

再论重视可治性神经系统遗传性疾病早期诊断与治疗

张成

【摘要】 近年神经系统遗传性疾病的治疗取得长足进步,既往无法治疗的疾病目前已有特异性药物且有较显著的疗效。口服 PTC124 可以改善 Duchenne 型肌营养不良症患儿的蹲起和行走能力;鞘内注射诺西那生钠可以使脊髓性肌萎缩症 2 型患儿站立和行走,但在疾病早期进行特异性治疗仍需强调。本文还对特异性药物治疗中应注意的问题和治疗后患者的营养、护理、康复等综合治疗阐述个人观点。

【关键词】 遗传性疾病,先天性; 神经系统疾病; 综述

Emphasized the diagnosis and therapy of curative neurogenetic diseases

ZHANG Cheng

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 In recent years, great progress has been made in the treatment of neurogenetic diseases. Specific drugs have been used to treat diseases that were incurable in the past, and there are noteworthy curative effects. For example, oral intake of PCT124 can improve the squatting and walking ability of children with Duchenne muscular dystrophy. Intrathecal injection of Nusinersen Sodium enables children with spinal muscular atrophy 2 to stand and walk. Meanwhile, specific treatment in the early stages of the disease should be emphasized. In addition, this paper put forward my views on the issues that need attention during the specific drug therapy, as well as the comprehensive treatment such as nutrition, nursing and rehabilitation after the therapy.

【Key words】 Genetic diseases, inborn; Nervous system diseases; Review

Conflicts of interest: none declared

2012 年,笔者发表《重视可治性神经遗传病的早期诊断和早期治疗》^[1],引起神经遗传研究领域学者的关注,并被多次引用^[2-3]。为何时隔 9 年再次呼吁相同内容呢?这是由于近年来神经系统遗传性疾病的治疗取得长足进步,既往无法治疗的疾病目前已有特异性药物且有较显著的疗效。如 2014 年 12 月在德国率先批准上市并应用于临床的 PTC124,可改善 Duchenne 型肌营养不良症(DMD)患儿的蹲起和行走能力;2019 年 10 月在我国批准上市的鞘内注射诺西那生钠,可以使脊髓性肌萎缩症 2 型(SMA2)患儿站立和行走。上述疾病的治疗费用十分昂贵(每例患者每年数十万甚至数百万),然

而目前在国家卫生健康委员会和医疗保障局的指导下药品价格有所下降,部分可医保报销。更重要的是,国内如青岛、杭州、佛山、广州等医疗保障局均开展惠民的医保措施,尽量减少遗传病、罕见病患者的家庭医疗负担。以广州为例,医疗保障局联合四家保险公司于 2020 年底推出“穗岁康”的医保新举措,不论年龄大小或是否患病,只要参加医保(每年缴费 180 元),即可报销 70% 的医疗费用,最高者一年报销 235 万元。该项措施对于罹患重大疾病的患者,尤其是需昂贵医疗费用的神经系统遗传性疾病患者是一大福音,使其能够用得上、用得起特异性治疗药物。

上述事实表明,我国临床上能够进行特异性治疗(针对遗传病某一特异性位点进行治疗)的神经系统遗传性疾病种类越来越多,但同时也存在需早期诊断与治疗的问题。众所周知,当遗传病出现各

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.06.001

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经科,
Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn

种临床症状时,临床治疗困难。如肝豆状核变性(HLD)长期肌张力障碍引起的关节挛缩、变形;苯丙酮尿症(PKU)出现神经功能障碍;糖原贮积病Ⅱ型(GSDⅡ,亦称Pompe病)出现四肢近端明显肌萎缩,无法行走,脊柱前凸、后凸或侧弯畸形或必须使用呼吸机,均难以改善已损害的器官或组织功能。尽管在某些情况下仍可采用外科手术、物理疗法或其他方法加以纠正,但效果远不及早期治疗。因此,若要取得较好治疗效果,需在组织或器官损害的早期即进行干预,对可治性遗传病应及早诊断、及时治疗。

如何才能早期诊断?临床医师需提高识别罕见病的能力,熟悉罕见的可治性遗传病的临床表现和确诊方法。部分可治性神经系统遗传性疾病临床少见,例如GSDⅡ型、多巴反应性肌张力障碍(DRD)、弥漫性全身血管角质瘤糖脂沉积症(angiokeratosis corporis diffusum)、结节性硬化症(TSC)、核黄素反应性脂质沉积性肌病(RR-LSM)。临床医师应熟悉并掌握这些可治性神经系统遗传性疾病的症状、体征、遗传方式和确诊方法。对于未见过的可治性神经系统遗传性疾病,应先通过医学教材、学术杂志、学术会议熟悉其临床特征和确诊方法^[4-8]。神经系统遗传性疾病虽罕见,但也有其特异或独特的临床症状与体征,这是确诊的重要线索。例如,面部蝶形分布的皮肤血管纤维瘤或皮肤鲨鱼皮是诊断TSC的重要线索,如果同时伴癫痫发作和智力低下,则高度疑诊,如果头部CT可见室管膜下钙化,进一步行基因检测存在病理性突变,则可确诊;男性乳房发育,同时伴舌肌萎缩、纤颤和四肢近端肌萎缩,是脊髓延髓肌萎缩症(SBMA,亦称肯尼迪病)的重要体征,如果肌电图呈现广泛性前角损害,进一步行基因检测存在病理性突变,则可确诊,如果患者有家族史,则更易诊断。上述患者如果因某些条件的限制无法在首诊医院完成确诊检查,可转诊至上级医院确诊,再回至当地医院随访观察,有助于临床医师积累经验。患者出现临床症状后至医院就诊,往往已非疾病早期,除非有家族史的患者,尚未出现临床症状时即进行相关检查以确定是否患病。例如,家族中已有DMD患儿,若次男婴儿期出现血清肌酸激酶(CK)水平显著升高,进一步观察是否小腿肥大、可否跳跃、抗dystrophin基因检测,即可在疾病早期确诊。新生儿筛查亦是尚未出现临床症状前早期诊断的方法。目前,浙江

大学医学院附属妇产科医院已开展DMD的新生儿筛查,广东省广州市妇女儿童医疗中心已开展PKU的新生儿筛查,可早期发现患儿并予以相应治疗,业已取得良好效果。

如何才能早期治疗以及需要注意哪些问题?可治性神经系统遗传性疾病一旦确诊,原则上应尽早予以特异性治疗。然而临床实践中,每位患者、每个家庭均有诸多具体问题需要解决,如治疗效果的期望值,医保报销政策的具体实施,特异性药物治疗后的营养、护理、康复和综合治疗等,均需临床医师、患者及其家庭、医院和医疗保障部门共同配合。此外笔者还认为,可治性神经系统遗传性疾病治疗过程中应注意以下几个问题:(1)复核基因诊断,其基因突变类型是否符合特异性治疗的要求。例如,PTC124口服仅适用于DMD基因无义突变患儿,这是由于该药是针对无义突变设计的,故对DMD基因缺失型或重复型患儿无效。(2)首次应用特异性治疗药物时,应办理医院相关手续,如通过道德伦理委员会的审批等。(3)应知晓药品说明书的要求,如治疗GSDⅡ型的Myozyme在配液时需静置溶解而非摇晃,应用过程中需避光。(4)需鞘内注射的昂贵药物,应在腰椎穿刺成功后方打开药物包装,以避免腰椎穿刺不成功而浪费昂贵药物,如治疗SMA的诺西那生钠。(5)特异性治疗前后均应评估神经功能,如SMA治疗前行运动功能(包括独坐、爬行、站立、行走)评估,治疗后再次评估以客观反映治疗效果。(6)对于可能引起过敏反应的治疗,应提前做好抢救的准备。(7)特异性治疗是针对特定靶点或发病机制中某个环节进行干预,如PTC124是针对DMD基因无义突变位点设计的,其价格昂贵,患者及其家属对治疗效果的期望值较高,但临床试验显示其治疗效果因人而异,甚至有不良反应,因此,昂贵药物治疗前,临床医师应向患者及其家属详细介绍治疗方法、流程、注意事项和可能的治疗效果,患者及其家属知情同意并签署知情同意后,方可开始治疗,并与之保持联系以便在治疗过程中及时沟通。(8)特异性治疗是重要的,但并非全部。特异性治疗的同时,康复治疗、营养支持、各器官功能的维持、多学科综合治疗、心理支持等均需加强。

随着我国全面进入小康社会,国家越来越重视人民健康,尤其是对罕见病的关注,各地政府医疗保障部门纷纷出台对罕见病和遗传病的优惠医保

政策,这是我们进行罕见病和遗传病治疗的先决条件,相信可治性遗传病患者会有更美好的明天!

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Zhang C. Attention should be paid to the early diagnosis and treatment of treatable neurogenetic diseases[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2012, 45:625-629.[张成. 重视可治性神经遗传病的早期诊断和早期治疗[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45: 625-629.]
- [2] Chen CY, Zhu XY, Tan XL, Zuo J. Preliminary exploration into rare disease teaching in medical genetics[J]. Ji Chu Yi Xue Yu Lin Chuang, 2015, 35:1145-1147.[陈曹逸, 朱新宇, 谭湘陵, 左俊. 医学遗传学课程教学中“罕见病”教学初探[J]. 基础医学与临床, 2015, 35:1145-1147.]
- [3] Li J, Hu CH, Yu CS, Cao JQ, Yang J, Li YQ, Zhan YX, Zhang C. Long-term follow up of four patients with dopa-responsive dystonia[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2013, 46:153-158. [利婧, 胡朝晖, 喻长顺, 操基清, 杨娟, 李亚勤, 詹益鑫, 张成. 多巴反应性肌张力障碍长期随访四例[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46:153-158.]
- [4] Zhang C, Lin JF, Liao ZY. Advance and cogitation of gene therapy for Duchenne muscular dystrophy [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2019, 19:312-319.[张成, 林金福, 廖子钰. Duchenne 型肌营养不良症基因治疗进展与思考[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19:312-319.]
- [5] Li J, Zhang C. Clinical research advance of therapeutic strategies for spinal muscular atrophy [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2019, 19:385-392.[利婧, 张成. 脊髓性肌萎缩症治疗临床研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19:385-392.]
- [6] Zhang C, Lin JF. The research status and problems of Duchenne muscular dystrophy in China [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2018, 18:470-474.[张成, 林金福. 我国 Duchenne 型肌营养不良症研究现状及存在问题[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18:470-474.]
- [7] Zhang C, Zhu YL. The importance of early diagnosis and treatment in treatable neuromuscular diseases [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2018, 18:557-562.[张成, 朱瑜龄. 应重视可治性神经肌肉病的早期诊断与治疗[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18:557-562.]
- [8] Zhang C, Wang L. History of glycogen storage disease type II [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2018, 18:563-572.[张成, 王惊. 糖原贮积病 II 型发展史[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18:563-572.]

(收稿日期:2021-05-12)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- γ-氨基丁酸 γ-aminobutyric acid(GABA)
 γ-氨基丁酸 A 型受体
 γ-aminobutyric acid A receptor(GABA_AR)
 白塞病 Behcet's disease(BD)
 伴镶边空泡的远端型肌病
 distal myopathy with rimmed vacuole(DMRV)
 胞质型抗中性粒细胞胞质抗体
 cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody(cANCA)
 苯丙酮尿症 phenylketonuria(PKU)
 苯甲基磺酰氟 phenylmethylsulfonyl fluoride(PMSF)
 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
 表没食子儿茶素没食子酸酯 epigallocatechingallate(EGCG)
 表皮内神经纤维密度
 intraepidermal nerve fiber density(IENFD)
 表皮生长因子受体 epidermal growth factor receptor(EGFR)
 丙型肝炎病毒 hepatitis C virus(HCV)
 波形蛋白 vimentin(Vim)
 不均一核糖核蛋白
 heterogeneous nuclear ribo-nucleo-protein(hn-RNP)
 部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
 长读长高通量测序 long read genome sequencing(LRS)
 常染色体显性遗传性共济失调
 autosomal dominant cerebellar ataxia(ADCA)
 常染色体隐性遗传性青少年型帕金森病
 autosomal recessive juvenile-onset Parkinson's disease
 (AR-JP)
 超高效液相色谱
 ultra performance liquid chromatography(UPLC)
 超氧化物歧化酶 superoxide dismutase(SOD)
 超氧化物歧化酶 1 superoxide dismutase 1(SOD1)
 齿状核红核苍白球路易体萎缩
 dentatorubral-pallidolusian atrophy(DRPLA)
 串联质谱 tandem mass spectrometry(MS/MS)
 磁共振波谱 magnetic resonance spectroscopy(MRS)
 磁共振弹性成像 magnetic resonance elastography(MRE)
 磁化转移 magnetization transfer(MT)
 磁化转移对比 magnetization transfer contrast(MTC)
 磁化转移率 magnetization transfer ratio(MTR)
 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
 S-100 蛋白 S-100 protein(S-100)
 蛋白酶 3 proteinase 3(PR3)
 G 蛋白耦联受体 G-protein-coupled receptor(GPCR)
 第二代测序技术 next-generation sequencing(NGS)
 电喷雾电离 electrospray ionization(ESI)
 定量磁共振成像
 quantitative magnetic resonance imaging(qMRI)
 定量感觉检测 quantitative sensory testing(QST)
 端粒酶逆转录酶 telomerase reverse transcriptase(TERT)
 短时间反转恢复 short-tau inversion recovery(STIR)