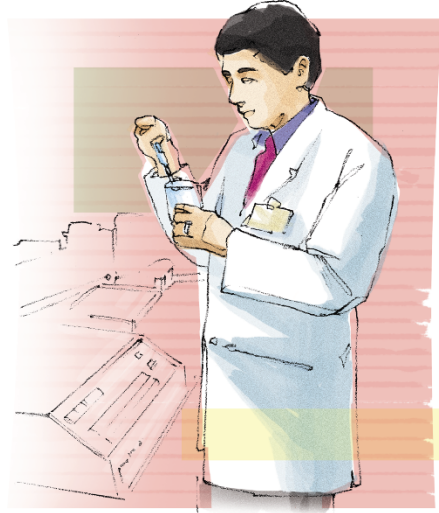




庞贝病的医学进展

1932 年，荷兰病理医生 JC Pompe 描述了一例心脏明显增大并在入院后不久死亡的 7 月龄婴儿。这是首次提及这种后来被称为庞贝病的疾病（更多关于 Pompe 医生相关历史的信息，请参见附录 1）。三十年后，比利时的一名科学家发现庞贝病患者缺少一种称为**酸性 α -葡萄糖苷酶**或**酸性麦芽糖酶**的酶。这种酶通常存在于称为**溶酶体**的细胞隔室内。与所有酶一样，酸性 α -葡萄糖苷酶也具有特定的作用。它有助于分解糖原，糖原是一种储存在肌肉细胞中的糖，当身体需要能量时会释放出来。如果没有这种酶，糖原就会在细胞中积聚并削弱全身的肌肉。自从发现酸性 α -葡萄糖苷酶与庞贝病之间的联系以来，世界各地的研究人员一直在寻找替代这种缺失的酶的方法。



虽然我们尚无法治愈庞贝病，但酶替代疗法 (ERT) 为患者提供了所缺乏的酶（ α -葡萄糖苷酶）。替代酶有助于分解糖原并阻止其在细胞中异常积聚。

ERT 是一种旨在替代庞贝病患者所缺失或显著缺乏的酶的治疗方法。ERT 治疗不能治愈庞贝病；也就是说，它不能修正根本的基因缺陷。

问：什么是酶替代疗法？它如何帮助庞贝病患者？

答：庞贝病患者几乎没有或完全没有称为酸性 α -葡萄糖苷酶 (GAA) 的溶酶体酶。酶替代疗法 (ERT) 通过替代所缺失或缺乏的 GAA 酶来发挥作用。酶替代疗法已成为其他溶酶体贮积症（例如 1 型戈谢病和法布里病）的治疗方法。

ERT 使用重组基因技术来制备，这一过程使科学家可以改变生物体的基因组成，从而制造出包括酶在内的人类蛋白质。此过程分三个阶段进行：

第 1 阶段——培养细胞以制造人类酶：

制备 ERT 的第一步是将酸性 α -葡萄糖苷酶 (GAA)（庞贝病患者缺乏的酶）的人类基因插入细胞系。

在细胞拥有该基因后，就会开始制造人类 GAA 酶。为了实现这一点，细胞会在特殊条件下保存在称为生物反应器的大罐中。每天将从生物反应器中取出液体，并收集这些细胞制造的酶进行纯化。

庞贝病的医学进展

第 2 阶段——酶纯化：

ERT 必须符合非常高的纯度和安全性标准。将使用称为柱色谱法的工艺来纯化酶。色谱法用于分隔和分离混合物的各个部分，从而去除不需要的物质。随着酶在多个色谱柱中移动，会变得更加纯化。

第 3 阶段——灌装和最终加工：

纯化后，将酶放入无菌玻璃小瓶中。灌装到小瓶后，放入冻干机中约 48 小时。在冻干机中，水从酶中蒸发，留下饼状的干燥物质。在这种形态下，酶更加稳定。在整个制造过程中会进行多项测试，以帮助确保治疗药物符合最高标准。每瓶药物在出厂并提供给患者之前都会经过检查。

制备 ERT 是一个复杂的过程，需要几个月的时间，只有在经过多年的开发和测试后才能实现。

ERT 通过**静脉**给药（直接注射到血流中），以便到达肌肉并分解糖原，糖原在细胞中积聚时会造成损伤。虽然 ERT 不能治愈庞贝病，但它可能会减缓肌肉无力的进展，并有助于改善肌肉功能。ERT 是一种定期进行的长期治疗。剂量基于患者的体重或年龄而定。

目前有许多可用和正在研究中的下一代治疗方法。有关更多信息，请参阅国际庞贝病协会 (IPA) 网站的 Pompe Connections“信息”部分，或联系您所在地的国家患者组织。

问：开发新疗法的过程是怎样的？

答：新疗法开发、测试和获得批准的过程涉及许多关键步骤，从临床前开发到药物批准可能需要大约十年。以下是美国药物开发各个阶段的总体描述。

临床前试验：

进行临床前试验是为了在应用于人体之前评估研究治疗的安全性，并评估该治疗影响疾病的潜力。在此阶段，科研人员在实验室和动物实验中测试治疗，以收集安全性数据，并评估针对目标疾病的生物活性。

临床试验：

临床试验是测试新的医学方法在人体中效果的研究。每项研究都旨在回答科学问题，并试图找到更好的方法来预防、筛查、诊断或治疗疾病。临床试验还可能将新的治疗方法与现有治疗方法进行比较。

庞贝病的医学进展

每项临床试验都有关于开展试验的研究方案或行动计划。该计划描述了研究中将进行哪些事项、如何进行，以及为什么研究的每个部分都是必要的。每项研究都对谁可以参加制定了规则。有些研究需要患有某种疾病的志愿者。有些需要健康的人。有些只需要男性或女性。

在美国，由医生、统计员和社区成员组成的独立委员会必须审批和监查研究方案。他们致力于确保风险很小，并且相对于潜在获益是值得的。

临床试验有 4 个阶段：

I 期临床试验

进行 I 期临床试验是为了在一小群人（例如，20-80 人）中首次测试某种新的生物医学干预措施，以评估安全性（例如，确定安全剂量范围并识别副作用）。²

II 期临床试验

进行 II 期临床试验是为了在更大的人群（几百人）中研究干预措施，以确定疗效（即，它是否按预期发挥作用），并进一步评估其安全性。²

III 期临床试验

进行 III 期研究是为了通过将干预措施与其他标准或试验性干预措施（或非干预性标准护理）进行比较，在大量试验参与者（数百至数千）中研究该干预措施的疗效。III 期研究还用于监测不良反应并收集信息，以便安全地应用该干预措施。²

IV 期临床试验

IV 期研究在干预措施上市后进行。这些研究旨在监测已获批的干预措施在一般人群中的有效性，并收集与长期广泛使用相关的任何不良反应的信息。²

治疗上市后，可能会进行额外的研究，以评估常规使用期间的治疗有效性和安全性，或在新的患者群体中评估该治疗。¹

¹ 了解临床试验：<http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

² <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials>

庞贝病的医学进展

问：参加临床试验有哪些获益和风险？

答：对于庞贝病等罕见疾病，参加研究可能会让患者获得可以改善、挽救或延长其生命的试验性治疗。扩大使用计划可以为原本可能不符合临床试验资格的更严重疾病患者提供治疗。招募更大量患者（但将他们分配到不同组以比较治疗）的随机研究可以让病情不太严重的患者有机会在肌肉无力进展至轻度残疾之前开始治疗。由于您的健康受到密切监测，因此参加临床试验还可以让您获得庞贝病专家提供的诊疗护理。

在决定参加临床试验之前，权衡可能的风险和获益非常重要。阅读研究方案，并与您的医务人员（或您孩子的医务人员）讨论，以更好地了解您加入临床试验的机会，以及您可能需要多长时间才能开始治疗。想一想参加试验会对您的健康、家人、工作以及其他对您来说重要的事情产生怎样的影响。如果您决定参加，请务必询问您可获得何种支持。此外，如果您到研究中心有任何的出行距离，请务必询问您的任何费用是否会得到报销。

问：我如何获知我所在地区正在进行的临床试验？ 请参阅“更多信息”部分和 Pompe Connections“基因治疗”手册。

本出版物旨在提供有关所涵盖主题的一般信息。它作为一项公共服务由国际庞贝病协会分发，对此应了解，国际庞贝病协会不参与提供医疗或其他专业服务。医学是一门不断变化的科学。由于可能存在人为错误和实践变化，因此我们无法保证此类复杂材料完全准确无误。需要通过其他来源（尤其是医生）确认这些信息。