

黏多糖贮积症的用药可及性

高珂琴

摘要

目的：探究我国罕见病黏多糖贮积症的发病情况、药物治疗现状及药品可及性。

方法：检索 Pubmed、知网、万方等医学数据库，搜集黏多糖贮积症相关的信息和文献，对黏多糖贮积症用药可及性现状进行总结。

结果：黏多糖贮积症是由于溶酶体水解酶缺陷，造成糖胺聚糖降解受阻，导致糖胺聚糖在体内积聚的罕见病，现有 7 种临床亚型。目前，我国仅有 3 种用于治疗黏多糖贮积症的上市药品，且价格昂贵，非一般家庭可负担，导致了許多黏多糖贮积症患者无药可医、有药不可及的现状。因此，需要政府、药企、医务人员及广大社会人士共同努力，关注黏多糖贮积症，提高黏多糖贮积症的用药可及性。

结论：黏多糖贮积症存在确诊难、治疗缺、照料重等特点，且我国用于治疗黏多糖贮积症的药品种类少，价格贵，需要更为引起广泛的关注。

罕见病，指发病率极低的疾病。目前，不同国家对于罕见病的认定标准有一定的差异，中国对罕见病的定义为患病率低于 1/500000，或新生儿患病率低于 1/10000。虽然罕见病的发病率低，但基于目前巨大的人口基数，可以预测我国患罕见病的个体数量非常巨大。所以，患有罕见病的患者并不罕见。由于每种罕见病的患者数量相对较少，使得研究人员在获得的罕见病患者信息上存在较大困难，造成罕见病药物开发投入高、难度大、回报率低等局面。罕见病药物种类少，价格也居高不下，罕见病的用药可及性就成了当前必须解决的医疗问题和社会问题。

一、黏多糖贮积症

黏多糖贮积症 (Mucopolysaccharidosis, MPS) 是由于溶酶体水解酶缺陷，造成糖胺聚糖 (Glycosaminoglycan, GAGS, 又称黏多糖) 降解受阻，导致糖胺聚糖在体内积聚而引起一系列临床症状的罕见病。我国黏多糖贮积症患病率约为 1/100000，亚洲人群中黏多糖贮积症 2 型的患者最多，但目前缺乏大样本流行病学研究统计实际的各型黏多糖贮积症的患病率和实际患病人数^[1]。

溶酶体是真核细胞中分解蛋白质、核酸、多糖等生物大分子的细胞器，溶酶体的多种水解酶可以将体内不需要的物质加工成细胞可以利用的物质。溶酶体贮积病家族 (Lysosomal storage disorder, LSD) 是一组遗传性代谢性疾病，由溶酶体细胞器中酶缺陷引起未降解底物蓄积导致的 40 多种遗传性疾病组成^[2]，黏多糖贮积症为该家族成员之一。

黏多糖贮积症是一种罕见的溶酶体贮积病，是由于缺乏影响糖胺聚糖降解的特定溶酶体酶引起的疾病^[3]。糖胺聚糖是由重复二糖单体组成的长形杂多糖，包括硫酸皮肤素、硫酸肝素、硫酸角蛋白、硫酸软骨素和透明质酸等。糖胺聚糖存在于细胞内，帮助机体构建骨骼、软骨、肌腱、角膜、皮肤以及结缔组织。此外，润滑关节的液体中也有糖胺聚糖的存在。黏多糖贮积症患者体内无法产生将上述糖胺聚糖分解成更简单分子所需的 11 种酶中的一种，或产生出无法正常工作的酶。随着时间的推移，糖胺聚糖在器官和组织中积累导致永久性、进行性地细胞损伤，进而产生多种多样的临床表现，包括：外观改变，身体能力、器官和系统功能退化，并且在大多数情况下影响智力发育。黏多糖贮积症的症状多发生在 2~4 岁的儿童，随着年龄的增长病情逐渐进展^[3]。

二、黏多糖贮积症的分型

11 种酶缺陷可以导致 7 种不同临床类型的黏多糖贮积症，如表 1 所示。主要包括 MPS I 亚型 (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie 综合征)、MPS II 亚型 (Hunter 综合征)、MPS III 亚型 (Sanfilippo 综合征)、MPS IV 亚型 (Morquio 综合征)、MPS VI 亚型 (Maroteaux-Lamy 综合征)、MPS VII 亚型 (Sly 综合征)以及 MPS IX 综合征 (Natowicz 综合征)。除了黏多糖贮积症 II 是 X 染色体相关遗传，其余 6 种黏多糖贮积症疾病都是常染色体隐性遗传^[5]。黏多糖贮积症的酶学分析是诊断的金标准^[1]。

根据过去的一项大型流行病学分析^[6]，日本黏多糖贮积症的患病率为 1.53 人/100,000 活产新生儿/年，瑞士黏多糖贮积症的患病率为 1.54 人/100,000 活产新生儿/年，芬兰的黏多糖贮积症的患病率最高，为 4.5 人/100,000 活产新生儿/年。截至目前为止，我国尚缺乏黏多糖贮积症的大型流行病学分析。不同黏多糖贮积症疾病表型和出生频率因种族而异，详见图 1^[7]。黏多糖贮积症 I 型在高加索人群特别是在挪威中更为普遍，而黏多糖贮积症 II 型在东亚地区，尤其是台湾和日本更为常见。

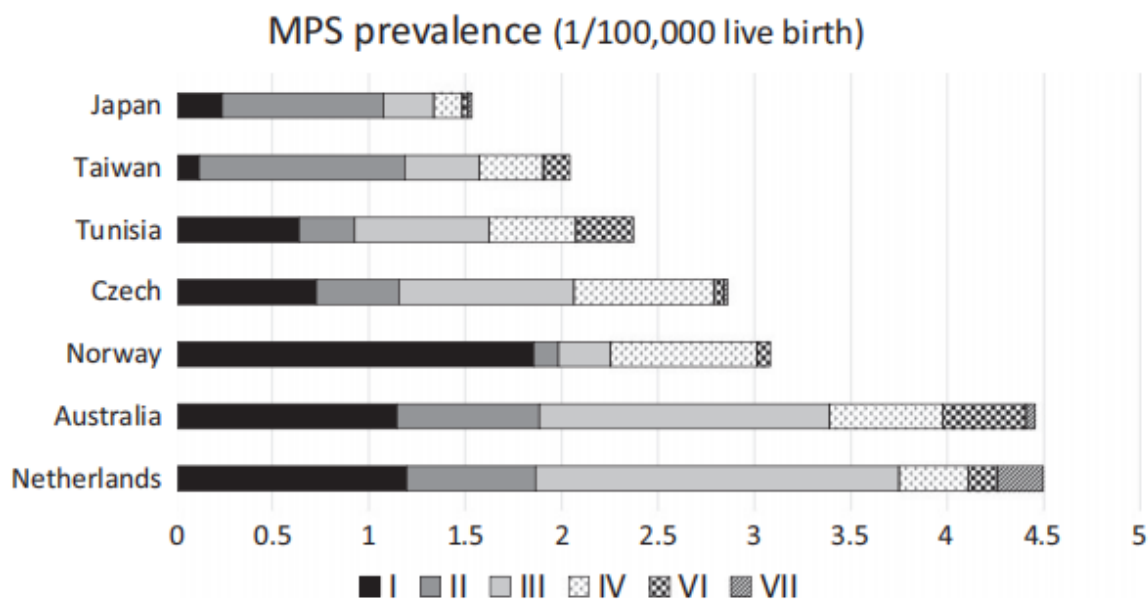


图 1 黏多糖贮积症患病率%(/100,000 活产/年)。

三、黏多糖贮积症的药物治疗

目前，黏多糖贮积症尚无有效治愈的方法，但临床上有旨在治疗全身状况和改善患者的生活质量的手段，包括但不限于物理治疗、日常锻炼、手术干预、酶替代疗法（Enzyme replacement therapy, ERT）、骨髓移植、脐带血移植以及减少底物治疗（Substrate-reduction therapy, SRT）。本文重点关注黏多糖贮积症的药物治疗方法，目前，国内仅有三种治疗黏多糖贮积症的药品上市，且价格昂贵，导致一般患病家庭无法负担。根据 2020 年上海市罕见病防治基金会发布的《从黏多糖贮积症剖析中国罕见病患者生存现状》报告，只有 59% 的患者尝试治疗，其中仅有 20% 的患者接受了酶替代治疗，80% 的患者只能接受对症治疗；56% 的患者需要异地就医，15% 的患者为了治疗远走海外。黏多糖贮积症患者面临着缺乏有效的特效治疗，或者相应的治疗方法花费太大无法负担的局面。

3.1 酶替代疗法 (Enzyme replacement therapy, ERT)

酶替代疗法被认为是黏多糖贮积症 I、II、IVA、VI 及 VII 亚型的标准治疗方法^[8]。酶替代疗法可用于改善症状，包括关节活动度、肝脾肿大及呕吐物排泄^[9]。传统酶替代疗法的药物不能穿透软骨和心脏瓣膜导致对骨骼或心脏症状的作用不足，且由于血脑屏障的存在对于中枢神经症状无效^[10]。

3.1.1 拉罗尼酶 (α -L-艾杜糖醛酸酶)

拉罗尼酶是首个治疗黏多糖贮积症 I 的药物，最早于 2003 年在经美国批准上市，在我国于 2020 年 6 月经国家药品监督管理局批准上市。该药可清除体内积累的糖胺聚糖，对糖胺聚糖聚集引起的不同组织中的实质性病变具有显著疗效，但无法透过血脑屏障^[10]。

3.1.2 艾杜糖硫酸酯酶

艾杜糖硫酸酯酶是首个治疗黏多糖贮积症 II 的产品，于 2006 年在美国获得上市许可，目前尚未在我国上市。一项纳入了 94 名黏多糖贮积症 II 患者的随机双盲安慰剂对照研究表明，接受艾杜糖硫酸酯酶治疗可以显著改善患者的行走能力、肺活量及肩关节活动度^[10]。

3.1.3 依洛硫酸酯酶 α

依洛硫酸酯酶 α 用于治疗黏多糖贮积症 I VA 型（也称 A 型 Morquio 综合征），于 2019 年获得国家药品监督管理局上市批准，也是国内首个黏多糖贮积症治疗药物。依洛硫酸酯酶 α 可代替黏多糖贮积症 I VA 型患者缺乏的 N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶，改善因该酶缺乏导致的骨发育和生长问题。临床实验结果显示，依洛硫酸酯酶 α 改善患者肺功能，并显著增加步行距离^[12]。

依洛硫酸酯酶 α 目前是全球唯一可改变黏多糖贮积症 I VA 型疾病进程的获批药物，无可替代，但其治疗费用高昂，患者需要根据体重每周用药。在国外，部分国家采取签署监管使用协议或设立专项基金的方式，既保证了患者用药同时还可以控制医疗成本^[13]。我国部分城市也将该药纳入医保：2021 年 3 月，成都市医疗保障局印发了《成都市罕见病用药保障药品范围及认定标准》，将依洛硫酸酯酶 α 注射液纳入成都市医保，为黏多糖贮积症 I VA 型患者的用药提供了保障。

3.1.4 艾度硫酸酯酶- β

艾度硫酸酯酶- β 是由韩国开发的中国国内首个用于治疗黏多糖贮积症 II 的药物。黏多糖贮积症 II 主要是由于艾度糖-2-硫酸酯酶基因突变，导致患者体内贮积的糖胺聚糖无法降解导致的。黏多糖贮积症 II 导致的器官系统损伤几乎不可逆，所以疾病的早诊断早发现早治疗就显得尤为重要。在疾病早期及时诊断并给予长期规范的酶替代疗法治疗，可以延缓疾病进程、避免严重并发症的出现。临床试验表明，艾度硫酸酯酶- β 可显著降低黏多糖贮积症 II 患者的尿糖胺聚糖水平，显著改善患者的 6 分钟步行测试距离。

3.1.5 Izcargo (pabinafusp alfa)

传统的酶替代疗法药品由于血脑屏障的存在，无法对神经系统的症状进行改善。因此，研究人员利用重组融合蛋白技术，开发了新一代的酶替代疗法^[14]。Izcargo 是一款重组艾杜糖醛酸硫酸酯酶，是首个能够穿越血脑屏障的酶替代疗法药物，用于治疗黏多糖贮积症 II 型。该药已于 2021 年在日本获准上市，目前我国还未上市。临床研究表明，黏多糖贮积症 II 患者脑脊液中与中枢神经系统疾病相关的生物标志物水平显著降低，且部分患者的神经认知能力得以维持或改善^[14]。

3.2 减少底物治疗 (SRT)

通过减少底物治疗 (SRT)，可以减少体内糖胺聚糖的合成，纠正糖胺聚糖合成、分解之间的不平衡，改善黏多糖贮积症的症状。此疗法的相关药物尚在基础研究阶段，国内外尚无相关药品上市。

3.2.1 染料木黄酮

染料木素 (4,5,7-三羟基异黄酮) 是一种大豆异黄酮，近来研究表明染料木素可以抑制糖胺聚糖合成酶基因表达，成为治疗黏多糖贮积症的潜在治疗化合物。在 MPS II 小鼠模型中，有证据表明染料木素减少小鼠肝脏内的糖胺聚糖聚集^[16]。临床试验也表明，染料木素可以改善黏多糖贮积症 II 患者结缔组织弹性和关节活动范围^[16]，还可以小幅度降低黏多糖贮积症 III 患者尿糖胺聚糖的排泄^[18]。但也有研究表明，染料木素对 MPS I 小鼠没有益处，甚至有潜在的副作用^[18]。

3.2.2 聚硫戊聚糖

聚硫戊聚糖 (Pentosan polysulphate, PPS) 是一种半合成的硫化多糖聚合物，具有抗凝血、抗炎特性。聚硫戊聚糖可以减少组织中的糖胺聚糖，改善软骨和骨病理，降低黏多糖贮积症 I、III、VI 和 VII 动物模型中的炎症标志物 TNF- α 水平^[19, 20]。TNF- α 升高与黏多糖贮积症 I、III、VI 亚型患者疼痛和身体残疾具有显著相关性^[19, 20]。另有临床试验表明，聚硫戊聚糖治疗黏多糖贮积症 I 耐受性良好，显著减少尿糖胺聚糖排泄，改善关节灵活性和疼痛^[22]。

四、讨论与结论

根据《从黏多糖贮积症剖析中国罕见病患者生存现状》报告，60%黏多糖贮积症患者行动困难，54%的患者生活不能完全自理。除了对患者的身体和心灵造成创伤，患者家属也需要付出大量的时间、精力和金钱进行照料。据统计，63%家属需要放弃全职工作进行陪护照

料，患者家庭疾病平均总支出为 36 万元，是家庭年收入的 1.61 倍，68%的家庭在治疗上的花费超过家庭收入的 40%。

罕见病用药可及性是每个国家都需要关注解决医疗问题和社会问题，我们需要通过多方合作，最大限度的保护罕见病患者，让他们不至于无药可医无药可及。从政府层面来说，国家相关管理部门需要加大对黏多糖贮积症等罕见病的政策扶持，普及罕见病的产前筛查的相关政策，并建立医保扶持政策；从药企层面来说，企业需要肩负起社会健康的重担，加大相关药物的研究力度；从医务人员层面来说，每个医务人员需要提升罕见病相关的专业技术知识，使患者在就诊时早诊断早治疗；从科研人士层面来说，需要更多地关注罕见病相关机制及靶点的研究；同时，希望光大社会人士提高对罕见的关注度，关爱罕见病从关注开始。

参考文献

- [1] 张抒扬. 罕见病诊疗指南[M]. 人民卫生出版社, 2019.
- [2] Sun A. Lysosomal storage disease overview[J]. *Ann Transl Med*, 2018,6(24):476.
- [3] Wraith J E. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management[J]. *Arch Dis Child*, 1995,72(3):263-267.
- [4] Muenzer J, Wraith J E, Clarke L A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines[J]. *Pediatrics*, 2009,123(1):19-29.
- [5] Michaud M, Belmatoug N, Catros F, et al. [Mucopolysaccharidosis: A review][J]. *Rev Med Interne*, 2020,41(3):180-188.
- [6] Khan S A, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses[J]. *Mol Genet Metab*, 2017,121(3):227-240.
- [7] Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research[J]. *J Hum Genet*, 2019,64(2):127-137.
- [8] Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme((R))) for treating mucopolysaccharidosis type I[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019,6:D9354.
- [9] Giugliani R, Hwu W L, Tytki-Szymanska A, et al. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy[J]. *Genet Med*, 2014,16(6):435-441.
- [10] Muenzer J, Beck M, Eng C M, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of

Hunter syndrome[J]. *Genet Med*, 2011,13(2):95-101.

- [11] 酶替代治疗药物-- α -艾杜糖醛酸酶上市(等)[J]. *中国药师*, 2004,7(8):584, 616, 624, 656.
- [12] Hendriksz C J, Burton B, Fleming T R, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study[J]. *J Inher Metab Dis*, 2014,37(6):979-990.
- [13] 吴薇, 罗小平. 黏多糖贮积症IVA型诊断与治疗进展[J]. *中华儿科杂志*, 2020,58(5):436-439.
- [14] Sonoda H, Morimoto H, Yoden E, et al. A Blood-Brain-Barrier-Penetrating Anti-human Transferrin Receptor Antibody Fusion Protein for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II[J]. *Mol Ther*, 2018,26(5):1366-1374.
- [15] Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial[J]. *Mol Ther*, 2019,27(2):456-464.
- [16] Kingma S D, Wagemans T, IJlst L, et al. Adverse Effects of Genistein in a Mucopolysaccharidosis Type I Mouse Model[J]. *JIMD Rep*, 2015,23:77-83.
- [17] Marucha J, Tyłki-Szymanska A, Jakobkiewicz-Banecka J, et al. Improvement in the range of joint motion in seven patients with mucopolysaccharidosis type II during experimental gene expression-targeted isoflavone therapy (GET IT)[J]. *Am J Med Genet A*, 2011,155A(9):2257-2262.
- [18] de Ruijter J, Valstar M J, Narajczyk M, et al. Genistein in Sanfilippo disease: a randomized controlled crossover trial[J]. *Ann Neurol*, 2012,71(1):110-120.
- [19] Simonaro C M, D'Angelo M, Haskins M E, et al. Joint and bone disease in mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animal models[J]. *Pediatr Res*, 2005,57(5 Pt 1):701-707.
- [20] Marucha J, Tyłki-Szymanska A, Jakobkiewicz-Banecka J, et al. Improvement in the range of joint motion in seven patients with mucopolysaccharidosis type II during experimental gene expression-targeted isoflavone therapy (GET IT)[J]. *Am J Med Genet A*, 2011,155A(9):2257-2262.
- [21] Polgreen L E, Vehe R K, Rudser K, et al. Elevated TNF-alpha is associated with pain and physical disability in mucopolysaccharidosis types I, II, and VI[J]. *Mol Genet Metab*, 2016,117(4):427-430.
- [22] Hennermann J B, Gokce S, Solyom A, et al. Treatment with pentosan polysulphate in patients with MPS I: results from an open label, randomized, monocentric phase II study[J]. *J Inher Metab Dis*, 2016,39(6):831-837.

MPS IV	IV A	半乳糖-6-硫酸酯酶	<i>GALNS</i>	常显	×	○	○	√	√	○	√	○	硫酸角质素/硫酸软骨素-6
	IV B	半乳糖苷酶	<i>GLB1</i>										
MPS VI		芳基硫酸酯酶 B	<i>ARSB</i>	常显	×	√	○	√	√	√	×	×	硫酸皮肤素/硫酸软骨素-4
MPS VII		β-葡糖苷酸酶	<i>GUSB</i>	常显	√	√	○	√	√	√	×	×	硫酸皮肤素/硫酸肝素/硫酸软骨素-4/硫酸软骨素-6
MPS IX		透明质酸酶	<i>HYAL1</i>	常显	×	○	×	×	√	√	×	√	透明质酸

注：√ present, X absent, Δ present as mild form

表 1 黏多糖贮积症分型及临床表现