

LEE'S PHARM.

李氏大藥廠

Department of medicine and information

医学及信息部

医学信息速递

Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

“罕见病诊疗指南（2019年版）” 关于左卡尼汀和瑞莫杜林产品推荐的概述

医学及信息部—信息事务组

2019-03-05



传递最有价值的医学信息

什么是罕见病？

是指那些发病率极低的疾病，又称“孤儿病”

- 世界卫生组织（WHO）将**罕见病**定义为**患病人数占总人口的0.65%~1%**的疾病。罕见病也是一类慢性严重性疾病，半数罕见病患者在出生时或者儿童期既可发病，病情恶化迅速，死亡率高。
- 2018年，国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国家药品监督管理局和国家中医药管理局等5部门联合发布了**《罕见病诊疗指南（2019年版）》**，是我国第一部关于罕见病的诊疗指南，涵盖**121种**罕见病。
- **左卡尼汀**是治疗罕见病目录里多种罕见病的一线、重要治疗药物。**瑞莫杜林（曲前列尼尔）**是特发性肺动脉高压的重要治疗药物。



内容

1

“罕见病诊疗指南（2019版）”对左卡尼汀产品的推荐

2

“罕见病诊疗指南（2019版）”对瑞莫杜林产品的推荐



第一部分

1

左卡尼汀在“罕见病诊疗指南”中应用的概述



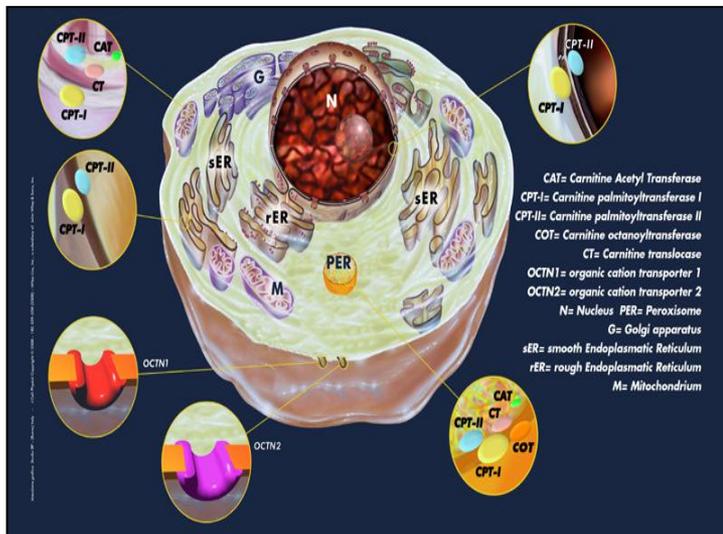
序号	病种编号	病种名称	页码
唯一、救命治疗药物	15	原发性肉碱缺乏症	92
一线、必需治疗药物	12	β -酮硫解酶缺乏症	73
	34	戊二酸血症 I 型	201
	58	异戊酸血症	364-365
	71	甲基丙二酸血症	440-442
	99	丙酸血症	636-637
	116	极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	748
重要治疗药物	13	生物素酶缺乏症	79
	44	全羧化酶合成酶缺乏症	266
	63	长链-3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	393
	67	枫糖尿症	418
	70	中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	435
	72	线粒体脑肌病	451
	75	多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	472-473
	85	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	538-539



唯一、救命治疗药物



原发性肉碱缺乏症

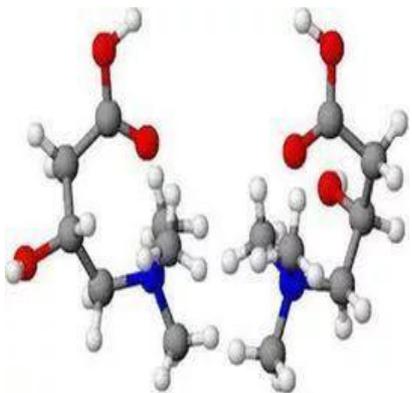


- 中文名：原发性肉碱缺乏症，又称肉碱转运障碍或肉碱摄取障碍；
- 英文名：primary carnitine deficiency, PCD；
- 遗传方式：常染色体隐性遗传病；
- 病因：由于细胞膜上与肉碱高亲和力的肉碱转运蛋白基因突变所致的一种脂肪酸 β 氧化代谢病；
- 特征：表现为血浆肉碱水平明显降低及组织细胞内肉碱缺乏，引起心脏、骨骼肌、肝脏等多系统损害。

原发性肉碱缺乏症

唯一、救命

对左卡尼汀的推荐



治疗

1. 治疗原则避免饥饿及长时间高强度运动。需**终身应用肉碱**替代治疗，维持血浆游离肉碱水平正常或接近正常。

2. 急症处理当出现急性能量代谢障碍危象时，立即静脉输注足量葡萄糖以维持血糖水平 $>5\text{mmol/L}$ ，并**调整左卡尼汀剂量为每天 100~400mg/kg**，**静脉或口服给药**。当出现急性心衰时，静脉输注左卡尼汀的同时，联合洋地黄、利尿剂等药物对症治疗，并限制钠盐摄入；对有心律失常者，同时给予抗心律失常药物治疗。

3. 长期治疗临床上根据随访患者血浆游离肉碱和酰基肉碱水平、结合具体病情变化，**进行个体化给予左卡尼汀治疗，推荐维持剂量为 100~200mg/ (kg · d)**，**分 3~4 次服用**，需终身补充。左卡尼汀副作用较少，大剂量可能引起腹泻、恶心等胃肠道不适，通常减少剂量待症状改善后再逐步增至治疗剂量。若伴有乙酰肉碱降低，可同时补充乙酰肉碱治疗，剂量为 50~100mg/ (kg · d)。

4. 监测与评估定期检测血游离肉碱及酰基肉碱水平，**根据血游离肉碱及酰基肉碱水平变化调整左卡尼汀剂量**。伴有心肌病患者，定期进行超声心动图和心电图检查，当患者出现心肌损伤时，及时给予治疗。



一线、必须治疗药物



β-酮硫解酶缺乏症

- 中文名：β-酮硫解酶缺乏症或线粒体乙酰乙酰基辅酶 A 硫解酶（T2）缺乏症；
- 英文名：β-ketothiolase deficiency, BKD ；
- 遗传方式：罕见的常染色体隐性遗传病；
- 病因：β-酮硫解酶缺乏导致异亮氨酸代谢障碍和肝外酮体分解减少引起；
- 特征：酮症、代谢性酸中毒和有机酸尿症为主。

对左卡尼汀的推荐

治疗

急性期应及时给予生理盐水及葡萄糖静脉输入、碳酸氢钠纠酸等对症处理；解除发热、感染等诱发因素，静脉输入葡萄糖以减少蛋白质持续分解、保证热量供应，同时补充左卡尼汀促使患者体内蓄积的酸性代谢产物排出。如果急性期治疗及时病情可以快速缓解，患者可以恢复至完全正常。病情缓解后应适当限制蛋白质摄入量，予高热量、低脂肪饮食，少量多餐，避免饥饿并口服补充左卡尼汀。另有研究报道胰岛素对 BKD 患者非糖尿病性酮症酸中毒的治疗确切有效。



戊二酸血症 I 型

- 中文名：戊二酸血症 I 型；
- 英文名：glutaric acidemia type I, GA-I；
- 遗传方式：常染色体隐性遗传有机酸血症；
- 病因：由于细胞内戊二酰辅酶 A 脱氢酶缺陷导致赖氨酸、羟赖氨酸及色氨酸代谢紊乱，造成体内大量戊二酸、3-羟基戊二酸堆积而致病；
- 特征：表现为大头畸形、进行性肌张力异常和运动障碍。

对左卡尼汀的推荐

治疗

1. 特异性治疗方法 目前该病不可治愈。但可通过对症治疗控制病情进展。戊二酸血症 I 型的治疗原则是减少戊二酸及其旁路代谢产物的生成和(或)加速其清除。饮食控制方面, 限制赖氨酸、色氨酸的摄入是治疗该病的主要方法。欧美国家已有 GAI 专用配方奶粉。为保证大脑正常发育, 6 岁前建议严格饮食干预, 6 岁后可适当放宽, 但仍需继续保持低赖氨酸饮食。**6 岁前左卡尼汀 50~100mg/(kg·d), 6 岁以后 30~50mg/(kg·d), 需终身维持治疗。**这种治疗方法在早期诊断的患儿中可大大降低急性脑病的发病率和病死率。

3. 并发症治疗 出现急性脑病危象时, 需采取积极的对症治疗以及避免出现神经系统严重并发症。需控制高能量摄入, 使机体处于低代谢状态, 每天能量摄入应为同龄人的 120%, 每天静脉滴注葡萄糖 15~20g/kg; 24~48 小时内通过限制或停止天然蛋白质的摄入以减少 3-羟基戊二酸的生成, 在 3~4 天内重新逐步增加蛋白质摄入量, 直至维持水平。之后维持不含色氨酸、赖氨酸的特殊氨基酸配方奶粉喂养, 调整蛋白摄入量每天 0.8~1.0g/kg; **增加生理解毒机制及补充左卡尼汀防止继发性肉碱枯竭;** 静脉输液碱化尿液, 并维持正常的水、电解质及酸碱平衡。其余对症处理包括退热、抗感染、止吐、利尿和抗癫痫治疗等。注意监



异戊酸血症

- 中文名：异戊酸血症；
- 英文名：isovaleric acidemia, IVA ；
- 遗传方式：常染色体隐性遗传性有机酸血症；
- 病因：是由亮氨酸分解代谢中异戊酰辅酶 A 脱氢酶缺乏引起，导致异戊酸、3-羟基异戊酸、异戊酰甘氨酸和异戊酰肉碱体内蓄积；
- 特征：有机酸蓄积及酮体产生引起严重的代谢性酸中毒、低血糖、高血氨，从而引起脑损伤等多脏器损害。

对左卡尼汀的推荐

急性期治疗：

1. 代谢紊乱未纠正前减少亮氨酸摄入。
2. 充分补液，必要时救酸。
3. 提高热卡摄入，可以摄入糖类、无亮氨酸的氨基酸粉。
4. 左旋肉碱 100~200mg/(kg.d)，甘氨酸 250~600mg/(kg.d)。

缓解期治疗：1.饮食疗法：通过饮食控制减少来自亮

氨酸代谢物，可摄入 1.5g/(kg.d)天然蛋白。2.药物治

疗：左旋肉碱 50~100mg/(kg.d)，甘氨酸

150~250mg/(kg.d)。



甲基丙二酸血症

- 中文名：甲基丙二酸血症又称甲基丙二酸尿症；
- 英文名：methylmalonic acidemia, MMA；
- 遗传方式：常染色体隐性遗传性有机酸血症；
- 病因：由甲基丙二酰辅酶A变位酶（methylmalonyl CoA mutase, MCM）或其辅酶钴胺素（cobalamin, Cbl；也即维生素B12, VitB12）代谢缺陷所导致；
- 特征：临床表现主要包括消化系统症状如呕吐、喂养困难、肝大等以及神经系统症状如运动障碍、意识障碍、抽搐、发育迟缓或倒退、小头畸形等。

对左卡尼汀的推荐

(4) 药物治疗：MMA 患者常合并继发性肉碱缺乏。左卡尼汀可与有机酸结合，形成水溶性代谢物，从尿液排出体外，促进有机酸的排泄，因此急性期需静脉滴注左卡尼汀（每天2~4次，每次50~300mg/kg）。症状缓解后改用分次口服左卡尼汀 [50~200mg/ (kg·d)]。对血氨高于100μmol/L 的患者，

2. 长期治疗

(1) 维生素B₁₂反应型MMA：对所有维生素B₁₂治疗有反应的患者，建议每日肌肉注射1mg，羟钴胺优于氰钴胺。合并型MMA患者尚需口服甜菜碱 [100~500mg/ (kg·d)] 降低血同型半胱氨酸浓度，辅以左卡尼汀 [50~100mg/ (kg·d)]、叶酸（5~10mg/d）和维生素B₆（10~30mg/d）等。



丙酸血症

- 中文名：丙酸血症又称丙酰辅酶 A 羧化酶缺乏症、酮症性高甘氨酸血症、丙酸尿症；
- 英文名：propionic acidemia, PA；
- 遗传方式：常染色体隐性遗传的有机酸血症；
- 病因：编码线粒体多聚体酶丙酰辅酶 A 羧化酶（PCC）基因 PCCA 或 PCCB 缺陷所致；
- 特征：可导致体内丙酰辅酶 A 转化为甲基丙二酰辅酶 A 异常、丙酸及其相关代谢物异常蓄积，导致有机酸血症，并造成一系列生化异常、神经系统和其他脏器损害症状。

对左卡尼汀的推荐

(2) 药物治疗

1) 左卡尼汀：PA患者常合并继发性肉碱缺乏，左卡尼汀可与有机酸结合，形成水溶性代谢物，从尿液排出体外，促进有机酸的排泄，因此**急性期需静脉滴注左卡尼汀 [100~200mg/ (kg·d)]**。部分患儿用药后可能出现轻度腹泻，无需特殊处理。



极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

- 中文名：极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症；
- 英文名：very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCADD；
- 遗传方式：常染色体隐性遗传；
- 病因：由于编码细胞线粒体内脂肪酸 β 氧化中的关键酶极长链酰基辅酶 A 脱氢酶 VLCAD 的基因 ACADVL 突变所致；
- 特征：VLCADD 的临床表现具有明显异质性，根据起病年龄和临床表现分为 3 个类型：1. 心肌病型，2. 肝型，3. 肌病型。

对左卡尼汀的推荐

3.左卡尼汀 对于左卡尼汀补充治疗脂肪酸 β 氧化障碍疾病一直存有争议。在 VLCADD 中，由于极长链脂肪酸的 β 氧化通路受阻，而导致线粒体内过多的长链脂肪酸蓄积，这些脂肪酸则需与游离肉碱结合，形成酰基肉碱转运出线粒体，这将造成血中游离肉碱的缺乏，故补充肉碱可以维持血中游离肉碱水平稳定。一般给予 50~100mg/(kg·d)。左卡尼汀配合饮食治疗可以明显缓解 VLCADD 患者的心功能异常，短期应用可以促进酮体生成和减少空腹低血糖的发生，但过多



重要治疗药物



生物素酶缺乏症

- 中文名：生物素酶缺乏症；
- 英文名：biotinidase deficiency, BTDD；
- 遗传方式：常染色体隐性遗传；
- 病因：由于生物素酶基因（biotinidase, BTD）变异引起生物素酶活性下降，导致生物素减少，使依赖生物素的多种羧化酶的活性下降，致线粒体能量合成障碍；
- 特征：出现代谢性酸中毒、有机酸尿症及一系列神经与皮肤系统损害等表现。

对左卡尼汀的推荐

生物素的治疗效果。对于重症患者，在治疗初期可以根据患者情况酌情给予**左卡尼汀**、甲钴胺和维生素C，并注意控制蛋白质与葡萄糖的摄入。



全羧化酶合成酶缺乏症

- 中文名：全羧化酶合成酶缺乏症；
- 英文名：holocarboxylase synthetase deficiency, HLCS；
- 病因：由于编码全羧化酶合成酶的基因 HLCS 突变导致全羧化酶合成酶活性降低，生物素合成障碍所致的是有机酸血症；
- 特征：异常代谢产物在体内蓄积，出现不同程度的临床症状，大部分患者对生物素治疗效果显著。

对左卡尼汀的推荐

治疗

HLCS 缺乏症患者一经诊断，立即补充生物素 10~40mg/d，也有报道在新生儿期后发病者，给予小剂量生物素也有效，辅助左卡尼汀 100~300mg/ (kg·d)。对于



长链-3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

- 中文名：长链-3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症；
- 英文名：long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency, LCHADD；
- 遗传方式：常染色体隐性遗传病；
- 病因：编码长链 3-羟基辅酶 A 脱氢酶的基因突变；
- 特征：该病临床表现多样，主要受累脏器有心脏、肝脏和骨骼肌，常见的症状有低酮性低糖昏迷、心肌病、横纹肌溶解、外周神经病变及视网膜病变。

对左卡尼汀的推荐

3. 左卡尼汀补充肉碱以维持血中游离肉碱水平的稳定，缓解患者的心功能异常。故在有明显低肉碱血症时可应用肉碱。



枫糖尿症

- 中文名：枫糖尿症；
- 英文名：maple syrup urine disease, MSUD；
- 遗传方式：常染色体隐性遗传病；
- 病因：由于支链酮酸脱氢酶复合体缺陷导致亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等支链氨基酸的酮酸衍生物氧化脱羧作用受阻，大量支链氨基酸及其相应酮酸衍生物在体内蓄积，从而引起一系列神经系统损伤表现；
- 特征：因患儿尿液中含有大量的支链酮酸衍生物，具有香甜的枫糖气味而得名。MSUD 主要临床特征为发作性或慢性脑损伤，血浆别异亮氨酸增高有诊断价值。

对左卡尼汀的推荐

(5) 左卡尼汀：有争议。最近发现左卡尼汀可降低亮氨酸及其代谢产物所致的氧化应激反应。



中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

- 中文名：中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症；
- 英文名：medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCADD；
- 遗传方式：常染色体隐性遗传病；
- 病因：中链酰基辅酶 A 脱氢酶功能缺陷，中链脂肪酸 β 氧化受阻，导致能量生成减少和毒性代谢中间产物蓄积引起的疾病；
- 特征：大多在出生后 3 个月至 3 岁之间发病，少部分在新生儿期或成人期发病，也有患者无症状。MCADD 患者发病通常都有诱发因素，如多见于长时间饥饿或并发感染性疾病等。

对左卡尼汀的推荐

3.肉碱治疗本病肉碱治疗的效果尚不明确，在患者发病期间或血游离肉碱水平降低时，可补充肉碱，50~100mg/ (kg·d)。



线粒体脑肌病

- 中文名：线粒体脑肌病；
- 遗传方式：遗传性疾病，包括母系遗传、常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X染色体伴性遗传等；
- 病因：基因突变导致线粒体结构和功能异常，通常是由电子呼吸链氧化磷酸化异常而导致的；
- 特征：脑和肌肉受累为主要临床表现的多系统受累的疾病。

对左卡尼汀的推荐

- 4) 能量替代物：一水肌酸、三磷酸腺苷。
- 5) 补充肉碱：左卡尼汀。



多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

- 中文名：多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症或戊二酸血症 II 型、戊二酸尿症 II 型；
- 英文名：multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD；
- 遗传方式：常染色体隐性遗传病；
- 病因：基因缺陷导致线粒体中电子传递黄素蛋白（ETF）或电子传递黄素蛋白脱氢酶（ETFDH）功能障碍所致的脂肪酸氧化代谢紊乱；
- 特征：MADD 的症状谱具有交叉性，主要分 3 种类型：MADD I 型为新生儿期起病，伴先天畸形；MADD II 型为新生儿期起病，不伴先天畸形；MADD III 型为晚发型。

对左卡尼汀的推荐

治疗

急性的失代偿期应限制蛋白质和脂肪摄入，予静脉输注葡萄糖抑制分解代谢，促进合成代谢，减少酸性代谢产物的积聚。予以左卡尼汀促进有毒代谢产物排出。同时密切监测心脏、肝脏和肾脏功能。

晚发型肌肉受累的患者建议终身口服维生素 B₂（100mg/d）治疗。综合治疗

还包括避免长时间饥饿，合并肉碱缺乏时补充左卡尼汀 30~100mg/(kg·d) 等。



鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症

- 中文名：鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症又称为“高氨血症 2 型”；
- 英文名：ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD；
- 遗传方式：X 连锁不完全显性遗传；
- 病因：鸟氨酸氨甲酰转移酶（ornithine transcarbamylase, OTC）基因突变导致的一种以高氨血症为主要表现的遗传代谢性疾病；
- 特征：患者可有肝大、反复癫痫发作、生长发育迟缓、行为异常等临床表型。

对左卡尼汀的推荐

1.急症治疗 患者出现脑病和高氨血症时需给予紧急治疗。

(1) 清除体内毒性产物：静脉注射苯甲酸钠 500mg/ (kg·d) 或苯丁酸钠 600mg/ (kg·d)、精氨酸 400~700mg/ (kg·d)、左卡尼汀 100mg/ (kg·d) 及乳果糖等降低血氨；严重高氨血症患者，可通过血液滤过透析迅速降低患者血氨。

2.缓解期治疗

(2) 药物：常用药物为苯甲酸钠 250mg/ (kg·d) 或苯丁酸钠 250mg/ (kg·d)、精氨酸 100~250mg/ (kg·d)、瓜氨酸 100~250mg/ (kg·d)。但应注意，苯甲酸钠及苯乙酸钠可引起体内肉碱缺乏，故患者应补充左卡尼汀 50~100mg/ (kg·d)。



第二部分

1

瑞莫杜林在“罕见病诊疗指南”中应用的概述



索引



www.lee.com

序号	病种编号	病种名称	页码
1	54	特发性肺动脉高压	337



特发性肺动脉高压

- 中文名：特发性肺动脉高压；
- 英文名：idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH；
- 病因：尚未阐明，遗传学研究已发现 9 个与 PAH 相关的致病基因（分别为 BMPR2、BMP9、ACVRL1、ENG、SMAD9、BMPR1B、TBX4、CAV1 和 KCNK3），可解释 20%~50% 遗传性散发型 IPAH 患者的病因；
- 特征：无明确原因、以肺血管阻力进行性升高为主要特征的恶性肺血管疾病，不伴随任何可能导致该种情况的基础疾病，患者往往合并不同程度右心功能衰竭甚至死亡。

对瑞莫杜林的推荐

(3) 前列环素类药物：前列环素是目前最强力的内源性血小板聚集抑制剂，具有细胞保护和抗增殖作用。此类药物包括依前列醇、伊洛前列素、**曲前列尼尔**及贝前列素等，这些药物尽管药物代谢动力学特征不同，但药物效应动力学作用相似。依前列醇及曲前列尼尔是 WHO 心



LEE'S PHARM.

李氏大藥廠

Department of medicine and information

医学及信息部

谢谢关注！

thanks for your attention.



传递最有价值的医学信息