / j. bcmd.2012.10.007.
- [34] Jung O, Patnaik S, Marugan J, et al. Progress and potential of non-inhibitory small molecule chaperones for the treatment of Gaucher disease and its implications for parkinson disease[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2016, 13(5): 471-479. DOI: 10.1080 / 14789450.2016.1174583.
- [35] Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients[J]. *Semin Hematol*, 2004, 41(4 Suppl 5):15-22. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2004.07.010.
- [36] Packman W, Crosbie TW, Behnken M, et al. Living with Gaucher disease: emotional health, psychosocial needs and concerns of individuals with Gaucher disease[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(8): 2002-2010. DOI: 10.1002 / ajmg. a.33527.
- [37] Raynor L, Batista J, Carlloni L, et al. Real-World outcomes in pregnant imiglucerase-Treated patients with gaucher disease: data from the global safety database and international collaborative gaucher group (ICGG) gaucher registry pregnancy sub-registry maintained by sanofi genzyme[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 126(2): S17-S156. DOI: 10.1016 / j. ymgme.2018.12.311.
- [38] Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(4):447-458. DOI:10.1007 / s00431-012-1771-z.

(收稿日期:2020-02-22)

(本文编辑:陈新石)