·综 述·

人纤溶酶原治疗先天性纤溶酶原缺乏症的研究进展

于丽杰[1]，王 磊[1]，王 婷[1]，张 慧[1]，王俊龙[1]*，王 伟[2]*
（1. 上海益临思医药开发有限公司，上海 200437；2. 吉林大学第一医院儿科门诊，吉林长春 130000）

摘要：先天性纤溶酶原缺乏症（congenital plasminogen deficiency，C-PLGD）又称Ⅰ型纤溶酶原缺乏症（type Ⅰ plasminogen deficiency）、纤溶酶原缺乏症（plasminogen deficiency）或低纤溶酶原血症（hypoplasminogenemia），是一种超罕见的常染色体隐性遗传性纤溶系统疾病，主要表现为全身黏膜上富含纤维蛋白的木样假膜病变在血管外异常堆积、生长。若不及时治疗，这些病变可能会损害正常组织及器官功能，影响患者生活质量。目前，国内尚无获准用于治疗 C-PLGD 的特异性替代疗法。因此，治疗方法仅限于非特异性疗法及包括手术在内的干预措施，而所有这些方法均被证明效果不佳。国外临床研究表明使用人谷氨酸 - 纤溶酶原替代治疗可持续提高纤溶酶原活性，改善 C-PLGD 患者临床症状，且耐受性良好。现对人纤溶酶原治疗 C-PLGD 的研究进展进行概况综述，以期为其治疗纤溶酶原缺乏症的临床应用及研究提供一定的思路和依据。

关键词：先天性纤溶酶原缺乏症；木样假膜病变；谷氨酸 - 纤溶酶原
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）04-0364-04
DOI：10.13683/j.wph.2024.04.003

Research progress of plasminogen in the treatment of congenital plasminogen deficiency

YU Lijie[1], WANG Lei[1], WANG Ting[1], ZHANG Hui[1], WANG Junlong[1]*, WANG Wei[2]*
（*1. Shanghai InnoClinic Pharmaceutical Developmeng Co., Ltd., Shanghai 200437, China;*
2. Outpatient Department of Pediatrics, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China）

Abstract: Congenital plasminogen deficiency（C-PLGD）, also referred to as type Ⅰ plasminogen deficiency, plasminogen deficiency or hypoplasminogenemia, is an ultra-rare autosomal recessive disorder of the fibrinolytic system, which is mainly manifested by the abnormal extravascular accumulation and growth of fibrin-rich, ligneous pseudomembranous lesions on mucous membranes throughout the body. Left untreated, these lesions may impair normal tissue and organ function, and impact patients' quality of life. Currently, there is no specific replacement therapy approved for the treatment of C-PLGD in China. As such, treatment options have been limited to non-specific therapies and interventions, including surgery, all of which have been proved to be less effective. Foreign clinical trials have shown that replacement therapy with human glutamate-plasminogen can consistently increase plasminogen activity and improve the clinical symptoms of C-PLGD patients, and it is well tolerated. This article provided an overview of the research progress on the treatment of C-PLGD with human plasminogen, in order to provide some ideas and basis for its clinical application and research in the treatment of plasminogen deficiency.

Key words: congenital plasminogen deficiency; igneous pseudomembranous lesions; glutamate-plasminogen

收稿日期：2024-01-09
作者简介：于丽杰，研究方向：创新药物的临床研究。
通信作者：王伟，主治医师，研究方向：儿童心肌炎、心肌病。
王俊龙，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。

先天性纤溶酶原缺乏症（congenital plasminogen deficiency，C-PLGD）是一种常染色体隐性遗传病，由纤溶酶原（plasminogen，PLG）基因突变引起，发病率约为 1.6/100 万[1]。患者会出现多器官系统性疾病，通常表现为黏膜上富含纤维蛋白的木样假膜在血管外堆积。C-PLGD 是一种终身性疾病，婴儿及儿童症状最严重。木样结膜炎（ligneous conjunctivitis）是 C-PLGD 最常见症状；木样假膜生长可能由局部感染或损伤引发，如果不及时治疗和（或）持续存在，可导致视力受损或丧失。约 1/3 的 C-PLGD 患者角膜受累，可能导致失明，30% 的患者伴有口腔病变，导致牙周破坏、牙齿脱落；其他常见症状包括呼吸道（20%）、耳朵（14%）、女性泌尿生殖道（9%）及肾脏（4%）等症状[1—2]。14% 的患儿出现 Dandy-Walker 综合征及闭塞性脑积水[2]。手术切除病灶往往会加快假膜再生并加重症状[1]。现有研究显示，局部或全身使用肝素（heparin）、皮质类固醇、环孢素（cyclosporin）、硫唑嘌呤（azathioprine）、透明质酸酶、α- 胸腺胰蛋白酶、口服避孕药及华法林（warfarin）可治疗 C-PLGD，但疗效欠佳[3—7]。

目前仅美国 FDA 批准 ProMetic 公司的 PLG（Ryplazim）用于治疗 C-PLGD[8]。我国尚无获准用于治疗 C-PLGD 的特异性替代疗法，且目前仅有 2 例 C-PLGD 患者被报道[9—10]。关于 C-PLGD 的病理生理机制、相关基因突变以及其他影响疾病表现的因素等诸多问题仍有待探索[3]。基于此本文从 PLG 系统、PLG 治疗 C-PLGD 的安全性、有效性等方面进行概况综述，以期为 PLG 治疗 C-PLGD 的临床应用及研究提供参考，进一步改善 C-PLGD 患者的疗效及生活质量。

1 PLG 系统

PLG 主要在肝脏和角膜中合成[11]，是一种参与血管内、外纤维蛋白降解以及伤口愈合、细胞迁移、组织形成、血管生成和胚胎发育的蛋白质[1]。原生 PLG 主要有 2 种形式，即氨基端含有谷氨酸（glutamate，Glu）-PLG 及氨基端含有赖氨酸（lysine，Lys）-PLG。Glu-PLG 的半衰期长于 Lys-PLG，是原生 PLG 的主要形式（95%）[12]。与纤维蛋白凝块结合后，Glu-PLG 会被裂解并转化为更易活化的 Lys-PLG。组织型 PLG 激活剂（tissue PLG activator，t-PA）或尿激酶型 PLG 激活剂（urokinase-type PLG activator，u-PA）通过 Arg561 ～ Vl562 之间的裂解作用将 PLG 转化为纤溶酶（plasmin，PLM）。当组织型 PLG 被 t-PA 激活时，PLG 参与纤溶，PLG 激活后转变成 PLM 形式，能够将纤维蛋白逐步降解成小的氨基酸片段。PLM 依靠丝氨酸蛋白酶结构域发挥溶解蛋白的作用，主要作用于精氨酸和赖氨酸残基形成的肽键，其不仅能够降解纤维蛋白、纤维蛋白原，还可作用于 C3、C5、玻连蛋白、骨钙素、凝血因子Ⅴ、Ⅷ、Ⅹ及伤口诱导形成的聚集蛋白等。然而，如果被 u-PA 激活，PLG 则参与伤口愈合及组织形成[11]。

PLG 位于 6 号染色体，该基因由 19 个外显子及 18 个内含子组成，可编码由 791 个氨基酸组成的 2.7 kb 蛋白。在 C-PLGD 患者的人类全长 *PLG* 互补 DNA 发现 9 个不同的突变位点，分别为 K19E、R134K、K212del、R216H、P285T、R285A，T319_N320insN、R471X 及 R776H[1]。其中最常见的是 K19E 的错义突变[13]。K19E 突变的患者血浆 PLG 水平很低，纤维蛋白、纤维蛋白原的代谢及伤口愈合受到影响，从而导致恶性循环，引发炎症，形成木样假膜。

2 新鲜冷冻血浆治疗 C-PLGD

因新鲜冷冻血浆中含有低浓度的 PLG，故滴眼液、结膜下注射、肺部吸入及静脉注射新鲜血浆均能有效治疗 C-PLGD[9,14—17]。Kızılocak 等[14] 报道使用新鲜冷冻血浆制备局部滴眼液，每眼 2 滴，一日多次，一周静脉输注 1 次新鲜冷冻血浆（10 ml/kg）治疗 C-PLGD，直至木样假膜消除；木样假膜消除后，

每 2 ～ 3 周预防性静脉输注新鲜冷冻血浆 1 次。结果显示，72%(8/11) 的患者得到有效治疗，无需手术切除木样假膜。张玉新等 [9] 报道 1 例 C-PLGD 患儿，采用异体血浆滴眼液点眼（一小时 1 次，一日 8 次）、低分子肝素钠滴眼液 (5 000 IU/ml，一日 8 次)、他克莫司 (tacrolimus) 滴眼液（一日 3 次）及妥布霉素地塞米松 (tobramycin and dexamethasone) 眼膏（每晚 1 次）点眼，治疗 2 天后患儿双眼黄白色分泌物逐渐减少，好转出院；治疗 9 个月后，患儿双眼睑结膜瘢痕形成伴少量肉芽组织增生，左眼外眦部少量黏连，无明显渗出物；持续随访至 31 个月，双眼睑结膜无明显渗出物，双眼球结膜及角膜均未损伤，病情稳定，视物正常。Yurttaser 等 [16] 报道应用新鲜血浆治疗 2 例婴儿的案例，手术后每日静脉注射新鲜血浆，持续 1 个月，之后每 2 周输注新鲜血浆治疗 1 次，1 年随访期内无复发。Martins 等 [17] 注意到，在手术切除假膜后，每 3 小时给予 1 次血浆滴眼液能防止假膜再生，使用 1 年后停用无复发。

3 PLG 滴眼液治疗木样结膜炎

虽然 Pons 等 [6] 报道使用 PLG 滴眼液治疗木样结膜炎，患者随后出现无法治疗的多系统症状。但仍有其他研究报道将 PLG 滴眼液用于治疗木样结膜炎 [18—20]。一项Ⅱ／Ⅲ期临床试验评估 PLG 滴眼液治疗表现为木样结膜炎的 C-PLGD 患者的有效性及安全性 [18]。所有患者均给予 PLG 滴眼液点眼治疗，其中未进行木样假膜切除的患者前 4 周每眼 2 滴、一日 8 次，后 4 周每眼 2 滴、一日 6 次，共治疗 8 周；进行木样假膜切除者给药频次则为第 1 周一日 12 次，第 2 ～ 4 周一日 8 次，第 5 ～ 8 周一日 6 次。结果显示，除 1 例患者因依从性未被纳入疗效评估，其余 10 例患者均未观察到复发，治疗成功率为 100%。此外，研究期间未发生死亡事件，未因不良事件停药，也未发生治疗相关感染事件，安全性好。Panfili 等 [19] 报告 1 例左眼严重木样结膜炎的 16 岁 C-PLGD 患儿，在其切除木样假膜前后给予 PLG 滴眼液点眼，结果在 12 个月随访期内未观察到复发情况。

4 静脉注射 PLG 治疗 C-PLGD

使用人 PLG 替代疗法是首个且也是目前唯一获批用于治疗 C-PLGD 的药物 [21—23]。Shapiro 等 [22] 报道人 PLG 注射液在 C-PLGD 患者中的Ⅱ／Ⅲ期临床试验数据。该研究共纳入 15 例患者，采用单臂设计，给药剂量为 6.6 mg/kg，每 2 ～ 5 天给药 1 次，持续 48 周。结果显示，第 12 周时，所有受试者的谷值 PLG 活性均较基线提高 10%；治疗 48 周后，病变改善率≥ 50%，提示达到主要疗效终点，且耐受性良好。儿科受试者中常见（发生率≥ 40%）治疗期不良事件 (treatment emergent adverse event，TEAE) 是口咽痛、咳嗽、发热、鼻咽炎 (nasopharyngitis)、头痛、腹泻、上腹痛、恶心、鼻衄、鼻塞、输液部位外渗、耳部感染及链球菌性咽炎 (pharyngitis)；成年受试者中常见 TEAE（发生率≥ 40%）是鼻咽炎、头痛、腹痛和四肢疼痛。儿科及成年受试者中大多数 TEAE(92%) 的严重程度较轻，无死亡及因 TEAE 所致永久停药事件报道。

5 应用局限性

静脉输新鲜冷冻血浆时可能会出现容量超载现象，此外输注反应、给药所需时间和重复输注等也会限制新鲜冷冻血浆的使用 [3]。鉴于其他现有疗法的效果不佳，静脉注射 PLG 应被视为首选疗法，以解决和预防与 C-PLGD 有关的所有病变及复发。同时静脉注射的给药方式限制了 PLG 在婴幼儿中的应用。但目前全球尚未有 PLG 滴眼液获批上市 [22]。我国目前暂无 PLG 替代治疗药物上市，C-PLGD 总体治疗方法有限 [10]。

6 结语

美国 FDA 已批准 Ryplazim 这一 PLG 生物制剂作为 C-PLGD 治疗药物上市，其可有效改善病变，且安全性良好，为此类患者的治疗带来新的选择。

PLG 滴眼液相关研究表明其具有较好的疗效及安全性。我国也有 PLG 相关制剂治疗 C-PLGD 的临床试验获准展开。但 C-PLGD 的罕见性导致常被误诊，诊断困难和疾病罕见导致无法记录自然病史、制定临床指南，同时也使相关研究受试者的来源受限。期待未来能有进一步的发展，为患者带来更多福音。

参考文献：

[1] Celkan T. Plasminogen deficiency[J]. J Thromb Thrombolysis, 2017, 43(1): 132-138.

[2] Bauer M, Koinzer S, Oschlies I, *et al*. Ligneous conjunctivitis[J]. Ophthalmologe, 2016, 113(5): 416-419.

[3] Shapiro AD, Menegatti M, Palla R, *et al*. An international registry of patients with plasminogen deficiency (HISTORY)[J]. Haematologica, 2020, 105(3): 554-561.

[4] Malthiery E, Torres JH, Costes-Martineau V, *et al*. Diagnosis of a case of ligneous gingivitis in a patient with moderate plasminogen deficiency[J]. J Stomatol Oral Maxillofac Surg, 2019, 120(3): 270-272.

[5] Sartori MT, Sivolella S, Di Pasquale I, *et al*. Prophylactic protocol for dental care in ligneous gingivitis due to severe plasminogen deficiency: case report and review of literature[J]. Haemophilia, 2019, 25(4): 693-698.

[6] Pons V, Olivera P, García-Consuegra R, *et al*. Beyond hemostasis: the challenge of treating plasminogen deficiency. A report of three cases[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(3): 544-547.

[7] MacPherson M, Pho M, Cox J, *et al*. Ligneous gingivitis secondary to plasminogen deficiency: a multidisciplinary diagnostic challenge[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2020, 130(3): e87-e95.

[8] 夏训明. 美国FDA批准Ryplazim用于成人和儿童治疗1型纤溶酶原缺陷症[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(3): 65.

[9] 张玉新, 孙佳丽, 付丽英, 等. 1例纤溶酶原缺乏症合并木样结膜炎患儿的护理[J]. 中华护理杂志, 2022, 57(20): 2531-2534.

[10] 殷悦, 王艳. 双眼木样结膜炎1例[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2022, 22(z1): 53-56.

[11] 岳胜兰. 人纤溶酶原/纤溶酶的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2017, 30(2): 204-209.

[12] Keragala CB, Medcalf RL. Plasminogen: an enigmatic zymogen[J]. Blood, 2021, 137(21): 2881-2889.

[13] Xu L, Sun Y, Yang K, *et al*. Novel homozygous mutation of plasminogen in ligneous conjunctivitis: a case report and literature review[J]. Ophthalmic Genet, 2021, 42(2): 105-109.

[14] Kızılocak H, Ozdemir N, Dikme G, *et al*. Treatment of plasminogen deficiency patients with fresh frozen plasma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, doi: 10.1002/pbc.26779.

[15] Kilinc AA, Tarcin G, Kurugoglu S, *et al*. A novel combined treatment for plasminogen deficiency with lung involvement[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(1): E1-E3.

[16] Yurttaser Ocak S, Bas E. Treatment of ligneous conjunctivitis with fresh frozen plasm in twin babies[J]. J AAPOS, 2021, 25(1): 50-52.

[17] Martins TGDS, Martins TGDS, Martins DGDS, *et al*. Treatment of ligneous conjunctivitis with heterologous serum[J]. Einstein (Sao Paulo), 2019, 17(3): eRC4714.

[18] Caputo R, Shapiro AD, Sartori MT, *et al*. Treatment of ligneous conjunctivitis with plasminogen eyedrops[J]. Ophthalmology, 2022, 129(8): 955-957.

[19] Panfili FM, Valente P, Ficari A, *et al*. Long-term follow-up in a pediatric patient with Ligneous Conjunctivitis due to PLG gene mutation in topical plasminogen treatment after successful use of ocular prosthesis for aesthetic rehabilitation: a case report[J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1): 101.

[20] Sartori MT, Bartuli A, Siboni SM, *et al*. Ligneous conjunctivitis and use of human plasminogen eyedrops: the Italian experience[J]. Haemophilia, 2023, 29(2): 681-684.

[21] Shapiro AD, Nakar C, Parker JM, *et al*. Plasminogen replacement therapy for the treatment of children and adults with congenital plasminogen deficiency[J]. Blood, 2018, 131(12): 1301-1310.

[22] Shapiro AD, Nakar C, Parker JM, *et al*. Plasminogen, human-tvmh for the treatment of children and adults with plasminogen deficiency type 1[J]. Haemophilia, 2023, 29(6): 1556-1564.

[23] Hangul M, Tuzuner AB, Somekh I, *et al*. Type 1 plasminogen deficiency with pulmonary involvement: novel treatment and novel mutation[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2021, 43(4): e558-e560.

（编辑：王　佳）