

尼曼匹克病 C 型诊疗新进展

任守臣 综述 高宝勤 审校

(首都医科大学附属北京天坛医院儿科, 北京 100050)

[摘要] 尼曼匹克病 C 型(NPC)是一种常染色体隐性遗传的溶酶体脂质贮积病,主要累及内脏器官和神经系统,自婴幼儿至成人均可发病,儿童期多见。新生儿期持续存在的胆汁淤积性黄疸、脾脏肿大、猝倒发作和垂直性核上性眼肌麻痹为该病的特征性表现,因发病年龄不同,首发的神经系统症状不一致,临床有明显的异质性。NPC 基因缺陷导致游离胆固醇转运障碍,在细胞内大量沉积是疾病的始发因素,细胞的自噬功能障碍、钙稳态失衡、氧化应激等均参与疾病的病理生理过程。通过皮肤成纤维细胞培养发现异常沉积的游离胆固醇或行基因检查发现 NPC 的致病性突变可确诊该病。美格鲁特是唯一被批准上市的特效药物,早期应用可以改善神经系统症状和延缓疾病的进展。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 533-538]

[关键词] 尼曼匹克病 C 型;脾脏肿大;垂直性核上性眼肌麻痹;泡沫细胞;美格鲁特

Research advances in diagnosis and therapy of Niemann-Pick disease type C

REN Shou-Chen, GAO Bao-Qin. Department of Pediatrics, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China (Email: bouyren@126.com)

Abstract: Niemann-Pick disease type C (NPC) is an autosomal recessive lysosomal lipid storage disease associated with impaired intracellular cholesterol trafficking. A wide spectrum of clinical phenotype has been described, with a possible onset at all ages of life from the neonatal period to adulthood, more often in childhood. Typically, hepatosplenomegaly, dystaxia, dysphagia, dysarthria and dementia are presented in NPC patients. Neurologic symptoms vary according to the onset age, but prolonged neonatal cholestasis, splenomegaly, cataplexy and vertical supranuclear gaze palsy are more specific signs to the diagnosis of the disease. Impaired cholesterol trafficking and unesterified cholesterol accumulation in the late endosomes and lysosomals, as a results of mutations in NPC1 or NPC2 genes, are initial for the disease, and defective cellular autophagy, defective lysosomal calcium homeostasis and oxidative stress may all play roles in the physiological processes. The definite diagnosis requires demonstration of unesterified cholesterol accumulated in fibroblasts cultured from skin biopsies or of pathogenic mutation of NPC1/NPC2 genes. Miglustat, the only available treatment approved to date, can alleviate neurological symptoms and slow disease progression when administered earlier.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(5): 533-538]

Key words: Niemann-Pick disease type C; Splenomegaly; Vertical supranuclear gaze palsy; Foam cell; Miglustat

上世纪初德国的 Albert Niemann 和 Ludwig Pick 描述了一组常染色体隐性遗传的溶酶体脂质贮积病,表现为组织细胞内酸性鞘磷脂沉积、肝脾肿大,伴或不伴有神经系统受累,把这样一组疾病命名为尼曼匹克病(Niemann-Pick disease, NPD)。上世纪 50 年代, Crocker 和 Farber 观察到 NPD 在发病年龄和临床表现方面差异很大,又结合其分子生物学特征,把 NPD 分为 A、B、C 和 D

四型。随着分子生物学技术的发展和诊断水平的进步,目前已知 A 型和 B 型均是由于 SMPD1 基因突变导致其编码的酸性鞘磷脂酶(ASM)活性下降或缺失,引起溶酶体内酸性鞘磷脂沉积,所以又合称为酸性鞘磷脂酶缺陷病。NPD C 型(NPC)和 D 型是由于 NPC1 或 NPC2 基因突变所致,主要病理改变是组织细胞内大量游离胆固醇沉积。NPC 病变常累及神经系统和内脏器官,临床表现有明

显的异质性，易被误诊、漏诊，近年来对 NPC 的认识有了明显进展，国内报告的病例也逐渐增多，该文将从 NPC 的临床表现、发病机制和诊断、治疗方面作一综述，旨在加强临床医生对该病的认识。

1 临床表现

NPC 病人常有肝、脾、肺、骨髓等内脏器官和广泛的神经系统受累，因发病年龄不同，病变累及范围不一致，临床表现有很大的异质性，一般发病年龄越早，病情越重，严重的在新生儿期发病，短期内即可引起死亡，成人发病可以表现为慢性神经系统变性病^[1]。典型病例常首先表现为全身受累，如新生儿期出现的胆汁淤积性黄疸，婴儿期或儿童期出现的肝脾肿大或单纯的脾脏肿大，然后影响到神经系统，出现小脑、脑干、基底节和大脑皮层等部位受累的症状^[1-2]，神经系统表现主要包括：快速眼动异常、共济失调、辨距不良、构音障碍、吞咽困难和进行性痴呆，痴笑猝倒发作、癫痫发作、听力损害和肌张力障碍也比较常见，最具特征性的表现是垂直性核上性眼肌麻痹（vertical supranuclear gaze palsy, VGSP）^[1-4]，痴笑猝倒发作是因突然的肌张力丧失，不能维持立位姿势而跌倒，不伴有意识障碍，也是 NPC 特异性症状之一^[3-5]。

临床常根据神经系统受累情况进行分类或区分疾病的严重程度，神经系统症状出现越早，病情越重，进展越快，预后也越差。按神经系统症状出现的年龄，NPC 又分为：（1）新生儿型（起病年龄 <2 个月）：常表现为腹水、胆汁淤积性黄疸和肝脾肿大；严重的肝功能损害使患儿多在 6 个月内死亡，本型可不表现出神经系统症状。

（2）早期婴幼儿型（起病年龄 2 个月至 <2 岁）：肝脾肿大常见；从 8~9 个月开始出现肌张力低下，继而出现运动功能丧失、痉挛和震颤；多数患儿在 5 岁前死亡。（3）晚期婴幼儿型（起病年龄 2~6 岁）：起病前智力运动发育基本正常，逐渐出现轻微的宽基底步态，进而出现明显的共济失调、肌张力不全、精神发育倒退；1~2 年后出现 VGSP，如伴有严重癫痫则意味着预后不良，常在 7~12 岁死亡；（4）青少年型（起病年龄 6~15 岁）：

VGSP 是最典型的体征之一；其他症状包括动作笨拙、学习障碍、猝倒发作、共济失调和行走困难，半数患儿伴有癫痫，晚期构音障碍和吞咽困难恶化，大多在 20 岁前死亡；（5）青春期和成人型（起病年龄 >15 岁）：隐匿起病，精神症状早于运动和认知症状出现，包括妄想、幻听或幻视等^[1-4]。

除神经系统表现外，其他系统受累症状主要是脾脏肿大或肝脾肿大，肝功能损害，脾功能亢进引起的小血小板减少、贫血等；还可以出现间质性肺病和反复呼吸道感染，可能与肺部巨噬细胞吞噬功能降低，泡沫细胞沉积有关，但严重的肺部病变少见^[1]。典型 NPC 病人常有内脏器官、神经系统和精神方面联合受累的表现（表 1）。

表 1 NPC 特异的临床表现组合

1	2
脾肿大	核上性垂直性眼肌麻痹 肌张力减低 精神失常 痴笑猝倒发作
共济失调	运动里程碑发育延迟 肌张力障碍 构音障碍或吞咽障碍
精神症状	认知减退

第 1 栏中的一种临床表现至少联合第 2 栏中一种对应的临床表现时，强烈提示为 NPC。

2 分子生物学研究进展与发病机制

NPC 是一种常染色体隐性遗传的溶酶体脂质贮积病，根据致病基因不同又分为 NPC1 和 NPC2 两个亚型，其中 NPC1 占 95%，NPC2 目前仅报道 30 余例，两者在病理变化及临床表现方面无明显区别^[1]。D 型也是由于 NPC1 基因突变所致，这类病人主要见于加拿大 Nova Scotia 省阿卡迪亚人的后裔，目前已归类于 NPC1^[1,6]。NPC1 基因位于 18q11.2，全长 56 kb，编码区包含 25 个外显子，编码 1 种大分子跨膜蛋白，该蛋白位于晚期胞内体和溶酶体膜上，含 13 个跨膜结构域，其中位于胞内的类固醇感应区和富含半胱氨酸的指环结构为其重要的功能区^[7]。NPC2 基因位于 14q24.3，全长 13.5 kb，编码区包含 5 个外显子，编码 1 种小分子的可溶性蛋白，位于晚期胞内体和溶酶体的基质内，这两种蛋白对胆固醇有很强的亲和

力,主要功能是在溶酶体和晚期胞内体中转运胆固醇和其他酯类,共同调控胆固醇的外流,维持胆固醇和其他酯类在细胞内的动态稳定,但具体作用机制还不是很清楚^[8-10]。至今已发现300余种NPC1和NPC2基因序列变异(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>),基因突变类型和临床表型有一定的相关性^[1],发生在类固醇感应区的错义、无义或移码突变,对NPC1蛋白的功能有更大的影响,趋于出现严重的临床表型^[11],但NPC同胞发病也可以出现不同的临床表现^[12],说明临床表型尚受其他机制的调控。近些年国内报道的NPC病人逐渐增多,中国人发生的NPC突变类型^[13-15]与欧洲研究的突变热点(p.I1061T)^[16]不一致。

正常情况下低密度脂蛋白(LDL)通过泡饮作用进入细胞内,在晚期胞内体和溶酶体中被溶酶体酸性脂肪酶水解而释放出游离胆固醇,再经NPC2和NPC1蛋白的交替转运,到其他细胞器或细胞膜上被利用^[10,17-18],这两种蛋白的功能下降或缺失会引起细胞对游离胆固醇的处理和利用障碍,是NPC发病的始动环节^[9,17-18]。在非神经组织中游离胆固醇的沉积可继发性引起神经鞘磷脂、鞘糖脂和鞘氨醇等的沉积^[19],而在神经元细胞内引起的继发性改变主要为神经节苷脂的沉积(GM2、GM3),这些脂类成分的沉积共同参与了NPC发病的病理生理过程^[19-20]。近来的研究表明,细胞内脂质成分的失衡会影响自噬溶酶体的形成,从而影响细胞对受损细胞器和有凝聚倾向蛋白的自我清理功能^[21-23],细胞的这种自噬功能是维持细胞内环境稳定的重要因素,自噬功能缺陷是发生肝损害和神经变性的主要原因之一^[21,23-25]。脂分解代谢和细胞自噬功能是相互关联的,两者受同一种机制调控^[21],脂分解代谢障碍,胆固醇外流受阻会影响细胞的自噬功能,自噬功能缺陷又会加重脂类在细胞内的沉积,形成恶性循环,是NPC发病的关键环节^[26-28]。动物实验中NPC1突变大鼠的溶酶体和胞内体中鞘氨醇沉积影响细胞膜结构的完整性和膜上离子通道的功能,引起细胞内钙离子浓度的下降,细胞内钙稳态失衡会引起胆固醇、鞘磷脂和鞘糖脂等的流出障碍,所以钙稳态的失衡在NPC的发病过程中起重要作用^[29]。还有证据显示脂质沉积后导致的线粒体功能障碍和抗氧化酶活性下降等将引发一系列细胞内的氧化应激反应,

这种异常的氧化应激反应在NPC病人肝细胞损伤和神经元凋亡的病理生理过程中起重要作用^[30]。由于以上的病理生理变化,中枢神经系统内脂类成分大量沉积,结果影响了神经元树突的形成和导致神经元凋亡,数量逐渐减少,这种影响最先出现在小脑的浦肯野细胞,逐渐进展而累及基底神经节、海马细胞和大脑锥体细胞等^[31-32]。最近动物实验表明大鼠的小脑浦肯野细胞和胶质细胞NPC1缺失后,突触前膜的自发电位活动和兴奋性信号的输入性传导受到明显影响^[33],病理结果提示NPC1^{-/-}大鼠神经元的变性从神经末梢开始,进而逆行累及到神经元胞体^[34-35]。成年大鼠在敲除NPC1基因后将发生神经变性^[36],发生神经变性后的NPC1^{-/-}大鼠,再转入NPC1基因能够阻止神经变性的继续进展^[37-38],以上实验结果提示NPC1缺失是神经变性的独立影响因素。

3 实验室检查

皮肤成纤维细胞培养Filipin染色发现异常的游离胆固醇沉积或行NPC基因检查发现致病性突变可以明确诊断NPC^[1,3-4,39],基因检查也可用于产前诊断^[3-4,13]。

骨髓涂片或脾穿刺活检找到尼曼匹克细胞(泡沫细胞)和/或海蓝组织细胞为NPD的组织学特征之一,可以作为快速筛查的方法,但不是所有NPC病人均可找到^[40],骨髓涂片发现泡沫细胞也不能作为确诊NPC的依据^[41],一般来讲NPC病人出现了典型的泡沫细胞,说明疾病已经对病人造成了严重的影响,大都伴有巨脾、血小板减少、骨髓浸润和明显的神经系统症状^[3-4]。血生化检查可以有LDL、高密度脂蛋白(HDL)降低和甘油三酯升高,尤以HDL降低更常见,并与NPC的严重程度呈负相关^[41],其他常见的异常指标还有外周血白细胞减少、贫血和血小板降低,肝功能损害和肌酶升高等也较常见,但均为非特异性改变。

头颅核磁共振或头颅CT检查,在晚期病人可以见到不同程度的脑萎缩表现。腹部超声检查可以发现不同程度的脾肿大或肝脾肿大。

近来的研究发现NPC病人血清中羟固醇(胆固醇的氧化产物)明显升高,今后有可能作为筛查NPC病人的特异性标记物^[42-43]。

4 诊断与鉴别诊断

NPC 诊断需全面详细的了解病史，细致的体格检查，特别注意神经系统的特异性表现，如 VSGP、共济失调、构音障碍和吞咽困难等。NPC 临床表现复杂多变，因发病年龄和就诊时间不同，每个具体病人的表现可以有很大差异，当病人出现表 1 中的某一组症状时，需高度怀疑为 NPC^[3]。

VSGP 是 NPC 特征性表现之一，如再合并脾肿大或共济失调要高度怀疑本病，痴笑猝倒发作是 NPC 另一个特异性表现，虽较 VSGP 少见，但若合并有脾肿大等其他表现时，也强烈提示为 NPC^[3-4,39]。新生儿期出现难以解释的并持续存在的胆汁淤积性黄疸时应考虑到 NPC，婴幼儿出现发育迟滞是非特异性症状，如果运动里程碑发育落后、

精细动作不协调，合并脾脏肿大或快速眼动异常，是早期诊断 NPC 的指征^[3-4]，但是没有脾脏肿大也不能除外 NPC^[4]。

确诊 NPC 仍需在培养的成纤维细胞中发现异常沉积的游离胆固醇或 NPC（NPC1 或 NPC2）基因检查发现致病性突变。

NPC 的鉴别诊断主要是酸性鞘磷脂酶缺陷病、戈谢病等其他脂质沉积性疾病（表 2）、先天性新生儿肝炎和其他原因引起的新生儿胆汁淤积性黄疸，较大的儿童还要与其他原因引起的小脑性共济失调、肌张力障碍、猝倒、核上性眼肌麻痹相鉴别。青少年与成人发病多表现为精神症状和认知损害，要与阿尔兹海默病、额颞痴呆和精神分裂症区别。

表 2 NPC 与酸性鞘磷脂酶缺陷病和戈谢病的鉴别诊断

	NPC	ASMD	GD
致病基因	NPC1 或 NPC2	SMPD1	GBA1
相关蛋白	NPC1 或 NPC2	酸性鞘磷脂酶	酸性葡萄糖苷酶
组织内沉积物	游离胆固醇或神经节苷脂	酸性鞘磷脂	葡萄糖神经酰胺
发病年龄	新生儿至成人	新生儿至成人	新生儿至成人
临床表现			
神经系统	VSGP、猝倒发作、共济失调、吞咽障碍、构音障碍、癫痫、进行性痴呆或精神症状	A 型有精神运动发育迟缓，B 型部分有神经系统症状	婴幼儿型，出现痉挛性瘫痪或软瘫，有时见癫痫、共济失调和精神错乱
脾大	常见	常见	常见巨脾
肝大	可见	常见，伴肝功能异常	轻至中度增大
间质性肺病	少见	常见并严重	晚期常见并严重
骨髓浸润	可有	可有	常见，并有骨质疏松
樱桃红斑	无	有	无
病理细胞	尼曼匹克 / 海蓝细胞	尼曼匹克细胞	戈谢细胞
血细胞减少	可有	常见	常见

注：NPC：尼曼匹克病 C 型；NPC1：尼曼匹克 C1 型基因；NPC2：尼曼匹克 C2 型基因；ASMD：酸性鞘磷脂酶缺陷病；SMPD1：鞘磷脂酶基因 1；GD：戈谢病；GBA1：酸性 β 葡萄糖苷酶基因 1。

5 治疗

NPC 目前尚无有效的治疗方法，以对症治疗为主，采用综合治疗方法，改善病人的神经功能和生存质量。

美格鲁特是目前唯一在欧洲、澳大利亚和日本等国家批准用于治疗 NPC 的特效药物，经长期随访观察和队列研究证实，美格鲁特可以稳定并改善 NPC 病人的神经系统症状，延长预期寿

命^[44-47]，为避免神经系统损害继续加重，NPC 病人应在确诊后尽早给予美格鲁特治疗^[2]。该药主要的不良反应为胃肠不适、腹泻和体重下降，坚持用药一段时间后可逐渐减轻^[48-49]。

抗氧化剂维生素 E 在动物实验中能延缓 NPC 大鼠浦肯野细胞的丢失和神经变性的发生^[50]，临床上已用于 NPC 病人的治疗。

吞咽障碍是 NPC 病人致死的原因之一^[51]，对出现吞咽困难的病人，应给予粘稠的流质饮食或

通过胃造瘘术摄入食物,避免发生吸入性肺炎并保证充足的营养供应。

其他对症治疗方法还有:应用三环类抗抑郁药物改善 NPC 病人的痴笑猝倒发作,抗胆碱药物减轻病人的肌张力障碍和肢体不自主抖动。

随着对 NPC 发病机制的深入研究,又不断开发出新的药物,目前研究较多的药物为羟丙基- β -环糊精,在动物实验中可部分替代 NPC1 和 NPC2 的功能^[52],并通过调节乙酰辅酶 A 酰基转移酶活性促进胆固醇酯化,减少游离胆固醇的沉积^[53],可以改善神经系统症状及肝脏损害^[54],但具体作用机制还不清楚,尚未应用于临床。

其他治疗方法还包括:脾切除适用于非神经型 NPC 有脾功能亢进者;异基因造血干细胞移植治疗 NPC 已有成功的报道^[55-56];转基因疗法目前尚处于动物实验阶段^[1-2]。

【参 考 文 献】

- [1] Vanier MT. Niemann-Pick disease type C[J]. *J Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5: 16.
- [2] Patterson MC, Hendriks CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 106(3): 330-344.
- [3] Mengel E, Klunemann HH, Lourenco CM, et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 166.
- [4] Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C[J]. *Neurology*, 2012, 78(20): 1560-1567.
- [5] Oyama K, Takahashi T, Shoji Y, et al. Niemann-Pick disease type C: cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2006, 209(3): 263-267.
- [6] Greer WL, Riddell DC, Byers DM, et al. Linkage of Niemann-Pick disease type D to the same region of human chromosome 18 as Niemann-Pick disease type C[J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 61(1): 139-142.
- [7] Millat G, Marçais C, Tomasetto C, et al. Niemann-Pick C1 disease: correlations between NPC1 mutations, levels of NPC1 protein, and phenotypes emphasize the functional significance of the putative sterol-sensing domain and of the cysteine-rich luminal loop[J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(6): 1373-1385.
- [8] Storch J, Xu Z. Niemann-Pick C2 (NPC2) and intracellular cholesterol trafficking[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(7): 671-678.
- [9] Abi-Mosleh L, Infante RE, Radhakrishnan A, et al. Cyclodextrin overcomes deficient lysosome-to-endoplasmic reticulum transport of cholesterol in Niemann-Pick type C cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(46): 19316-19321.
- [10] Dixit SS, Jadot M, Sohar I, et al. Loss of Niemann-Pick C1 or C2 protein results in similar biochemical changes suggesting that these proteins function in a common lysosomal pathway[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23677.
- [11] Millat G, Marçais C, Tomasetto C, et al. Niemann-Pick C1 disease: correlations between NPC1 mutations, levels of NPC1 protein, and phenotypes emphasize the functional significance of the putative sterol-sensing domain and of the cysteine-rich luminal loop[J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(6): 1373-1385.
- [12] Vanier MT, Wenger DA, Comly ME, et al. Niemann-Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification. A collaborative study on 70 patients[J]. *Clin Genet*, 1988, 33(5): 331-348.
- [13] 章瑞南, 邱文娟, 叶军, 等. 尼曼-匹克病 C 型一家系基因突变分析及产前基因诊断[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(12): 750-755.
- [14] Xiong H, Higaki K, Wei CJ, et al. Genotype/phenotype of 6 Chinese cases with Niemann-Pick disease type C[J]. *Gene*, 2012, 498(2): 332-335.
- [15] Yang CC, Su YN, Chiou PC, et al. Six novel NPC1 mutations in Chinese patients with Niemann-Pick disease type C[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(4): 592-595.
- [16] Millat G, Marçais C, Rafi MA, et al. Niemann-Pick C1 disease: the I1061T substitution is a frequent mutant allele in patients of Western European descent and correlates with a classic juvenile phenotype[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(5): 1321-1329.
- [17] Mesmin B, Maxfield FR. Intracellular sterol dynamics[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(7): 636-645.
- [18] Rosenbaum AI, Maxfield FR. Niemann-Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches[J]. *J Neurochem*, 2011, 116(5): 789-795.
- [19] Zervas M, Dobrenis K, Walkley SU. Neurons in Niemann-Pick disease type C accumulate gangliosides as well as unesterified cholesterol and undergo dendritic and axonal alterations[J]. *Neuropathol Exp Neurol*, 2001, 60(1): 49-64.
- [20] te Vrugte D, Lloyd-Evans E, Veldman RJ, et al. Accumulation of glycosphingolipids in Niemann-Pick C disease disrupts endosomal transport[J]. *Biol Chem*, 2004, 279(25): 26167-26175.
- [21] Singh R, Cuervo AM. Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism[J]. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 282041.
- [22] Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(4): 1383-1435.
- [23] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- [24] Komatsu M. Liver autophagy: physiology and pathology[J]. *J Biochem*, 2012, 152(1): 5-15.
- [25] Sarkar S. Regulation of autophagy by mTOR-dependent and mTOR-independent pathways: autophagy dysfunction in neurodegenerative diseases and therapeutic application of autophagy enhancers[J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(5): 1103-1130.
- [26] Peake KB, Vance JE. Normalization of cholesterol homeostasis by 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in neurons and glia from

- Niemann-Pick C1 (NPC1)-deficient mice[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(12): 9290-9298.
- [27] Meske V, Erz J, Priesnitz T, et al. The autophagic defect in Niemann-Pick disease type C neurons differs from somatic cells and reduces neuronal viability[J]. *J Neurobiol Dis*, 2014, 64: 88-97.
- [28] Sarkar S, Carroll B, Buganim Y, et al. Impaired autophagy in the lipid-storage disorder Niemann-Pick type C1 disease[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(5): 1302-1315.
- [29] Lloyd-Evans E, Morgan AJ, He X, et al. Niemann-Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium[J]. *Nat Med*, 2008, 14(11): 1247-1255.
- [30] Vázquez MC, Balboa E, Alvarez AR, et al. Oxidative stress: a pathogenic mechanism for Niemann-Pick type C disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012: 205713.
- [31] Walkley SU, Suzuki K. Consequences of NPC1 and NPC2 loss of function in mammalian neurons[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1685(1-3): 48-62.
- [32] Elrick MJ, Pacheco CD, Yu T, et al. Conditional Niemann-Pick C mice demonstrate cell autonomous Purkinje cell neurodegeneration[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(5): 837-847.
- [33] Buard I, Pfrieger FW. Relevance of neuronal and glial NPC1 for synaptic input to cerebellar Purkinje cells[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2014, 61: 65-71.
- [34] Sarna JR, Larouche M, Marzban H, et al. Patterned Purkinje cell degeneration in mouse models of Niemann-Pick type C disease[J]. *J Comp Neurol*, 2003, 456(3): 279-291.
- [35] Macauley SL, Sidman RL, Schuchman EH, et al. Neuropathology of the acid sphingomyelinase knockout mouse model of Niemann-Pick A disease including structure-function studies associated with cerebellar Purkinje cell degeneration[J]. *Exp Neurol*, 2008, 214(2): 181-192.
- [36] Yu T, Shakkottai VG, Chung C, et al. Temporal and cell-specific deletion establishes that neuronal Npc1 deficiency is sufficient to mediate neurodegeneration[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(22): 4440-4451.
- [37] Lopez ME, Klein AD, Dimbil UJ, et al. Anatomically defined neuron-based rescue of neurodegenerative Niemann-Pick type C disorder[J]. *Neurosci*, 2011, 31(12): 4367-4378.
- [38] Erickson RP. Current controversies in Niemann-Pick C1 disease: steroids or gangliosides; neurons or neurons and glia[J]. *Appl Genet*, 2013, 54(2): 215-224.
- [39] Wraith JE, Sedel F, Pineda M, et al. Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations[J]. *Inherit Metab Dis*, 2014, 37(1): 93-101.
- [40] Rodrigues AF, Gray RG, Preece MA, et al. The usefulness of bone marrow aspiration in the diagnosis of Niemann-Pick disease type C in infantile liver disease[J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91(10): 841-844.
- [41] Patterson MC, Hendriks CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 106(3): 330-344.
- [42] Porter FD, Scherrer DE, Lanier MH, et al. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(56): 56ra81.
- [43] Jiang X, Sidhu R, Porter FD, et al. A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann-Pick C1 disease from human plasma[J]. *Lipid Res*, 2011, 52(7): 1435-1445.
- [44] Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C[J]. *J Child Neurol*, 2010, 25(3): 300-305.
- [45] Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial[J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 99(4): 351-357.
- [46] Patterson MC, Vecchio D, Prady H, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 765-772.
- [47] Pineda M, Wraith JE, Mengel E, et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study[J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 98(3): 243-249.
- [48] Belmatoug N, Burlina A, Giraldo P, et al. Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat treated patients[J]. *Inherit Metab Dis*, 2011, 34(5): 991-1001.
- [49] Champion H, Ramaswami U, Imrie J, et al. Dietary modifications in patients receiving miglustat[J]. *Inherit Metab Dis*, 2010, 33 Suppl 3: S379-S383.
- [50] Marín T, Contreras P, Castro JF, et al. Vitamin E dietary supplementation improves neurological symptoms and decreases c-Abl/p73 activation in Niemann-Pick C mice[J]. *Nutrients*, 2014, 6(8): 3000-3017.
- [51] Walterfang M, Chien YH, Imrie J, et al. Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 76.
- [52] Rosenbaum AI, Cosner CC, Mariani CJ, et al. Thiadiazole carbamates: potent inhibitors of lysosomal acid lipase and potential Niemann-Pick type C disease therapeutics[J]. *Med Chem*, 2010, 53(14): 5281-5289.
- [53] Abi-Mosleh L, Infante RE, Radhakrishnan A, et al. Cyclodextrin overcomes deficient lysosome-to-endoplasmic reticulum transport of cholesterol in Niemann-Pick type C cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(46): 19316-19321.
- [54] Liu B, Ramirez CM, Miller AM, et al. Cyclodextrin overcomes the transport defect in nearly every organ of NPC1 mice leading to excretion of sequestered cholesterol as bile acid[J]. *Lipid Res*, 2010, 51(5): 933-944.
- [55] 潘静, 耿哲, 江华, 等. 异基因造血干细胞移植治疗儿童尼曼匹克病 1 例报告 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9): 782-784.
- [56] Bonney DK, O'Meara A, Shabani A, et al. Successful allogeneic bone marrow transplant for Niemann-Pick disease type C2 is likely to be associated with a severe 'graft versus substrate' effect[J]. *Inherit Metab Dis*, 2010, 33 Suppl 3: S171-S173.

(本文编辑: 万静)