

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.021

综 述

法布雷病诊疗研究进展

周子龙综述 龙卫平审核

基金项目: 广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY2024080); 柳州市临床重点专科“登高计划”(柳卫医[2024]8号)

作者单位: 530200 南宁, 广西中医药大学(周子龙); 545001 广西柳州, 广西中医药大学第三附属医院心血管内科(龙卫平)

通信作者: 龙卫平, E-mail: 1427734142@qq.com



【摘 要】 法布雷病(FD)是一种基于 α -半乳糖苷酶 a 活性缺乏的 X 连锁溶酶体贮积性疾病, 由于鞘糖脂在细胞内积聚, 导致一种进行性、危及生命的多系统疾病。法布雷病可影响心脏(心肌细胞、传导系统细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞)、肾脏(足细胞、小管细胞、肾小球细胞、系膜细胞和间质细胞)、神经系统(自主神经和后根神经节中的神经元)、血管内皮细胞和平滑肌等。文章就法布雷病的病因及发病机制、临床表现、诊治研究进展作一综述。

【关键词】 法布雷病; 发病机制; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R596.2

【文献标识码】 A

Recent advances in the diagnosis and treatment of Fabry disease Zhou Zilong*, Long Weiping. *Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi, Nanning 530200, China

Funding program: Guangxi Project for the Development and Promotion of Appropriate Traditional Chinese Medicine Techniques (GZSY2024080); The "Ascent Plan" for Key Clinical Specialties in Liuzhou City (LiuWeiYi[2024]8)

Corresponding author: Long Weiping, E-mail: 1427734142@qq.com

【Abstract】 Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder caused by mutations of the GLA gene that result in a deficiency of the enzymatic activity of α -galactosidase A and consequent accumulation of glycosphingolipids in body fluids and lysosomes of the cells throughout the body. The lysosomal accumulation of glycosphingolipids, especially globotriaosylceramide (Gb3) and globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3, deacylated form), leads to a multisystemic disease with heart disease, progressive renal failure, and strokes, which considerably limits the life expectancy of affected patients. This article reviews the latest diagnosis and treatment of Fabry disease. The etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of Fabry disease are reviewed below.

【Key words】 Fabry disease; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

法布雷病(Fabry disease, FD)在我国属于罕见病的范畴, 2018 年国家卫生健康委员会等部门联合制定的《第一批罕见病目录》公布, 法布雷病就在其中^[1]。虽然法布雷病是罕见病, 但由于我国人口基数巨大, 导致实际患病群体庞大, 且临床医生发现不及时、确诊困难、治疗不规范, 导致许多患者错过最佳治疗时机。法布雷病累及范围广, 包括心脏、肾脏、神经系统、血管内皮等^[2-3], 因此亟需利用新技术和平台探究法布雷病的机制, 提升诊疗水平, 助力法布雷病治疗方法的筛选和研发。文章对法布雷病发病机制、临床表现、诊断和治疗的研究进展进行综述。

1 病因及发病机制

法布雷病的发生及发病机制尚无明确结论, 研究表明, 溶酶体水解酶—半乳糖苷酶 A(α -galactosidase A, α -GALA)底物积累影响疾病症状发展, 且其作用不仅局限于溶酶体, 还涉及细胞结构^[4]。下游效应如纤维化、炎性反应、活性氧的生成似乎也在发病机制中起关键作用^[5], α -GALA 缺乏可导致多种

细胞组分功能障碍。在 α -GALA 缺乏的细胞质膜中观察到 Gb3 积累^[6-7]。质膜 Gb3 的增加有可能改变各种膜蛋白和通道的活性, 可能以组织依赖的方式影响细胞功能。如 Gb3 的积累与瞬时受体电位香草样蛋白水平的增加以及神经元 Ih 和 Nav1.7 电流的改变相关, 表明这些离子通道的改变有助于疼痛敏感性的发展。此外, 法布雷病的感觉神经元中阳离子通道瞬时受体电位锚蛋白活性改变也有报道。与许多其他溶酶体贮积性疾病一样, 在法布雷病患者细胞中也观察到自噬损伤^[8-9]。由于自噬高度依赖于富膜自噬体与溶酶体的形成和融合, α -GALA 底物积累导致的自噬膜改变可能导致自噬通量受损^[10]。此外, 线粒体功能障碍可能是一个致病特征, 因为法布雷病患者成纤维细胞的呼吸链酶活性降低^[11]。因此提出 Gb3 积累影响线粒体功能的可能性, 直接通过线粒体膜内的积累, 或通过阻止线粒体自噬间接影响线粒体功能。

底物积累和细胞器损伤最终导致氧化应激、炎性反应和细胞凋亡。氧化应激的诱导部分是由于内皮型一氧化氮合酶(en-

dothelial nitric oxide synthases, eNOS) 解耦, 增加了活性氧的生成^[12], Gb3 的积累也与患者血浆中炎症细胞因子白介素 (IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 释放的增加相关^[13]。总之, 与底物积累相关的氧化应激负担增加和促炎状态可能通过多种机制促进症状的发展, 促炎细胞因子被认为是血栓形成的诱发因素, 能刺激可溶性血栓前标志物的释放, 如血管性血友病因子, 并上调内皮黏附分子的表达^[14]。事实上, 在该疾病的患者和小鼠模型中均观察到血管性血友病因子和内皮黏附分子的表达升高^[15]。

Gb3 的积累也促进了细胞死亡途径。在再生能力有限的细胞类型 (如神经元、足细胞) 中, Gb3 介导的凋亡通路刺激可能导致患者出现特征性症状 (如疼痛、足细胞疾病)。由于间充质干细胞的凋亡和衰老率增加, 骨髓中 Gb3 的积累也会改变正常的造血功能。Gb3 的代谢物脱酰基三己糖酰基鞘脂醇 (Lyso-globotriaosylceramide, Lyso-Gb3) 已被证明在疾病病理中起重要作用, 其积累加剧了疾病病理进展, 因为它既抑制了 α -GALA 活性, 又促进了平滑肌细胞的增殖, 这可能是法布雷病患者观察到内膜—中层厚度增加的一个因素^[16-17]。Lyso-Gb3 已被证明可促进培养足细胞中的炎症信号传导, 并可能直接使伤害感受器致敏, 分别导致患者的肾脏疾病和神经性疼痛。最新研究发现, 法布雷病的特征是 α -GALA 酶缺乏导致的进行性器官损伤和炎症反应增加, 表现为鞘脂积累、炎症反应和器官损伤之间的复杂相互作用, 炎症反应在法布雷病中起着关键作用, 法布雷病可能具有自身炎症反应特征或具有尚未完全了解的自身免疫特征^[18]。

2 临床表现

法布雷病根据 α -GALA 活性分为经典型和迟发型^[19], 完全缺乏或仅微量 α -GALA 活性 ($<5\%$) 是该疾病典型形式的基础, 主要影响男性患者, 经典型的特点是早期发病, 在童年或青春期出现肢端感觉异常、神经性疼痛、角膜斑状、血管角化瘤、胃肠道症状和蛋白尿。成年后, 患者还会出现感音神经性耳聋和心、肾、脑血管症状。酶活性部分保留的患者会发展为非经典的迟发型法布雷病, 迟发型的特征是在成年期出现心脏、肾脏和脑血管的表现, 主要为心脏或肾脏等器官受累。

心脏表现包括左心室肥厚 (left ventricular hypertrophy, LVH)、心力衰竭、心绞痛、心律失常、心传导异常和猝死等^[20]。肾脏受累可导致终末期肾功能衰竭, 脑受累的特征是脑白质病变 (cerebral white matter lesion, WML) 的发展和卒中或短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 的发生^[21]。法布雷病系 X 连锁疾病, 杂合子女性不仅仅是携带者, 其临床表现范围从无症状到完全发病, 与患病男性一样严重^[22-23]。法布雷病最终可导致生活质量下降和死亡, 死亡主要是由心脏病引起^[24]。法布雷肾病的特点是在生命的第 2~3 个 10 年开始出现蛋白尿, 并发展为结构改变, 包括肾小球硬化、小管萎缩和间质纤维化。进行性肾衰竭的发展速度与糖尿病肾病相当。肾脏损害的最初迹象可能出现在儿童时期, 最严重可能导致肾衰竭。法布雷病最常见的眼部临床症状是角膜黄斑^[25]。轮状角膜是该疾病较熟悉的表现, 其特征是螺旋状混浊, 集中在角膜的上皮

层和上皮下层, 通常是双侧的, 因此它是该疾病最可靠的眼部标志物^[26]。法布雷病的眼科表现还包括前囊或后囊下白内障, 以及结膜和视网膜血管的扭曲、扩张和微动脉瘤^[27]。

3 诊断

目前法布雷病的筛查选项包括干血斑法 (dried blood spots, DBS)、Lyso-Gb3、基因检测和组织病理学活检。DBS 测试分析 α -GALA 血液水平, 它易于管理且成本低廉, 并且已被证明对男性具有高敏感度和特异度。然而, 法布雷病女性的 α -GALA 测定与女性正常范围的下限重叠, 因此可能导致假阴性^[28], 在法布雷病女性患者中, 出现假阴性多达 3%。样本质量问题也可能导致假阳性。Lyso-Gb3 测试检查血液中球三糖基鞘氨醇 (Lyso-Gb3) 水平, 该检测对男性的特异度高 (100%), 对经典型法布雷病的女性特异度高达 80%, 但对男性和女性的非经典突变的可靠性较差。基于 DNA 的分子遗传学检测 (包括 GLA 基因外显子测序) 是法布雷病诊断的金标准。但是, 它较 DBS 和 Lyso-Gb3 测试更昂贵和耗时。组织活检具有辅助诊断意义, 可检测肾脏、心脏、皮肤或神经组织。光镜下可见相应组织细胞呈空泡改变; 电镜下可见相应组织细胞 (如肾小球脏层上皮细胞、肾小管上皮细胞、血管内皮细胞、心肌细胞、皮肤汗腺等) 胞质内充满嗜碱性“髓样小体”, 小体呈圆形或卵圆形, 小体内部呈层状, 类似洋葱皮或髓鞘结构, 是溶酶体糖脂聚集的典型病理特征。因此, 对患有慢性肾脏病 (CKD) 的男性和女性可采用广泛的筛查策略, 超声心动图是识别法布雷心肌病典型特征的一线影像学检查方法^[29], 进一步检查再使用分层 DBS、Lyso-Gb3 和 DNA 检测。目前还有研究使用红外光谱诊断早期法布雷病, ATR-FTIR 光谱法的优点是快速、无损, 可重复、成本低、需要最少的生物样品量、无需试剂, 并且不需要事先处理样品, 若研究成功, 将进一步推动法布雷病的诊断^[30]。

4 治疗

4.1 酶替代疗法 通过外源性补充基因重组的 α -GALA, 替代患者体内酶活性降低或完全缺乏的 α -GALA, 促进 GL-3 的分解, 可减少 Gb3 和 Lyso-Gb3 在器官组织的贮积^[19]。目前, 有 2 种不同形式的酶替代疗法 (ERT): 一种为在成人纤维细胞中产生的阿加糖酶 α (agalsidase-alfa), 使用剂量为 0.2 mg/kg, 通过静脉输注, 每 2 周 1 次; 另一种为在我国仓鼠卵巢细胞中产生的阿加糖酶 β (agalsidase-beta), 剂量为 1.0 mg/kg, 每 2 周 1 次。在男性患者中, 已证实阿加糖酶 α 和阿加糖酶 β 可降低血浆 Gb3、溶酶 Gb3 和尿液 Gb3 水平, 减少肾内皮细胞中 Gb3 沉积, 减缓肾小球滤过率的下降, 稳定左室质量和减少壁厚; 改善前庭功能和听觉症状, 改善神经敏感性、胃肠道症状、排汗功能、疼痛以及与疼痛相关的生活质量。在女性患者中, 已证实阿加糖酶 α 和阿加糖酶 β 可降低血浆 Gb3、血浆溶酶 Gb3 和尿液 Gb3 (当预处理值升高时), 减缓肾小球滤过率的下降, 稳定左室质量和降低壁厚, 提高运动能力, 稳定听力损失和前庭功能, 提高生活质量^[31]。Feriozzi 等^[32]通过真实世界评估, 发现酶替代疗法是法布雷病患者一种安全有效的治疗方法。在法布雷病患者中, 炎症细胞因子的表达广泛上调。ERT 有助于改善法布雷病中的炎症反应激活。随着 ERT 的延长, 一些炎症细胞因子

恢复,表明了长期 ERT 的必要性,患者开始 ERT 的年龄越小,益处越大^[33-34]。根据最新的研究进展,Pegunigalsidase α 是一种新型聚乙二醇化重组 α -半乳糖苷酶,有望作为一种阿加糖酶替代品,目前已经完成 3 期 BALANCE 试验,增加了针对法布雷病的特定治疗库^[35]。

4.2 伴侣蛋白治疗 米加司他是治疗法布雷病的一线伴侣疗法药物,其是一种口服药物,应用剂量为 123 mg,每 2 d 1 次,它是 Gb3 末端半乳糖残基的低分子量亚糖类似物,有选择地且可逆地结合到 α -GALA 的可调节突变形式的活性位点,从而稳定酶,防止其在内质网中的保留和降解,并促进其运输到溶酶体。一旦进入溶酶体,米加司他就会与 α -GALA 分离,因为酸性更强,底物浓度更高,使酶能够对 Gb3 发挥活性^[36]。

4.3 底物还原疗法 底物还原疗法是法布雷病的另一种口服疗法,其基本原理是限制由于潜在酶缺陷而无法降解的代谢物的形成。在给药时应采取预防措施,因为完全取消单个酶反应可能潜在地破坏细胞的稳态,影响细胞凋亡、细胞生长和分化等过程,在酶活性仍有剩余的患者中,底物还原疗法可能足以将底物的产生降低到与剩余酶活性相容的水平。清除法布雷病患者体内积累的 Gb3 的其他机制,如胆汁排泄,也可能有助于法布雷病患者体内 Gb3 的积累和降解之间的平衡^[37]。对于酶活性极低或无残留的患者,底物还原疗法可能不足以作为一种单一的治疗方法,但除了酶替代疗法之外,底物还原疗法仍然具有附加价值^[38]。底物还原疗法与 ERT 不同,它们是亚糖,不会诱导腺苷脱氨酶的发展,并且可能通过血脑屏障。

4.4 基因疗法 基因疗法的基础是将携带 α -GALA 蛋白遗传密码的 DNA 引入患者细胞。与 ERT 相比,这种方法可使法布雷病患者“突变基因导致功能缺陷的酶,进而导致细胞内 Gb3 沉积”这一因果链条在更早的环节得到干预^[39]。在过去的几十年里,已经报道了许多法布雷病的临床前基因治疗研究。体内方法和离体方法已经用几种不同的载体(逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、腺相关病毒和非病毒载体)进行了探索,法布雷病基因治疗的主要挑战是针对所有受影响的细胞类型和组织,因此较难实现,这种方法的有效性主要取决于转染细胞释放 α -GALA 进入循环的能力。杂合子女性法布雷病患者尽管在 50% 的细胞中表达了正常的 GLA 基因拷贝,但仍有症状,这一事实表明,正常情况该酶未被充分排出,或未被邻近细胞充分吸收。诱导 α -GALA 过表达是否会导致酶充分释放到循环中,并被人体受影响的组织充分吸收,还有待确定^[40]。

5 小结与展望

法布雷病是罕见的遗传性酶缺乏症,虽然目前尚无彻底治愈的方法,但临床医生可以尽可能早期、准确的诊断,通过积极对症治疗,可以有效控制病情的进展,预防严重的并发症的发生,提高患者生活质量。随着医学科技的不断进步和新型治疗方法的不断涌现,法布雷病的治疗前景正日益乐观。相信在不久的将来,法布雷病的患者将能获得更为有效、更为安全的诊断及治疗方案。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会,科学技术部,工业和信息化部,等. 关于公

布第一批罕见病目录的通知(国卫医发[2018]10号)[EB/OL]. (2018-06-08)[2022-11-29]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2018/content_5338244.htm.

- [2] Umer M, Kalra DK. Cardiac MRI in Fabry disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 9: 1075639. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1075639.
- [3] Lin CJ, Yang FJ, Wu CJ. Insights of Fabry disease: Expert consensus approach for screening, diagnosis, and multidisciplinary management in chronic kidney disease[J]. J Formos Med Assoc, 2024, 10(1): 6629-6646. DOI: 10.1016/j.jfma.2024.09.033.
- [4] Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2020, 1864(1): 129437. DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.129437.
- [5] Maurizi N, Barbey G, Porretta AP. Myocardial fibrosis in the posterior myocardium in Fabry disease is associated with global rather than regional longitudinal strain reduction[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2024, 26(2): 368-370. DOI: 10.1093/ehjci/jeae279.
- [6] Delprete C, Uhlig F, Caprini M. Characterization of Fabry disease-associated lyso-Gb(3) on mouse colonic ion transport and motility[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2024, 327(6): G810-G817. DOI: 10.1152/ajpgi.00220.2024.
- [7] Bichet DG, Aerts JM, Auray-Blais C. Correction: Assessment of plasma lyso-Gb(3) for clinical monitoring of treatment response in migalastat-treated patients with Fabry disease[J]. Genet Med, 2020, 23(1): 238. DOI: 10.1038/s41436-020-01041-5.
- [8] Li P, Xi YQ, Zhang YP. GLA mutations suppress autophagy and stimulate lysosome generation in fabry disease[J]. Cells, 2024, 13(5): 437. DOI: 10.3390/cells13050437.
- [9] Hwang AR, Park S, Woo CH. Lyso-globotriaosylsphingosine induces endothelial dysfunction via autophagy-dependent regulation of necroptosis[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2023, 27(3): 231-240. DOI: 10.4196/kjpp.2023.27.3.231.
- [10] Marengo M, Segatto M, Sacchetti M. Autophagy-lysosome pathway alteration in ocular surface manifestations in Fabry disease patients[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 291. DOI: 10.1186/s13023-022-02441-3.
- [11] Gambardella J, Fiordelisi A, Cerasuolo FA. Early impairment in mitochondrial quality check and function precedes the development of cardiac phenotypes in an mouse model of Fabry Disease[J]. Vascu Pharmacol, 2024, 155: 107320. DOI: 10.1016/j.vph.2024.107320.
- [12] Kang JJ, Kaissarian NM, Desch KC. α -galactosidase A deficiency promotes von Willebrand factor secretion in models of Fabry disease[J]. Kidney Int, 2019, 95(1): 149-159. DOI: 10.1016/j.kint.2018.08.033.
- [13] Uceyler N, Urlaub D, Mayer C. Tumor necrosis factor- α links heat and inflammation with Fabry pain[J]. Mol Genet Metab, 2019, 127(3): 200-206. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.05.009.
- [14] Vujkovic AC, Vujkovic B, Novakovic S, et al. Characteristics of vascular phenotype in Fabry patients[J]. Angiology, 2021, 72(5): 426-433. DOI: 10.1177/0003319720981521.
- [15] Faro DC, Di Pino FL, Monte IP. Inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in the pathogenesis of vascular damage: Unraveling novel cardiovascular risk factors in Fabry disease[J]. Int J

- Mol Sci, 2024, 25 (15) : 8273. DOI: 10. 3390/ijms25158273.
- [16] Tuttolomondo A, Simonetta I, Riolo R. Pathogenesis and molecular mechanisms of Anderson-Fabry disease and possible new molecular addressed therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (18) : 10088. DOI: 10. 3390/ijms221810088.
- [17] Hiratsuka M, Koyama K, Ito M. Autopsy findings of heterozygous Fabry disease with the severe phenotype: A case report [J]. *Nephron*, 2022, 146 (2) : 203-208. DOI: 10. 1159/000520145.
- [18] Kurdi H, Lavallo L, Moon JCC, et al. Inflammation in Fabry disease: stages, molecular pathways, and therapeutic implications [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11 : 1420067. DOI: 10. 3389/fcvm. 2024. 1420067.
- [19] 中国法布雷病专家协作组. 中国法布雷病诊疗专家共识 (2021 年版) [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60 (4) : 321-330. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112138-20201218-01028.
- [20] Azevedo O, Gal A, Faria R. Founder effect of Fabry disease due to p. F113L mutation: Clinical profile of a late-onset phenotype [J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 129 (2) : 150-160. DOI: 10. 1016/j. ymgme. 2019. 07. 012.
- [21] Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G. Natural history of the late-onset phenotype of Fabry disease due to the p. F113L mutation [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2020, 22 : 100565. DOI: 10. 1016/j. ymgmr. 2020. 100565.
- [22] Izhar R, Borriello M, La Russa A. Fabry disease in women: Genetic basis, available biomarkers, and clinical manifestations [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 15 (1) : 37. DOI: 10. 3390/genes15010037.
- [23] Kawamura H, Nakamura K, Sato A. Asymptomatic female heterozygous Fabry disease diagnosed through medical check-up [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45 (41) : 4447. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehae608.
- [24] Orsborne C, Bradley J, Bonnett LJ. Validated model for prediction of adverse cardiac outcome in patients with Fabry disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80 (10) : 982-994. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2022. 06. 022.
- [25] Lindziute M, Kaufeld J, Hufendiek K. Correlation of retinal vascular characteristics with laboratory and ocular findings in Fabry disease: Exploring ocular diagnostic biomarkers [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18 (1) : 314. DOI: 10. 1186/s13023-023-02932-x.
- [26] Korkmaz I, Kalkan Ucar S, Onay H, et al. Ocular manifestations of Fabry disease: Report from a tertiary eye care center in Türkiye [J]. *Türk J Ophthalmol*, 2024, 54 (3) : 127-132. DOI: 10. 4274/tjo. gale-nos. 2024. 09482.
- [27] Soloway S, Lister D. Fabry's disease [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391 (11) : 1038. DOI: 10. 1056/NEJMc2402990.
- [28] Lin Z, Zhang X, Liu Y. Screening for Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy in China: A multicentre and prospective study [J]. *ESC Heart Fail*, 2024, 11 (6) : 4381-4389. DOI: 10. 1002/ehf2. 15065.
- [29] Spinelli L, Bianco A, Riccio E, et al. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. The role of advanced echocardiography [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11 : 1440636. DOI: 10. 3389/fcvm. 2024. 1440636.
- [30] Barretto CT, Nascimento MHC, Brun BF. Infrared spectroscopy as a new approach for early fabry disease screening: A pilot study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19 (1) : 373. DOI: 10. 1186/s13023-024-03380-x.
- [31] Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, et al. Fabry disease therapy: State-of-the-art and current challenges [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22 (1) : 206. DOI: 10. 3390/ijms22010206.
- [32] Feriozzi S, Chimenti C, Reisin RC. Updated evaluation of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for patients with Fabry disease: Insights from real-world data [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18 : 1083-1101. DOI: 10. 2147/DDDT. S365885.
- [33] Yuan Y, Zhao Y, Li F. Inflammatory cytokine expression in Fabry disease: Impact of disease phenotype and alterations under enzyme replacement therapy [J]. *Front Immunol*, 2024, 15 : 1367252. DOI: 10. 3389/fimmu. 2024. 1367252.
- [34] Gou P, Leng J, Cheng X, et al. Clinical evaluation, accurate diagnosis and treatment of four pedigrees with Fabry's disease [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11 : 1057014. DOI: 10. 3389/fped. 2023. 1057014.
- [35] Germain DP, Linhart A. Pegunigalsidase alfa: A novel, pegylated recombinant alpha-galactosidase enzyme for the treatment of Fabry disease [J]. *Front Genet*, 2024, 15 : 1395287. DOI: 10. 3389/fgene. 2024. 1395287.
- [36] Nowicki M, Bazan-Socha S, Blazejewska-Hyzorek B. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: A position statement [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130 (1) : 91-97. DOI: 10. 20452/pamw. 15117.
- [37] Beraza-Millor M, Rodríguez-Castejón J, Miranda J. Novel golden lipid nanoparticles with small interference ribonucleic acid for substrate reduction therapy in Fabry disease [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15 (7) : 1936. DOI: 10. 3390/pharmaceutics15071936.
- [38] Hung CL, Wu YW, Kuo L. 2024 update of the TSOC expert consensus of Fabry disease [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2024, 40 (5) : 544-568. DOI: 10. 6515/ACS. 202409_40(5). 20240731A.
- [39] Lenders M, Brand E. Fabry disease: The current treatment landscape [J]. *Drugs*, 2021, 81 (6) : 635-645. DOI: 10. 1007/s40265-021-01486-1.
- [40] Van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, et al. Developments in the treatment of Fabry disease [J]. *J Inher Metab Dis*, 2020, 43 (5) : 908-921. DOI: 10. 1002/jimd. 12228.

(收稿日期: 2024 - 10 - 31)