

戈谢病诊疗进展概述

戈谢病是一种最常见的溶酶体贮积症，它以常染色体隐性方式遗传。其临床表现为脾肿大、肝肿大、贫血、血小板减少、骨痛和神经系统等症状。

近 30 年来，临床试验和真实世界的支持数据表明，戈谢病经葡萄糖脑苷脂酶替代疗法（ERT）治疗，其主要非神经系统症状和健康相关的患者生活质量均有显著改善。

2018 年 5 月 11 日，国家卫生健康委员会等 5 部门联合制定了《第一批罕见病目录》，戈谢病被收录其中，罕见病目录第 31 位。

疾病原理：

染色体 1q21 的 GBA 基因点突变导致机体葡萄糖脑苷酯酶活性缺乏。造成其底物葡萄糖脑苷酯在肝、脾、骨骼、肺、甚至脑的巨噬细胞溶酶体中贮积，导致受累组织器官出现病变。

疾病分型：

根据戈谢病发病的急缓，内脏受累程度及有无神经系统症状。将其分为三种类型。

慢性型（非神经型、成人型、I 型）、急性型（II 型、神经型）、亚急性型（III 型、神经型）。同时根据亚急性型临床表现又分为 IIIa、IIIb、IIIc。

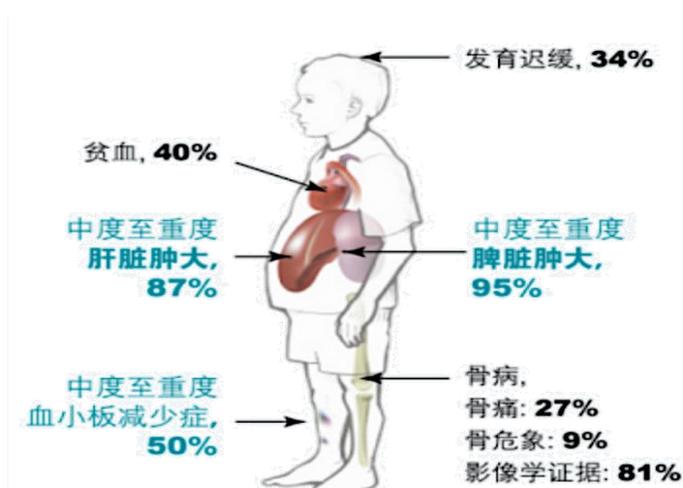
	I 型（非神经病变型）	II 型（急性神经病变型）	III 型（慢性神经病变型）
外貌特征			
患病率 ^{1,2}	1:50,000 – 1:100,000 (泛种族) 1:850 (德系犹太人)		< 1:100,000 (泛种族)
比例	白种人: > 90% 东亚人种: 50%~70%	/	白种人: < 10% 东亚人种: 30~50%
发病年龄 ³	各个年龄均可发病	婴儿期发病	婴儿或儿童期发病
寿命 ³	各异	< 2 岁	< 20~ 40 岁
中枢神经系统受累 ³	无原发神经系统表现	重度 急性进行性神经系统表现	轻到重度 慢性进行性神经系统表现

疾病表现：

由于葡糖脑苷脂酶缺乏的程度不同，临床表现会较大的差异。主要表现：

- 1, 生长发育落后于同龄人；
- 2, 肝脾进行性肿大，尤以脾大更明显；
- 3, 骨和关节受累，可见病理性骨折；
- 4, 皮肤表现为鱼鳞样皮肤改变，暴露部位皮肤可见棕黄色斑；
- 5, 中枢神经系统受侵犯出现意识改变、语言障碍、行走困难、惊厥等；
- 6, 肺部受累有咳嗽、呼吸困难、肺动脉高压；
- 7, 眼部受累表现眼球运动失调、水平注视困难、斜视等

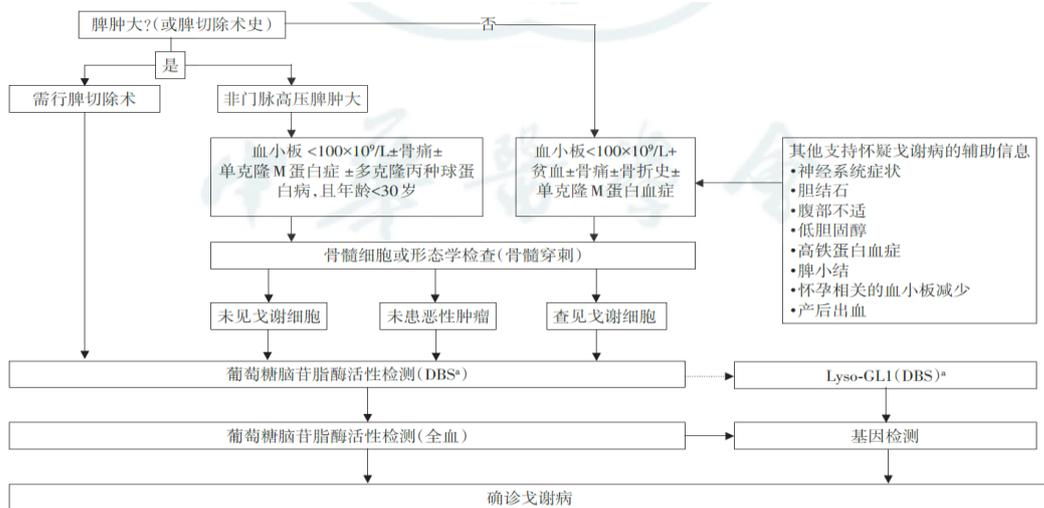
戈谢病是罕见的、进行性的、危及生命的疾病。有较高死亡和发病的风险，葡萄糖脑苷脂在骨髓、肝脏、脾脏等器官的蓄积，增加了暴发严重感染的机会，以致受累患者不能长期存活，死于各种合并症。



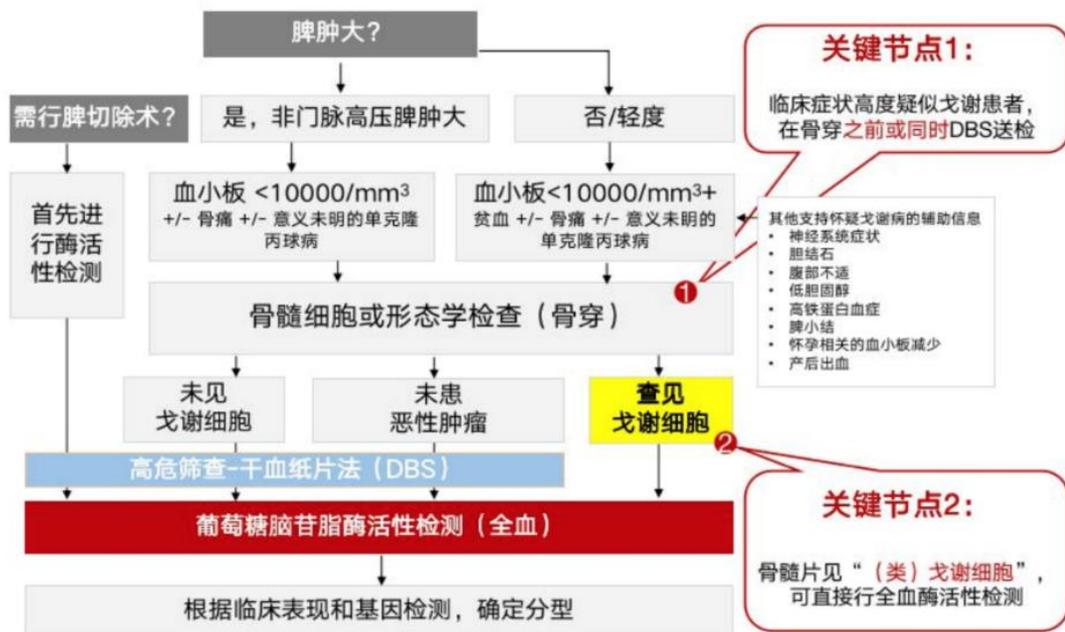
发病人群：

中国范围内发病率估计 1/50 万-1/20 万。东亚地区戈谢病 III 型患者占比高。

《中国成人戈谢病诊治专家共识（2020）》戈谢病的诊断流程：



注：DBS 为干血纸片法；Lyso-GL1 为葡萄糖鞘氨醇。a：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



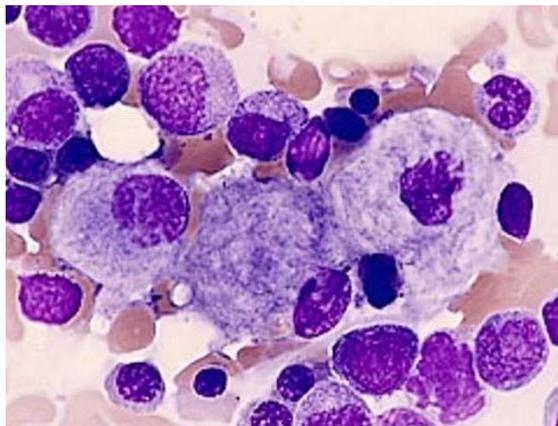
戈谢病多学科诊疗专家共识（2020）：北京协和医院罕见病多学科协作组

戈谢病的特异性诊断：

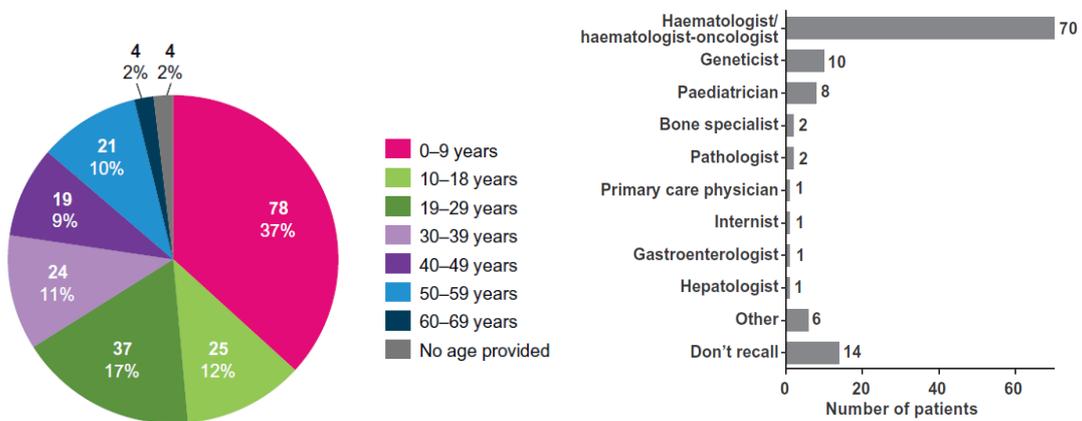
➤ 葡萄糖脑苷脂酶检测（诊断金标准）

- 外周血白细胞进行检测
- 干血斑纸片法（DBS）可用于疾病的筛查

- 残留活性不能预测临床结局
- 基因检测
 - 已发现中国人 GD 基因突变类型约 40 种, 以 L444P 为最常见的突变类型
 - 可作为诊断的补充依据并明确对杂合子的诊断
- 骨髓形态学检查和生物标志物检查
 - 大多数 GD 患者骨髓形态学检查能发现特征性戈谢细胞, 该细胞体积大, 细胞核小, 部分胞质可见空泡
 - 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



一项国际戈谢病患者调查结果：



美国患者调查显示确诊年龄分布 (N =212)

最终确诊戈谢病的专业/科室 (N =116)

现有治疗手段:



酶替代治疗 (ERT) 是目前国内主要的戈谢病特异性药物治疗手段。

已上市的戈谢病 酶替代治疗药物:

	伊米苷酶(Imiglucerase)	维拉苷酶 α	Taliglucerase alfa
生产商/经销商	Sanofi Genzyme	Takeda (Shire Human Genetic Therapies)	Protalix/Pfizer
中国批准适应症	GD1 儿童和成人患者 GD1 于 2008 年获批 GD3 于 2017 年获批	GD1 长期治疗 GD1 于 2021 年获批	无
美国批准适应症	GD1 儿童和成人患者的长期 ERT 治疗	GD1 儿童和成人患者的长期 ERT 治疗	四岁及以上 GD1 患者的治疗
欧盟批准适应症	存在显著非神经系统临床表现的 GD1 或 GD3 患者的长期 ERT 治疗	GD1 患者的长期 ERT 治疗 (注: 包括儿童患者)	未获 EMA 批准
用法用量	每两周一次静脉输注 60 U/kg, 输注时间 1-2 小时	每两周一次静脉输注 60 U/kg, 输注时间 60 分钟	每两周一次静脉输注 60 U/kg, 输注时间 60-120 分钟

伊米苷酶已在国内获批治疗 I 型和 III 型戈谢病, 但价格昂贵, 对于患者,

药品的可及性极具挑战。

即将上市的戈谢病 酶替代治疗药物：

CAN103 是中国本土企业开发的针对戈谢病(GD)酶替代治疗(ERT)的药物，用于成人和儿童 I 型和 III 型戈谢病患者的长期治疗。

在首个针对戈谢病的治疗方法引入中国 20 年后，仍有超过 90%的中国患者无法获得治疗，凸显了一个长期可持续性解决方案的必须性。

CAN103 拟用于戈谢病的酶替代治疗临床研究即将启动：

- 临床研究申请已获得中国国家药品监督管理局的快速批准
- 预计在今年底开始招募患者
 - 戈谢病 I 型和 III 型患者
 - ≥ 12 岁
 - 既往未经特异性治疗的患者，或者参加研究前至少 3 个月内未接受 ERT 或 SRT
 - 贫血合并肝肿大，或脾肿大，或血小板减少

- (中国成人戈谢病诊治专家共识 中华医学杂志 2020 年 6 月 23 日第 100 卷第 24 期)
- Davies E, et al. *JIMD* 2007 Oct30(5):935-42. 2. Mistry PK, et al. *Am J of Hematol* 2010;86(1):110-5. 3. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Gaucher Disease.
- 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国成人戈谢病诊治专家共识(2020)[J]. 中华医学杂志 2020 年 100 卷 24 期