·述　评·

遗传代谢病的治疗进展

梁雁，罗小平

华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科，湖北　武汉　430030

关键词： 遗传代谢病；治疗；儿童

中图分类号：R722.1；R450　**文献标识码：**C　**文章编号：**1008-6579(2024)09-0929-05　doi:10.11852/zgetbjzz2024-0988

遗传代谢病（inborn errors of metabolism，IEM）也称先天性代谢缺陷病，是一种由于单个基因缺陷导致其编码的酶缺陷而引起生化代谢紊乱，出现毒性代谢产物累积、终末代谢物缺乏，进而引起机体生理功能障碍所致的罕见遗传性疾病。随着医学遗传学技术的发展及临床广泛应用，越来越多的 IEM 被发现。国际遗传代谢病分类记载的 IEM 已逾 1 450 种，总体发病率约 50.9/10^5 活产婴[1-2]。人们对 IEM 的认识也从疾病描述、发现致病基因、深入研究发病机制等逐步扩展至早期识别、早期诊断、新生儿筛查以及开发新型特效治疗等方面。迄今为止，已经发现的 IEM 仅极少数可采用酶替代治疗、造血干细胞移植等进行特异性治疗，常用的饮食治疗、促进毒性代谢产物排出以及补充辅助因子等均为传统的对症支持治疗。近年来，关于 IEM 特异性治疗的研究进展非常迅速，其共同目标是恢复酶的功能，治疗进展主要集中在酶替代治疗、造血干细胞移植、基因治疗以及小分子治疗等方面，现综述如下。

1　酶替代治疗

酶替代治疗（enzyme replacement therapy，ERT）是 IEM 治疗领域的一个重要创举。1991 年美国 FDA 批准阿糖苷酶（一种改良的胎盘来源的巨噬细胞靶向 β-葡萄糖脑苷脂酶）用于戈谢病（Gaucher disease，GD）Ⅰ型的治疗，开创了 IEM 酶替代治疗的先河，成为里程碑事件。1994 年基因重组葡萄糖脑苷脂酶类似物伊米苷酶被批准用于临床[3-4]。此后，针对溶酶体贮积症的酶替代治疗迅速发展，除戈谢病外，美国、欧盟等已先后获准法布雷病、庞贝病、黏多糖贮积症（MPS）（Ⅰ型、Ⅱ型、ⅣA 型、Ⅵ型和Ⅶ型）、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、尼曼匹克病（NPC）、晚发婴儿型神经元蜡样质脂褐沉积症（三肽氨基肽酶 TPP1 缺乏症）等 IEM 的 ERT[5-6]。

ERT 在相应疾病的临床应用过程中均取得较好疗效。如 GD 的 ERT 中，通过直接向患者输注具有生物活性的伊米苷酶、维拉苷酶 α、他利苷酶 α 等治疗，可有效改善患儿的关节活动度和运动能力，减轻脏器肿大，提高心脏和呼吸功能，改变血液学参数以及提高生活质量等[7]。MPS Ⅰ型患者给予重组人 α-L-艾杜糖醛酸酶治疗 6 年长期疗效的研究发现，尿糖胺聚糖（GAG）明显减少，肝脾肿大程度明显减轻，肩部活动范围和肘部伸展活动能力提高，生长发育速度加快，睡眠呼吸暂停症状减轻，气道大小改善[8]。庞贝病（婴儿型）表现为心肌病和重度全身性肌张力过低。若未治疗患儿大多在 1 或 2 岁内死亡。而阿糖苷酶 α 治疗可显著改善患者的心肌肥厚和心功能，延缓疾病进展，延长患者的生存时间[9]。但 ERT 不能透过血脑屏障，对骨骼、心脏瓣膜和角膜等部位穿透性较低，因而难以有效改善神经系统症状，对已经出现的骨骼畸形以及心脏、角膜的病变也难以逆转。针对 MPS Ⅰ型的长期研究发现，基线时有严重瓣膜疾病的患者即使经过 ERT，瓣膜病变仍可出现继续进展，需要瓣膜置换术。角膜或视盘改变也难以通过 ERT 逆转[10]。Ebbink 等[11]采用神经心理测试和脑磁共振成像（MRI）对婴儿型庞贝病患儿进行 ERT 后中枢神经系统的评估，结果发现随年龄的增长，脑白质异常越来越明显，呈现出缓慢进展和对称性改变。约 2 岁开始，患儿脑室周围白质和心脏半瓣膜体受累；8 岁后，胼胝体、内外囊和皮质下区域出现额外的白质异常；11 岁始，脑干也发现了白质异常。

针对 ERT 在疗效上的局限性，通过改变注射方式、提高注射剂量等也取得一定疗效[12]。为克服血脑屏障的穿透限制，针对神经性溶酶体贮积病（lysosomal storage disease，LSDs）患儿可直接进行目标器官 ERT，如重组人三肽基肽酶 1 酶（cerliponase

作者简介：梁雁（1969-），女，主任医师，博士学位，主要研究方向为儿科内分泌遗传代谢与罕见病。

通信作者：罗小平，E-mail：xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

alfa)能降解中枢神经系统中多肽的溶酶体外肽酶，是第一个获批的脑室内注射的 ERT 药物，2017 年获 FDA 批准用于 3 岁及以上晚期婴儿型神经元蜡样脂褐质沉积症 2 型(CLN2 型病)患者的治疗。可有效缓解患儿语言、运动衰退的进展。但脑室内注射也可出现惊厥、心电图异常、发热、呕吐和上呼吸道感染以及脑室内装置失效和装置相关感染等不良反应[13-14]。针对 MPS Ⅰ型、Ⅱ、ⅢA 和Ⅵ型的鞘内 ERT 的研究也在进行中。1 例 23 岁的 MPS ⅠA 患者进行过静脉注射 ERT13 年，出现认知功能下降和进行性学习困难，经鞘内 ERT 后，神经认知能力得到改善，脑白质和胼胝体体积增加，海马和灰质体积减少，提示与静脉给药相比，鞘内 ERT 对大脑结构和功能的神经学益处[15]。也有文献报道提高 ERT 的剂量对缓解庞贝病病情有益[16]。在新诊断的典型婴儿型庞贝病 ERT3 年的患者中，大剂量[40mg/(kg·周)]的给药方案有助于更好地稳定或改善患儿的呼吸状况。但在病情恶化后，增加剂量收效甚微。Cohen 等[17]2022 年还报道了产前 ERT 成功治疗胎儿庞贝病。经胎儿宫内基因检测确诊庞贝病的胎儿在满 24 周胎龄时接受了脐带静脉 ERT 治疗(2 周 1 次，宫内共 6 次)，胎儿出生后评估心脏和运动功能正常。生后继续 ERT，随访至 13 月龄时，患儿心脏和运动功能正常，发育里程碑和生物标志物水平正常。

在世界范围内 ERT 已经挽救了许多 IEM 患者的生命，提高其生活质量。但酶补充后，在体内很快降解失效，需长期坚持治疗，因价格昂贵极大地限制了其广泛临床应用。

2 造血干细胞移植

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation，HSCT)治疗 IEM 的基本原理：供体来源的代谢正常的造血干细胞可定植于特定的组织中，永久性地产酶并恢复其生化功能，从而能改善机体的代谢异常。同时，供体来源的细胞具有穿透血脑屏障分化为小胶质细胞的能力，可部分改善中枢神经系统症状。1981 年，首次报道 HSCT 治疗 MPS ⅠH，可延长患者生存期，减缓内脏器官受损伤的进展等。但 HSCT 的效果取决于疾病的类型以及疾病发病时间。一般移植后内脏器官症状改善较为明显，神经系统症状改善有较大差异。对于疾病早期，中枢神经系统未受累或仅出现轻度异常的病人移植效果较好；而对疾病进展期，尤其是中枢神经系统严重受损的病人移植效果差。目前国内外报道应用 HSCT 治疗并获得初步成功的 IEM 主要为溶酶体贮积症，如克拉伯病(Krabbe 病)、MPS(MPS ⅠH 型、MPS Ⅱ型、MPS Ⅳ型)、X-连锁脑白质营养不良、GD Ⅰ、Ⅲ型、α-甘露糖苷病、黏脂病Ⅰ型等[18-24]。

HSCT 已被证明是 MPS Ⅰ、Ⅱ、ⅣA、Ⅵ和Ⅶ型患者的可行治疗选择，尤其 2 岁以下、发育商＞70 的 Hurler 综合征(MPS ⅠH)患儿的首选治疗方案[19]。HSCT 可减少患者不同组织中黏多糖的堆积，从而减缓疾病的进程，减轻患者肝脾肿大，延缓骨骼系统的损害，增加关节活动度，减少气道梗阻，改善心脏功能，降低脑脊液压力，改善或稳定听力，特别是在年轻患者中可延缓智力退化。但不能防止重度 MPS Ⅱ及其他类型患者的神经中枢系统功能减退[20]。但 30～40 年长期随访发现 MPS ⅠH 患者移植后仍存在一些显著的疾病负担，如需手术矫正髋关节发育不良和胸腰段脊柱后凸，心肺功能不佳，认知障碍，粗大和精细运动受限，视力和听力障碍等[21]。

HSCT 是克拉伯病唯一可能有效的治疗方法。HSCT 可延缓早发婴儿克拉伯病的进展，在症状出现之前进行 HSCT，可以获得更好的结果。长期随访研究发现移植后 5 和 10 年的总生存率分别为 84.2%、78.6%。＜30d 龄接受 HSCT 的患者预后更好[22]。无症状患者从 HSCT 中获益最多。晚发婴儿型接受 HSCT 的患者也可获益，与未经治疗的患者相比，其生存率更长，认知和语言功能也有所改善。在有症状的患者中，发病＞12 个月的经治疗患者比未治疗患者有更好的认知结局[23]。

GD 患者 HSCT 后逾 20 年的长期随访研究发现，HSCT 后患者的血液学参数得到纠正，循环白细胞中酸性 β-葡萄糖苷酶活性恢复，包括骨病在内的全身系统性疾病症状显著改善，但移植后神经系统疾病持续进展，出现癫痫发作、小脑疾病以及反射异常等[24]。

HSCT 的供者细胞来源包括骨髓、动员外周血干细胞或脐血。由于大部分 IEM 为常染色体隐性遗传，因此自体或同卵双生的造血干细胞不能移植。HSCT 也具有其局限性，如移植前的放疗和化疗可能对患者产生潜在的危险；可发生移植物抗宿主反应；对已发生的骨骼受累无明显改善作用；难以改善已经受损的中枢神经系统症状；对受累的角膜、心脏瓣膜作用有限等。

3 基因治疗

通过体外或体内基因治疗可以纠正基因变异所

导致的酶缺陷，提供永久和活性正常的酶，从而改善IEM的临床症状。体外基因治疗，即利用基因技术，在体外将所缺失的酶过度表达于患者自身的干细胞中，然后输注回患者体内。体内基因治疗是指将缺失的基因片断通过载体直接注射于人体血液循环或特定的器官组织中。目前常用的载体为腺相关病毒载体(adeno-associated vector，AAV)和慢病毒载体。

基因治疗在一些溶酶体贮积症的动物和临床试验中均取得较好疗效。在一项MPS Ⅵ型的Ⅰ/Ⅱ期开放性腺相关病毒介导基因治疗研究中，单次输注表达芳香基硫酸酯酶B(ARSB)的腺相关病毒载体，大剂量组患者的血清ARSB水平可达正常水平的30%～100%，并在2年的研究期间持续维持在该水平，尿GAG仅轻度升高，研究期间未出现临床情况恶化，也不需要恢复ERT。而小剂量和中等剂量基因治疗组，血清ARSB水平仅有平均正常水平的20%，尿液GAG水平高，在基因治疗后14个月因尿GAG增加而需重新开始ERT[25]。2023年Hannah等[26]报道了肝细胞转导的AAV血清型8载体(AAV2/8-LSPhGAA)基因治疗晚发型庞贝病的Ⅰ期临床试验(NCT03285126)，结果发现患儿6min步行距离平均提高60%，直立用力肺活量(FVC)预测范围提高66%；治疗过程中丙氨酸转氨酶未出现显著升高。2023年6月，我国自主研发、全球首个获得临床试验许可、可用于治疗婴儿型庞贝病的基因治疗药物GC301腺相关病毒注射液(“GC301注射液”)Ⅰ/Ⅱ期临床试验在北京协和医院启动。

体外基因治疗联合HSCT已被欧盟批准用于异染性脑白质营养不良的治疗。使用慢病毒载体体外转导的自体造血干细胞基因治疗，在治疗后2年，芳基硫酸酯酶A(arylsulfatase A，ARSA)酶活性高于基线，大多数患儿的运动技能发育、认知发育正常，并减缓脱髓鞘和脑萎缩的发生，晚期婴儿型患儿的周围神经传导速度有所改善[27-29]。在一项法布里病的实验性单臂研究(NCT02800070)中，5名成年男性患者输注了自体慢病毒转导的CD34＋选择的造血干细胞/祖细胞，患者的α-半乳糖苷酶A在1周内均恢复到接近正常水平。在外周血和骨髓细胞中检测到载体，血浆和尿液中鞘氨醇三己糖(Gb3)和lyso-Gb3减少[30]。另外，在GD动物模型的研究中显示，通过逆转录病毒载体转导戈谢病小鼠骨髓进行基因治疗，可预防GD的发生并纠正已建立的GD表型，且基因治疗产生的葡萄糖脑苷脂酶活性明显高于骨髓移植，骨髓、脾脏和肝脏的戈谢细胞浸润也得到缓解[31]。

除溶酶体贮积症外，基因治疗在小分子遗传代谢病研究中也显示出较好效果。通过脂质纳米颗粒递送的信使RNA(mRNA)疗法在丙酸血症(PA)、甲基丙二酸血症(MMA)和苯丙酮尿症(PKU)等IEM治疗方面具有一定潜力。2024年Baek等[32]报告了mRNA-3927、mRNA-3705和mRNA-3210在丙酸血症、甲基丙二酸血症、苯丙酮尿症小鼠模型中的多项独立临床前研究结果表明，与对照组相比，所有3种mRNA疗法通过驱动mRNA、蛋白质和/或蛋白质活性反应，以及通过降低相关生物标志物水平，在各自的小鼠模型中表现出药代动力学/药效学(PK/PD)反应。其中-mRNA-3705用于治疗因为MUT缺失引起的MMA患者，已被美国FDA授予孤儿药和罕见儿科疾病认定，获FDA选入START试点计划[32]。在GSD Ⅰb型小鼠模型中，基因治疗似乎可以有效恢复G6P转位酶的活性。有关GSD Ⅰa型基因治疗的临床试验(NCT03517085)正在进行中[33]。

但病毒载体可诱导机体免疫反应而导致病毒清除，故通常需要联合免疫抑制剂进行治疗，且重组基因较难在目标组织中持续特异性表达。因此，近年来利用基因编辑技术对目的基因进行精确操作，实现基因定点突变、插入或删除，以此在分子水平对致病基因进行编辑和修改，使基因在特定组织中持续表达，可降低机体免疫反应的发生，是IEM基因治疗的趋势。其中CRISPR/cas9介导的基因编辑技术是近年来生物学和医学领域的一项重大突破，它为精确编辑基因提供了一种高效、灵活的方法。CRISPR/cas9介导的基因编辑技术在尿素循环缺陷OTC、PKU、MMA、脂肪酸氧化缺陷、糖原贮积症Ⅰa型、线粒体能量代谢障碍、溶酶体贮积症等的动物实验中获得较好效果，具有一定治疗前景，可望在不久的将来为大多数IEM开发有效治疗方法[34]。但该技术也存在一些挑战和局限性，如脱靶效应(即cas9在非目标位点切割DNA)、编辑效率和特异性的优化、以及在某些细胞类型和组织中的递送问题等。

4　其他治疗

4.1　分子伴侣　分子伴侣(pharmacological chaperone，PC)是一类帮助细胞内蛋白正确折叠和组装的小分子膜透性配体，能透过血脑屏障，可直接与酶结合，通过加强重新折叠和促进酶进入溶酶体而增强酶的活性，用于治疗由于酶折叠错误导致的IEM。

米加司他(migalastat)是用于治疗法布里病的分子伴侣药物,在美国、加拿大和欧洲已批准用于成人法布里病的一线治疗(前提是具有适合治疗的*GLA*基因变异)。欧盟已批准米加司他用于≥12 岁儿童的治疗[35]。

美格鲁特(miglusta,米卢司他)是一种竞争性抑制糖基神经酰胺合成酶和减少细胞储存糖基神经酰胺的小分子药物,于 2002 年被批准作为 GD Ⅰ型的治疗[36]。也有证据表明,美格鲁特可穿过血脑屏障,改善或延缓一些溶酶体贮积症的中枢神经系统症状进展。12 岁以上接受治疗的 NPC C 型患者,其吞咽能力、听觉以及活动指数等有所改善[37]。

4.2 *蛋白质稳态调节剂* 蛋白质稳态调节剂(proteostasis regulators,PR)是一种作用于降解过程的膜渗透配体,不与酶直接结合,但可通过其它中间过程改变蛋白质降解的折叠平衡。如阿瑞洛莫(arimoclomol)是一种热休克蛋白(HSP)的共诱导剂,可通过增强 HSP 表达来保护运动神经元,从而影响蛋白质聚集及清除错误折叠和装配的蛋白。阿瑞洛莫在 NPC 和 GD 患儿中正在进行临床试验,在一项为期 12 个月、前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照的 2/3 期试验显示阿瑞洛莫对 NPC 的患者具有较好的有效性和安全性[38]。

4.3 *底物减少治疗* 底物减少治疗(substrate reduction therapy,SRT)的策略是减少有缺陷的溶酶体酶的底物(或底物前体)合成,也是一种小分子疗法。如依利格鲁司特(eliglustat)在欧盟和美国被批准用于具有相容 CYP2D6 代谢表型的成人 GD Ⅰ型的一线治疗[39-40]。

4.4 *其他小分子药物* 卡谷氨酸是一种 N-乙酰谷氨酸(NAG)的合成类似物,可通过激活磷酸氨基甲酰合成酶 1(CPS-1),促进氨解毒和尿素生产,从而改善或恢复尿素循环的功能。2010 年 3 月获美国 FDA 批准卡谷氨酸用于治疗 N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)缺乏症引起的高氨血症,并于 2021 年 1 月批准用于 MMA 和 PA 的急性高氨血症的辅助治疗[41-42]。

盐酸氨溴索是一种祛痰药。2009 年被确定为突变型葡萄糖脑苷脂酶的药理学伴侣,是错误折叠的葡萄糖脑苷脂酶变体的稳定性和残留活性增强剂。国内外均有研究证实 GD 患者接受大剂量口服氨溴索治疗后,部分患者神经系统病变得到改善或保持稳定、乏力减轻、身体活动增加[43-45]。

总之,近年来针对 IEM 的特异性治疗的开发成果日新月异,ERT、HSCT、基因治疗等均具有一定的疗效,为 IEM 患者的治疗提供了可选择性,但每种治疗方法也各具有不同的局限性,尚需进一步的研究开发更多安全、有效的治疗措施,挽救 IEM 患者的生命、改善临床症状和预后、提高生活质量。

参考文献

[1] Ferreira CR, Rahman S, Keller M, et al. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD)[J]. J Inherit Metab Dis, 2021, 44(1): 164-177.

[2] Turner A, Glinton KE, Sutton VR. Advancements in therapeuticsfor inborn errors of metabolism[J]. Curr Opin Pediatr, 2022, 34(6): 559-564.

[3] Vernon HJ, Manoli I. Milestones in treatments for inborn errors of metabolism: Reflections on where chemistry and medicine meet[J]. Am J Med Genet A, 2021, 185(11): 3350-3358.

[4] Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment[J]. J Inherit Metab Dis, 2013, 36(3): 543-553.

[5] Rastall DPW, Amalfitano A. Current and future treatments for lysosomal storage disorders[J]. Curr Treat Options Neurol, 2017, 19(12): 45.

[6] Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: From pathophysiology to therapy[J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 471-486.

[7] Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children[J]. Eur J Pediatr, 2013, 172(4): 447-458.

[8] Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years[J]. Mol Genet Metab, 2007, 90(2): 171.

[9] Zhu DQ, Zhu JC, Qiu WJ, et al. A Multi-centre prospective study of the efficacy and safety of alglucosidase alfa in chinese patients with infantile-onset pompe disease[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 903488.

[10] Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzymereplacement therapy for 6 years[J]. Mol Genet Metab, 2007, 90(2): 171.

[11] Ebbink BJ, Poelman E, Aarsen FK, et al. Classic infantile Pompe patients approaching adulthood: A cohort study on consequences for the brain[J]. Dev Med Child Neurol, 2018, 60(6): 579.

[12] Critchley BJ, Gaspar HB, Benedetti S. Targeting the central nervous system in lysosomal storage diseases: Strategies to deliver therapeutics across the blood-brain barrier[J]. Mol Ther, 2023, 31(3): 657-675.

[13] Lewis G, Morrill AM, Conway-Allen SL, et al. Review ofcerliponase alfa: Recombinant human enzyme replacement therapy for late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 [J]. J Child Neurol, 2020, 35(5): 348.

[14] Schulz A, Ajayi T, Specchio N, et al. CLN2study group. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease [J]. N Engl J Med, 2018, 378(20): 1898.

[15] Nestrasil I, Shapiro E, Svatkova A, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy reverses cognitive declinein mucopolysaccharidosis type I[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(3): 780.

[16] van Gelder CM, Poelman E, Plug I, et al. Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: An open-label single-center study [J]. J Inherit Metab Dis, 2016, 39(3): 383.

[17] Cohen JL, Chakraborty P, Fung-Kee-Fung K, et al. Inutero enzyme-replacement therapy for infantile-onset Pompe's disease[J]. N Engl J Med, 2022, 387(23): 2150-2158.

[18] Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, et al. Lysosomal storage diseases[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 27-52.

[19] Taylor M, Khan S, Stapleton M, et al. Hematopoieticstem cell transplantation for mucopolysaccharidoses: Past, present, and future [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(7): e226-e246.

[20] Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses[J]. Semin Hematol, 2010, 47(1): 59-69.

[21] Guffon N, Guffon N, Pettazzoni M, et al. Long term disease burden post-transplantation: Three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) [J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 60.

[22] Allewelt H, Taskindoust M, Troy J, et al. Long-term functional outcomes after hematopoietic stem cell transplant for early infantile krabbe disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(11): 2233-2238.

[23] Yoon IC, Bascou NA, Poe MD, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for late-infantile Krabbe disease[J]. Blood, 2021, 137(13): 1719-1730.

[24] Donald A, Björkvall CK, Vellodi A, et al. Thirty-year clinical outcomes after haematopoietic stem cell transplantation in neuronopathic Gaucher disease[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 234.

[25] Brunetti-Pierri N, Ferla R, Ginocchio VM, et al. Liver-directed adeno-associated virus-mediated gene therapy for mucopolysaccharidosis type Ⅵ[J]. NEJM Evid, 2022, 1(7): EVIDoa2200052.

[26] Hannah WB, Case LE, Smith EC, et al. Screening data from 19 patients with late-onset Pompe disease for a phase Ⅰ clinical trial of AAV8 vector-mediated gene therapy[J]. JIMD Rep, 2023, 64(5): 393-400.

[27] Jensen TL, Gøtzsche CR, Woldbye DPD. Current andfuture prospects for gene therapy for rare genetic diseases affecting the brain and spinal cord[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 695937.

[28] Biffi A, Montini E, Lorioli L, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy[J]. Science, 2013, 341: 1233158.

[29] Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: Long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access[J]. Lancet, 2022, 399(10322): 372-383.

[30] Khan A, Barber DL, Huang J, et al. Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1178.

[31] Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, et al. Effective cell and gene therapy in amurine model of Gaucher disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103: 13819.

[32] Baek R, Coughlan K, Jiang L, et al. Characterizing the mechanism of action for mRNA therapeutics for the treatment of propionic acidemia, methylmalonic acidemia, and phenylketonuria [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3804.

[33] Kwon JH, Lee YM, Cho JH, et al. Liver-directed gene therapy for murine glycogen storage disease type Ib [J]. Hum Mol Genet, 2017, 26: 4395.

[34] Leal AF, Fnu N, Benincore-Flórez E, et al. The landscape of CRISPR/Cas9 for inborn errors of metabolism [J]. Mol Genet Metab, 2023, 138(1): 106968.

[35] McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A review in fabry disease[J]. Drugs, 2019, 79(5): 543-554.

[36] Ficicioglu C. Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1[J]. Ther Clin Risk Manag, 2008, 4(2): 425-431.

[37] Patterson MC, Vecchio D, Prady H, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: A randomised controlled study [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(9): 765-772.

[38] Mengel E, Patterson MC, Da Riol RM, et al. Efficacy and safety of arimoclomol in Niemann-Pick disease type C: Results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, multinational phase 2/3 trial of a novel treatment[J]. J Inherit Metab Dis, 2021, 44(6): 1463-1480.

[39] Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe[J]. Eur J Intern Med, 2017, 37: 25-32.

[40] Becquemont L. Type 1 Gaucher disease (CYP2D6-eliglustat)[J]. Therapie, 2017, 72(2): 323-326.

[41] Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, et al. New developments in the treatment of hyperammonemia: Emerging use of carglumic acid [J]. Int J Gen Med, 2011, 4: 21-28.

[42] Yap S, Lamireau D, Feillet F, et al. Real-world experience of carglumic acid for methylmalonic and propionic acidurias: An interim analysis of the multicentre observational PROTECT study[J]. Drugs RD, 2024, 24(1): 69-80.

[43] Narita A, Shirai K, Itamura S, et al. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2016, 3(3): 200-215.

[44] Zhan X, Zhang H, Maegawa GHB, et al. Use ofambroxol as therapy for gaucher disease[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(6): e2319364.

[45] Istaiti M, Revel-Vilk S, Becker-Cohen M, et al. Upgrading the evidence for the use of ambroxol in Gaucher disease and GBA related Parkinson: Investigator initiated registry based on real life data[J]. Am J Hematol, 2021, 96(5): 545-551.

收稿日期: 2024-08-20　**修回日期**: 2024-08-21　**本文编辑**: 李少闻