

## 成人法布雷病心肌病诊断与治疗中国专家共识

中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会

通信作者: 张抒扬<sup>1</sup>, E-mail: shuyangzhang103@163.com

韩雅玲<sup>2</sup>, E-mail: hanyaling@263.net

<sup>1</sup> 中国医学科学院北京协和医院心内科 疑难重症及罕见病全国重点实验室 国家罕见病医疗质量控制中心, 北京 100730

<sup>2</sup> 解放军北部战区总医院心内科, 沈阳 110016

**【摘要】** 法布雷病 (FD) 是一种 X 染色体连锁遗传疾病, 因 *GLA* 基因突变, 导致其编码的  $\alpha$  半乳糖苷酶 A ( $\alpha$ -Gal A) 活性降低或完全缺乏, 造成代谢底物三己糖酰基鞘脂醇 (Gb3) 及衍生物脱乙酰基 Gb3 (Lyso-Gb3) 在多种细胞和组织中贮积, 引起多脏器病变。在心血管系统中, FD 主要会导致左心室肥厚和 (或) 传导异常, 即 FD 心肌病。由于 FD 心肌病是 FD 成人患者死亡的主要原因, 因此结合心脏影像学、酶和底物活性、基因检测及组织活检等方法的早期诊断, 以及早期特异性酶替代疗法对于改善患者预后非常重要。本共识综合总结国内外已发表的 FD 心肌病诊断与治疗的相关证据, 为 FD 心肌病的诊断与管理提供依据。

**【关键词】** 法布雷病; 心肌病; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R596.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2024)03-0335-10

**DOI:** 10.3760/cma.j.cn112148-20231008-00263

## Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Adult Fabry Disease Cardiomyopathy

Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology

Corresponding authors: ZHANG Shuyang<sup>1</sup>, E-mail: shuyangzhang103@163.com

HAN Yaling<sup>2</sup>, E-mail: hanyaling@263.net

<sup>1</sup> Department of Cardiology, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, National Rare Disease Medical Quality Control Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

<sup>2</sup> Department of Cardiology, Northern Theater Command General Hospital of PLA, Shenyang 110016, China

**【Abstract】** Fabry disease (FD) is an X-linked genetic disorder caused by mutations in the *GLA* gene. It leads to reduced or complete deficiency of the activity of  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A), resulting in an accumulation of the metabolic substrate globotriaosylceramide (Gb3) and its derivative, globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3), in a wide range of cells and tissues, which causes multiple organ pathologies. In the cardiovascular system, FD predominantly leads to left ventricular hypertrophy and/or conduction abnormalities known as FD cardiomyopathy. Since FD cardiomyopathy is the leading cause of death in adult patients with FD, early diagnosis combining cardiac imaging, enzyme and substrate activity, genetic testing, and tissue biopsy, as well as early specific enzyme replacement therapy are important to improve patient prognosis. This consensus

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2703100); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-003); 雄安新区科技创新专项 (2023XAGG0069)

引用本文: 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 成人法布雷病心肌病诊断与治疗中国专家共识 [J]. 罕见病研究, 2024, 3 (3): 335-344. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20231008-00263.

comprehensively summarizes the published evidence related to the diagnosis and treatment of FD cardiomyopathy at home and abroad, and provides a basis for the diagnosis and management of FD cardiomyopathy.

**【Key words】** Fabry disease; cardiomyopathy; diagnosis; treatment

**Funding:** The National Key Research and Development Program of China (2022YFC2703100); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Science (2021-I2M-1-003); Xiongan New Area Science and Technology Innovation Special (2023XAGG0069)

*J Rare Dis*, 2024,3(3):335-344

法布雷病 (Fabry disease, FD), 又称 Anderson-Fabry 病, 因位于 Xq22.1 的 *GLA* 基因突变, 导致其编码的  $\alpha$  半乳糖苷酶 A ( $\alpha$ -galactosidase A,  $\alpha$ -Gal A) 活性降低或完全缺乏, 造成代谢底物三己糖酰基鞘脂醇 (globotriaosylceramides, Gb3) 及衍生物脱乙酰基 Gb3 (globotriaosylsphingosine, Lyso-Gb3) 在神经、皮肤、肾脏和心脏等组织中大量贮积, 引起多脏器病变和相应临床表现<sup>[1]</sup>。Gb3 和 Lyso-Gb3 沉积在心血管系统的多种细胞内, 导致包括左心室肥厚 (left ventricular hypertrophy, LVH)、传导异常、主动脉瓣及二尖瓣关闭不全等多种表现<sup>[2]</sup>。由于 FD 的心脏受累主要表现为 LVH 伴/不伴传导异常, 本共识也主要侧重于 FD 导致的 LVH、传导异常和心功能不全的诊治, 将这种 FD 心脏受累定义为 FD 心肌病。FD 心肌病是 FD 患者死亡的主要原因<sup>[3]</sup>, 早期诊断与治疗对于改善患者预后非常重要。

过去, 临床认识不足及缺乏有效治疗方法, 导致 FD 误诊率高、诊断延迟和预后差<sup>[4]</sup>。随着心脏影像学的发展、基因检测的普及和酶替代疗法 (enzyme replacement therapy, ERT) 等有效方法的出现, 更多 FD 心肌病患者得到了早期诊治<sup>[5]</sup>。本工作组综合国内外已发表的 FD 心肌病诊断与治疗的相关证据并进行严格评估和总结, 为 FD 心肌病的管理提出共识性建议。

## 1 共识制订方法

### 1.1 指南设计与制订步骤

依据 2022 年中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版)》, 本指南成立了专家工作组, 包括心内科和遗传学专家。参与制定本共识的专家均具有较为丰富的 FD 诊疗经验, 部分专家此前曾参与制定相关共识, 主要职责是确定指南主题和范围, 负责指南起草和修订等。讨论专家组对指南推荐意见通过德尔菲法 (Delphi Method)、专家小组会议等达成共识。

### 1.2 依据德尔菲法制定共识

首先检索国内外数据库 PubMed、中国知网及万方数据库中近 10 年相关文献, 主要检索词为法布雷病、法布里病、Fabry disease, 文献类型包括指南/共识/专家意见、系统综述/回顾分析、随机对照试验和队列研究等, 以及从中外指南和综述/荟萃分析所附参考文献继续扩展检索及筛选, 形成共识文献库。其后, 根据国内外最新指南/共识及诊疗经验, 专家组成员在第一次共识启动会上制定共识的总体框架和核心信息流。专家分组为共识各部分查证相关文献, 形成初稿。专家组就相关问题进行讨论,  $\geq 75\%$  同意表示获得一致意见, 未获得一致意见的问题进入第二轮讨论。经过多轮讨论和修改, 最终在全体专家成员一致同意下, 形成本共识。

## 2 流行病学和临床分型

长期以来, FD 一直被认为是一种罕见疾病。据估计其患病率为 1/117 000 ~ 1/50 000<sup>[6-7]</sup>, 但可能被低估, 因为新生儿筛查显示发病率为 1/8800。67 个高危人群筛查项目 (共 51 363 例患者) 汇总分析显示, 在 LVH 或肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 患者中, FD 的患病率高达 0.93%<sup>[8-9]</sup>。

FD 按临床表现分为经典型和迟发型。经典型多见于男性, 患者  $\alpha$ -Gal A 酶活性缺失或显著下降 ( $< 1\%$  正常水平), 多在儿童期起病, 主要表现为: 周围神经系统受累 (肢端疼痛、少汗/无汗)、血管角质瘤和胃肠道不适等; 成年后可出现肾脏 (蛋白尿、肾功能不全)、心脏 (LVH、传导阻滞、心功能不全) 和中枢神经系统病变 (短暂性脑缺血发作和卒中)。迟发型多见于女性, 部分患者酶活性正常或轻度减低, 以成年后发病为主, 临床主要限于心脏和 (或) 肾脏受累。国外文献报道迟发型发病率比经典型高 10 倍<sup>[10]</sup>。上海交通大学医学院附属瑞金医院的研究显示, 国内男性 FD 患者中有 66.1% 为经典型, 女性 FD 患者中有 75% 为迟发型<sup>[11]</sup>。心脏是 FD 最常

受累的器官 (68%), 并随着年龄增加受累发生率增加<sup>[12]</sup>, 心脏疾病是 FD 死亡的主要原因<sup>[13]</sup>。

### 3 发病机制

Gb3 会沉积在心脏所有类型细胞和组织中, 主要包括心肌细胞、心肌内血管 (内皮和平滑肌细胞) 和传导组织。除沉积的机械效应以外, 贮积会触发次级反应, 损伤细胞内吞和自噬功能, 诱导凋亡, 并干扰线粒体能量产生, 继而激活细胞肥大途径。贮积的 Gb3 也可能改变离子通道的表达和 (或) 细胞膜运输, 从而改变心肌细胞的电生理特性, 导致心房和心室之间心肌传导速度增加, 使得 FD 患者心电图出现 PR 间期缩短。Gb3 和 Lyso-Gb3 还可以作为抗原激活自然杀伤 T 细胞导致慢性炎症和自身免疫反应<sup>[2]</sup>。

## 4 临床表现

### 4.1 年龄和性别

经典型多在儿童期发病, 迟发型以成年后发病为主。虽然女性 FD 患者发病较晚, 但大脑受累发生率与男性患者无明显差异。虽然部分患者在儿童期可检出 LVH, 但男性患者常常要到 20~39 岁甚至更晚才会出现明显心脏症状和体征, 女性患者起病通常较男性延迟 10 年左右<sup>[6]</sup>。

### 4.2 FD 心肌病表现

FD 心肌病表现主要包括 LVH、心电异常和心力衰竭 (心衰)。不明原因 LVH 是 FD 心肌病最常见的表现, 约 50% 的男性和 1/3 的女性 FD 患者会在 30 岁后出现 LVH<sup>[14]</sup>。LVH 主要表现为向心性肥厚, 少数会表现为不对称性及偏心性肥厚。最常见的是向心性重构进展为向心性肥厚。约 5% 的病例发生非对称性室间隔肥厚<sup>[15]</sup>。成年 FD 患者常有静息心电图改变, 可早于心脏结构改变 (详见 5.1 心电图部分)。FD 患者可发生房性和室性心律失常, 前者 (如心房颤动) 更为常见<sup>[16]</sup>。较年长患者可能出现 PR 间期延长和束支传导异常, 并可能进展为高度房室传导阻滞。

### 4.3 FD 其他心脏受累表现

FD 还可以出现主动脉瓣及二尖瓣关闭不全、冠状动脉疾病及主动脉根部扩张。FD 患者常出现轻度二尖瓣和主动脉瓣结构和功能异常, 主要表现为轻-中度二尖瓣和 (或) 主动脉瓣增厚及关闭不全, 瓣膜狭窄较为少见<sup>[17]</sup>。FD 患者晚期可因左心衰竭使右

心压力升高导致三尖瓣关闭不全。心外膜下冠状动脉通常没有狭窄, 但是会出现血流缓慢; 心肌内小血管可出现管腔的狭窄或闭塞, 导致心绞痛。

### 4.4 心脏外表现

FD 患者除了心脏受累, 往往伴随其他系统表现。累及周围神经系统可出现周围神经痛 (慢性或间断的肢端烧灼痛) 和出汗障碍 (多表现为少汗或无汗)。中枢神经受累表现为卒中或短暂性脑缺血发作 (后循环受累多见)。皮肤可见血管角质瘤 (外生殖器、阴囊、臀部和腿部内侧有突出皮肤表面的红色皮损, 多分布于“坐浴区”), 可随病程进展而增加。肾脏病变常见为蛋白尿、血尿和肾功能不全等。眼部可见角膜涡状浑浊和结膜/视网膜血管迂曲。面部表现为眶上嵴外凸、额部隆起和嘴唇增厚等<sup>[18]</sup>。

## 5 辅助检查

### 5.1 心电图

FD 患者在儿童及青少年时期就可有轻微的心电图变化, 包括 PR 间期缩短和复极异常。随着疾病进展, 可出现胸前导联的左心室高电压表现和 (或) 复极异常, 以及下侧壁导联 ST 段压低和 T 波倒置, QRS 波时限延长<sup>[19]</sup>。病变累及传导组织可表现为 QT 间期延长、传导阻滞、窦性心动过缓及病态窦房结综合征<sup>[20]</sup>。

FD 患者易出现室上性和室性心律失常。近期国外指南推荐 FD 患者每年行 48 h 动态心电图监测, 以便更早发现 FD 患者的心律失常<sup>[21]</sup>。

### 5.2 超声心动图

超声心动图是评估 FD 患者心肌、瓣膜功能和升主动脉直径最常用的检查, 对 FD 心肌病的早期诊断和监测尤其重要<sup>[2,22]</sup>。向心性 LVH 是最常见的超声异常, 超声心动图也可以发现非对称性室间隔增厚、右心室肥大、不成比例的乳头肌肥大、后侧壁基底段变薄等表现。有时也可以看到左心室内膜增厚在心肌内呈现两条回声升高的“双边”现象, 特别是在室间隔处, 这是由于 Gb3 在心肌中区域化贮积, 即在心内膜和内膜下心肌贮积较多, 而在心肌层贮积较少所致。FD 患者早期左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 一般正常, 而斑点追踪和组织多普勒测定的收缩功能和舒张功能往往已出现异常<sup>[23]</sup>。左心室舒张功能 (组织多普勒) 异常和基底段下外侧区纵向应变减低, 可早于 LVH 发生, 二者结合可早期发现 FD 心肌受累<sup>[24]</sup>。纵向应变减低

的部位有助于 LVH 表型疾病的鉴别：FD 心肌病主要是左心室基底段下外侧区，HCM 通常为左心室基底前壁间隔区域，心脏淀粉样变性则是左心室基底和中段区域的纵向应变减低而心尖段基本正常<sup>[25]</sup>。

### 5.3 心脏磁共振成像

心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance imaging, CMR) 可用于 FD 的早期诊断、鉴别诊断及疾病严重程度的判断<sup>[26]</sup>。CMR 可以检测 LVH 并更好地量化左心室乳头肌质量。由于心肌内脂质沉积导致的 native T1 测值减低，是 FD 心肌病在 CMR 上的特异性表现之一。约 40% 无 LVH 的 FD 患者和 90% 以上有 LVH 的 FD 患者出现 native T1 测值减低，低于其他疾病导致的 LVH，如 HCM、心脏淀粉样变性或高血压<sup>[27]</sup>。在 FD 心肌病后期，由于纤维化和炎症，会导致 native T1 测值的假性正常。部分 FD 心肌病患者 T2 值有明显升高，提示存在心肌活动性炎症。钆延迟强化 (late gadolinium enhancement, LGE) 也有助于 FD 心肌病与其他心肌病的鉴别<sup>[28]</sup>。FD 心肌病的 LGE 位于左心室前外侧和下外侧壁基底段和中段的肌层内，而 HCM 多出现在室壁最肥厚处 (通常是室间隔)。

### 5.4 心脏生物标志物

心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 和 N 末端 B 型钠尿肽原 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro BNP) 可用于 FD 心肌病的评估。血浆 NT-pro BNP 在 LVH、左心室舒张和 (或) 收缩功能异常、快速性心律失常时会有升高<sup>[29]</sup>。FD 心肌病时可出现 cTn 的升高，与 CMR 上 T2 值升高伴随出现，提示存在心肌炎。

### 5.5 $\alpha$ -Gal A 活性检测

对疑似 FD 的男性患者，需要进行  $\alpha$ -Gal A 活性检测。可留取血浆、外周血白细胞或者应用于血纸片法 (dried blood spot, DBS) 进行检测。血浆测定常出现假阴性结果，白细胞测定法较为可靠但复杂<sup>[30]</sup>。DBS 可应用于高危人群及家系成员的筛查<sup>[31]</sup>。如果男性患者的  $\alpha$ -Gal A 活性正常，可以排除 FD 可能；如果  $\alpha$ -Gal A 活性严重下降或缺失，提示 FD 可能性大。但是  $\alpha$ -Gal A 活性对于女性患者的诊断价值有限。女性患者受 X 染色体随机失活的影响， $\alpha$ -Gal A 活性水平不一，60% 以上的女性患者  $\alpha$ -Gal A 活性处于正常范围<sup>[32]</sup>。因此女性患者的诊断需要依靠基因检测和 (或) 组织活检等综合方法。

### 5.6 血浆 Gb3 和 Lyso-Gb3 检测

男性患者血浆 Gb3 水平显著增高，而女性患者

的血浆 Gb3 水平普遍较低，且多处于正常范围，因此对女性诊断的意义不大<sup>[33]</sup>。血浆 Lyso-Gb3 水平比 Gb3 灵敏度更高，且与临床表型有良好的相关性<sup>[34]</sup>。血浆 Gb3 和 Lyso-Gb3 可为  $\alpha$ -Gal A 活性正常、基因检测结果为临床意义未明变异 (variants of uncertain significance, VUS) 的患者提供辅助诊断信息<sup>[35-36]</sup>。血浆 Lyso-Gb3 水平的显著升高有助于区分经典型和迟发型患者<sup>[37]</sup>。

### 5.7 基因检测

对 *GLA* 基因进行突变分析有助于确诊 FD<sup>[38-39]</sup>。目前已报道 1000 余种 *GLA* 变异，包括错义突变、无义突变、移码突变和剪切突变等。但是仅有 80% 左右的患者可检测到明确的致病性/疑似致病性变异、VUS 或良性变异，20% 无法通过常规方法检出变异。FD 的临床表型与 *GLA* 基因变异、年龄、性别等相关。IVS4+919G>A 剪接突变为中国迟发型 FD 患者的高频突变，在中国台湾 FD 患者中非常普遍，往往在 40 岁后表现为 LVH 而无其他系统受累症状<sup>[40]</sup>。其他与心脏受累相关的 *GLA* 基因变异包括 p. Asn215Ser (c. 644A>G)、p. M187R/g. 7219T>G 和 p. Ile239Met (c. 717A>G) 等<sup>[41-43]</sup>。VUS 并不能除外 FD 可能，可通过家系调查是否存在共分离，以及借助组织活检等方法，来最终判断它是否为导致 FD 的原因。

### 5.8 组织活检

组织活检可采取肾脏、心脏、皮肤或神经组织。光镜下相应组织细胞呈空泡改变，电镜下可见组织细胞胞质内充满嗜锇性“髓样小体”，小体呈圆形或卵圆形，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<sup>[1]</sup>。组织活检适用于具有高残留  $\alpha$ -Gal A 活性 (>10%) 和 (或) 低 Lyso-Gb3 水平、罕见 *GLA* 基因型 (包括 VUS) 患者，以确诊或排除 FD；临床上不推荐组织活检用于评估 ERT 疗效及随访监测<sup>[44-45]</sup>。

## 6 诊断流程

### 6.1 高危人群

临床上对于不明原因 LVH (无高血压和主动脉瓣狭窄等原因) 患者，如合并以下特征之一，需警惕 FD 可能。

#### 6.1.1 心脏警示征

①乳头肌肥大或合并右心室肥厚；②心电图：PR 间期缩短；③超声心动图：斑点追踪技术显示

左心室基底下外侧区纵向应变减低；④CMR：左心室心肌 native T1 测值降低，左心室下外侧壁基底段心肌内的 LGE。

### 6.1.2 心脏外警示征

①皮肤血管角质瘤；②肢端感觉异常；③少汗；④早发卒中（<50岁，特别是后循环相关）；⑤角膜涡状浑浊；⑥肾功能异常伴蛋白尿；⑦听力减退。

### 6.1.3 家族史

有X连锁遗传的家族史（肾脏疾病、心脏疾病）。

## 6.2 诊断路径

对于出现警示征（包括家族史）的高危人群，可考虑进入FD心肌病诊断流程（图1）<sup>[2]</sup>。有明确家族史或FD典型症状体征的男性患者，外周血白细胞或血浆α-Gal A活性显著降低可诊断FD心肌病。女性或具有不典型表现或α-Gal A活性轻度降低的患者，需要进行GLA基因分析及底物检测。通常需要综合临床表现、酶活性、基因检测和（或）家族史等确诊FD心肌病。如果上述方法仍不能明确诊断，需要进行组织活检。

## 6.3 鉴别诊断

FD心肌病的鉴别诊断包括：HCM、由前后负荷增加所导致的LVH（主动脉瓣狭窄、高血压、运动

和肥胖）和心脏淀粉样变等（表1）。

## 7 治疗

FD心肌病主要导致心衰和致命性室性心律失常，治疗目标是延缓疾病进展、降低心脏并发症和延长患者生存期。FD心肌病治疗包括针对心脏受累的非特异性治疗和针对病因的特异性治疗。本共识主要介绍FD心肌病的治疗，其他系统受累的治疗参见《中国法布雷病诊疗专家共识（2021年版）》<sup>[1]</sup>。

### 7.1 非特异性治疗

#### 7.1.1 心脏危险因素

高血压是FD患者心血管事件的高危因素，国内外指南推荐使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂治疗FD患者的高血压，因为这两种药物同时有保护肾脏作用<sup>[27]</sup>。FD患者若出现心绞痛，可考虑使用钙通道阻滞剂、硝酸酯和低剂量阿司匹林进行治疗。

#### 7.1.2 心动过缓和房室传导阻滞

10%~20%的FD患者需要置入永久性起搏器，以治疗有症状的心动过缓和（或）严重传导系统病变<sup>[46]</sup>。部分晚期心肌病患者可能需要置入埋藏式心脏转复除颤器（implantable cardioverter-defibrillator, ICD）以预防心脏性猝死。

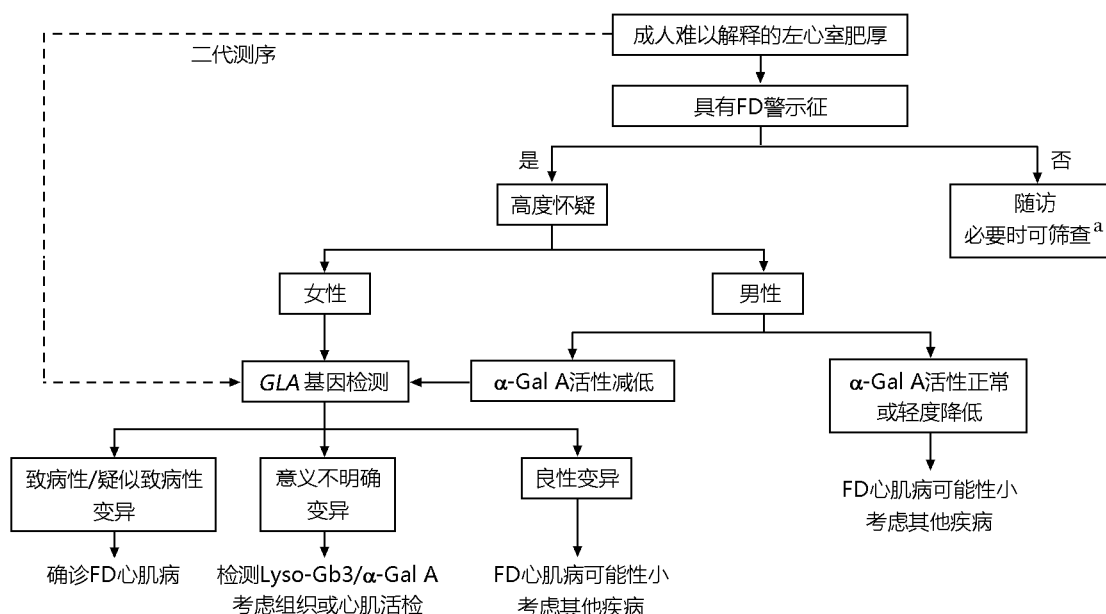


图1 法布雷病心肌病诊断流程图

Fig. 1 Diagnostic flowchart for Fabry disease cardiomyopathy

FD：法布雷病；GLA：α-半乳糖苷酶基因；α-Gal A：α-半乳糖苷酶A；Gb3：三己糖酰基鞘脂醇；<sup>a</sup>和虚线：对于一些迟发型患者，特别是具有较高α-Gal A活性患者，警示征不明显时，也可以考虑进行基因检测

表 1 法布雷病的鉴别诊断

Tab. 1 Differential diagnosis of Fabry disease

指标	法布雷病	肥厚型心肌病	淀粉样变性	主动脉瓣狭窄	高血压
家族史	有, X 连锁遗传	可以有, 常染色体显性遗传	突变型 ATTR 为常染色体显性遗传	无	可以有, 非单基因遗传特征
心脏外表现	肢端感觉异常、出汗障碍、血管角质瘤、角膜涡状浑浊、尿蛋白、肾功能衰竭、脑血管疾病	无	双侧腕管综合征、肾病综合征、周围神经病变、巨舌症、自主神经功能障碍	无	肾功能不全、脑血管疾病
LVH 模式	向心性均匀为主; 也可能有不对称、心尖肥厚、乳头肌肥大或右心室肥厚	主要是不对称的室间隔肥厚或心尖肥厚	向心性均匀为主、可以有右心室肥厚	向心性均匀	均匀肥厚, 多数有左心室扩大
ECHO 其他表现	主动脉扩张; 瓣膜增厚和反流	LVOT 梗阻; 心尖室壁瘤; SAM 征	双心房扩张、瓣膜增厚、心肌呈颗粒状、左心室限制性舒张功能障碍和心包积液	主动脉瓣狭窄	主动脉增宽
ECHO 斑点追踪左心室应变	下侧壁区域应变减低	最肥厚区域(间隔区)应变减低	基底部和中部区域应变减低, 心尖部应变正常或轻度减低	基底部区域应变减低	肥厚区的应变减低(通常是基底部)
CMR native T1 值	减低	升高	升高	升高	正常或轻度升高
CMR LGE 模式	左心室下侧壁基底、肌间	室壁明显肥厚处、室间隔和右心室交界处、肌间	心内膜下或肌间, 弥漫性	非特异性斑片模式, 肌间	非特异性斑片模式, 肌间

LVH: 左心室肥厚; ECHO: 超声心动图; CMR: 心脏磁共振成像; LGE: 钆延迟强化; LVOT: 左心室流出道; SAM: 收缩期二尖瓣前移; ATTR: 转甲状腺素蛋白淀粉样变

### 7.1.3 快速心律失常

FD 心肌病患者的快速心律失常治疗是难点。Ic 类药物被禁止用于任何心肌病。胺碘酮具有抑制溶酶体对磷脂分解的作用, 决奈达隆对溶酶体运输和功能的影响尚不清楚, 因此均不推荐在 FD 患者中使用。索他洛尔禁用于失代偿心衰患者。 $\beta$  受体阻滞剂及其他减慢心率的药物有加重心动过缓和抑制传导的作用导致其使用受限<sup>[27]</sup>。对于 FD 合并心房颤动的患者, 尽管缺乏大规模和长时间研究证实疗效, 但可以尝试进行肺静脉隔离消融; 抗凝依据 HCM 患者的治疗原则, 即 FD 合并心房颤动的患者无论 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分, 都应考虑抗凝<sup>[27]</sup>。

动态心电图检查显示多数 FD 患者可发现非持续性室性心动过速, 但是与心脏性猝死之间的关系不明确, 通常不需要处理。FD 伴发室性心动过速(室速)或心室颤动引起心搏骤停的存活者, 或者持续性室速引起晕厥或血流动力学异常者, 如预期寿命>1 年, 建议置入 ICD<sup>[47]</sup>。尚无 FD 患者心脏性猝死一级预防的风险评分或工具, 现有资料显示对于明显 LVH (>20 mm) 和纤维化 (CMR 中存在 LGE) 并需要置入起搏器的患

者, 如果预期寿命>1 年, 应考虑置入 ICD<sup>[27,44,48]</sup>。

### 7.1.4 心衰

FD 心肌病合并心衰的治疗可以按照目前循证和指南的推荐。其中 90% 为射血分数保留心衰<sup>[49]</sup>, 因此可以考虑使用利尿药和醛固酮受体拮抗剂。LVEF < 50% 时, 可以使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂和醛固酮受体拮抗剂, 特别要注意合并肾脏受累时肾功能和钾问题。目前尚无在此类患者中使用沙库巴曲缬沙坦和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的循证证据, 无禁忌证时也可以考虑使用。FD 患者容易合并心动过缓或心脏变时功能不全, 应慎用  $\beta$  受体阻滞剂和伊伐布雷定, 如果使用, 注意监测心电图或动态心电图<sup>[50]</sup>。终末期 FD 心肌病的患者也可以考虑施行左心室辅助装置置入和心脏移植。

### 7.2 特异性治疗

FD 特异性治疗包括 ERT、分子伴侣治疗及基因治疗<sup>[51-52]</sup>, ERT 通过外源性补充基因重组的  $\alpha$ -Gal A, 促进 Gb3 分解, 减少 Gb3 和 Lyso-Gb3 在器官和组织贮积, 是目前首选的治疗方法。ERT 的起始治疗特征见表 2<sup>[1]</sup>。

表 2 成人法布雷病患者 ERT 的起始治疗指征\*

Tab. 2 Indications for initiating therapy with enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease\*

临床分型	指征
经典型	
男性, 有/无症状	应考虑 ERT, 适用于任何年龄
女性, 有症状	具有主要脏器受累的症状, 应考虑 ERT: ①不能归因于其他原因的心肌病; ②神经痛, 疼痛危象; ③肾脏损害, 不能归因于其他原因的蛋白尿; ④卒中或短暂性脑缺血发作; ⑤排除其他原因的反复腹泻、胃肠道功能障碍
女性, 无症状	有心脏、肾脏或中枢神经系统损伤的影像学、实验室或组织学证据, 应考虑 ERT: ①无症状心脏受累 (心肌病、心律失常、心肌纤维化); ②GFR 下降, 肾活检可见足细胞足突消失或肾小球硬化、中/重度 Gb3 贮积; ③卒中、脑白质病变卒中、脑白质病变
迟发型	
男性/女性	即使没有典型的 FD 症状, 如果有心脏、肾脏或中枢神经系统损伤的影像学、实验室或组织学证据 (见上), 也应考虑使用 ERT

ERT: 酶替代疗法; GFR: 肾小球滤过率; \* 本表改编自《中国法布雷病诊疗专家共识 (2021 年版)》<sup>[1]</sup>

ERT 药物包括阿加糖酶  $\alpha$  (在人细胞系通过基因工程技术生产, 推荐剂量 0.2 mg/kg, 每 2 周静脉输注 1 次, 输注时间 >40 min) 和阿加糖酶  $\beta$  (在中国仓鼠卵巢细胞通过重组 DNA 技术生产, 推荐剂量 1.0 mg/kg 体重, 每 2 周静脉输注 1 次, 输注时间最长 240 min, 不少于 90 min)。这两种药物的基因来源相同, 结构和功能相似, 具有与天然人类  $\alpha$ -Gal A 相同的氨基酸序列<sup>[53]</sup>, 目前都已经在我国上市。ERT 可显著减少血浆 Gb3 和 Lyso-Gb3 贮积, 并长期维持低水平, 对 FD 患者治疗效果显著, 及早启动治疗 (30~40 岁前) 获益更大。使用阿加糖酶  $\alpha$  治疗 10 年可改善或稳定心脏症状 (如心衰和心绞痛)、心脏结构 (如左心室质量指数、平均左心室壁厚度) 和心功能 (如 LVEF)<sup>[54-55]</sup>; 也能够显著降低心脏、脑血管及肾脏事件, 显著延长男性患者中位生存年龄 17.5 年<sup>[54]</sup>。

分子伴侣疗法为口服小分子药物, 可与特定突变的  $\alpha$ -Gal A 结合并使其稳定, 从而增加酶活性, 适用于可修复的 GLA 特定基因突变且  $\alpha$ -Gal A 活性不是很低的患者<sup>[56]</sup>。目前关于分子伴侣治疗后心脏获益的研究不多, 但已有研究报道可有效减轻左心室质量。临床使用较多的分子伴侣是米加司他, 目前未在中国上市。

### 7.3 随访和管理

建议 FD 患者接受长期多学科团队随访, 以监测和评估病情变化。FD 患者在儿童时期出现心肌病较少, 心脏病进展缓慢, 可以每 2~3 年进行心血管专科复诊。经典型 FD 患者需要增加随诊次数。男性患者超过 20 岁, 女性患者超过 30 岁, 需要每年至少随

访 1 次, 建议每 3~6 个月随访 1 次。确诊 FD 心肌病后每年至少需要随访 1 次 cTnT 或 cTnI、NT-pro BNP、心电图、超声心动图和 48 h 动态心电图检查, 每 2 年 1 次 CMR 检查<sup>[1]</sup>。

由于 FD 是 X 染色体连锁遗传疾病, 应对所有育龄期的男性和女性患者提供孕前和产前的遗传咨询, 必要时行产前诊断或胚胎植入前遗传学诊断。对于先证者的家系应进行筛查, 明确是否有 FD。

**执笔专家:** 田庄 (北京协和医院), 金玮 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

**核心专家组成员** (以姓氏拼音为序): 韩薇 (同济大学附属东方医院), 韩雅玲 (解放军北部战区总医院), 金玮 (上海交通大学医学院附属瑞金医院), 田庄 (北京协和医院), 许顶立 (南方医科大学南方医院), 张庆 (四川大学华西医院), 张抒扬 (北京协和医院)

**指导专家组成员** (以姓氏拼音为序): 白玲 (西安交通大学医学院第一附属医院), 陈玉成 (四川大学华西医院), 董建增 (首都医科大学附属北京安贞医院), 黎励文 (广东省人民医院), 李新立 (江苏省人民医院), 孟岩 (解放军总医院), 宋雷 (中国医学科学院阜外医院), 严卉 (浙江大学医学院附属第一医院), 周炳元 (苏州大学附属第一医院)

**专家组成员** (以姓氏拼音为序): 艾力曼·马合木提 (新疆医科大学第一附属医院), 次仁仲嘎 (拉萨市人民医院), 陈牧雷 (首都医科大学附属北京朝阳医院), 陈瑞珍 (复旦大学附属中山医院), 邓伟 (武汉大学人民医院), 董蔚 (解放军总医院), 郝国贞

(河北医科大学第二医院), 季晓平 (山东大学齐鲁医院), 姜馨 (陕西省人民医院), 孔洪 (四川省人民医院), 李黎 (郑州大学第一附属医院), 刘彤 (首都医科大学附属北京安贞医院), 刘莹 (大连医科大学附属第一医院), 梁延春 (解放军北部战区总医院), 毛威 (浙江大学医学院附属浙江医院), 漆泓 (中南大学湘雅医院), 宋春莉 (吉林大学第二医院), 宋昱 (泰达国际心血管病医院), 宋治远 (陆军军医大学第一附属医院), 孙健 (吉林大学第一医院), 孙艺红 (中日友好医院), 孙志军 (中国医科大学附属盛京医院), 盛夏 (浙江大学医学院附属邵逸夫医院), 王贵松 (北京大学第三医院), 王华 (北京医院), 王江 (陆军军医大学第二附属医院), 王祖禄 (解放军北部战区总医院), 徐东杰 (江苏省人民医院), 徐峰 (中国医科大学附属第一医院), 严激 (安徽省立医院), 杨萍 (吉林大学中日联谊医院), 张敏 (上海交通大学医学院附属胸科医院), 张瑶 (哈尔滨医科大学附属第二医院), 张宇辉 (中国医学科学院阜外医院), 周建中 (重庆医科大学附属第一医院)

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac involvement in Fabry disease: JACC review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77 (7): 922-936.
- [3] Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12 (8 Pt 2): 1673-1683.
- [4] Patel V, O'Mahony C, Hughes D, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease [J]. Heart, 2015, 101 (12): 961-966.
- [5] Yim J, Yau O, Yeung DF, et al. Fabry cardiomyopathy: current practice and future directions [J]. Cells, 2021, 10 (6): 1532.
- [6] Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease natural history data from the fabry registry [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (9): 1093-1099.
- [7] O'Mahony C, Elliott P. Anderson-Fabry disease and the heart [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52 (4): 326-335.
- [8] Xiao Y, Sun Y, Tian T, et al. Prevalence and clinical characteristics of Fabry disease in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. Am J Med Sci, 2021, 362 (3): 260-267.
- [9] Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017 [J]. J Med Genet, 2018, 55 (4): 261-268.
- [10] Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyzorek B, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: a position statement [J]. Pol Arch Intern Med, 2020, 130 (1): 91-97.
- [11] 王朝晖, 潘晓霞, 陈楠. 提高对法布里病临床表现和实验室新指标的认识 [J]. 诊断学理论与实践, 2014, 13 (1): 20-23.
- [12] Favalli V, Disabella E, Molinaro M, et al. Genetic screening of Anderson-Fabry disease in probands referred from multispecialty clinics [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68 (10): 1037-1050.
- [13] Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS-Fabry Outcome Survey [J]. J Med Genet, 2009, 46 (8): 548-552.
- [14] Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis [J]. Eur Heart J, 2013, 34 (11): 802-808.
- [15] Nagueh SF. Fabry disease [J]. Heart, 2003, 89 (8): 819-820.
- [16] Namdar M. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease [J]. Front Cardiovasc Med, 2016, 3: 7.
- [17] Akhtar MM, Elliott PM. Anderson-Fabry disease in heart failure [J]. Biophys Rev, 2018, 10 (4): 1107-1119.
- [18] El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease [J]. J Neurol Sci, 2014, 344 (1-2): 5-19.
- [19] Kampmann C, Wiethoff CM, Martin C, et al. Electrocardiographic signs of hypertrophy in fabry disease-associated hypertrophic cardiomyopathy [J]. Acta Paediatr Suppl, 2002, 91 (439): 21-27.
- [20] Baig S, Vijapurapu R, Alharbi F, et al. Diagnosis and treatment of the cardiovascular consequences of Fabry disease [J]. QJM, 2019, 112 (1): 3-9.
- [21] Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for



- adult patients [J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 123 (4): 416-427.
- [22] Tower-Rader A, Jaber WA. Multimodality imaging assessment of Fabry disease [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12 (11): e009013.
- [23] Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, et al. Systolic and diastolic function assessment in Fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 26 (12): 1407-1414.
- [24] Krämer J, Niemann M, Liu D, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (21): 1587-1596.
- [25] Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry Disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12 (7Pt1): 1230-1242.
- [26] Weidemann F, Beer M, Kralewski M, et al. Early detection of organ involvement in Fabry disease by biomarker assessment in conjunction with LGE cardiac MRI: results from the SOPHIA study [J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 126 (2): 169-182.
- [27] Hagège A, Réant P, Habib G, et al. Fabry disease in cardiology practice: literature review and expert point of view [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019, 112 (4): 278-287.
- [28] Hanneman K, Karur GR, Wasim S, et al. Left ventricular hypertrophy and late gadolinium enhancement at cardiac MRI are associated with adverse cardiac events in Fabry disease [J]. *Radiology*, 2020, 294 (1): 42-49.
- [29] Torralba-Cabeza MÁ, Olivera S, Hughes DA, et al. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 104 (3): 301-307.
- [30] Andrade J, Waters PJ, Singh RS, et al. Screening for Fabry disease in patients with chronic kidney disease: limitations of plasma alpha-galactosidase assay as a screening test [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3 (1): 139-145.
- [31] Nakagawa N, Sawada J, Sakamoto N, et al. High-risk screening for Anderson-Fabry disease in patients with cardiac, renal, or neurological manifestations [J]. *J Hum Genet*, 2019, 64 (9): 891-898.
- [32] Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) controversies conference [J]. *Kidney Int*, 2017, 91 (2): 284-293.
- [33] Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, et al. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22 (4): 843-849.
- [34] Politei J, Alberton V, Amoreo O, et al. Clinical parameters, LysoGb3, podocyturia, and kidney biopsy in children with Fabry disease: is a correlation possible? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33 (11): 2095-2101.
- [35] Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (8): 2812-2817.
- [36] Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke JT, et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411 (23-24): 1906-1914.
- [37] Nowak A, Mechtler T, Kasper DC, et al. Correlation of Lyso-Gb3 levels in dried blood spots and sera from patients with classic and Later-Onset Fabry disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 121 (4): 320-324.
- [38] Cairns T, Müntze J, Gernert J, et al. Hot topics in Fabry disease [J]. *Postgrad Med J*, 2018, 94 (1118): 709-713.
- [39] Sawada T, Kido J, Yoshida S, et al. Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2020, 22: 100562.
- [40] Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c. 936+919G>A (IVS4+919G>A) [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30 (10): 1397-1405.
- [41] Oder D, Liu D, Hu K, et al.  $\alpha$ -Galactosidase A genotype N215S induces a specific cardiac variant of Fabry disease [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10 (5): e001691.
- [42] San Román-Monserrat I, Moreno-Flores V, López-Cuenca D, et al. Comprehensive clinical evaluation of a large Spanish family with Anderson-Fabry disease, novel GLA mutation and severe cardiac phenotype [J]. *Med Clin (Barc)*, 2014, 142 (11): 497-504.
- [43] Csányi B, Hategan L, Nagy V, et al. Identification of a novel GLA Gene mutation, p. Ile239Met, in Fabry disease with a predominant cardiac phenotype [J]. *Int Heart J*, 2017, 58 (3): 454-458.
- [44] Linhart A, Germain DP, Olivetto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22 (7): 1076-1096.

- [45] Hsu TR, Chang FP, Chu TH, et al. Correlations between endomyocardial biopsies and cardiac manifestations in Taiwanese patients with the Chinese hotspot IVS4+919G> a mutation; data from the Fabry outcome survey [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (1): 119.
- [46] Weidemann F, Maier SK, Störk S, et al. Usefulness of an implantable loop recorder to detect clinically relevant arrhythmias in patients with advanced Fabry cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118 (2): 264-274.
- [47] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (40): 3997-4126.
- [48] Baig S, Edward NC, Kotecha D, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice [J]. *Eurpace*, 2018, 20 (F12): f153-f161.
- [49] Rob D, Marek J, Dostalova G, et al. Heart failure in Fabry disease revisited: application of current heart failure guidelines and recommendations [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9 (6): 4043-4052.
- [50] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (16): e147-e239.
- [51] Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2020, 66 Suppl 1 (Suppl 1): s10-s16.
- [52] Simonetta I, Tuttolomondo A, Daidone M, et al. Treatment of Anderson-Fabry Disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26 (40): 5089-5099.
- [53] Caballero L, Climent V, Hernández-Romero D, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17 (16): 1679-1689.
- [54] Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry Outcome Survey analysis [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2015, 3: 21-27.
- [55] Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10: 125.
- [56] Gaggl M, Sunder-Plassmann G. Fabry disease: a pharmacological chaperone on the horizon [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12 (11): 653-654.

(收稿日期: 2024-05-30 录用: 2024-06-03)

(本文编辑: 郝恺雯)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《罕见病研究》参考文献的著录要求

本刊参考文献采用顺序编码制著录, 请按照引文先后顺序, 用阿拉伯数字连续编号, 在正文引出处加方括号标注于句尾右上角, 或标注于引文作者的右上角。参考文献引用仅限于作者亲自阅读过的文献, 内部资料、报纸及未公开发表的文章不得作为参考文献引用。文摘等二、三次文献尽量不引用。作者需仔细核对所引文献, 确保内容和格式准确无误。

参考文献著录格式如下:

[期刊] 作者 (3名及3名以内全部著录; 多于3名者仅著录前3名, 后加“等”或“et al”)。题名 [文献类型标志]。刊名, 年, 卷 (期): 起页-止页。

[电子期刊] 作者 (3名及3名以内全部著录; 多于3名者仅著录前3名, 后加“等”或“et al”)。题名 [文献类型标志/文献载体标志]。刊名, 年, 卷 (期): 起页-止页。获取和访问路径。

[专著] 作者。书名 [文献类型标志]。其他责任者 (如翻译者)。版本 (第1版不著录)。出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页。

[专著中析出文献] 析出文献作者。题名 [文献类型标志] // 专著主要作 (编) 者。专著名。版本 (第1版不著录)。出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页。