

中国法布里病 (Fabry 病) 诊治专家共识

中国法布里病专家协作组

法布里病 (Fabry 病, MIM301500), 又称“Anderson-Fabry 病” (Anderson-Fabry disease, AFD), 1898 年分别由两位皮肤科医生 William Anderson (德国) 和 Johannes Fabry (英国) 最早报道, 由此得名, 该病是一种罕见的 X 伴性遗传的溶酶体贮积病 (lysosomal storage diseases, LSD)。其发病与 Xq22 的 α -半乳糖苷酶 A (α -Gal A, 一种溶酶体酶) 基因突变有关, 目前已有 580 多种突变报道, 来自于各个种族^[1-9]。 α -Gal A 基因突变导致该酶活性部分或全部丧失, 造成其代谢底物三己糖酰基鞘脂醇 (GL3) 和相关的鞘糖脂在人体各器官、组织如心脏、肾脏、胰腺、皮肤、神经、肺等大量贮积, 最终引起一系列脏器病变。自出生 GL3 等代谢产物即在各组织及器官沉积, 往往在儿童至青少年时期出现临床症状, 并随病程进展而逐渐加重, 许多患者尤其是男性患者常在中青年死于严重的肾功能衰竭或心脑血管并发症, 男性患者平均生存期较健康人群短 20 年, 女性患者平均生存期则缩短约 10 年^[1-2], 其诊断主要是在临床表现的基础上通过病理检查、酶学测定和 α -Gal A 基因检测得以确诊。

至今法布里病人群的确切发病率尚不清楚, 国外报道在男性新生儿中的发病率约为 1/40 000 ~ 1/110 000^[1-2], 国内尚无人群发病率统计数据, 有报道在终末期肾功能衰竭透析患者中法布里病的患病率为 0.12%^[10], 有研究者在 52 例肥厚型心肌病患者中发现 2 例法布里病患者, 患病率为 1.92%^[11]。为规范法布里病的诊断和治疗, 本协作组编写中国法布里病诊治专家共识, 供临床医师参考。

一、诊断

(一) 临床表现及分型

法布里病常为多器官、多系统受累, 出现皮肤、

眼、耳、心脏、肾脏、神经系统及胃肠道等症状, 男性患者临床表型多重于女性患者^[1-2, 5-9, 12-18]。

1. 面容: 男性患者多在 12 ~ 14 岁出现特征性的面容, 表现为眶上嵴外凸, 额部隆起和嘴唇增厚。

2. 神经系统: 周围神经系统: 周围神经病变具有小纤维神经病的临床特点。(1) 神经疼痛约出现在 72% 的患者, 是儿童时期早期和较为常见的症状之一, 多数患者青春期后疼痛程度可能会减轻, 表现为下肢远端为主的肢端疼痛, 具有慢性或间断发作的特点, 常常被描述为足底和手掌难以忍受的烧灼感, 并放射到四肢近端, 偶尔至腹部。疼痛发作常因天气变化、发热、精神紧张、体育锻炼加剧。(2) 少汗或无汗是早期和较为常见的临床症状之一, 可伴低热, 少数可表现为多汗, 严重的自主神经损害可导致血压调节障碍, 出现晕厥。(3) 少数患者出现颅神经损害表现, 如感音神经性耳聋等。

中枢神经系统表现一般为早发卒中, 以短暂性脑缺血发作 (TIA) 或缺血性卒中常见, 表现为偏瘫、偏盲、眩晕、共济失调和构音障碍等, 以后循环受累多见, 预后较差。非特异性症状包括注意力不集中、头痛、认知功能障碍等。

3. 皮肤血管角质瘤: 常见于经典型患者, 表现为皮肤小而凸起的红色斑点, 多分布于“坐浴”区 (生殖器、阴囊、臀部和腿部内侧), 也可出现在背部、口周或身体其他部位, 血管角质瘤的数量和分布范围可随着病程进展而增加。

4. 眼: 多数患者可有眼部受累, 主要表现为结膜血管迂曲、角膜涡状混浊、晶状体后囊混浊、视网膜血管迂曲, 严重者可导致视力降低甚至丧失。

5. 胃肠道: 常见症状之一, 多表现为腹泻、恶心、呕吐、腹胀、痉挛性腹痛、胃肠道吸收不良和便秘等, 往往发生在进食后。

6. 肾脏: 早期表现为尿浓缩功能障碍如夜尿增多、多尿、遗尿, 随病程进展出现蛋白尿甚至达肾病综合征水平、肾功能受累, 一般在 30 岁左右出现终末期肾功能衰竭。此外, 也可有血尿、肾小管酸中毒等表现。

7. 心脏: 多为疾病的晚期表现, 常见肥厚性心

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.04.002

基金项目: 国家“973”重点基础研究发展计划 (2012CB517604); 国家自然科学基金 (81070568, 81100840); 科技部“十二五”课题 (2011ZX09307-001-07); 上海市科委 2011 年度科技创新行动计划重大科技项目 (11DZ1950307)

通信作者: 陈楠, 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科, Email: chen-nan@medmail.com.cn

肌病(主要表现为左心室肥厚)、传导阻滞、心脏瓣膜病变、左心房增大、快速性心律失常,严重者可导致心力衰竭、心肌梗死。外周动脉受累可引起高血压。部分男性患者心脏受累可能是惟一症状。

8. 呼吸系统:表现为慢性支气管炎、呼吸困难、喘息等阻塞性肺功能障碍,吸烟可加重。

9. 骨骼系统:青年及成人患者中骨质疏松较常见,多见于腰椎及股骨颈。

10. 精神疾病:常见,表现为抑郁、焦虑。

由于 α -Gal A 底物 GL3 的沉积是一个渐进的过程,因此法布里病的临床表现也随着年龄的变化而有所不同^[2](表 1)。

表 1 法布里病临床进展

儿童期和青少年期(≤16岁)
肢端疼痛
出汗障碍(少汗多见)
血管角质瘤
角膜涡状混浊
听力损害
肠道功能紊乱
蛋白尿、血尿
瓣膜病变
成人早期(17~30岁)
肢端疼痛(逐渐减轻甚至消退)
出汗障碍(少汗多见)
分布更广的血管角质瘤
角膜涡状混浊、结膜和视网膜血管迂曲
听力损害
腹痛、腹泻
血尿、蛋白尿、肾功能不全
心肌肥厚、传导阻滞、瓣膜病变、高血压
头晕、注意力下降
成人晚期(>30岁)
心脏病变(左心室肥厚、心律失常、瓣膜功能不全、心力衰竭甚至心肌梗死等)
肾功能受损
短暂性脑缺血发作(TIA)或脑卒中

根据临床表现,通常将法布里病分为两型:(1)经典型:患者 α -Gal A 活性明显下降甚至完全缺失,脑、肾脏、心脏、周围神经等多系统受累;(2)迟发型(可进一步分为“肾脏型”和“心脏型”):患者酶活性部分下降,往往限于心脏或肾脏受累。绝大部分男性患者和极少部分女性患者为经典型,大部分女性患者为迟发型(表 2^[1])。

(二) 实验室检查

1. α -Gal A 酶活性检测:最为简易快速,可采取外周血白细胞、血浆、血清或培养的成纤维细胞等。在男性患者中,该酶的活性常明显下降,故男性

患者可通过酶活性检测确诊,而约 30% 的女性患者的酶活性可在正常范围,故而对于女性患者不能单纯靠酶活性作出诊断。此外,干纸片法检测外周血 α -Gal A 酶活性的建立有助于高危人群筛查和家系成员的调查^[2,7,10,15,19]。

2. 病理检查:有助于法布里病诊断,可获取肾脏、皮肤、心肌或神经组织。光镜下可见相应的组织细胞空泡改变,电镜下相应的组织细胞(如肾小球足细胞、肾小管上皮细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞、心肌细胞、神经束衣细胞以及皮肤的汗腺等)胞质内充满嗜银“髓样小体”,为法布里病特征性病理表现^[1-2,14-15,17,20-22]。

3. 血、尿 GL3 和血浆脱乙酰基 GL3(lyso-GL3)测定:自 2005 年来相继发现血、尿 GL3 检测可作为法布里病的一项生化诊断指标,法布里病男性患者血、尿 GL3 均明显高于健康人,部分女性患者血、尿 GL3 可高于健康人,较酶活性检测其敏感性高^[22-24]。研究结果显示血浆 lyso-GL3 检测的敏感性较血、尿 GL3 更高,尤其对于法布里病女性患者而言^[25]。

4. 基因检测:是诊断的金指标,尤其无病理检查的女性杂合子患者,可提取外周血 DNA 或 RNA、或提取头发毛囊 DNA 进行 GLA 基因检测^[1-9,11]。

诊断需结合临床表现、实验室检查、家族史综合判断,确诊需依靠酶学检查和基因检测。

(三) 鉴别诊断

疼痛需与生长痛、幼年类风湿关节炎、雷诺综合征、其他原因导致的感觉神经病、红斑肢痛症等鉴别。消化道症状需与肠胃炎、消化不良、肠易激综合征等鉴别。皮肤血管角质瘤需与过敏性紫癜或其他皮疹进行鉴别。蛋白尿、肾功能不全需与原发性和继发性肾小球肾炎或其他继发性肾小球疾病进行鉴别。心脏受累的患者需与其他原因导致的肥厚性心肌病、心律失常、心功能不全进行鉴别。脑部受累者需要与其他因素导致的早发性脑卒中和白质脑病相鉴别。角膜混浊需与胺碘酮和氯喹治疗引起的角膜混浊进行鉴别^[2]。

二、治疗

法布里病的治疗包括疾病特异性治疗和非特异性治疗。理想的治疗方案是结合特异性和非特异性治疗,且有涉及多专业的有经验的医师定期随访。

1. 非特异性治疗^[2]:非特异性治疗主要针对各脏器受累情况给予相应的处理,所有非特异性治疗均来自于临床经验,非随机对照研究(表 3)。

表 2 法布里病各型的临床表现^[1]

临床表现	经典型	肾脏型	心脏型
发病年龄	4~8 岁	>25 岁	>40 岁
平均寿命	41 岁	未知	>60 岁
血管角质瘤	有	有或无	无
肢端感觉异常	有	有或无	无
少汗/无汗	有	有或无	无
角膜、晶状体混浊,眼底静脉迂曲	有	有或无	无
心脏病变	左心室肥厚、心肌缺血	左心室肥厚	左心室肥厚、心肌病
脑血管病变	短暂性脑缺血发作(TIA)、脑卒中	未知	无
肾脏病变	蛋白尿、肾功能衰竭	蛋白尿、肾功能衰竭	微量蛋白尿
α -半乳糖苷酶 A(α -GalA)活性	<5%	>5%	>5%

表 3 法布里病患者的非特异性治疗

体征/症状	治疗选择
肢体疼痛	
慢性疼痛	避免过度劳累或暴露于诱发因素
疼痛危象	卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁、托吡酯
消化道症状	少食多餐, 可予甲氧氯普胺、H ₂ 受体阻断剂、胃肠动力药物治疗
肾脏疾病	
蛋白尿	血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻断剂(ARB)
终末期肾功能衰竭	血液或腹膜透析、肾移植[不宜选择致病基因携带者的肾脏(多为亲属)作为供肾]
心脏疾病	
心绞痛	β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、硝酸酯制剂
心力衰竭	利尿剂、ACEI/ARB、地高辛、 β 受体阻滞剂
房、室性心动过速	抗心律失常药物、抗凝
高度房室阻滞、快慢综合征	永久心脏起搏
高血压	ACEI/ARB、钙通道阻滞剂等
神经系统疾病	
缺血性卒中或者短暂性脑缺血发作(TIA)	中国卒中指南推荐的卒中二级预防药物 ^[26]
听力丧失	听力辅助
皮肤血管角质瘤	一般无需特殊处理, 如果患者要求, 可考虑激光治疗
肺部疾病	
咳嗽、气道阻塞	戒烟、支气管扩张剂
抑郁、焦虑	推荐心理治疗, 必要时给予抗精神药物

2. 特异性治疗^[27-30]: 酶替代治疗, 即利用基因重组技术体外合成 α -Gal A 替代体内缺陷的酶治疗法布里病。多个随机对照及开放扩展临床试验结果均显示重组人类 α -Gal A 替代治疗法布里病可减少患者细胞内 GL3 的沉积, 有效减轻患者的肢端疼痛、胃肠道症状, 改善心肌肥厚, 稳定肾功能, 从而改善患者的生活质量和预后。

酶替代治疗主要药物不良反应有输注反应(皮疹、头痛、腹痛、发热、甚至休克等), 但输注反应通过对症治疗一般能得到有效缓解。部分患者在治疗过程中出现抗 α -Gal A 的特异性 IgG 抗体。妊娠及哺乳期女性患者和合并严重并发症的患者不建议给予酶替代治疗。至今尚无临床试验探讨何时开始酶替代治疗为佳, 目前建议见表 4^[31]。

3. 探索性治疗: 酶增强治疗是一种新的特异性

治疗。部分基因突变可导致蛋白分子折叠异常从而影响酶活性, 药物性分子伴侣可促进突变蛋白正确折叠、提高酶活性。脱氧半乳糖野尻霉素(DGJ)已完成 II 期临床试验, 结果显示其可提高部分突变患者的酶活性, 且具有很好的安全性, 缺点是该治疗对突变有选择性^[32-35]。此外, 一些新的治疗方法如底物降解治疗、蛋白稳定性调节治疗、基因治疗等正在研发中^[2]。

三、疾病管理

1. 治疗前临床评估: 由于法布里病临床表现个体间差异很大, 其治疗因其临床表现的严重程度不同而异, 因此一旦诊断确立, 在开始治疗之前, 需对患者疾病的严重程度进行全面、准确地评估, 为正确治疗方案的确定、治疗反应的评估及今后进一步的研究提供可靠的依据^[36](表 5)。

表 4 法布里病开始酶替代治疗的时机^[31]

法布里病人群	开始酶替代治疗的时机
成人男性(年龄 > 16 岁)	确诊法布里病
儿童及青少年男性	出现明显的临床症状;若无临床症状,则考虑始于 10~13 岁
女性(所有年龄)	随访监测,若出现明显症状或器官损害进行性加重包括慢性肢端疼痛常规治疗效果不明显、持续蛋白尿(尿蛋白 > 300 mg/24 h)、肾小球滤过率(GFR) < 80 ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹ 、有明显心脏受累的临床表现、有脑血管意外、短暂性脑缺血发作(TIA)病史或头颅磁共振成像(MRI)示缺血性改变、慢性胃肠道功能失调、肺部受累等,可考虑替代治疗

表 5 法布里病患者治疗前临床评估

全身情况
1. 病史及家族史
2. 体格检查
3. 生命体征
4. 生活质量指数评分(SF-36 或 EQ5D 评分)
5. 严重度评分(MSSI 评分)
心脏
1. 血压监测
2. 心电图,24 h 动态心电图(必要时)
3. 心脏超声
4. 平板试验(心脏专科医师决定)
肾脏
1. 肾小球滤过率评估(公式法)(儿童 Schwartz 公式,成人 MDRD-GFR 或 CG-Ccr 公式)
2. 24 h 尿蛋白定量
3. 尿白蛋白/肌酐
4. 肾穿刺(肾脏专科医师决定)
神经系统
1. 疼痛评分(BPI 评分)
2. 神经心理和智能量表(如有相应症状提示)
3. SSR、QSART 直立、倾斜试验评估小纤维病变情况
4. 神经传导和诱发电位
5. TCD、头颅 MRI 和 MRA 检查(必要时)
眼科
1. 裂隙灯检查
2. 晶状体裂隙灯后照射法
3. 眼底检查
听力:听力检测(若 < 5 岁,则根据年龄选择相应的检查)
呼吸系统:肺功能检测
实验室检查
1. 血、尿常规
2. 生化:血尿素氮、肌酐、尿酸、电解质、肝功能、血脂、血糖
3. 血浆 GL3 检测
4. 尿 GL3 测定

注:SSR:交感皮肤反应;QSART:量化催汗轴突反射试验;TCD:经颅多普勒超声;MRI:磁共振成像;MRA:磁共振血管成像;GL3:三己糖酰鞘脂醇

2. 持续临床监测:持续检测各个疾病相关临床参数是保证患者获得良好个体化治疗的关键。评估内容及频率^[2,31,36]见表 6。

3. 疾病数据库的建立和完善:法布里病的临床表现多样,对其临床资料进行登记、管理,将有助于提高对疾病的认识,减少临床漏误诊,促进疾病治疗的规范化及新的治疗方法的应用。目前国际上有多数登记数据库如 <https://www.lsdregistry.net/>

表 6 法布里病患者临床监测

项目	未接受酶替代治疗	接受酶替代治疗
临床评估		
病史	每年 1 次	每 3 个月 1 次
生命体征	每年 1 次	每次治疗前
治疗及不良反应	每年 1 次	每次治疗前
实验室检查		
血常规	每年 1 次	每半年 1 次
尿常规	每年 1 次	每半年 1 次
24 h 尿蛋白或 24 h 尿白蛋白/肌酐	每年 1 次	每半年 1 次
血肌酐	每年 1 次	每半年 1 次
公式法评估 GFR	每年 1 次	每半年 1 次
血脂(总胆固醇、甘油三酯)	每年 1 次	每半年 1 次
血浆 GL3	无需监测	每年 1 次
抗 α-Gal A 抗体	无需监测	每年 1 次
特殊检查		
心电图	每年 1 次	每半年 1 次
心脏超声(超声心动图)	每年 1 次	每年 1 次
听力检测	每年 1 次	每年 1 次
24 h 动态心电图	仅在心电图有异常时随访,每 1~2 年 1 次	仅在心电图有异常时随访,每年 1 次
头颅 MRI 和 TCD	若诊断时无异常,每 2 年 1 次,若有异常每年 1 次	每年 1 次
肺功能检测	每年 1 次	每年 1 次
眼科检查	每年 1 次	每年 1 次
疼痛及生活质量评估(BPI,SF-36 量表)	每年 1 次	每半年 1 次

注:GFR:肾小球滤过率;GL3:三己糖酰鞘脂醇;α-Gal A:α-半乳糖苷酶 A;MRI:磁共振成像;TCD:经颅多普勒超声

fabryregistry,建议我国相关专科医师应参与国际间的合作,建立国内登记系统。

四、遗传咨询和产前诊断

法布里病是一种 X 伴性遗传性疾病,男性患者将异常的 X 染色体传给所有的女儿,而儿子得病的概率为零;女性患者将异常 X 染色体传给儿子和女儿的风险均为 50%,但患病的女儿为杂合子(具有 1 条异常的 X 染色体和 1 条正常的 X 染色体),临床表现相对较轻,而患病的儿子为半合子,因此多出现经典型临床表现。因此确诊法布里病的患者需进行详细的家系调查,所有的患者均需给予相应的遗

传咨询,对成年的高风险女性进行杂合子检测。对于需要生育的男性患者,建议生育儿子可避免突变基因的遗传,在孕 3 个月前进行性别鉴定即可,对于需要生育的女性患者,则需进行产前诊断。在妊娠 11 周左右取胎儿绒毛或在妊娠 18 周左右取羊水进行羊水细胞 GLA 基因检测或 α -Gal A 酶活性检测。相应的手术须在具有相应资质的医院妇产科开展。

中国法布里专家协作组:陈楠、潘晓霞、任红、王朝晖(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科);魏珉、邱正庆(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院儿科);孟岩(中国医学科学院基础医学研究所);袁云、张巍(北京大学第一医院神经内科);程瑜(上海交通大学医学院附属瑞金医院眼科);田庄(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科);徐虹(复旦大学医学院附属儿科医院肾脏风湿科);刘刚(北京大学第一医院肾内科);陈新石(中华医学杂志编辑部)

执笔专家:潘晓霞

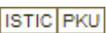
参 考 文 献

- [1] Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha galactosidase A deficiency: Fabry disease//Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:3733-3774.
- [2] Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5: 30-49.
- [3] Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, et al. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. J Investig Med, 2000, 48: 227-235.
- [4] Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, et al. Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations. Hum Genomics, 2006, 2: 297-309.
- [5] 陈佳韵,王朝晖,潘晓霞,等. Fabry 病家系的 α -半乳糖苷酶 A 基因突变研究. 中华肾脏病杂志, 2005, 21: 654-658.
- [6] 刘和俊,曹克将,李诚让,等. 肥厚型心肌病样临床表现的 Fabry 病家系研究. 中华心血管病杂志, 2006, 34: 143-147.
- [7] 陈佳韵,潘晓霞,吕轶伦,等. 11 个 Fabry 病家系的 α -半乳糖苷酶 A 活性及 GLA 基因检测. 中华肾脏病杂志, 2007, 23: 302-307.
- [8] Zhang SH, Liu ZH, Zeng CH, et al. Fabry disease: renal biopsy-proven cases from China. J Nephrol, 2007, 20: 716-726.
- [9] 孟岩,张为民,施惠平,等. 16 例经典型 Fabry 病患者的临床表现和基因突变分析. 中华医学杂志, 2010, 90: 551-554.
- [10] Lv YL, Wang WM, Pan XX, et al. A successful screening for Fabry disease in a Chinese dialysis patient population. Clin Genet, 2009, 76: 219-221.
- [11] 刘晓曼,安丰双,张运,等. PCR-SSCP 技术在 Anderson Fabry 病诊断中的应用. 山东大学学报:医学版, 2006, 44: 1065-1068.
- [12] MacDermor KD, Holmes A, Miners AH, et al. Anderson Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet, 2001, 38: 750-760.
- [13] 张巍,袁云,杨艳玲,等. Fabry 病二例患者的血管病变. 中华神经科杂志, 2003, 36: 48-50.
- [14] 张苏华,刘志红,李世军,等. Fabry 病的临床表现及肾脏病理学特征. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2004, 13: 517-523.
- [15] 张巍,吕鹤,王鹤霞,等. Fabry 病的临床、病理和 α -半乳糖苷酶 A 活性研究. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34: 149-152.
- [16] 郭立琳,田庄,刘永太,等. Fabry 病的心脏受累表现. 临床心血管病杂志, 2010, 26: 834-836.
- [17] 张明辉,刘艳辉,史伟,等. Fabry 病肾病临床病理分析. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26: 207-210.
- [18] 程瑜,焦秦,闵颖君,等. Fabry 病眼科临床表现分析. 眼科新进展, 2011, 31: 678-680.
- [19] 吕轶伦,陈佳韵,潘晓霞,等. α -半乳糖苷酶 A 活性检测与 Fabry 病诊断筛查. 诊断学理论与实践, 2007, 6: 417-420.
- [20] 李秋芬,胡云琴,鲁盈,等. Fabry 病 4 例报道并文献复习. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8: 594-595.
- [21] 曲利娟,刘庆宏,郑智勇,等. Fabry 病肾病 3 例报告并文献复习. 中国误诊学杂志, 2007, 7: 6220-6223.
- [22] Sessa A, Toson A, Nebuloni M, et al. Renal ultrastructural findings in Anderson-Fabry disease. J Nephrol, 2002, 15: 109-112.
- [23] Vedder AC, Linthorst CE, van Breemen MJ, et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. J Inher Metab Dis, 2007, 30: 68-78.
- [24] Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, et al. Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. Mol Genet Metab, 2005, 85: 196-202.
- [25] Togawa T, Kodama T, Suzuki T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. Mol Genet Metab, 2010, 100: 257-261.
- [26] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010. 中华神经科杂志, 2010, 43: 146-153.
- [27] Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A --replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med, 2001, 345: 9-16.
- [28] Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA, 2001, 285: 2743-2749.
- [29] Fabrazyme (agalsidase beta) European Public Assessment Report (EPAR) [EB/OL]. (2012-02-02) [2012-11-20]. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/fabrazyme/fabrazyme.htm>.
- [30] Replagal (agalsidase alfa) European Public Assessment Report (EPAR) [EB/OL]. (2012-03-19) [2012-11-20]. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/replagal/replagal.htm>.
- [31] Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet Med, 2006, 8: 539-548.
- [32] Fan JQ, Ishii S, Asano N, et al. Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. Nat Med, 1999, 5: 112-115.
- [33] Shin SH, Murray CJ, Kluepfel-Stahl S, et al. Screening for pharmacological chaperones in Fabry disease. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 359: 168-173.
- [34] Yam GH, Bosshard N, Zuber C, et al. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 290: C1076-C1082.
- [35] Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. Int J Clin Pharmacol Ther, 2009, 47: S111-S117.
- [36] Hughes DA, Ramaswam U, Elliott P, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease [S/OL]. 2005 [2012-11-30]. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4118404.

(收稿日期:2012-12-02)

(本文编辑:赵景辉)

中国法布里病 (Fabry病) 诊治专家共识

作者: [中国法布里病专家协作组](#)
作者单位:
刊名: [中华医学杂志](#) 
英文刊名: [National Medical Journal of China](#)
年, 卷(期): 2013, 93(4)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhyx201304002.aspx

