中国科学: 生命科学 2026 年 第 56 卷 第 6 期: 1479 ~ 1496
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 溶酶体生物学专辑

从病理机制到靶向干预: 溶酶体贮积症治疗进展

李韵悦[1,2,3†], 刘博文[1,2,3†], 唐鸿云[1,2,3*]

1. 西湖大学生命科学学院, 遗传物质表达与重构全国重点实验室, 杭州 310024
2. 西湖实验室(生命科学与生物医学浙江省实验室), 杭州 310024
3. 浙江西湖高等研究院, 生物学研究所, 杭州 310024
† 同等贡献
* 联系人, E-mail: tanghongyun@westlake.edu.cn

收稿日期: 2025-11-10; 接受日期: 2026-04-09; 网络版发表日期: 2026-05-29
国家自然科学基金(批准号: 32530030, 32350015, 32070565)、浙江省自然科学基金(批准号: XHD24C0701, LQN25C070002, LQ23C040002)、国家重点研发计划(批准号: 2019YFA0802900)、西湖实验室(生命科学与生物医学浙江省实验室)HRHI项目(批准号: 202209003, 202109007)、西湖大学西湖教育基金会和浙江省重点实验室建设项目资助

摘要 溶酶体贮积症(lysosomal storage diseases, LSDs)是一组由基因突变导致底物异常贮积与溶酶体功能障碍的遗传代谢病. 底物贮积会触发一系列次级病理级联反应, 进而导致细胞功能障碍与组织损伤. 随着对LSDs疾病机制的深入理解, 治疗策略已从传统的对症支持发展为针对特定病理环节的精准干预. 本文依据发病机制的不同对LSDs进行分类, 并对各类LSDs的临床表型和病理特征进行总结; 进而, 针对不同类型LSDs病理级联反应中的关键步骤, 系统评述了包括基因功能补偿、酶活性的修复和替代、底物减少及下游干预在内的多种治疗策略. 本文通过深入剖析不同治疗策略在病理级联中的作用靶点和机制, 评估其研究进展、挑战以及联合应用潜力, 并展望精准干预的前沿趋势.

关键词 溶酶体, 溶酶体贮积症, 病理级联反应, 基因治疗, 酶替代疗法

溶酶体是细胞内的关键酸性细胞器, 20世纪50年代被De Duve等人[1]首次发现并形象地称为“自杀袋”. 作为单层膜包裹的酸性细胞器(pH 4.5~5.0), 其腔室内富集约60种特化的酸性水解酶[2], 负责降解蛋白质、脂质、多糖及核酸等各类生物大分子. 其膜结构不仅富含大量高度糖基化的膜蛋白, 形成一层7~10 nm厚的糖萼样保护层, 更精密调控着物质的跨膜运输、腔内酸性环境的维持及膜稳定性[3]. 近年来研究发现, 除了作为细胞内的“降解中心”, 溶酶体在营养感知、转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)信号通路激活、自噬调控及质膜修复等过程中发挥关键作用, 从而深度参与细胞代谢、应激应答与细胞器质量控制[4].

溶酶体贮积症(lysosomal storage diseases, LSDs)是一组以常染色体隐性遗传为主的遗传代谢性疾病, 涉及70多个致病基因. 根据美国医学遗传学与基因组学学会2022年发布的报告, 该病的总发病率约为1/4000至1/9000[5]; 而在2021年, 我国上海地区开展的大规模新生儿筛查结果显示, 六种主要LSDs的综合出生患病率约为每1856例活产中有1例[6]. 其发病机制为编码溶酶体功能蛋白(包括水解酶、整合膜蛋白、转运

引用格式: 李韵悦, 刘博文, 唐鸿云. 从病理机制到靶向干预: 溶酶体贮积症治疗进展. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 1479–1496
Li Y Y, Liu B W, Tang H Y. From pathogenic mechanisms to targeted interventions: advances in the treatment of lysosomal storage disease (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 1479–1496, doi: 10.1360/SSV-2025-0365

© 2026《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

蛋白、酶修饰因子或激活因子等)的基因发生突变, 导致相应蛋白功能部分或完全丧失, 从而引发溶酶体功能障碍, 致使特定生物大分子在溶酶体内渐进性贮积. 底物的异常贮积不仅直接干扰溶酶体正常功能, 还会触发下游一系列复杂的次级级联反应, 包括自噬流紊乱、钙离子稳态失衡、异常炎症反应以及氧化应激水平升高等, 共同导致细胞功能障碍及多系统病变[7].

本文从发病机制的角度出发, 系统阐述了LSDs的分类、临床表型及病理特征. 围绕基因突变与蛋白合成/加工错误、底物异常贮积及继发的钙离子稳态失衡、炎症反应等病理过程, 详细介绍了基因治疗、药物伴侣疗法、造血干细胞移植、酶替代疗法、底物减少疗法及小分子激动剂和抑制剂等多种治疗策略. 尽管目前已有多个治疗方案在临床中取得一定进展, 但疗效的个体差异、可适用的溶酶体贮积症类型有限、长期安全性及免疫原性风险等问题, 仍然是该领域的主要挑战. 因此, 通过系统比较针对不同类型LSDs的治疗方法, 有助于明晰不同策略在病理级联中的作用靶点和机制, 揭示其优势与局限性, 进而为优化"取长补短"的联合治疗方案提供参考.

1 溶酶体贮积症的种类

基于发病机制, LSDs可分为四类: 溶酶体酶活性缺乏(disorders with enzyme deficiencies)导致的LSDs、溶酶体整合膜蛋白功能障碍(disorders involving integral membrane proteins)导致的LSDs、溶酶体相关细胞器缺陷(disorders of lysosome-related organelles)导致的LSDs, 以及由于脂褐质产生(disorders involving the production of lipofuscin)导致的LSDs(表1)[7].

1.1 溶酶体酶活性缺乏导致的LSDs

1.1.1 戈谢病

戈谢病(Gaucher disease, GD)是一种常染色体隐性遗传的LSD, 也是最常见的鞘脂代谢障碍性疾病. 该病由位于1号染色体的*GBA1*基因发生突变引起, 导致溶酶体葡萄糖脑苷脂酶(亦称酸性β-葡萄糖苷酶)的活性显著缺乏. 该酶的功能缺陷使得其天然底物葡萄糖脑苷脂无法被有效水解为葡萄糖和神经酰胺, 进而在单核-巨噬细胞系统中大量累积[8]. 极少数病例可由该酶的激活蛋白saposin C缺陷引起[9]. 累积的葡萄糖脑苷脂促使巨噬细胞转化为典型的"戈谢细胞", 并在肝、脾、骨髓、肺等多个组织器官中浸润, 可引发包括肝脾肿大、骨骼损害(如骨痛、骨危象、骨质疏松和缺血性坏死)、血细胞减少(贫血、血小板减少)在内的多系统进行性病变[10].

神经系统是否受累是戈谢病临床分型的核心: 戈谢病分为非神经病变型(nonneuronopathic type I, GD1)和神经病变型(neuronopathic Gaucher disease, nGD). 根据疾病进展的速度, nGD型又可分为急性神经病变型(Ⅱ型)和慢性神经病变型(Ⅲ型). Ⅰ型患者虽无原发性神经受累, 但其罹患帕金森综合征的风险显著增高[11~13]; Ⅱ型患儿则在生命早期出现动眼障碍、斜视、吞咽困难、角弓反张及难治性肌阵挛癫痫等严重脑干功能障碍, 预后极差[14]; Ⅲ型患者发病较Ⅱ型晚, 神经系统表现多样, 可包括眼球运动障碍、共济失调、肌阵挛癫痫及认知功能下降等, 严重者可发展为进行性肌阵挛癫痫脑病[15].

1.1.2 庞贝病

庞贝病(Pompe disease), 亦称Ⅱ型糖原贮积症, 是一种罕见的常染色体隐性遗传神经肌肉疾病, 可累及所有年龄段人群. 作为首个被阐明病因的LSD, 庞贝病的致病机制是编码酸性α-葡萄糖苷酶(alpha-glucosidase, GAA)的*GAA*基因发生突变, 导致酶活性显著降低或完全丧失[16]. GAA是溶酶体中负责将糖原彻底水解为葡萄糖的关键酶, 其功能缺陷导致糖原在多种组织的溶酶体内异常蓄积, 尤其以骨骼肌和心肌受累最为严重.

GAA的合成和成熟是一个高度复杂且精细调控的过程. 该酶最初被合成为分子量约110 kD的前体蛋白, 在粗面内质网内完成糖基化和正确折叠后, 进入高尔基体进行进一步的修饰加工. 在高尔基体内, GAA通过甘露糖-6-磷酸(mannose-6-phosphate, M6P)修饰获得靶向溶酶体的信号, 该信号可被甘露糖-6-磷酸受体(mannose-6-phosphate receptor, M6PR)识别, 从而介导其向溶酶体的特异性运输[17,18].

庞贝病在临床表现和预后方面具有显著的异质性, 主要可根据发病年龄及是否累及心脏分为两种表型. 最严重的是婴儿型庞贝病(infantile-onset Pompe disease, IOPD), 其GAA活性通常低于正常水平的1%, 症状在出生后第一年内出现, 以快速进展的肥厚型心

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

表 1　溶酶体贮积症的分类与分子特征[a)]

Table 1　Classification and molecular characteristics of lysosomal storage diseases[a)]

疾病分类	疾病	遗传模式	缺陷基因	缺陷蛋白	贮积物质/异常生物途径
溶酶体酶活性缺乏	GM1神经节苷脂贮积症	常染色体隐性	*GLB1*	β-半乳糖苷酶	GM1神经节苷脂
	GM2神经节苷脂贮积症	常染色体隐性	*HEXA*	β-己糖胺酶A	GM2神经节苷脂及相关糖脂
	GM2神经节苷脂贮积症	常染色体隐性	*HEXB*	β-己糖胺酶B	GM2神经节苷脂及相关糖脂
	GM2神经节苷脂贮积症	常染色体隐性	*GM2A*	GM2激活蛋白	GM2神经节苷脂及相关糖脂
	戈谢病	常染色体隐性	*GBA*	β-葡萄糖脑苷脂酶	葡萄糖脑苷脂、葡萄糖基鞘氨醇
	法布里病	X连锁隐性	*GLA*	α-半乳糖苷酶A	三己糖酰基鞘脂醇与血型B物质
	播散性脂质肉芽肿病	常染色体隐性	*ASAH1*	酸性神经酰胺酶	神经酰胺
	球形细胞脑白质营养不良	常染色体隐性	*GALC*	半乳糖脑苷脂酶	半乳糖脑苷脂、精神鞘氨醇
	异染性脑白质营养不良	常染色体隐性	*ARSA*	芳香硫酯酶A	硫苷脂
	黏多糖贮积症Ⅰ型	常染色体隐性	*IDUA*	α-L-艾杜糖醛酸酶	硫酸皮肤素, 硫酸肝素
	黏多糖贮积症Ⅱ型	X连锁隐性	*IDS*	艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶	硫酸皮肤素, 硫酸肝素
	黏多糖贮积症ⅢA型	常染色体隐性	*SGSH*	N-硫酸葡糖胺硫酸水解酶	硫酸肝素
	黏多糖贮积症ⅢB型	常染色体隐性	*NAGLU*	N-乙酰-α-氨基葡萄糖苷酶	硫酸肝素
	黏多糖贮积症ⅢC型	常染色体隐性	*HGSNAT*	α-氨基葡萄糖苷N-乙酰转移酶	硫酸肝素
	黏多糖贮积症ⅢD型	常染色体隐性	*GNS*	N-乙酰葡萄糖胺-6-硫酸酯酶	硫酸肝素
	黏多糖贮积症ⅣA型	常染色体隐性	*GALNS*	N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶	硫酸角质素, 硫酸软骨素
	黏多糖贮积症ⅣB型	常染色体隐性	*GLB1*	β-半乳糖苷酶	硫酸角质素
	黏多糖贮积症Ⅵ型	常染色体隐性	*ARSB*	芳香基硫酸酯酶B	硫酸皮肤素
	黏多糖贮积症Ⅶ型	常染色体隐性	*GUSB*	β-葡萄糖醛酸酶	硫酸皮肤素, 硫酸肝素, 硫酸软骨素
	黏多糖贮积症Ⅸ型	常染色体隐性	*HYAL1*	透明质酸酶1	透明质酸
	庞贝病	常染色体隐性	*GAA*	溶酶体α-葡萄糖苷酶(酸性麦芽糖酶)	糖原
	α-甘露糖苷贮积症	常染色体隐性	*MAN2B1*	α-甘露糖苷酶	富含甘露糖的寡糖
	β-甘露糖苷贮积症	常染色体隐性	*MANBA*	β-甘露糖苷酶	甘露糖-乙酰氨基葡萄糖
	岩藻糖苷贮积症	常染色体隐性	*FUCA1*	α-L-岩藻糖苷酶	富含岩藻糖的寡糖、糖蛋白和糖脂
	天冬氨酰葡萄糖胺尿症	常染色体隐性	*AGA*	天冬氨酰葡萄糖胺酶	天冬氨酰葡萄糖胺
	溶酶体酸性脂肪酶缺乏症	常染色体隐性	*LIPA*	溶酶体酸性脂酶/胆固醇酯水解酶	胆固醇酯、甘油三酯及其他脂质
	多种硫酸酯酶缺乏症	常染色体隐性	*SUMF1*	甲酰甘氨酸生成酶	硫苷脂等多种硫酸化脂质
	黏脂贮积症Ⅱ型α/β, Ⅲ型α/β	常染色体隐性	*GNPTAB*	N-乙酰葡糖胺-1-磷酸转移酶α/β亚基	寡糖、糖胺聚糖、糖鞘脂
	黏脂贮积症Ⅲ型γ	常染色体隐性	*GNPTG*	N-乙酰葡糖胺-1-磷酸转移酶γ亚基	寡糖、糖胺聚糖、糖鞘脂
	唾液酸贮积症Ⅰ型	常染色体隐性	*NEU1*	神经氨酸酶-1	唾液酸化寡糖与糖肽
	唾液酸贮积症Ⅱ型(黏脂贮积症Ⅰ型)	常染色体隐性	*NEU1*	神经氨酸酶-1	唾液酸化寡糖与糖肽、LAMP1、淀粉样前体蛋白
	辛德勒病	常染色体隐性	*NAGA*	α-N-乙酰半乳糖胺酶	唾液酸化或去唾液酸糖肽与糖鞘脂
	半乳糖唾液酸贮积症	常染色体隐性	*CTSA*	保护性蛋白/组织蛋白酶A	唾液酸化寡糖与糖肽、LAMP2、生物活性肽
	尼曼-匹克病A型和B型	常染色体隐性	*SMPD1*	鞘磷脂磷酸二酯酶	鞘磷脂
溶酶体整合膜蛋白功能障碍	胱氨酸贮积症	常染色体隐性	*CTNS*	胱氨酸转运蛋白	胱氨酸
	丹农病	X连锁显性	*LAMP2*	溶酶体相关膜蛋白2	细胞质碎片、糖原
	动作性肌阵挛-肾衰竭综合征	常染色体隐性	*SCARB2*	溶酶体整合膜蛋白	未知
	唾液酸贮积症(Salla病)	常染色体隐性	*SLC17A5*	唾液酸转运蛋白	唾液酸
	尼曼-匹克病C型	常染色体隐性	*NPC1, NPC2*	细胞内胆固醇转运蛋白1和2	胆固醇、鞘脂
	黏脂贮积症Ⅳ型	常染色体隐性	*MCOLN1*	溶酶体阳离子通道黏脂蛋白-1	脂质、糖胺聚糖

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

(表1续)

疾病分类	疾病	遗传模式	缺陷基因	缺陷蛋白	贮积物质/异常生物途径
溶酶体相关细胞器缺陷	赫尔曼斯基-普德拉克综合征Ⅰ型	常染色体隐性	*HPS1*	BLOC-3复合体亚基1	溶酶体相关细胞器生物合成异常
	赫尔曼斯基-普德拉克综合征Ⅱ型	常染色体隐性	*HPS2*	AP-3复合体β1亚基	蛋白质分选异常
	赫尔曼斯基-普德拉克综合征Ⅲ型	常染色体隐性	*HPS3*	BLOC-2复合体亚基1	蛋白质分选/运输异常
	赫尔曼斯基-普德拉克综合征Ⅳ型	常染色体隐性	*HPS4*	BLOC-3复合体亚基2	溶酶体相关细胞器生物合成异常
	赫尔曼斯基-普德拉克综合征Ⅴ型	常染色体隐性	*HPS5*	BLOC-2复合体亚基2	溶酶体逆行运输异常
	赫尔曼斯基-普德拉克综合征Ⅵ型	常染色体隐性	*HPS6*	BLOC-2复合体亚基3	溶酶体逆行运输异常
	赫尔曼斯基-普德拉克综合征Ⅶ型	常染色体隐性	*HPS7*	肌萎缩蛋白结合蛋白1	溶酶体相关细胞器生物合成异常
	赫尔曼斯基-普德拉克综合征Ⅷ型	常染色体隐性	*HPS8*	BLOC-1复合体亚基3	HPS8
	赫尔曼斯基-普德拉克综合征Ⅸ型	常染色体隐性	*HPS9*	BLOC-1复合体亚基6	囊泡运输异常
	格里塞利综合征Ⅰ型	常染色体隐性	*MYO5A*	非常规肌球蛋白Va	溶酶体相关细胞器运输异常
	格里塞利综合征Ⅱ型	常染色体隐性	*RAB27A*	Ras相关蛋白Rab27A	溶酶体相关细胞器运输异常
	契东综合征	常染色体隐性	*LYST*	溶酶体运输调节因子	溶酶体大小与运动异常
脂褐质产生	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅰ型	常染色体隐性	*PPT1*	棕榈酰蛋白硫酯酶1	硫酯化脂质、鞘脂酶激活蛋白A和D
	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅱ型	常染色体隐性	*TPP1*	三肽基肽酶1	线粒体ATP合酶c亚基
	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅲ型	常染色体隐性	*CLN3*	CLN蛋白3(battenin)	线粒体ATP合酶c亚基
	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅳ型	常染色体显性	*DNAJC5*	半胱氨酸链蛋白	线粒体ATP合酶c亚基
	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅴ型	常染色体隐性	*CLN5*	CLN蛋白5	线粒体ATP合酶c亚基
	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅵ型	常染色体隐性	*CLN6*	CLN蛋白6	线粒体ATP合酶c亚基
	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅶ型	常染色体隐性	*MFSD8*	主要促进因子超家族结构域蛋白8	线粒体ATP合酶c亚基
	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅷ型	常染色体隐性	*CLN8*	CLN8蛋白	线粒体ATP合酶c亚基
	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅸ型	常染色体隐性	未知	未知	未知
	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅹ型	常染色体隐性	*CTSD*	组织蛋白酶D	鞘脂酶激活蛋白A和D
	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅺ型	常染色体隐性	*GRN*	颗粒体蛋白	未知
	神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅻ型	常染色体隐性	*ATP13A2*	ATP酶阳离子转运13A2	无机阳离子
	神经元蜡样质脂褐质沉积症ⅩⅢ型	常染色体隐性	*CTSF*	组织蛋白酶F	未知
	神经元蜡样质脂褐质沉积症ⅩⅣ型	常染色体隐性	*KCTD7*	钾通道四聚化结构域包含蛋白7	未知

a) 本表参考文献[7]提出的分类框架, 汇总了绝大部分代表性疾病的分子特征. 需要指出的是, 该列表并未涵盖所有已知的LSDs亚型

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

肌病、左心室流出道梗阻、肌酸激酶升高、全身性肌肉无力、肌张力低下、巨舌症、发育迟缓、呼吸窘迫及自主呼吸丧失为主要特征. 婴儿型庞贝病患儿通常会因疾病进展导致的进行性左心室流出道梗阻和呼吸功能不全而在2岁前夭折, 部分婴儿期起病但心肌受累较轻的病例被归类为非经典型[19,20]. 相对温和的晚发型庞贝病则在儿童、青少年乃至成年期发病, 酶活性残留较高, 主要表现为进行性骨骼肌无力累及呼吸功能, 而心脏通常不受累. 值得注意的是, 经典型患儿在免疫学上存在交叉反应免疫物质(cross-reactive immunological material, CRIM)阳性(产生无功能酶蛋白)与CRIM阴性(完全不产生酶蛋白)之分, 该免疫分型影响对酶替代治疗的免疫耐受性及疗效[19,21].

1.1.3 法布里病

法布里病(Fabry disease)是一种X连锁隐性遗传的LSD, 其发病机制是*GLA*基因发生致病性突变, 导致其编码的α-半乳糖苷酶A活性显著下降或完全缺失[22]. 酶活性缺陷致使特定的糖鞘脂底物——主要为三己糖酰基鞘脂醇及其衍生物等, 在全身多种组织的溶酶体中渐进性累积, 最终引发多器官进行性功能损害与危及生命的并发症[23].

法布里病在临床上主要分为两种表型: 经典型与非经典型(即晚发型). 经典型患者体内酶活性极低, 通常在儿童期便出现神经病理性疼痛、角膜涡状混浊、胃肠道症状、少汗症和血管角化瘤等特征性表现; 随着疾病进展, 患者可发展为蛋白尿性慢性肾病乃至肾衰竭, 并伴随肥厚型心肌病、心律失常、听力减退及脑卒中等. 相比之下, 非经典型患者则保留部分残余酶活性, 早期通常无明显症状, 器官受累较轻或出现较晚, 病变可能主要局限于心脏. 值得注意的是, 由于X染色体存在随机失活的现象, 女性携带者的临床表现具有高度异质性, 部分个体表现与男性患者相似[22,23].

1.2 溶酶体整合膜蛋白功能障碍导致的LSDs(以尼曼-匹克病C型为例)

除传统的酶活性缺乏导致的LSDs外, LSDs也可能由溶酶体整合膜蛋白功能障碍引起, 尼曼-匹克病C型(Niemann-Pick disease type C, NPC)是该类型的典型代表. NPC是一种罕见的常染色体隐性遗传的神经退行性LSD, 其发病率约为每120000个活产婴儿中出现1例[24]. 其致病机制并非由酶活性缺乏引起, 而是*NPC1*(定位于18号染色体)或*NPC2*(定位于14号染色体)基因突变, 导致相应的溶酶体非酶蛋白功能丧失; 其中*NPC1*突变约占病例的95%[25]. NPC1是位于溶酶体膜上的13次跨膜蛋白, 与固醇感应蛋白具有同源性; NPC2则为溶酶体腔内的可溶性胆固醇结合蛋白. 二者在胆固醇外运过程中协同作用: NPC2在腔内结合胆固醇并递送至锚定在溶酶体膜上的NPC1, 由NPC1介导其最终跨膜转运至细胞质. 任一基因的突变皆可破坏此协同通路, 导致胆固醇、鞘脂等多种脂质在溶酶体中异常贮积[24]. 就脂质总量而言, 胆固醇贮积最为显著, 使NPC常被称为胆固醇贮积病; 但在其主要累及的神经系统中, 鞘脂的贮积尤为突出[24,26]. 其中, 鞘脂分解产物鞘氨醇作为关键分子, 其蓄积可通过尚不明晰的机制导致溶酶体内钙离子水平下降, 损害晚期内体与溶酶体融合, 阻断脂质再循环与外排, 加剧溶酶体脂质代谢紊乱. 这一膜融合与运输过程的严重阻滞, 导致细胞内脂质在溶酶体中进行性堆积, 进而形成“泡沫样细胞”这一经典病理改变. 该病变在神经系统与肝脾细胞中尤为突出[27~29].

1.3 溶酶体相关细胞器缺陷导致的LSDs(以契东综合征为例)

溶酶体相关细胞器(lysosome-related organelles, LROs)是一类在形态、组成和功能上高度特化的溶酶体衍生结构, 其生成与内体-溶酶体系统密切相关, 并在不同的特化细胞中执行独特功能[30,31]. 典型的LROs包括黑素细胞中的黑素小体、血小板中的致密颗粒、神经及分泌细胞中的大致密核心颗粒以及血管内皮细胞中的Weibel-Palade小体[31]. 这些细胞器在机体的色素合成、凝血调节、神经分泌及炎症反应等关键生理过程中扮演着不可替代的角色. LROs的生成始于前体, 其通过不断接收特定“货物”并与其他膜泡融合, 逐步形成适于执行特定功能的腔内环境, 最终发育为成熟的LROs. 影响该过程的遗传缺陷会导致一类统称为“LROs疾病”的异质性LSDs, 目前已发现12种, 契东综合征是其中的一种.

契东综合征(Chediak-Higashi syndrome)是一种由*LYST*基因突变引起的罕见常染色体隐性遗传疾病[32]. 该基因所编码的蛋白质位于胞质, 参与囊泡运输调控. 当该蛋白功能缺失时, 多种LROs的生物发生与功能严

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

重紊乱, 表现为形成巨大的细胞内颗粒, 并伴随溶酶体钙信号与胞吐功能异常.

该病的临床表现涉及多个系统. 患者常表现为眼皮肤部分白化, 同时由于血小板致密颗粒缺乏, 易出现瘀伤及出血倾向[31]. 此外, 由于机体对病原体的清除能力下降及T细胞分泌功能异常, 患者容易反复感染. 约85%~90%的患者在病程中会进入所谓的"加速期", 表现为全身性淋巴组织细胞浸润、发热、并伴有黄疸、肝脾肿大、淋巴结病、全血细胞减少和出血等症状[32~34]. 若能存活至成年, 神经系统损害亦常见, 包括小脑变性、周围神经病变和癫痫[35].

1.4 脂褐质产生导致的LSDs: 神经元蜡样脂褐质沉积症

神经元蜡样脂褐质沉积症(neuronal ceroid lipofuscinoses, NCLs)是一组神经退行性LSDs, 是儿童期最常见的遗传性痴呆原因之一[36], 多数亚型呈常染色体隐性遗传. 迄今为止, 已发现多达14个不同基因突变引起的NCLs, 这些基因编码的蛋白质涵盖溶酶体可溶性蛋白、膜蛋白及内质网蛋白[36]. 值得注意的是, 其病因多样, 部分亚型可能属于溶酶体酶、转运蛋白缺陷等多重机制型LSDs. 尽管该疾病群具有高度遗传异质性, 所有NCL亚型均表现出神经病理特征: 在神经元及其他细胞类型的胞质中普遍存在自发荧光、PAS染色阳性的脂褐质样物质贮积, 并伴随进行性、选择性神经元丢失与胶质增生[37].

脂褐质的异常累积构成NCLs的核心病理基础, 并最终导致不可逆的神经变性. 该类疾病的神经系统表现具有高度一致性且后果严重, 主要表现为进行性智力与运动能力衰退、难治性癫痫、视力丧失乃至全盲, 以及痴呆; 多数在儿童期起病的患者最终会因此早夭. 尽管非神经系统受累相对不突出, 但在多种外周细胞中仍可检测到脂褐质贮积现象[38]. 传统上, NCLs的分类主要依据发病年龄(婴儿期至成年)及贮积颗粒的超微结构特征, 不同亚型在症状出现的顺序与疾病进展速度方面存在显著差异.

2 基于发病过程的治疗策略

2.1 突变基因的功能补偿策略: 基因疗法

LSDs的发病核心在于编码溶酶体功能蛋白的基因突变, 导致相应的溶酶体酶、溶酶体膜蛋白或溶酶体功能调控因子等功能丧失, 引发特定生物大分子在溶酶体内的降解或运输障碍, 造成底物进行性贮积. 这不仅导致溶酶体肿胀、功能失调, 还会进一步触发一系列次级病理级联反应[39]. 而基因治疗则通过将外源正常基因导入靶细胞, 以补偿基因突变所引起的功能缺失, 从而实现功能蛋白的持续内源性表达与跨细胞校正.

编码溶酶体功能蛋白的基因突变是LSDs一系列病理级联反应的上游环节. 基于此, 基因治疗(gene therapy, GT)通过"直接纠正"或"旁路替代"原理, 在靶器官中实现功能蛋白的内源性、持续性表达, 是当前极具潜力的源头干预策略(图1和表2)[40].

基因治疗的实施高度依赖于具备安全性及高效递送能力的基因转运载体. 当前, 载体主要分为病毒载体和非病毒载体两类. 病毒载体, 如腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)、腺病毒、慢病毒等, 因其可实现高效定向转导和稳定基因表达, 已在多项临床前和临床研究中应用[41,42]; 而非病毒载体则涵盖裸DNA联合物理技术(如电穿孔、超声、基因枪)、纳米颗粒及细菌递送等方法[43,44]. 动物实验证据表明, AAV或慢病毒等载体介导的基因治疗可持续减轻底物负荷, 并有效改善组织病理和功能指标[40,45].

现阶段, 该策略的研究重点集中于溶酶体酶活性缺乏的LSDs. 目前已针对黏多糖贮积症Ⅱ型、ⅢA型、Ⅵ型, 以及庞贝病、戈谢病和法布里病等启动了多项临床试验[46]. 而在临床前研究中, 该策略表现出超越单纯酶补充的多重优势. 例如, 在庞贝病、法布里病及戈谢病的小鼠模型中, 采用肝脏特异性启动子的AAV载体, 能有效清除周围组织的底物贮积, 并可能通过肝细胞表达的外源蛋白诱导免疫系统产生抗原特异性耐受, 从而显著降低甚至阻止针对治疗性蛋白的抗体反应[47~49]. 这种耐受效应与调节性T细胞密切相关, 为未来联合酶替代疗法、防止免疫排斥提供了可能. 与此同时, 基因治疗在非酶功能蛋白缺陷的LSDs中也是极具潜力的解决方案. 以神经元蜡样质脂褐质沉积症为例, 几项基于AAV的临床试验正在进行: 其中一项临床Ⅰ/Ⅱ期研究采用鞘内注射AAV9载体递送功能性*CLN6*基因(NCT02725580), 中期数据显示该疗法可延缓疾病进展, 并在运动与语言功能方面产生积极改善[50]; 另一项针对*CLN3*基因的临床试验(NCT03770572)同样

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

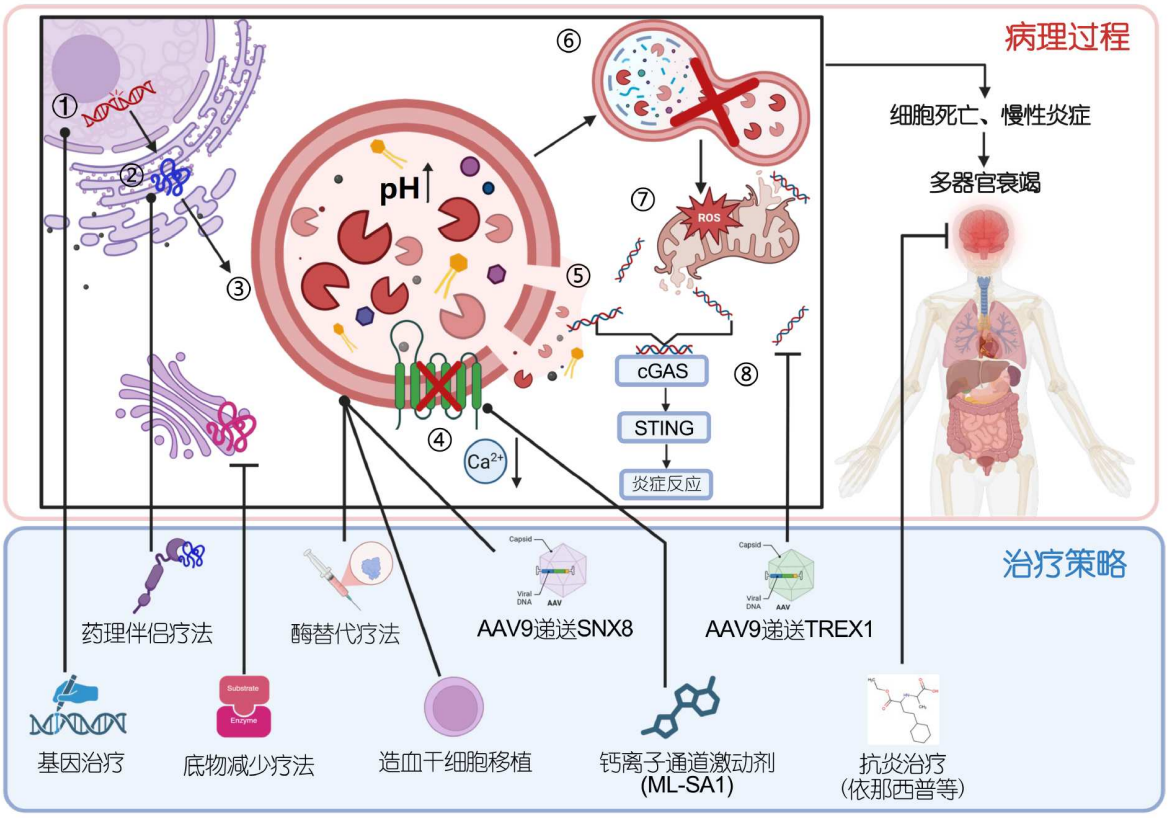


图 1　溶酶体贮积症病理级联及潜在干预靶点. 本图以LSDs从溶酶体贮积到器官衰竭的病理进程为主线, 标注了文中讨论的主要干预策略的作用靶点. 鉴于LSDs下游病理机制复杂多样, 图中仅呈现与本文论述相关的部分环节, 旨在为理解不同治疗策略的定位提供直观参考. ①~③: 基因突变后导致的溶酶体相关蛋白的功能缺陷, 引发特定底物在溶酶体中异常贮积. 底物贮积后触发的一系列下游病理级联反应, 主要包括: ④: 溶酶体钙离子稳态失衡、⑤: 溶酶体膜透化、⑥: 自噬流受阻、⑦: 功能失调的线粒体导致活性氧的过量产生、⑧: mtDNA的泄漏激活cGAS-STING先天免疫信号通路, 最终诱导下游炎症因子表达与释放, 驱动组织水平的炎症反应

Figure 1　Pathological cascade of lysosomal storage diseases and potential therapeutic intervention targets. This figure follows the pathological progression of LSDs from lysosomal storage to organ failure, and annotates the intervention targets of the major therapeutic strategies discussed in the text. Given the complexity and diversity of the downstream pathological mechanisms of LSDs, the figure only presents the steps relevant to the current discussion, aiming to provide an intuitive reference for understanding the specific steps targeted by different therapeutic strategies along the pathological cascade. ①–③: gene mutations lead to functional defects in lysosomal-related proteins, causing abnormal accumulation of specific substrates in the lysosomes. The series of downstream pathological cascades triggered after substrate accumulation mainly include: ④: disruption of lysosomal calcium ion homeostasis, ⑤: lysosomal membrane permeabilization, ⑥: blockage of autophagic flow, ⑦: excessive production of reactive oxygen species due to dysfunctional mitochondria, ⑧: leakage of mtDNA activating the cGAS-STING innate immune signaling pathway, which ultimately induces the expression and release of downstream inflammatory cytokines and drives inflammation at the tissue level

采用经脑脊液途径给药的AAV9载体, 其临床前研究初步验证了该策略的安全性与有效性[51].

对于累及中枢神经系统的LSDs, 基因治疗展现出独特价值. 传统酶替代疗法因酶制剂无法有效透过血脑屏障, 而某些AAV血清型(如AAV9)具有高效穿越血脑屏障的能力, 为神经病变型LSDs的干预提供了可能. 一项针对婴儿型庞贝病的早期临床研究, 采用rAAV9-coGAA载体(GC301)已初步验证了该策略的安全性与生物学活性[52], 为跨中枢干预奠定了技术基础.

基因治疗凭借其根源性干预、长效表达及中枢渗透性等优势, 为LSDs的治疗开辟了新方向. 然而, 其临床转化仍面临诸多挑战: 免疫原性可能影响疗效持久性, 载体递送效率与组织靶向特异性有待进一步提升, 长期安全性仍需在大样本临床研究中持续监测, 高昂的治疗成本也是实现普及所必须面对的现实问题. 随着载体工程技术、靶向策略与安全性研究的不断深入, 以及给药方案和免疫调控策略的完善, 基因治疗有望突破现有瓶颈, 为更广泛的LSDs患者提供可能.

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

表 2 溶酶体贮积症主要治疗策略[a)]

Table 2 Major therapeutic strategies for lysosomal storage diseases[a)]

治疗策略	适应证范围	优势	局限性
基因治疗	尚无获批	可提供稳定、持续的功能蛋白; 靶向特定器官	可能引发免疫反应; 长期疗效和安全性需要更多研究和临床试验证实
药理伴侣疗法	法布里病、庞贝病	免疫原性相对较低; 可穿透血脑屏障; 口服给药便利	只适用于部分错义突变的患者; 疗效个体差异大
造血干细胞移植	黏多糖贮积症Ⅰ型、戈谢病Ⅰ型、球形细胞脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、契东综合征	提供永久内源性酶源	移植手术存在风险; 移植物抗宿主病风险; 配型困难
酶替代疗法	法布里病、戈谢病、黏多糖贮积症Ⅰ型、黏多糖贮积症Ⅱ型、黏多糖贮积症ⅣA型、黏多糖贮积症Ⅵ型、黏多糖贮积症Ⅶ型、庞贝病、α-甘露糖苷贮积症、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、神经元蜡样质脂褐质沉积症Ⅱ型	疗效与安全性数据充分; 可快速改善生化指标与部分器官症状	不同组织递送效率存在差异、穿透血脑屏障的能力有限; 高免疫原性风险; 需终身静脉输注
底物减少法	戈谢病、尼曼-匹克病C型	免疫原性相对较低; 能够穿透血脑屏障; 口服给药便利; 安全性较好	疗效相对有限; 部分患者存在胃肠道不耐受; 需长期用药; 不适用于快速进展型患者

a) 指该疗法已获得监管机构批准, 可用于治疗的具体LSDs疾病类型

2.2 针对蛋白质功能异常的治疗策略

溶酶体酶活性缺乏型LSDs的发病机制在于基因突变导致特定溶酶体酶活性降低或丧失, 使底物无法被有效降解. 这种“酶活性降低或丧失”主要源于两类分子机制: 某些错义突变虽不完全破坏酶的催化活性, 但导致其三维构象不稳定, 使其在内质网中被细胞质量控制机制识别为“错误折叠蛋白”, 进而被泛素-蛋白酶体系统降解, 无法有效转运至溶酶体, 但其本身仍具备潜在催化能力[53]; 另一些突变则导致酶蛋白合成终止或严重不足, 即使结构正常也无法达到维持底物代谢所需的最低酶活性阈值, 造成不可逆的酶缺乏. 目前, 针对“酶活性降低或丧失”, 药理伴侣疗法通过稳定突变酶构象, 促进其正向转运来恢复机体自身酶的功能性利用[53]; 造血干细胞移植则通过植入供体正常细胞来重建持续分泌功能性酶的造血系统, 系统性纠正酶缺乏, 同时利用其增殖分化能力直接替代缺陷细胞群[54]; 而酶替代疗法通过直接输注重组酶来弥补体内酶活性的绝对不足[55]. 三种疗法分别从“修复与利用”和“补充与替代”的角度, 为不同类型的LSDs的精准干预提供了选择.

2.2.1 药理伴侣疗法

药理伴侣疗法(pharmacological chaperone therapy, PCT)作用于蛋白质合成后加工与细胞内运输这一关键阶段, 通过改善因突变导致的蛋白质错误折叠与运输缺陷, 从而增强残余酶活性. 目前, 该策略主要用于由错义突变引起的特定酶活性缺乏型LSDs, 如法布里病、庞贝病、黏多糖贮积症ⅢB型、戈谢病、GM1和GM2神经节苷脂贮积症等[53,56]. 错义突变会导致酶蛋白的三维构象异常, 其虽未完全丧失催化潜能, 却易被内质网质量控制系统识别并降解, 或无法正常转运至溶酶体发挥功能. PCT通过施用能够选择性结合突变酶活性位点的小分子化合物, 稳定其天然构象, 协助其逃逸内质网滞留, 促进经高尔基体向溶酶体的正确转运. 在溶酶体酸性环境中, 小分子与酶解离, 酶活性得以恢复, 实现部分挽救底物降解能力[53].

米加司他(Migalastat)在法布里病中的研发与临床应用是PCT在LSDs治疗领域的典型代表. 法布里病由编码α-半乳糖苷酶A的*GLA*基因突变引起, 导致酰三己糖基鞘脂醇(globotriaosylceramide, GL-3)等糖鞘脂在多种组织中累积[22]. 作为一种天然底物模拟物, 米加司他可高选择性、可逆地结合于α-半乳糖苷酶A的活性位点[57]. 临床前研究显示, 在表达R301Q, Q279E等多种错义突变体的患者来源细胞中, 米加司他可浓度依赖性地提升α-半乳糖苷酶A活性[58~60]; 在表达人源R301Q突变的转基因小鼠模型中, 口服米加司他能显著提高心脏、肾脏、脾脏和肝脏中的酶活性, 并有效降低GL-3蓄积水平[61]. 后续临床试验进一步证实其稳定肾功能、改善心脏指标的效果, 该药已获批用于特定错义突变患者(NCT01380743).

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

然而, 该疗法的应用仍面临诸多挑战. PCT仅适用于因错义突变导致蛋白错误折叠的亚型, 而对因未表达或严重截短致蛋白缺失的突变无效; 同时, 其治疗窗口较为狭窄, 剂量优化复杂——由于多数有效的伴侣分子本身也是酶活性位点抑制剂, 需在“稳定蛋白构象”与“抑制酶活性”之间实现精密平衡, 以确保能发挥治疗作用[53]. 综上, 如何拓展适应证范围和进一步提升治疗的安全性与有效性, 仍是PCT未来发展的关键方向.

2.2.2 造血干细胞移植

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是针对LSDs中“酶活性缺乏”这一核心环节的重要对因治疗策略, 尤其适用于由溶酶体酶活性缺乏引起且病理累及多器官系统的疾病类型. 其核心原理是通过移植健康供体的干细胞, 在患者体内建立能够持续产生功能性溶酶体酶的永久性酶源[54]. 移植后生成的髓系细胞(如巨噬细胞及小胶质细胞)可分泌具有正常活性的酶到胞外环境, 利用M6PR介导的交叉校正机制被周围其他酶缺陷的细胞摄取, 从而恢复其溶酶体降解功能, 从上游阻断底物蓄积的病理进程[62].

1981年, 首例骨髓移植在重型黏多糖贮积症Ⅰ型(mucopolysaccharidosis type Ⅰ, MPS Ⅰ)患儿中取得成功, 成为LSDs治疗领域的里程碑[63]. 随着移植条件与支持方案的持续改进, HSCT的治疗安全性和有效性明显提升[64]. 该策略现已成为婴幼儿重型MPS Ⅰ患者的标准治疗方案. 尤其在9月龄前施行可减少神经系统及外周症状, 有助于维持正常的认知发育[65]. HSCT也被应用于其他类型的LSDs, 如异染性脑白质营养不良和球形细胞脑白质营养不良, 但其疗效远不及MPS Ⅰ[7].

值得注意的是, HSCT的作用并不仅限于通过交叉校正进行“代谢纠正”. 在契东综合征中, HSCT扮演了“细胞替代”的关键角色. 契东综合征是一种先天性免疫缺陷病, 其发病原因是*LYST*基因突变导致的溶酶体相关细胞器异常, 进而影响了吞噬细胞等多种免疫细胞的分化和功能, 最终引发严重的免疫功能障碍[32]. HSCT通过植入健康的供体造血干细胞, 使其在患者体内增殖、分化为全新的、功能完整的髓系与淋巴系免疫细胞, 从而直接替代原有缺陷的免疫细胞群体, 重建正常的免疫监视与应答功能, 成为目前唯一能根治契东综合征的策略[66].

不过, HSCT仍面临多重挑战. 首要难题在于寻找与患者高度匹配的人类白细胞抗原供体, 这不仅过程复杂, 且可能面临移植失败的风险, 移植后也可能出现移植物抗宿主病等严重并发症[62]. 同时, 预处理及免疫抑制过程本身伴随不可忽视的致病与死亡风险. 从远期疗效来看, HSCT对中枢和骨骼系统病变的改善作用仍较为有限, 部分患者的认知或运动功能难以完全恢复. 近年来, 自体基因修饰的造血干细胞移植成为新兴解决方案. 该疗法通过体外修饰患者自身干细胞后回输, 能避免移植物抗宿主病等免疫风险, 其在GM2神经节苷脂病、法布里病和MPS Ⅰ等疾病模型中初步显示了改善神经与骨骼表型的潜力[67~70].

2.2.3 酶替代疗法

酶替代疗法(enzyme replacement therapy, ERT)是当前治疗LSDs最为成熟的策略之一. 其原理是静脉输注带有特定靶向信号的重组酶, 利用细胞对外源酶的受体介导内吞机制, 促使重组酶经M6PR定向输送至溶酶体, 从而补充酶活性并恢复底物清除功能. 该策略主要适用于由溶酶体酶活性缺乏导致的疾病. 自20世纪80年代研究启动以来[71], ERT已成为戈谢病、法布里病、庞贝病及黏多糖贮积症等十余种由酶活性缺乏型LSDs的标准疗法[72]. 而对于由溶酶体整合膜蛋白功能障碍、溶酶体相关细胞器紊乱及脂褐质代谢异常等复杂机制引发的LSDs, 因病因不在酶活性缺乏本身, ERT通常难以奏效, 治疗手段也更为有限[7].

阿糖苷酶α是首个针对庞贝病病因的疗法, 自2006年起相继于美国及欧洲获批上市, 并于2016年在我国正式获批[55]. 该疗法通过静脉输注, 利用细胞表面M6PR介导的内吞作用, 将外源性酶靶向递送至骨骼肌及心肌细胞的溶酶体, 从而有效水解其中蓄积的糖原[55]. ERT对婴儿型及晚发型庞贝病均显示出明确的治疗价值, 但其临床获益的侧重点有所不同. 对于病情危重的IOPD患者, 阿糖苷酶α的应用具有革命性意义. 关键性临床试验表明, 与未经治疗的历史对照(18个月生存率仅1.9%)相比, ERT将患者18个月生存率提升至100%, 并在无呼吸机依赖生存率、生长指标及心功能方面带来显著改善[73]; 而对于LOPD(late-onset Pompe disease)患者, ERT则主要致力于稳定或改善运动与呼吸功能, Ⅲ期临床试验证实其能在治疗

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

初期显著提升患者的六分钟步行距离、肺功能及生活质量[74]. 尽管大多数庞贝病患者受益于ERT治疗, 但长期随访时发现骨骼肌无力的情况仍会持续存在, 且许多患者会出现病情进展[75,76]. 近期一项为期10年的长期前瞻性研究报告称, 在病情经过最初3~5年的有效控制后, 患者的行走能力、肌肉力量和肺功能随后出现了二次下降[77].

免疫原性是影响ERT疗效的重要因素. 输注外源性酶制剂可诱发机体产生免疫应答, 导致过敏反应、输注相关反应以及抗体形成, 从而影响治疗效果[78]. 其中, 由免疫球蛋白G介导的抗药抗体(anti-drug antibodies, ADA)是主要的免疫反应形式, 其通过两种机制干扰疗效: 一是中和性抗体直接与酶活性部位结合, 使其丧失催化功能, 严重影响治疗效果; 二是非中和性抗体虽不直接抑制酶活性, 却能加速药物从循环系统中的清除, 同样可能削弱治疗效果[78]. 此外, 患者自身的交叉反应免疫物质状态是影响ADAs产生的重要变量——CRIM阴性患者因体内完全缺乏内源性GAA蛋白, 更易将外源性酶识别为异物并产生强烈的免疫应答[79]. 免疫原性也在其他LSDs的ERT治疗中体现, 并显著影响疾病特异性生物标志物的水平与治疗结局. 例如, 在法布里病患者中, 持续高水平的抗体滴度可导致ERT疗效缺失, 并伴随其特异性生物标志物三己糖基鞘脂醇的显著上升[80], 其升高提示α-半乳糖苷酶A的活性补偿不足, 是治疗应答不佳的直接证据. 而在黏多糖贮积症Ⅰ型中, 长期拉罗尼酶治疗可诱导自然免疫耐受, 表现为随治疗时间延长, 部分患者体内抗体水平逐渐下降甚至转阴[81].

除免疫原性外, ERT还面临药代动力学方面的根本局限. 重组酶在血浆中的半衰期普遍较短, 这导致血药浓度呈现显著的被动波动. 为确保治疗效果, 患者需终身接受频繁(通常为每两周一次)的静脉输注, 这不仅给患者生活带来沉重负担, 也使组织中的酶水平难以持续稳定在理想治疗阈值[82].

与此同时, 组织递送效率是决定ERT疗效的关键, 效率差异导致其对不同器官的改善程度不一. 该疗法对戈谢病Ⅰ型的肝脾肿大与血细胞减少等外周症状具有显著改善作用, 部分患者可借此恢复正常生活[83,84]; 然而, 其对骨骼、心脏及中枢神经系统等组织的病变改善有限. 这一局限主要源于外源性酶的组织递送效率不足, 尤其是血脑屏障的存在, 使静脉输注的酶制剂难以进入脑实质[85], 导致神经病变型LSDs的中枢症状难以被有效干预. 为解决此瓶颈, 目前的研究集中于对酶分子进行修饰以增强其脑内转运能力, 或采用脑室内或鞘内注射等侵入性递送方式, 后者已在*CLN2*型NCL的治疗中获得批准与应用[86]. 总之, 尽管ERT在LSDs治疗中发挥了开创性作用, 但仍有多方面亟需突破. 随着底物减少疗法、基因治疗等多种新方法不断发展, 结合ERT自身递送系统的优化升级, 有望共同推动LSDs的治疗进入个体化和精准化的新阶段.

2.3 针对底物代谢失衡的治疗策略: 底物减少疗法

作为一种口服小分子疗法, 底物减少疗法(substrate reduction therapy, SRT)试图通过抑制致病性底物生物合成过程中的关键酶, 以减少代谢物的产生, 从而缓解溶酶体的贮积压力. SRT可以用于治疗戈谢病, 例如药物伊格鲁司特和米格司他能特异性抑制葡萄糖神经酰胺合成酶的活性, 从而减少葡萄糖脑苷脂的合成, 降低有害底物的累积[87]; 由于具备穿越血脑屏障的能力, 米格司他还被获批用于延缓NPC的神经系统症状进展[88].

在临床应用中, SRT口服给药的方式提升了治疗的便利性; 部分SRT药物因其分子量较小和脂溶性, 得以穿越血脑屏障, 为干预神经系统病变提供了可能. 此外, SRT药物的免疫原性低、稳定性高, 可以与靶向不同病理级联过程的其他疗法形成互补, 具备联合应用的潜力. 然而, SRT也存在一些局限性——由于难以完全阻断底物生成以及无法清除已积累的底物, 该疗法仅能延缓病情进展; 以及因其依赖于机体自身缓慢的底物代谢周转, 所以起效速度较慢; 另一大挑战则是药物的不良反应与个体代谢差异, 米格司他可导致腹泻[89], 而伊格鲁司特的疗效和安全性高度依赖于患者的CYP2D6代谢表型, 用药前需先进行CYP2D6基因分型检测以明确代谢状态[90]. 目前, 该疗法还主要应用于戈谢病Ⅰ型, 针对黏多糖贮积症等其他LSDs的SRT药物大多处于研发阶段, 该治疗领域仍在不断发展.

3 针对下游病理级联反应的治疗策略

溶酶体贮积后会触发一系列复杂的病理级联反应, 进而导致不可逆的细胞损伤、死亡以及器官功能障碍和衰退. 基因突变导致的溶酶体水解酶、溶酶体

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

膜蛋白或非酶类可溶性蛋白的功能缺乏使得特定底物在溶酶体中贮积. 当底物大量贮积后, 溶酶体微环境改变, 比如膜微结构域组成的改变、腔内pH波动、钙离子稳态失衡等[39], 会间接抑制非缺陷基因直接编码的溶酶体酶和转运蛋白的活性, 从而导致次级底物积累以及自噬流受阻等一系列下游病理事件. 自噬功能失调是大部分LSDs中的共同病理机制, 具体表现为融合与降解障碍、运输缺陷、信号传导异常等. 其中, 溶酶体膜上胆固醇的异常蓄积, 钙通道活性受抑制所引发钙离子释放障碍, 都会导致自噬体与溶酶体的融合障碍[91,92]; 此外, 溶酶体膜蛋白突变所引发的胆固醇积累还会过度激活mTORC1信号通路, 抑制自噬-溶酶体基因表达, 导致自噬受阻[93]. 自噬流的阻滞不仅会导致未降解物质的进一步累积, 还引发了严重的细胞毒性后果——错误折叠蛋白与受损的细胞器无法被有效清除, 导致细胞内毒性聚集体增加; 功能失调的线粒体持续泄漏电子, 产生过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)会导致持续的氧化应激. 与此同时, 泄漏至胞质的溶酶体内容物、功能障碍的线粒体释放的损伤相关分子(如线粒体DNA), 以及累积的自噬底物等损伤相关分子模式还会被模式受体识别并激活先天免疫反应, 进而驱动慢性神经炎症, 持续的炎症微环境最终诱导了细胞凋亡[94,95].

因此, 干预LSDs共同的下游病理级联以阻断恶性循环, 为LSDs的治疗提供了新的切入点. 下文将围绕当前靶向干预研究中最具潜力的部分展开详细综述.

3.1　溶酶体钙稳态紊乱与潜在干预方向

钙稳态紊乱作为继发性或并发的病理改变, 广泛存在于多种类型的LSDs中. 由于贮积底物的不同, 不同类型的LSDs中钙稳态失衡的机制各异, 涉及内质网、线粒体、溶酶体等多种细胞器.

溶酶体是细胞内重要的钙库, 其腔内储存的高浓度钙离子对于维持自身的膜融合与底物降解至关重要(500~600 μmol/L)[96]; 同时, 溶酶体腔内的高浓度钙离子微环境也是烟酰酸腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate, NAADP)等信使触发钙信号传导, 协调内吞、自噬等膜运输事件的基础[97~99].

特定的贮积物质会破坏溶酶体钙稳态. 在NPC的病理进程中, 鞘氨醇的病理性积累会导致溶酶体钙库耗竭. 当外源添加多种与NPC相关的贮积脂质时, 只有鞘氨醇能在正常细胞中诱导出与NPC中溶酶体钙浓度异常降低相似的病理特征[28]. 鞘氨醇导致钙离子水平下降的确切机制仍未可知, 其可能直接通过干扰溶酶体钙转运蛋白的功能发挥作用[100], 或通过抑制蛋白激酶C间接影响钙泵活性[101]. 溶酶体腔内钙浓度降低导致NAADP介导的钙信号传导受阻, 致使多个钙依赖性事件受影响, 如内吞、溶酶体融合等运输过程障碍, 进而加剧了脂质的次级贮积[28]. 而研究证实, 通过提高胞质钙水平以补偿溶酶体的钙流失, 可逆转NPC的病理表型并延长小鼠的生存期[28], 提示了钙信号在LSDs中的关键调控作用.

因此, 靶向溶酶体钙稳态有望成为干预LSDs下游病理级联反应的可行策略. TRPML1离子通道(transient receptor potential cation channel, mucolipin subfamily, member 1)主要定位在晚期内体和溶酶体膜上, 通过介导溶酶体钙释放, 调控自噬、脂质转运与溶酶体胞吐在内的多个关键过程[102]. 另外, TRPML1离子通道的功能失活与如黏脂贮积症Ⅳ型的发病直接相关[103]. 在NPC疾病模型中, 贮积的鞘磷脂会抑制TRPML1通道活性. 其小分子激动剂ML-SA1能够增强通道活性, 促进钙信号传导, 进而纠正溶酶体运输缺陷并减少胆固醇累积[104]. 而ML-SA1的(S)-对映体能有效激活TRPML1, 并驱动下游TFEB核转位, 促进清除相关基因的表达并增强自噬流[105]. 因此, 激活TRPML1离子通道以打破钙稳态失衡后的恶性循环, 为治疗LSDs提供了一种极具前景的治疗思路. 然而, 鉴于ML-SA1及相关小分子激动剂尚处于临床前研究阶段, 其临床转化仍面临严峻挑战——小分子激动剂的特异性与药代动力学特性需进一步优化; 长期激活TRPML1对于溶酶体稳态及下游信号通路的系统性影响尚不清楚; 且其长期安全性与耐受性还有待验证.

3.2　免疫异常与潜在干预方向

3.2.1　cGAS-STING通路及其干预策略

先天免疫系统的持续激活以及慢性炎症反应广泛存在于各类LSDs中[106]. 线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)在神经元胞质的异常积聚可引起cGAS-STING天然免疫信号通路的持续激活并导致细胞死亡. 近期研究发现, 在桑德霍夫病、法布里病、尼曼-匹克病C型这三种LSDs的小鼠模型中, cGAS-

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

STING信号通路均在神经元中被激活, 并直接参与疾病进展的核心病理过程. 该通路的激活由胞质内异常存在的双链DNA所驱动, 其主要来源推测为受损线粒体所释放的mtDNA: mtDNA可能直接从受损溶酶体中泄漏或因自噬流受阻引起的线粒体堆积、破裂并被释放, 而功能失调的溶酶体中mtDNA的过量积累可能会耗竭核酸酶并加剧该病理过程. 有研究报道, AAV9递送分选蛋白SNX8(sorting nexin 8, SNX8)能通过诱导溶酶体膜弯曲驱动溶酶体的出管与再生, 修复溶酶体功能, 从而抑制cGAS-STING通路的激活及下游免疫炎症反应[107,108]. 而DNA外切酶TREX1能有效清除胞质双链DNA, 利用AAV9递送TREX1则可阻断cGAS-STING通路的信号传导, 减轻神经退行性表型并改善运动功能. 尽管相关证据来自小鼠模型, 但该信号通路在多种LSDs中具有高度保守性和可干预性, 提示靶向cGAS-STING轴有望成为治疗LSDs的潜在有效策略[108].

3.2.2 其他免疫炎症通路及其干预策略

在LSDs病理进程中, 溶酶体功能障碍在组织层面触发了免疫细胞的异常活化, 从而驱动慢性炎症的持续进展. 尽管LSDs中累积的底物多为机体自身代谢产物, 理论上应具有“免疫耐受性”, 但患者体内却常呈现免疫系统异常激活及慢性炎症状态. 这种针对“自体物质”的免疫反应, 主要源于溶酶体功能障碍所导致的细胞内信号通路紊乱和局部微环境改变[39]. 底物的持续蓄积还可上调免疫相关分子并激活补体系统, 诱发强烈的炎症反应; 而炎症介导的溶酶体破裂和细胞损伤则进一步加剧底物的释放与积聚, 形成一个自我放大的恶性循环[109].

以戈谢病为例, 葡萄糖神经酰胺在全身巨噬细胞(尤其在肝脏、脾脏和骨髓)的蓄积, 可诱导其活化并释放大量的炎症因子及特定的生物标志物(如几丁质酶)[110]. 近期研究揭示, 积聚的β-葡萄糖脑苷脂可通过激活小胶质细胞表面的巨噬细胞诱导型C型凝集素(mincle)受体, 触发其异常活化, 并介导对存活神经元的吞噬作用; 该过程可被活化小胶质细胞分泌的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)进一步增强, 从而直接导致神经退行性病变[111]. 目前, 戈谢病的一线疗法ERT对神经系统病变的改善效果有限, 除正在开发的基因疗法及药理伴侣法等, 靶向下游免疫炎症通路也成为了重点研究方向. 临床前研究显示, 联合使用小胶质细胞激活抑制剂米诺环素与TNF阻断剂依那西普, 可有效阻断该神经元吞噬通路, 保护神经元并显著改善模型动物的神经病变症状及生存率, 为神经病变型戈谢病的治疗提供了全新的组合策略[111].

类似机制也见于NCLs, 小胶质细胞介导的神经炎症同样是疾病进展的关键驱动因素. 临床前研究表明, 使用能穿透血脑屏障的CSF-1R抑制剂(如PLX3397)清除小胶质细胞, 或采用特异性调节小胶质细胞炎症反应的小分子药物(如MW151), 均能有效减轻神经炎症、延缓神经变性, 并显著改善模型动物的运动功能及生存期[112,113].

总体而言, 靶向免疫与炎症网络已成为LSDs治疗极具潜力的新方向. 直接抑制小胶质细胞活化、阻断cGAS-STING, TNF-α等关键信号通路以遏制炎症级联反应, 能有效阻断恶性循环、延缓神经退行性病变进程并改善症状, 展现了其作为联合治疗策略组成部分的潜力. 尽管抗炎治疗在动物模型中显示出优良的治疗效果, 但在临床应用中如何精准地进行免疫调节, 而不损害正常的免疫功能这一难题亟需解决. 同时, 必须客观认识到, 此类免疫调节本质上是一种对症干预, 旨在控制疾病进展而非针对病因进行治疗. 而利用AAV递送SNX8能修复受损的溶酶体功能[107,108], 有望从源头上消除诱发异常免疫应答的应激信号.

4 溶酶体贮积症的联合治疗策略

不同的疗法靶向LSDs不同的致病环节, 单一的治疗方法疗效有限, 且普遍存在各自的局限性. 近年来, 通过联合应用不同治疗方法, 充分利用每种疗法的优势, 为LSDs的治疗带来新思路.

ERT在HSCT前或围移植期的“桥接”是临床上的标准治疗方案; 而对于MPS Ⅰ型患者表现出的骨骼病变, 由于HSCT提供的酶供应水平较低, 间歇性的ERT输注能作为有效的补充治疗手段提供高于生理水平的血浆酶浓度, 改善或延缓躯体症状[114]. 另外, 在临床前研究中, HSCT与SRT或靶向中枢神经系统的GT的联合治疗在改善特定功能以及延缓疾病进展等方面展现出靶向互补、协同增效的潜力[115,116].

由于ERT外源输注的酶存在难以跨越血脑屏障、可能诱发抗药物抗体反应等局限性, 在临床试验中常

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

与口服药物联用, 比如通过联合免疫调节剂诱导免疫耐受、减少中和抗体产生以增强ERT的疗效; 另外, 还联合抗氧化剂或抗炎药物以缓解ERT难以有效渗透的组织中存在的慢性炎症和氧化应激. 一项临床前研究中, 研究者利用白藜芦醇这种天然多酚类化合物可以跨越血脑屏障的特性及其调节自噬和抗氧化的潜力, 作为ERT的补充, 缓解了MPS Ⅰ疾病模型中枢神经系统的生化缺陷[117].

目前, 临床上成熟应用的联合治疗方法有限. 而深入理解LSDs的致病机制及病理级联反应, 有助于合理组合利用现有疗法以克服单一疗法的局限性, 从而实现对于LSDs多靶点、多维度的干预.

5 结语与展望

本文系统梳理了LSDs的分类、临床表型及病理特征, 围绕基因突变与蛋白合成/加工错误、底物异常贮积及继发的钙离子稳态失衡、炎症反应等病理过程, 逐一介绍了不同的治疗策略. 需要说明的是, 目前对LSDs尚无单一且普适的分类体系, 本文采用基于发病机制的分类方式, 旨在反映当前以病理机制为导向的临床研究现状.

尽管LSDs的各类疗法已取得阶段性突破, 但临床转化与长期应用仍面临关键瓶颈: 第一, 许多LSDs涉及神经病变, 但血脑屏障使得大多数药物(尤其是ERT)无法有效进入脑实质. 尽管部分小分子药物为解决这一难题提供了可能, 但如何高效、安全地将治疗物质递送以及使其在脑组织中的分布浓度和停留时间达到治疗阈值仍是巨大挑战. 这一瓶颈导致患者的外周症状虽有所改善, 但神经病变持续进展严重影响了整体预后; 第二, LSDs的原发缺陷触发了一系列下游病理级联并不断放大, 导致患者最终呈现多系统受累. 尽管患者的主要致死性症状通过现有疗法得以改善, 其他继发性表型仍逐渐显现. 因此, 如何联合多种治疗策略以应对多样化的临床表现, 仍是当前LSDs治疗领域亟需突破的难点; 第三, 目前临床应用的联合治疗策略组合有限, 如何避免联合应用可能导致的免疫系统负担增加以及药物相互作用带来的不良影响是临床前研究阶段有待解决的问题; 第四, LSDs患者的临床表现存在高度异质性, 其背后涉及多重因素, 包括基因突变类型、残余酶活性水平、发病年龄及受累器官差异等. 这提示着任何一种单一疗法可能都难以适用于所有患者. 然而, 当前尚缺乏有效的生物标志物为患者分类提供参考, 使得LSDs精准医疗的推进充满挑战.

展望未来, LSDs治疗领域的发展需聚焦以下核心方向: 首先, 需要优化联合治疗方案, 合理组合基因疗法、药理伴侣疗法、造血干细胞移植、酶替代疗法、底物减少疗法及免疫调节等治疗策略, 实现对LSDs多环节的协同干预, 提升整体疗效; 与此同时, 借助新型递送系统与基因编辑工具, 如AAV衣壳工程改造、脂质纳米颗粒靶向递送及碱基编辑等精准编辑技术, 以期有效提升治疗的组织特异性与作用效率; 最后, 需完善早期筛查与精准分型体系, 通过扩大新生儿筛查、建立多组学生物标志物图谱, 为患者的疾病亚型鉴别、预后评估及个体化治疗方案选择提供依据. 上述方向的协同推进, 将有助于LSDs的治疗策略从当前以外周症状控制为主的模式, 向延缓中枢神经系统病变、改善患者长期预后的方向迈进, 最终为实现更系统、更全面的疾病管理奠定基础. 同时, 持续深化对LSDs发病机制及病理进程的理解, 将为识别新的干预靶点、开发创新疗法提供重要思路.

参考文献

1 de Duve C, Pressman B C, Gianetto R, et al. Tissue fractionation studies. Biochem J, 1955, 60: 604–617

2 Kolter T, Sandhoff K. Principles of lysosomal membrane digestion: stimulation of sphingolipid degradation by sphingolipid activator proteins and anionic lysosomal lipids. Annu Rev Cell Dev Biol, 2005, 21: 81–103

3 Saftig P, Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10: 623–635

4 Lawrence R E, Zoncu R. The lysosome as a cellular centre for signalling, metabolism and quality control. Nat Cell Biol, 2019, 21: 133–142

5 Strovel E T, Cusmano-Ozog K, Wood T, et al. Measurement of lysosomal enzyme activities: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med, 2022, 24: 769–783

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

6 Chang S, Zhan X, Liu Y, et al. Newborn screening for 6 lysosomal storage disorders in China. JAMA Netw Open, 2024, 7: e2410754
7 Platt F M, d'Azzo A, Davidson B L, et al. Lysosomal storage diseases. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 27
8 Hruska K S, LaMarca M E, Scott C R, et al. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). Hum Mutat, 2008, 29: 567–583
9 Vaccaro A M, Motta M, Tatti M, et al. Saposin C mutations in Gaucher disease patients resulting in lysosomal lipid accumulation, saposin C deficiency, but normal prosaposin processing and sorting. Hum Mol Genet, 2010, 19: 2987–2997
10 Mistry P K, Lopez G, Schiffmann R, et al. Gaucher disease: progress and ongoing challenges. Mol Genet Metab, 2017, 120: 8–21
11 Alcalay R N, Dinur T, Quinn T, et al. Comparison of parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with gaucher disease and *GBA* heterozygotes. JAMA Neurol, 2014, 71: 752–757
12 Sidransky E, Nalls M A, Aasly J O, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. N Engl J Med, 2009, 361: 1651–1661
13 Mazzulli J R, Xu Y H, Sun Y, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and α-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. Cell, 2011, 146: 37–52
14 Roshan Lal T, Seehra G K, Steward A M, et al. The natural history of type 2 Gaucher disease in the 21st century. Neurology, 2020, 95: e2119–e2130
15 Tylki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, et al. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. Mol Genet Metab, 2010, 33: 339–346
16 Pompe J C. Over idiopathische hypertrophie van het hart. Ned Tijdschr Geneeskd, 1932, 76: 304–311
17 Hoefsloot L H, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos M A, et al. Primary structure and processing of lysosomal alpha-glucosidase; homology with the intestinal sucrase-isomaltase complex. EMBO J, 1988, 7: 1697–1704
18 Wisselaar H A, Kroos M A, Hermans M M, et al. Structural and functional changes of lysosomal acid alpha-glucosidase during intracellular transport and maturation. J Biol Chem, 1993, 268: 2223–2231
19 van den Hout H M P, Hop W, van Diggelen O P, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics, 2003, 112: 332–340
20 Kishnani P S, Hwu W L, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J Pediatr s, 2006, 148: 671–676.e2
21 Slonim A E, Bulone L, Ritz S, et al. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. J Pediatrs, 2000, 137: 283–285
22 Germain D P. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5: 30
23 Ortiz A, Germain D P, Desnick R J, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab, 2018, 123: 416–427
24 Lloyd-Evans E, Platt F M. Lipids on trial: the search for the offending metabolite in Niemann-Pick type C disease. Traffic, 2010, 11: 419–428
25 Bremova-Ertl T, Patterson M. Niemann-Pick Disease Type C. Seattle: University of Washington, 1993.
26 Vanier M T. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. Neurochem Res, 1999, 24: 481–489
27 Ko D C, Gordon M D, Jin J Y, et al. Dynamic movements of organelles containing Niemann-Pick C1 protein: NPC1 involvement in late endocytic events. Mol Biol Cell, 2001, 12: 601–614
28 Lloyd-Evans E, Morgan A J, He X, et al. Niemann-Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium. Nat Med, 2008, 14: 1247–1255
29 Lee H, Lee J K, Min W K, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells prevent the loss of Niemann-Pick type C mouse purkinje neurons by correcting sphingolipid metabolism and increasing sphingosine-1-phosphate. Stem Cells, 2010, 28: 821–831
30 Raposo G, Fevrier B, Stoorvogel W, et al. Lysosome-related organelles: a view from immunity and pigmentation. Cell Struct Funct, 2002, 27: 443–456
31 Huizing M, Helip-Wooley A, Westbroek W, et al. Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics. Annu Rev Genom Hum Genet, 2008, 9: 359–386
32 Sharma P, Nicoli E R, Serra-Vinardell J, et al. Chediak-Higashi syndrome: a review of the past, present, and future. Drug Discov Today-Dis Model, 2020, 31: 31–36

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

33 Maaloul I, Talmoudi J, Chabchoub I, et al. Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase: a case report and literature review. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2016, 9: 71–75

34 Spritz R A. Multi-organellar disorders of pigmentation: tied up in traffic. Clin Genet, 2000, 55: 309–317

35 Huynh C, Roth D, Ward D M, et al. Defective lysosomal exocytosis and plasma membrane repair in Chediak-Higashi/beige cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101: 16795–16800

36 Haltia M, Goebel H H. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: a historical introduction. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2013, 1832: 1795–1800

37 Zeman W. The neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten-Vogt syndrome). Handb Clin Neurol, 1970, 10: 588–679

38 Anderson G W, Goebel H H, Simonati A. Human pathology in NCL. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2013, 1832: 1807–1826

39 Vitner E B, Platt F M, Futerman A H. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. J Biol Chem, 2010, 285: 20423–20427

40 Ohashi T. Gene therapy for lysosomal storage diseases and peroxisomal diseases. J Hum Genet, 2019, 64: 139–143

41 Alméciga-Diaz C J, Barrera L A. Design and applications of gene therapy vectors for mucopolysaccharidosis in Colombia. Gene Ther, 2020, 27: 104–107

42 Wang D, Gao G. State-of-the-art human gene therapy: part I. Gene delivery technologies. Discovery Med, 2014, 18: 67

43 Alméciga-díaz C, Cuaspa R, Barrera L. Gene delivery systems: tailoring vectors to reach specific tissues. In: Non-viral Gene Therapy. Rijeka: InTech, 2011. 51–76

44 Schuh R S, Baldo G, Teixeira H F. Nanotechnology applied to treatment of mucopolysaccharidoses. Expert Opin Drug Deliver, 2016, 13: 1709–1718

45 Sawamoto K, Chen H H, Alméciga-Díaz C J, et al. Gene therapy for mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab, 2018, 123: 59–68

46 Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. Annu Rev Med, 2015, 66: 471–486

47 Barbon C M, Ziegler R J, Li C, et al. AAV8-mediated hepatic expression of acid sphingomyelinase corrects the metabolic defect in the visceral organs of a mouse model of Niemann-Pick disease. Mol Ther, 2005, 12: 431–440

48 Franco L M, Sun B, Yang X, et al. Evasion of immune responses to introduced human acid α-glucosidase by liver-restricted expression in glycogen storage disease type II. Mol Ther, 2005, 12: 876–884

49 Ziegler R J, Cherry M, Barbon C M, et al. Correction of the biochemical and functional deficits in fabry mice following AAV8-mediated hepatic expression of α-galactosidase A. Mol Ther, 2007, 15: 492–500

50 Amicus Therapeutics. Amicus announces positive interim clinical data for AAV gene therapy in children with CLN6 Batten disease. 2019. Available from URL: http://ir.amicusrx.com/news-releases/news-release-details/amicus-announces-positive-interim-clinical-data-aav-gene-therapy

51 Johnson T B, Brudvig J J, Likhite S, et al. Early postnatal administration of an AAV9 gene therapy is safe and efficacious in CLN3 disease. Front Genet, 2023, 14: 1118649

52 Ma X, Zhuang L, Ma W, et al. AAV9-mediated gene therapy for infantile-onset Pompe's disease. N Engl J Med, 2025, 392: 2438–2446

53 Parenti G, Andria G, Valenzano K J. Pharmacological chaperone therapy: preclinical development, clinical translation, and prospects for the treatment of lysosomal storage disorders. Mol Ther, 2015, 23: 1138–1148

54 Eapen M, Rocha V. Principles and analysis of hematopoietic stem cell transplantation outcomes: the physician's perspective. Lifetime Data Anal, 2008, 14: 379–388

55 McVie-Wylie A J, Lee K L, Qiu H, et al. Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid α-glucosidase preparations evaluated for the treatment of Pompe disease. Mol Genet Metab, 2008, 94: 448–455

56 Convertino M, Das J, Dokholyan N V. Pharmacological chaperones: design and development of new therapeutic strategies for the treatment of conformational diseases. ACS Chem Biol, 2016, 11: 1471–1489

57 Fan J Q, Ishii S, Asano N, et al. Accelerated transport and maturation of lysosomal α-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. Nat Med, 1999, 5: 112–115

58 Benjamin E R, Flanagan J J, Schilling A, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases α-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. J Inher Metab Disea, 2009, 32: 424–440

59 Yam G H F, Bosshard N, Zuber C, et al. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

incompetent variants. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 290: C1076–C1082
60 Yam G H F, Zuber C, Roth J. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. FASEB Journal, 2005, 19: 12–18
61 Khanna R, Soska R, Lun Y, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease. Mol Ther, 2010, 18: 23–33
62 Prasad V K, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. Br J Haematol, 2010, 148: 356–372
63 Hobbs J. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. Lancet, 1981, 318: 709–712
64 Aldenhoven M, Kurtzberg J. Cord blood is the optimal graft source for the treatment of pediatric patients with lysosomal storage diseases: clinical outcomes and future directions. Cytotherapy, 2015, 17: 765–774
65 Boelens J J, Aldenhoven M, Purtill D, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. Blood, 2013, 121: 3981–3987
66 Zhang Y, Gao Z Y, Yu X J, et al. Umbilical cord blood transplantation in the treatment of Chediak-Higashi syndrome with hemophagocytic syndrome: a case report and literature review (in Chinese). Chin J Hematol, 2017, 38: 986–988 [张艳, 高志勇, 喻新建, 等. 脐血干细胞移植治疗契东综合征合并噬血一例及文献复习. 中华血液学杂志, 2017, 38: 986–988]
67 Poletto E, Baldo G, Gomez-Ospina N. Genome editing for mucopolysaccharidoses. Int J Mol Sci, 2020, 21: 500
68 Ornaghi F, Sala D, Tedeschi F, et al. Novel bicistronic lentiviral vectors correct β-hexosaminidase deficiency in neural and hematopoietic stem cells and progeny: implications for *in vivo* and *ex vivo* gene therapy of GM2 gangliosidosis. Neurobiol Dis, 2020, 134: 104667
69 Ruiz de Garibay A P, Solinís M Á, Rodríguez-Gascón A. Gene therapy for Fabry disease: a review of the literature. BioDrugs, 2013, 27: 237–246
70 Visigalli I, Delai S, Politi L S, et al. Gene therapy augments the efficacy of hematopoietic cell transplantation and fully corrects mucopolysaccharidosis type I phenotype in the mouse model. Blood, 2010, 116: 5130–5139
71 Furbish F S, Steer C J, Krett N L, et al. Uptake and distribution of placental glucocerebrosidase in rat hepatic cells and effects of sequential deglycosylation. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 1981, 673: 425–434
72 Garbade S F, Zielonka M, Mechler K, et al. FDA orphan drug designations for lysosomal storage disorders—a cross-sectional analysis. PLoS One, 2020, 15: e0230898
73 Kishnani P S, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid α-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology, 2007, 68: 99–109
74 van der Ploeg A T, Clemens P R, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med, 2010, 362: 1396–1406
75 Schoser B, Stewart A, Kanters S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol, 2017, 264: 621–630
76 Anderson L J, Henley W, Wyatt K M, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. J Inher Metab Disea, 2014, 37: 945–952
77 Harlaar L, Hogrel J Y, Perniconi B, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. Neurology, 2019, 93: e1756
78 İnci A, Ezgü F S, Tümer L. Advances in immune tolerance induction in enzyme replacement therapy. Pediatr Drugs, 2024, 26: 287–308
79 Kishnani P S, Goldenberg P C, DeArmey S L, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. Mol Genet Metab, 2010, 99: 26–33
80 Mhanni A A, Auray-Blais C, Boutin M, et al. Therapeutic challenges in two adolescent male patients with Fabry disease and high antibody titres. Mol Genet Metab Rep, 2020, 24: 100618
81 Clarke L A, Wraith J E, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. Pediatrics, 2009, 123: 229–240
82 Fernández-Pereira C, San Millán-Tejado B, Gallardo-Gómez M, et al. Therapeutic approaches in lysosomal storage diseases. Biomolecules, 2021, 11: 1775

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

83 Zimran A. How I treat Gaucher disease. Blood, 2011, 118: 1463–1471

84 Grabowski G A. Gaucher disease and other storage disorders. Hematology, 2012, 1: 13–18

85 Chen J C, Luu A R, Wise N, et al. Intracerebroventricular enzyme replacement therapy with β-galactosidase reverses brain pathologies due to GM1 gangliosidosis in mice. J Biol Chem, 2020, 295: 13532–13555

86 Markham A. Cerliponase alfa: first global approval. Drugs, 2017, 77: 1247–1249

87 Shayma J A. Eliglustat tartrate: glucosylceramide synthase inhibitor treatment of type 1 Gaucher disease. Drugs Future, 2010, 35: 613

88 Lyseng-Williamson K A. Miglustat: a review of its use in Niemann-Pick disease type C. Drugs, 2014, 74: 61–74

89 Lachmann R H. Miglustat. Oxford GlycoSciences/Actelion. Curr Opin Investig Drugs, 2003, 4: 472–479

90 Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. Eur J Internal Med, 2017, 37: 25–32

91 Wong C O, Li R, Montell C, et al. Drosophila TRPML is required for TORC1 activation. Curr Biol, 2012, 22: 1616–1621

92 Fraldi A, Annunziata F, Lombardi A, et al. Lysosomal fusion and SNARE function are impaired by cholesterol accumulation in lysosomal storage disorders. EMBO J, 2010, 29: 3607–3620

93 Davis O B, Shin H R, Lim C Y, et al. NPC1-mTORC1 signaling couples cholesterol sensing to organelle homeostasis and is a targetable pathway in Niemann-Pick type C. Dev Cell, 2021, 56: 260–276.e7

94 Chu T T, Tu X, Yang K, et al. Tonic prime-boost of STING signalling mediates Niemann-Pick disease type C. Nature, 2021, 596: 570–575

95 Platt F M, Boland B, van der Spoel A C. Lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal dysfunction. J Cell Biol, 2012, 199: 723–734

96 Christensen K A, Myers J T, Swanson J A. pH-dependent regulation of lysosomal calcium in macrophages. J Cell Sci, 2002, 115: 599–607

97 Patel S, Docampo R. Acidic calcium stores open for business: expanding the potential for intracellular Ca^{2+} signaling. Trends Cell Biol, 2010, 20: 277–286

98 Galione A, Morgan A J, Arredouani A, et al. NAADP as An Intracellular Messenger Regulating Lysosomal Calcium-Release Channels. London: Portland Press Ltd., 2010

99 Lloyd-Evans E, Waller-Evans H, Peterneva K, et al. Endolysosomal calcium regulation and disease. Biochem Soc Trans, 2010, 38: 1458–1464

100 Colina C, Cervino V, Benaim G. Ceramide and sphingosine have an antagonistic effect on the plasma-membrane Ca^{2+}-ATPase from human erythrocytes. Biochem J, 2002, 362: 247–251

101 Bottega R, Epand R M, Ball E H. Inhibition of protein kinase C by sphingosine correlates with the presence of positive charge. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 164: 102–107

102 Cheng X, Shen D, Samie M, et al. Mucolipins: intracellular TRPML1-3 channels. FEBS Lett, 2010, 584: 2013–2021

103 Bassi M T, Manzoni M, Monti E, et al. Cloning of the gene encoding a novel integral membrane protein, mucolipidin—and identification of the two major founder mutations causing mucolipidosis type IV. Am J Hum Genet, 2000, 67: 1110–1120

104 Shen D, Wang X, Li X, et al. Lipid storage disorders block lysosomal trafficking by inhibiting a TRP channel and lysosomal calcium release. Nat Commun, 2012, 3: 731

105 Cunha M R, Do Amaral B S, Takarada J E, et al. (*S*)-ML-SA1 activates autophagy via TRPML1-TFEB pathway. Chembiochem, 2024, 25: e202400506

106 Simonaro C M. Lysosomes, lysosomal storage diseases, and inflammation. J Inborn Errors Metab Screening, 2016, 4: 232640981665046

107 Li X, Xiang C, Zhu S, et al. SNX8 enables lysosome reformation and reverses lysosomal storage disorder. Nat Commun, 2024, 15: 2553

108 Wang A, Chen C, Mei C, et al. Innate immune sensing of lysosomal dysfunction drives multiple lysosomal storage disorders. Nat Cell Biol, 2024, 26: 219–234

109 Pandey M K, Burrow T A, Rani R, et al. Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease. Nature, 2017, 543: 108–112

110 Jmoudiak M, Futerman A H. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. Br J Haematol, 2005, 129: 178–188

111 Shimizu T, Schutt C R, Izumi Y, et al. Direct activation of microglia by β-glucosylceramide causes phagocytosis of neurons that exacerbates Gaucher disease. Immunity, 2023, 56: 307–319.e8

112 Macauley S L, Wong A M S, Shyng C, et al. An anti-neuroinflammatory that targets dysregulated glia enhances the efficacy of CNS-directed gene therapy in murine infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. J Neurosci, 2014, 34: 13077–13082

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365

113 Berve K, West B L, Martini R, et al. Sex- and region-biased depletion of microglia/macrophages attenuates CLN1 disease in mice. J Neuroinflamm, 2020, 17: 323
114 Polgreen L E, Lund T C, Braunlin E, et al. Clinical trial of laronidase in Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. Pediatr Res, 2020, 87: 104–111
115 Heldermon C D, Ohlemiller K K, Herzog E D, et al. Therapeutic efficacy of bone marrow transplant, intracranial AAV-mediated gene therapy, or both in the mouse model of MPS IIIB. Mol Ther, 2010, 18: 873–880
116 Jeyakumar M, Norflus F, Tifft C J, et al. Enhanced survival in Sandhoff disease mice receiving a combination of substrate deprivation therapy and bone marrow transplantation. Blood, 2001, 97: 327–329
117 Rintz E, Ziemian M, Kobus B, et al. Synergistic effects of resveratrol and enzyme replacement therapy in the mucopolysaccharidosis type I. Biochem Pharmacol, 2024, 229: 116467

From pathogenic mechanisms to targeted interventions: advances in the treatment of lysosomal storage disease

LI YunYue[1,2,3†], LIU BoWen[1,2,3†] & TANG HongYun[1,2,3*]

[1] *State Key Laboratory of Gene Expression, School of Life Sciences, Westlake University, Hangzhou 310024, China*
[2] *Westlake Laboratory of Life Sciences and Biomedicine, Hangzhou 310024, China*
[3] *Institute of Biology, Westlake Institute for Advanced Study, Hangzhou 310024, China*
† *Contributed equally to this work*
* *Corresponding author, E-mail: tanghongyun@westlake.edu.cn*

Lysosomal storage diseases (LSDs) are a group of inherited metabolic disorders caused by gene mutations that lead to abnormal substrate accumulation and lysosomal dysfunction. The storage of substrates triggers a series of secondary pathological cascades, resulting in cellular dysfunction and tissue damage. With the deepening understanding of LSD's pathogenesis, therapeutic strategies have evolved from traditional supportive care to precise interventions targeting specific pathological steps. This review classifies LSDs based on their pathogenic mechanisms and summarizes the clinical phenotypes and pathological features of each category. Furthermore, by aligning with key steps in the pathological cascade of different LSDs, it systematically evaluates various treatment strategies, including functional gene compensation, enzyme activity restoration and replacement, substrate reduction, and downstream intervention. Finally, the review provides an in-depth analysis of the targets and mechanisms of different therapeutic strategies within the pathological cascade, assesses their research progress, challenges, and potential for combination therapy, and outlines future directions for precision intervention, aiming to offer a theoretical foundation and practical guidance for clinical practice and the development of novel therapies.

lysosome, lysosomal storage diseases, pathological cascade, gene therapy, enzyme replacement therapy

doi: 10.1360/SSV-2025-0365

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0365