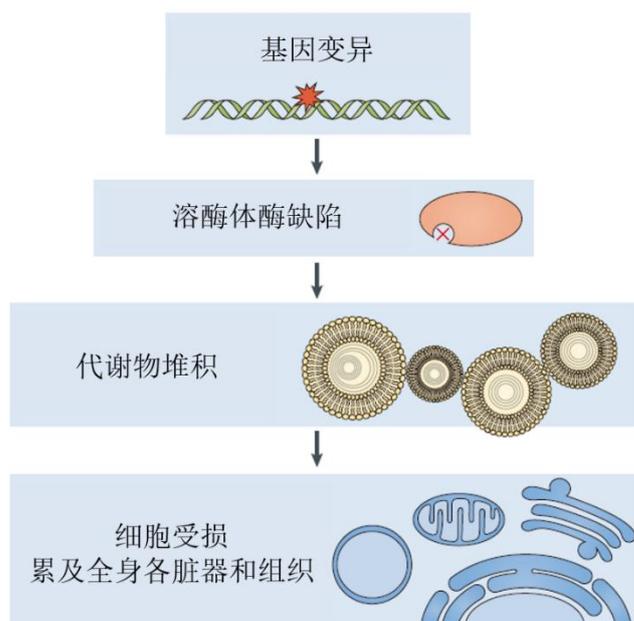


## 认识溶酶体贮积病：更多了解，更多关爱与帮助

从 2009 年开始，将每年 2 月的最后一天定为国际罕见病日。据统计，目前全球有三亿罕见病患者。溶酶体贮积病就是属于罕见病中的一类，在国内较为熟知的有黏多糖病、戈谢病、尼曼匹克病、法布里病、庞贝病等。下面就和大家一起来了解一下溶酶体贮积病。

### 一、什么是溶酶体贮积病？

溶酶体是人体内一种细胞器，含有能降解黏多糖、鞘脂、糖蛋白、糖原多种大分子化合物的酶。如果编码溶酶体酶或者酶激活因子或者溶酶体膜蛋白的基因突变，导致体内的大分子“垃圾”不能被降解而在细胞内外堆积，就会形成溶酶体贮积病。



溶酶体贮积病的整体发病率为 1:6000-7000，以中国每年出生人口 1700 万新生儿计算，每年新产生的溶酶体贮积病患者就有 2600 人。

### 二、溶酶体贮积病的有哪些临床表现？

溶酶体贮积病的临床表现多样，主要包括特殊面容、矮小伴骨骼畸形、肝脾肿大、角膜混浊、视力听力不明原因下降、心律不齐或心肌肥大、反复呼吸道感染等症状；常伴随智力低下、发育迟缓、肌张力异常、癫痫、惊厥等神经系统异

常。



### 三、溶酶体贮积病包括那些疾病？

根据贮积的底物或受累的途径不同，可将溶酶体贮积病分为以下几类：

#### 黏多糖贮积症

- 黏多糖贮积症I型
- 黏多糖贮积症II型
- 黏多糖贮积症III(A/B/C/D)型
- 黏多糖贮积症IV(A/B)型
- 黏多糖贮积症VI型
- 黏多糖贮积症VII型

#### 溶酶体酶转运障碍

- 黏脂贮积症II/III型

#### 神经鞘脂贮积病

- 戈谢病
- 尼曼匹克病A/B型
- 异染性脑白质营养不良
- 球形脑白质营养不良
- GM2神经节苷脂贮积病
- GM1神经节苷脂贮积病
- 法布里病

#### 溶酶体膜转运障碍

- 胱氨酸贮积症
- 半乳糖唾液酸贮积症
- 尼曼匹克病C型

#### 糖蛋白贮积病

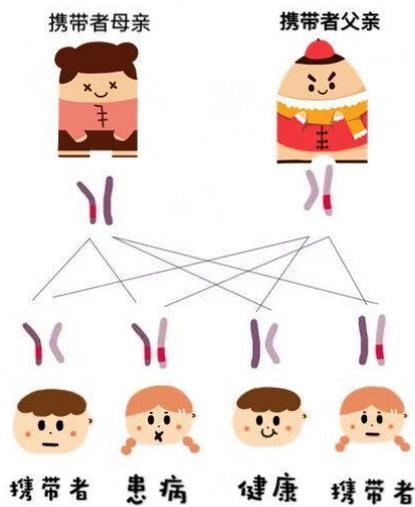
- 岩藻糖苷贮积症
- 甘露糖苷贮积病
- 天冬氨酰葡萄糖胺尿症
- 乙酰氨基半乳糖苷酶缺乏

#### 其它障碍

- 溶酶体酸性脂肪酶缺乏症

### 四、溶酶体贮积病是如何发生的？

溶酶体贮积病是一组遗传病，顾名思义是由遗传物质发生改变(即基因缺陷)不能合成正常的溶酶体酶所导致的，具有先天性、终身性和家族性的特征。那么问题来了，既然是遗传病，为什么健康的爸爸妈妈会生育患病的宝宝？这是因为绝大多数溶酶体贮积病的遗传方式是常染色体隐性遗传。每个人体内控制溶酶体酶的基因都是成对的，只有当相同的一对基因都异常时，溶酶体酶才不能发挥正常作用而发病；如果这一对基因的其中一个发生异常，另一个基因依然能够行使正常功能，所以不会有任何症状，这一类人被称为携带者。如果父母携带有相同的缺陷基因，且均将缺陷基因遗传给了孩子，这时孩子体内就有一对相同的缺陷基因，因此就会患病。



• 若父母双方均为携带者，则孩子有 25% 的可能性患病，50% 的可能性成为携带者，25% 的可能性健康。

• 若父母有一方为携带者，则孩子有 50% 的可能性为携带者，50% 的可能性健康，都不会患病。

## 五、溶酶体贮积症如何诊断？

目前溶酶体贮积病的诊断方法主要包括酶学检测和基因检测，此外一般实验室检查和一些特异性的生化检查可提供诊断的补充依据。

1. 酶学检测：是确诊的“**金标准**”，尤其对于由溶酶体酶缺陷引起的大多数溶酶体贮积病而言，检测酶活性是对其功能的检测，酶活性的缺失或明显降低是诊断的直接证据，也是最有效的诊断方法。

另外酶学检测也是某些溶酶体贮积病**分型的重要依据**，例如黏多糖贮积症、糖原贮积症，目前发现有十余种亚型，各亚型都是由不同的致病基因变异所导致的相应的酶活性降低。

酶学检测可对如下样本进行检测：

- 1) 干血片——新生儿或高危患儿筛查
- 2) 白细胞/皮肤成纤维细胞——患儿诊断
- 3) 羊水/绒毛细胞——胎儿产前诊断

2. 基因诊断：对致病基因进行相关检测，有助于明确诊断和鉴别携带者，还可以进行产前诊断。需注意的是，由于基因变异的类型多样且许多变异临床意义不明，因而基因诊断不能完全代替酶学检测。

3. 一般实验室检查：骨骼 X 线检查、头颅 CT/MRI 检查、腹部超声、心脏检查、肺功能测定、骨髓形态学检查及肌肉活检等。

4. 特异性生化标志物检查：尿寡糖检测、尿粘多糖检测、血/尿三己糖神经酰胺检测等。

## 六、溶酶体贮积病如何治疗？

目前溶酶体贮积病的针对性治疗主要包括骨髓移植和酶替代疗法：

1. 骨髓移植：将与患者相匹配的正常人骨髓移植至患者体内，提供能够合成正常溶酶体酶的白细胞，发挥代谢纠正作用。骨髓移植会发生排斥反应因而存在较高的死亡风险。

2. 酶替代疗法：通过静脉注射的方式将患者缺乏的酶输入体内，酶替代疗法安全有效，但价格昂贵且需要终身治疗。

溶酶体贮积病至今依然没有切实可行的根治疗法，但绝大多数都可以通过产前诊断的方式在孕早期清楚判别胎儿是否患病，进行优生干预，这是目前预防溶酶体贮积病发生的最有效措施。

## 七、我们能做什么？

四川大学华西第二医院医学遗传科/产前诊断中心开展溶酶体贮积病筛查及诊断多年，是目前国内少数几家可以进行溶酶体贮积病酶学检测的实验室之一，可完成黏多糖贮积症、糖原贮积症、戈谢病、法布里病等近三十种溶酶体贮积病的酶学诊断分析。

目前我们已经建立了集筛查、诊断、治疗、产前诊断及遗传咨询于一体的闭环服务体系，涵盖串联质谱、荧光法、比色法、一代测序、二代测序等多项检测技术，检测类型全面、目标疾病检出率高，有需要的患儿家庭可到华西二院医学遗传科/产前诊断中心的儿童遗传代谢性疾病门诊、遗传咨询门诊就诊咨询。

以下为我中心目前开展的关于溶酶体贮积病的检测项目：

## 溶酶体贮积病筛查

- 尿粘多糖贮积症筛查试验
- 溶酶体贮积病筛查（串联质谱法）

## 酶学检测

- 黏多糖贮积症I型
- 黏多糖贮积症II型
- 黏多糖贮积症III(A/B/C/D)型
- 黏多糖贮积症IV(A/B)型
- 黏多糖贮积症VI型
- 黏多糖贮积症VII型
- 糖原贮积症II型
- 糖原贮积症III型
- 戈谢病
- 法布里病
- 尼曼-匹克A/B型
- 性连锁鱼鳞病
- 异染色性脑白质障碍症
- $\alpha$ 甘露糖苷贮积症
- $\beta$ 甘露糖苷贮积症
- 神经节苷脂GM2沉积症I型
- 神经节苷脂GM2沉积症II型
- 二磷酸果糖酶缺乏症
- 酸性脂肪酶贮积症
- 半乳糖唾液酸沉积症I型
- 天冬酰胺葡萄糖胺尿症
- 岩藻糖甙贮积症
- 乙酰氨基半乳糖苷酶
- 唾液酸贮积病
- 黏脂贮积症
- 遗传代谢病治疗后酶学监测

## 基因检测

- 目标基因检测
- 家系全外显子测序分析