

戈谢病治疗的研究进展

步晓洁*, 赵艳霞#, 孙立荣

青岛大学附属医院儿童医学中心, 山东 青岛

收稿日期: 2024年12月13日; 录用日期: 2025年1月6日; 发布日期: 2025年1月15日

摘要

戈谢病是一种罕见病, 可累及肝脏、脾脏、骨骼等多种组织器官, 引发多种并发症, 常见的临床表现有肝脏肿大, 脾脏肿大, 贫血, 血小板减少, 骨坏死等, 酶替代治疗等治疗方法可以缓解症状, 但骨坏死等并发症一旦出现不可逆转。确诊戈谢病之后及早进行治疗是治疗戈谢病的关键。及时治疗可以控制病情进展, 防止不可逆并发症出现, 减轻患者痛苦, 提高患者的生活质量。

关键词

戈谢病, 酶替代治疗, 脾脏切除术

Research Progress in the Treatment of Gaucher Disease

Xiaojie Bu*, Yanxia Zhao#, Lirong Sun

Children's Medical Center of the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 13th, 2024; accepted: Jan. 6th, 2025; published: Jan. 15th, 2025

Abstract

Gaucher disease is a rare disease that can affect the liver, spleen, bone and other organs, leading to a variety of complications. Common clinical manifestations include hepatomegaly, Splenomegaly, anemia, thrombocytopenia and osteonecrosis. Enzyme replacement therapy and other treatments can alleviate symptoms, but complications such as osteonecrosis cannot be reversed once they occur. Early diagnosis and treatment are crucial for the management of Gaucher disease. Timely treatment can control disease progression, prevent irreversible complications, reduce patient suffering and improve the quality of life.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 步晓洁, 赵艳霞, 孙立荣. 戈谢病治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 436-440.

DOI: 10.12677/acm.2025.151060

Keywords

Gaucher Disease, Enzyme Replacement Therapy, Splenectomy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 戈谢病概述

戈谢病是一种极为罕见的疾病，可分为三种类型，分别是 I 型戈谢病，II 型戈谢病和 III 型戈谢病。I 型戈谢病是最常见的戈谢病类型，II 型戈谢病和 III 型戈谢病可出现神经系统相关症状，例如水平凝视麻痹、眼球运动障碍等。遗传学方式为常染色体隐性遗传，其本质是溶酶体贮积病[1]。发病机制是葡萄糖脑苷脂酶的基因突变，戈谢病基因突变的类型多种多样，例如错义突变，剪切位点突变等，葡萄糖脑苷酯酶基因的变异可以影响酶的活性和稳定性，溶酶体中缺乏正常的葡萄糖脑苷脂酶，葡萄糖脑苷脂在溶酶体中堆积进而形成戈谢细胞[2]。戈谢细胞侵犯血液系统、骨骼系统、神经系统引发多系统损害。

2. 戈谢病的临床表现

戈谢细胞可引发多种可逆性和不可逆性并发症，常见的有血液系统并发症，例如血红蛋白水平降低、血小板计数减少等；血小板减少、贫血出现的原因是骨髓受累、造血受抑制。骨骼系统并发症，例如骨畸形、骨坏死、骨疼痛、骨质疏松、病理性骨折等；临床上戈谢病引发的骨骼系统并发症常需要与其他骨骼疾病鉴别，例如骨髓炎、骨结核等。戈谢细胞还可导致肝脏肿大和脾脏肿大，产生腹部膨隆、腹胀等临床表现[3]。部分戈谢病患者可出现白细胞减少的情况[4]。骨损害在戈谢病患者中常见，骨病变可累及超过 80% 的 I 型和 III 型戈谢病患者，常见的临床表现有骨痛、骨畸形等，戈谢常见的骨损害的影像学表现有骨髓浸润、烧瓶样畸形和骨坏死等。戈谢病患者可出现生长发育落后，女性戈谢病患者的月经初潮年龄可能会被推迟[5]。

3. 戈谢病的诊治方法

戈谢病诊断方法有骨髓穿刺方法、葡萄糖脑苷脂酶活性检测方法、基因检测方法等。最常用的诊断方法是葡萄糖脑苷脂酶活性检测法。

戈谢病的治疗方法有造血干细胞移植、底物抑制疗法、非特异性疗法、酶替代治疗等[6]。最常用的治疗方法是酶替代治疗。酶替代疗法特异性地补充患者体内缺乏的葡萄糖脑苷脂酶，能够显著缩小戈谢病患者的肝脾体积，提升血红蛋白水平及血小板水平[7] [8]，为 I 型戈谢病患者治疗的标准方法[9]。

3.1. 造血干细胞移植法

造血干细胞移植对非神经型戈谢病患者的治疗有确切的疗效，是潜在的可能治愈戈谢病的一种治疗方法，脾脏切除术联合造血干细胞移植的疗法也被用于神经型戈谢病患者的治疗[10]。

3.2. 底物抑制疗法

底物抑制疗法可以减少葡萄糖脑苷脂的合成，在欧洲等国家中作为戈谢病的二线治疗药物的选择。常见的底物抑制疗法药物有美格鲁特和依利格鲁特。美格鲁特可改善肝脏肿大、脾脏肿大的情况，但对

贫血、血小板减少的改善效果有限。依利格鲁特可改善血小板计数、血红蛋白水平、肝脾体积及骨骼损害相关临床指标[11],而且不会产生神经系统不良反应,底物抑制疗法的用药方式为口服,不同于酶替代治疗的静脉滴注的用药方式,底物抑制疗法的给药方式简单,创伤性小。底物抑制疗法成为不能接受静脉应用酶替代治疗药物的成人戈谢病患者的另一种治疗选择。

3.3. 非特异性疗法

非特异性疗法有基因疗法、脾脏切除术、其他支持治疗等。基因疗法目前未成熟,目前尚无相关治疗病例的报道。有研究发现进行酶替代治疗的未进行脾脏切除术的 I 型戈谢病患者中的 30.4%达到肝脾体积、血小板水平、骨象治疗目标,在进行脾脏切除术后应用酶替代治疗的戈谢病患者中实现上述目标的比例为百分之四十[12]。如果戈谢病患者进行酶替代疗法的治疗效果差或者反复出血或者脾脏体积增大以至于挤压其他脏器或者出现较大面积的脾梗死的时候可以进行脾脏切除术[13]。如果戈谢病患者的病情加重,并且因各种原因无法应用伊米苷酶进行酶替代治疗时,脾脏切除术可以作为治疗方式选择之一[14]。

有研究认为部分脾切除术的施行越晚越好,对于脾功能亢进的早期症状无需过多干预,但是要考虑引起生长发育受限、生活质量下降、生活幸福度降低的机械压迫因素。有研究表明切除脾脏可能会加重肝纤维化的严重程度[15]。戈谢病患者进行脾脏切除术后可能会加速其它组织器官系统的病情恶化,例如骨损害加重、增加恶性肿瘤的发生风险等。脾脏切除术后葡萄糖脑苷脂在其他组织器官的蓄积速度会加快,也可能出现感染症状和血栓的形成,感染的发生与重要的脾脏免疫功能的消失有关。脾切除术后的前两年是败血症的高发时期。全脾切除术后,患者体内血小板水平升高并与肺血管内皮细胞相互作用造成血管重塑,增加了肺动脉高压发生的风险。还有研究表明 I 型戈谢病患者在脾脏切除术后容易出现胆系结石[16]。戈谢病是全身性疾病,戈谢病的预后不仅由脾脏的切除或保留决定,更多是由基因表型等本质原因决定。

3.4. 酶替代治疗

酶替代治疗是戈谢病患者的一线治疗方法。酶替代治疗的药物有阿糖苷酶、维拉苷酶、他利苷酶、伊米苷酶等。阿糖苷酶是酶替代治疗的最早的药物之一,可以缓解骨疼痛症状,降低缺血性坏死发生率。由于其由胎盘提取获得,制备工艺复杂,临床用药普及度不高。于 2010 年获美国食品药品监督管理局批准上市的维拉苷酶是利用人纤维母细胞基因激活技术生成,可以改善血液系统并发症。另一种酶替代治疗药物他利苷酶不仅可以改善血液系统并发症,还可以改善骨骼系统并发症[17]。伊米苷酶因其副作用小、安全性高、治疗效果显著成为酶替代治疗药物中应用最为广泛的药物之一[18]。伊米苷酶可以有效地改善血液系统并发症,例如提升血红蛋白水平,提升血小板水平;提高患者的生活质量,例如缓解肝脏肿大症状,缩小脾脏体积,改善腹部膨隆情况,减轻骨疼痛程度等。

4. 戈谢病治疗方法的比较与展望

酶替代治疗效果好,副作用相对小,但价格昂贵,通过静脉注射的方式给药,与口服的用药方式相比创伤性大。底物抑制疗法目前仅应用于成人戈谢病患者的治疗,用药方式是口服,用药方式创伤性小,但是价格也很昂贵,有研究表明与酶替代治疗相比,底物抑制疗法的副作用更严重,戈谢病患者中断治疗的比例更高[19]-[21]。造血干细胞移植治疗的前提是有合适的供者,且治疗对象最好是年龄在 10 岁以下并且没有出现神经系统并发症这一类人群,其治疗成本低于酶替代治疗和底物抑制疗法,是潜在的可能治愈戈谢病患者的方法。基因治疗目前尚未成熟,但基因治疗是一种非常具有潜力的可能治愈戈谢病

的治疗方法。

5. 总结

戈谢病常以肝脏肿大、脾脏肿大为主要表现，酶替代疗法可以显著改善肝脏肿大、脾脏肿大症状，提升血红蛋白、血小板水平。确诊戈谢病之后及早进行酶替代治疗是治疗戈谢病的关键。及时的酶替代治疗可以控制病情进展、避免进行脾脏切除术，避免产生骨坏死等不可逆性并发症，减轻患者痛苦，提高生活质量。

参考文献

- [1] Nalysnyk, L., Rotella, P., Simeone, J.C., Hamed, A. and Weinreb, N. (2016) Gaucher Disease Epidemiology and Natural History: A Comprehensive Review of the Literature. *Hematology*, **22**, 65-73. <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1240391>
- [2] Zion, Y.C., Pappadopoulos, E., Wajnrajch, M., et al. (2016) Re-Thinking Fatigue in Gaucher Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **29**, 1-7.
- [3] Rosenbloom, B.E. and Weinreb, N.J. (2013) Gaucher Disease: A Comprehensive Review. *Critical Reviews in Oncogenesis*, **18**, 163-175. <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.2013006060>
- [4] Lo, S.M., Stein, P., Mullaly, S., Bar, M., Jain, D., Pastores, G.M., et al. (2010) 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. *American Journal of Hematology*, **85**, 340-345. <https://doi.org/10.1002/ajh.21684>
- [5] Thomas, A.S., Mehta, A.B. and Hughes, D.A. (2013) Diagnosing Gaucher Disease: An On-Going Need for Increased Awareness amongst Haematologists. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **50**, 212-217. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2012.11.004>
- [6] 中国成人戈谢病诊治专家共识(2020) [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(24): 1841-1849.
- [7] Revel-Vilk, S., Szer, J., Mehta, A. and Zimran, A. (2018) How We Manage Gaucher Disease in the Era of Choices. *British Journal of Haematology*, **182**, 467-480. <https://doi.org/10.1111/bjh.15402>
- [8] 中华医学会儿科学分会遗传代谢内分泌学组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国戈谢病诊治专家共识(2015) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4): 256-261.
- [9] El-Beshlawy, A., Tylki-Szymanska, A., Vellodi, A., Belmatoug, N., Grabowski, G.A., Kolodny, E.H., et al. (2017) 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. *Molecular Genetics and Metabolism*, **120**, 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.001>
- [10] Hobbs, J.R., Shaw, P.J., Jones, K.H., Lindsay, I. and Hancock, M. (1987) Beneficial Effect of Pre-Transplant Splenectomy on Displacement Bone Marrow Transplantation for Gaucher's Syndrome. *The Lancet*, **329**, 1111-1115. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91673-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91673-4)
- [11] 韩冰, 陈苗, 杨辰. 戈谢病多学科诊疗专家共识(2020) [J]. 协和医学杂志, 2020, 11(6): 682-697.
- [12] Orenstein, M., Barbouth, D., Bodamer, O.A. and Weinreb, N.J. (2014) Patients with Type 1 Gaucher Disease in South Florida, USA: Demographics, Genotypes, Disease Severity and Treatment Outcomes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **9**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-45>
- [13] Essabar, L., Meskini, T., Lamalmi, N., Ettair, S., Erreimi, N. and Mouane, N. (2015) Gaucher's Disease: Report of 11 Cases with Review of Literature. *Pan African Medical Journal*, **20**, Article No. 18. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.18.4112>
- [14] 张博健, 乔海泉. 戈谢病的外科研究进展[J]. 腹部外科, 2019, 32(2): 144-147.
- [15] Motta, I., Filocamo, M., Poggiali, E., Stroppiano, M., Dragani, A., Consonni, D., et al. (2015) A Multicentre Observational Study for Early Diagnosis of Gaucher Disease in Patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. *European Journal of Haematology*, **96**, 352-359. <https://doi.org/10.1111/ejh.12596>
- [16] Zimmermann, A., Popp, R.A., Al-Khrouz, C., Bucerzan, S., Naşcu, I., Leucuta, D., et al. (2016) Cholelithiasis in Patients with Gaucher Disease Type 1: Risk Factors and the Role of ABCG5/ABCG8 Gene Variants. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **25**, 447-455. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.254.zim>
- [17] Zimran, A., Brill-Almon, E., Chertkoff, R., Petakov, M., Blanco-Favela, F., Muñoz, E.T., et al. (2011) Pivotal Trial with

-
- Plant Cell-Expressed Recombinant Glucocerebrosidase, Taliglucerase Alfa, a Novel Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Disease. *Blood*, **118**, 5767-5773. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-366955>
- [18] Weinreb, N., Taylor, J., Cox, T., Yee, J. and vom Dahl, S. (2008) A Benchmark Analysis of the Achievement of Therapeutic Goals for Type 1 Gaucher Disease Patients Treated with Imiglucerase. *American Journal of Hematology*, **83**, 890-895. <https://doi.org/10.1002/ajh.21280>
- [19] Gary, S.E., Ryan, E., Steward, A.M. and Sidransky, E. (2018) Recent Advances in the Diagnosis and Management of Gaucher Disease. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, **13**, 107-118. <https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1445524>
- [20] Giraldo, P., Andrade-Campos, M., Alfonso, P., Irun, P., Atutxa, K., Acedo, A., *et al.* (2018) Twelve Years of Experience with Miglustat in the Treatment of Type 1 Gaucher Disease: The Spanish ZAGAL Project. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **68**, 173-179. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.10.017>
- [21] Hollak, C.E.M., Hughes, D., van Schaik, I.N., Schwierin, B. and Bembi, B. (2009) Miglustat (Zavesca®) in Type 1 Gaucher Disease: 5-Year Results of a Post-Authorisation Safety Surveillance Programme. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **18**, 770-777. <https://doi.org/10.1002/pds.1779>