

· 论著 ·

4例婴儿型庞贝病临床特点及遗传学分析*

钟立霖¹ 张 杰² 董鸿捌¹ 陈云娥¹ 张盛鑫³ 张艳红⁴ 陆 妹^{1,*}

- 1.厦门大学附属妇女儿童医院厦门市妇幼保健院儿科 (福建 厦门 361003)
- 2.厦门大学附属妇女儿童医院厦门市妇幼保健院放射科 (福建 厦门 361003)
- 3.复旦大学附属儿科医院厦门分院厦门市儿童医院儿科 (福建 厦门 361003)
- 4.厦门大学附属妇女儿童医院厦门市妇幼保健院超声科 (福建 厦门 361003)

【摘要】目的 分析婴儿型庞贝病 (Infantile onset Pompe disease, IOPD) 患者临床表型、基因表型及结局。**方法** 回顾性分析厦门大学附属妇女儿童医院 (厦门市妇幼保健院) 2019年1月-2020年12月4例IOPD患儿的围生期特点、发病/确诊年龄、临床特点、酸性 α -葡萄糖苷酶 (GAA) 活性和基因突变位点、诊治经过及预后。**结果** 4例IOPD患者均来自南方地区。病例1产时窒息, 病例2、4为早产、低出生体重儿。确诊年龄为3月~6月, 3例因支气管炎住院时确诊, 1例因运动落后、营养不良确诊。4例患者均有氨基末端脑钠肽前体、心肌酶谱异常、心脏增大、心肌增厚等表现。确诊时病例1、3、4射血分数 (ejection fraction, EF) 正常, 病例2 EF明显下降。4例患者酸性 α -葡萄糖苷酶 (GAA) 活性均明显下降, 均携带GAA基因c.1935C>A突变。病例1、2、3家属拒绝酶替代治疗, 分别于5、8、4月龄死亡。病例4于4个月余开始阿糖苷酶a替代治疗, 心肌肥厚明显好转, 多次呼吸道感染, 需要无创或有创呼吸机支持, 1岁10月时家长放弃治疗死亡。**结论** IOPD是一种罕见的严重神经肌肉疾病, 发病早, 死亡率高, 早期酶替代治疗对心脏病变改善明显。

【关键词】 庞贝病; 婴儿; 基因; 酶替代治疗

【中图分类号】 R725

【文献标识码】 A

【基金项目】 厦门市医疗卫生指导性项目 (3502Z20199078)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.11.003

Analysis of Clinical Features and Genotype of Infantile Pompe Disease in Four Patients*

ZHONG Li-lin¹, ZHANG Jie², DONG Hong-ba¹, CHEN Yun-e¹, ZHANG Sheng-xin³, ZHANG Yan-hong⁴, LU Mei^{1,*}

- 1.Department of Pediatrics, Women and Children's Hospital, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China
- 2.Department of Radiology, Women and Children's Hospital, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China
- 3.Department of Pediatric Intensive Care Unit, Xiamen Children's Hospital, Xiamen 361003, Fujian Province, China
- 4.Department of Ultrasound, Women and Children's Hospital, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Abstract: Objective To analyze the clinical features, genotype and outcomes of infantile onset Pompe disease (IOPD). **Methods** Four patients of IOPD in Women and Children's Hospital, School of Medicine, Xiamen University from January 2019 to December 2020 were analyzed retrospectively, including the perinatal factors, age of onset and/or diagnosis, clinical features, acid α -glucosidase (GAA) activity and genetic analysis, treatment and prognosis. **Results** All patients were from southwest of Fujian province. Case 1 was asphyxiated after birth, cases 2 and 4 were premature infants with low birth weight. The age of diagnosis ranged from 3 months to more than 6 months. Three cases were diagnosed when they were hospitalized for bronchopneumonia, and one case was diagnosed because of lag behind in motor development and malnutrition. All 4 patients showed increase of N-terminal pro-B type natriuretic peptide, cardiomegaly, and myocardial hypertrophy. Ejection fraction (EF) was normal in case 1 and 3 and 4, but decreased significantly in case 2, at the time of diagnosis. The activity of GAA in the 4 patients was remarkably decreased. c.1935C>A mutation in GAA gene was found in 4 patients. Cases 1 and 2 and 3 died at 5 months and 8 months and 4 months of age respectively, without enzyme replacement therapy (ERT). Case 4 received ERT at more than 4 months. The size of her heart returned to normal, and myocardial hypertrophy improved markedly. Recurrent respiratory tract infections ensued, requiring non-invasive or invasive ventilator support. Her parents gave up treatment and she died at the age of 1 year and 10 months. **Conclusions** IOPD is a rare and serious neuromuscular disease with early onset and high mortality. Early diagnosis and early ERT can improve the cardiac lesions.

Keywords: Pompe Disease; Infants; Genes; Enzyme Replacement Therapy

庞贝病 (Pompe disease, PD) 又称糖原贮积病II型 (glycogen storage disease II, GSDII) 或酸性麦芽糖酶缺乏症, 是由于酸性 α -葡萄糖苷酶 (acid α -glucosidase, GAA) 基因缺陷导致的常染色体隐性遗传病。依据发病年龄可分为婴儿型 (infantile onset Pompe disease, IOPD) 和迟发型, 发病的早晚及病情严重程度主要取决于GAA残存的酶活性^[1]。国外报道PD发病率为1/14000~1/300000, 具有较大的种族及地区差异^[2], 我国台湾地区报道IOPD发病率为1/57000^[3], 国内目前仅见少数报道^[4]。本研究回顾性分析3例IOPD的临床自然病史和1例干预的经过, 为该病诊治提供经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象 对2019年1月至2020年12月在厦门大学附属妇女

儿童医院 (厦门市妇幼保健院) 儿科诊治的4例IOPD患儿进行回顾性分析。IOPD诊断标准^[5]: (1) 具有典型临床表现, 如婴儿出现肌无力、肌张力低下、心脏扩大、心肌肥厚、血清肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 升高等; (2) 外周血滤纸片或白细胞GAA酶活性降低; (3) GAA基因纯合或复合杂合致病突变。已通过厦门市妇幼保健院伦理委员会审批 (KY-2020-011), 所有患儿家长均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 (1) 一般情况: 性别、年龄、入院时间、临床症状及体征等; (2) 围生期特点: 胎次、产次、胎龄、分娩方式、母孕期并发症、围生期疾病史等; (3) 实验室检查: 心肌酶谱、氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)、心电图、超声心动、胸部平片和/或CT、心脏磁共

【第一作者】 钟立霖, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 儿童心血管病。Email: 601676392@qq.com

【通讯作者】 陆 妹, 女, 主任医师, 主要研究方向: 儿童遗传代谢病。Email: lm800529@xmu.edu.cn

振(magnetic resonance imaging,MRI)、肺功能及纤维支气管镜等; (4)治疗及转归。

1.2.2 酸性 α -葡萄糖苷酶(GAA)活性检测 应用比色法(广州金域医学检验中心有限公司, 金域)或串联质谱法(苏州珀金埃尔默医学检验所有限公司, 安智)测定外周血干滤纸片GAA活性。

1.2.3 基因分析 抽取患者及父母外周静脉血2-3mL, 采用靶向捕获二代测序分析, Sanger测序验证变异位点。分四个步骤: (1)DNA抽提: 采用QIAamp Blood Mini Kit(QIAGEN, Hilden, Germany)根据操作流程抽提基因组DNA。(2)文库构建及测序: 首先将DNA打断成100-500bp, 富集280-320bp的片段, 末端修复, 加A, 加接头, 随后进行PCR扩增制备文库, 然后通过BGIV4芯片对目标基因外显子及临近剪切区的DNA进行捕获和富集, 最后使用MGISEQ-2000测序平台进行P100+100测序。(3)数据分析: 测序片段通过BWA与UCSC hg19人类参考基因组进行比对, 去除重复。使用GATK进行碱基质量值校正SNV、INDEL和基因型检测。(4)PCR产物送Sanger测序验证。

2 结果

2.1 临床特点 4例IOPD患者均来自福建西南地区, 病例1轻度窒息, 病例2和病例4为早产儿, 新生儿时期心胸比例均正常。病例1、3、4分别于3月、3月和3月15天因支气管炎住院, 发现存在心脏病变, 确诊较早, 心功能尚在正常范围, 后逐渐出现肌力、肌张力下降; 病例2确诊较晚, 心脏射血分数(ejection fraction, EF)明显下降(见表1)。

2.2 基因结果 病例1 GAA基因: c.1935C>A (p.D645E)、c.2815_2816del (p.V939Lfs*78) 复合杂合突变(图1A)。病例2

GAA基因: c.1935C>A (p.D645E) 纯合突变(图1B)。病例3 GAA基因: c.1935C>A (p.D645E)、c.925G>A (p.G309R) 复合杂合突变(图1C)。病例4 GAA基因: c.1935C>A (p.D645E)、c.2662G>T (p.E888*) 复合杂合突变(图1D)。病例1、2母亲经产前羊水穿刺基因分析, 分别生育健康携带者女婴; 病例4母亲自然怀孕后羊水检查酶活性下降, 羊水细胞基因与病例4相同, 予引产。

2.3 治疗及转归 病例1、2、3确诊后, 家长拒绝酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT), 分别于5、8、4月龄死于呼吸衰竭。

病例4确诊后于4月龄余开始阿糖苷酶a (Myozyme, 美尔赞) 替代治疗(20mg/kg·次, 每两周一次), 动态监测发育、体重、心肌酶谱、NT-proBNP、超声心动和胸片(见表2及图2A、图2B)。4~5月抬头, 6~7月翻身, 10月扶坐, 1岁时独坐, 不能独站, 四肢肌力III~IV级, 肌张力低下, 会叫“妈妈、爸爸”, 能用手、点头、摇头等动作进行交流。5.4月龄时行0~6岁小儿神经心理检查量表评估: 发育商为48(相当于2.6月龄), 大运动、精细运动、适应能力、语言和社交行为分别为37、46、56、56和46, 较同龄儿童落后。逐渐出现舌体肥大、吞咽困难, 鼻饲喂养。因多次合并肺部感染, 5次予无创呼吸机支持, 撤机后未予长期呼吸支持。1岁时潮气肺功能: 潮气量 10.08mL/kg, 达峰时间比17.44% (参考范围: 35%-45%), 达峰容积比23.36% (参考范围: 35%-45%), 存在中度阻塞性呼吸功能障碍。18个月时因肺炎合并肺不张行支气管镜检查未见明显异常(图3A), 21个月因重症肺炎、呼吸衰竭予气管插管后, 再次行支气管镜检查提示: 左主及左上气管重度软化(图3B), 隆突处见痰栓(图3C), 综合多方因素, 家属放弃继续治疗后死亡。

表1 4例IOPD患者临床表现及辅助检查

资料	例序	1	2	3	4
性别		女	女	男	女
围产期资料		G3P2,足月顺产, BW3630g 出生时轻度窒息	G1P1,34+5顺产,BW1900g	G4P3, 足月顺产	G5P2,33+2剖宫产, BW1940g, 胎儿脐血流异常, 宫内窘迫;
确诊年龄/体重		3月, 5.1kg	6月7天, 4.5Kg	3月	自然流产3次3月15天, 4.5kg
确诊前症状		咳嗽, 气促, 竖头不稳	运动落后, 喂养困难, 营养不良, 肌力、肌张力低下	咳嗽、气促、呼吸衰竭	咳嗽, 气促, 竖头不稳
心脏 杂音		无	心音低钝, 心前区III/6收缩期吹风样杂音	无	无
心胸比	新生儿期	正常	正常	UN	正常
	确诊时	0.67	0.76	增大(数值不详)	0.64
超声心动	IVS(cm)	1.5	0.95	2.37	0.87
	LVPWd(cm)	1.2	0.85	1.66	1.2
	LVDd(cm)	2.1	2.2	1.53	1.8
	LVMI(cm)	304.32	174.38	UN	170.43
	EF(%)	59.4	27.7	81.2	84
心电图		RV5>4mv, I、II、III、AVF、V3及V5 T波低平或倒置	P-R缩短, RV5 6.46mv, I、II、III、aVL、aVF及V3-V6导联ST段压低约0.1-0.5mv, 伴T波倒置(图2A)	右心室大, T波改变	UN(丢失)
肌张力		低	低	低	低
GAA		2.71(参考值>14nmol/1h/mg)	0.2(参考值1.46-20.34 μ mol/L/h)	2.14(参考值>14nmol/1h/mg)	1.05(参考值>14nmol/1h/mg)
实验室检查					
NT-proBNP(0-125pg/ml)		>25000	4964	30200	19289
ALT(7-40U/L)		120	228	137	217
CK(26-140U/L)		685	1342	765.3	584
CK-MB(<47U/L)		45	52	13.6	40

注: UN: unknown, 不详; NT-proBNP:氨基末端脑钠肽前体;EF:射血分数;IVS:室间隔;LVPWd:舒张末期左室后壁;LVDd:舒张末期左室内径;LVMI:左室质量指数;ALT:谷丙转氨酶;CK:肌酸激酶;CK-MB:肌酸激酶同工酶。

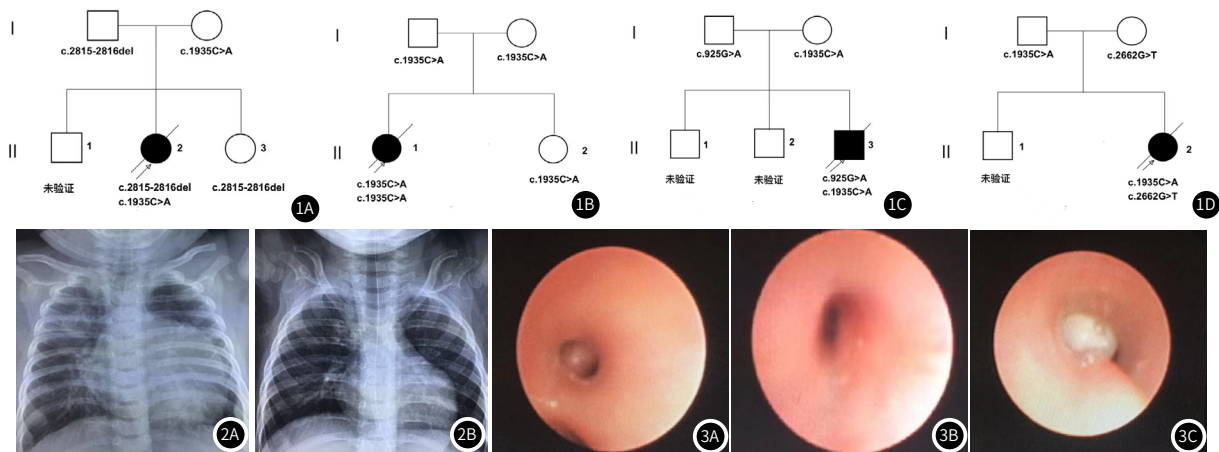


图1 家系图。图1A为病例1家系图；图1B为病例2家系图；图1C为病例3家系图；图1D为病例4家系图。**图2** 病例4ERT前后的胸片。图2A为ERT前(3月15天)心胸比0.64。图2B为ERT后7月(11月7天)心影恢复正常。**图3** 病例4 ERT前后的气管镜变化。图3A图为ERT后14月(18月)气管镜下无气管软化。图3B-图3C为ERT后17月(21月)气管镜下左主支气管重度软化及气管隆突处痰栓。

表2 病例4 ERT前后各项指标情况

指标时间	ERT前	ERT后			
		6月	9月	14月	17月
体重(Kg)	4.5	6.5	7.0	7.4	8.2
心胸比	0.64	0.52	0.59	0.59	0.56
超声心动	EF(%)	84%	NT	80%	76%
	LVDd(cm)	1.8	NT	2.3	2.2
	IVS(cm)	0.87	NT	0.76	0.83
	LVPWd(cm)	1.2	NT	0.72	0.74
	LVMl(g/m ²)	170.43	NT	102.65	100.06
NT-proBNP	19289	221	NT	NT	NT
肝功能	ALT(U/L)	142	239	232	272
	AST(U/L)	217	451	485	530
	LDH(U/L)	626	977	888	1358
心肌酶谱	CK(U/L)	584	1381	1179	2607
	CK-MB(U/L)	40	51	58	54

注：NT：Not Test，未测；LDH：乳酸脱氢酶；AST：谷草转氨酶。

3 讨论

庞贝病(PD)是由先天性酸性 α -葡萄糖苷酶(GAA)缺乏导致糖原在心脏、骨骼肌、平滑肌和神经等多种组织中累积^[6]。典型IOPD的GAA酶活性通常低于正常对照的1%，很少能存活超过1岁^[7]。一项来自全球28个国家742例PD患者的研究表明，在170例IOPD患者中，平均发病年龄2.8个月，确诊时间为4.4个月，主要表现为肌张力减退(88%)，肥厚性心肌病(88%)，呼吸困难(78%)，未治疗者1岁内死于心肺功能不全^[8-9]。本报道中病例1、3、4发病和确诊年龄为3~4月；病例2就诊时已6月余，运动发育落后、营养不良明显，确诊年龄较晚。4例患者均有心脏受累、肌张力低下、呼吸困难等症状，且进行性加重，病例1、2、3未接受ERT，分别于5、8、4月龄死亡。3例患者在新生儿时期均未出现心脏等器官受累，如能在症状前进行酶活性筛查或基因筛查，早期诊断和干预，可改善预后^[5]。

重组人GAA(rhGAA)替代治疗被认为是目前PD唯一有效的治疗方法。Kishnani等^[10]对8例3~15月龄IOPD患者的研究显示，ERT后左室肥厚均明显改善，5例受试者运动功能改善；治疗12月后，2例死亡，存活者中位年龄为21.7月，明显晚于未治疗的患者。Kishnani等^[11]另一项研究包括18例6月以下IOPD患者，接受每2周20或40mg/kg的rhGAA治疗，12月后心脏增大明显减轻，

所有患者均存活，其中13例受试者运动明显改善。Chen等^[12]对2例典型IOPD患者分别从5、10个月开始给予每2周一次ERT，分别随访3年、8月，其左心室质量指数、左心室后壁厚度均明显好转，运动能力显著提高，并拥有同龄儿童的认知能力。我国台湾地区自2005年开展PD新生儿筛查，最早生后第8天起即给予ERT，发现早期治疗可显著改善IOPD患者预后^[13]。本研究中，病例3确诊后开始治疗的年龄为4月余，ERT后心胸比、左心室质量指数、左室后壁厚度和NT-proBNP均明显好转，对心脏的恢复效果较佳。

Fukuhara等发现50%以上PD患者出现呼吸窘迫^[14]。即使在台湾，世界上最早启动ERT的IOPD患者(平均年龄小于10天)仍然出现一些呼吸道问题，支气管镜检查发现鼻腔狭窄、口腔狭窄或声带活动受损等^[15]，但对支气管的病变研究较少。有报道IOPD患者首次需要呼吸支持的中位年龄为5.9月，心力衰竭和呼吸衰竭是死亡的主要原因^[16]。有学者在IOPD患者的尸体解剖中发现呼吸道平滑肌存在不同程度的糖原累积^[17]，在GAA-/-小鼠模型中发现，气管及支气管平滑肌细胞的糖原累积破坏了细胞结构及钙信号通路，导致支气管收缩受损^[18]，提示IOPD患者呼吸功能受损可能与气管平滑肌糖原累积有关。本研究中，病例4合并阻塞性呼吸功能障碍考虑与呼吸肌受累有关，多次肺部感染可能加重呼吸功能不全，合并气管重度软化及痰栓，恰当的纤维支气管镜可改善呼吸道症状^[19]。因此，即使在接受ERT后心脏功能明显好转，应早期监测及评估肺功能^[20]，早期给予呼吸支持，及时提供辅助咳嗽设备、无创或有创辅助通气，以延缓肺部病变的进展^[20]。

GAA基因位于17q25.2-q25.3，现发现GAA致病性突变超过600种(<http://www.pompecenter.nl>)，包含错义突变、缺失突变和插入突变等并具有种族和地域差异性。c.-32-13T>G剪接突变在高加索血统患者中常见，其等位基因频率范围为40%~70%^[21]，c.1935C>A变异是中国IOPD患儿最常见变异^[22]，黄永兰等研究发现57.1%IOPD患者检出c.1935C>A纯合或复合杂合突变，健康儿童GAA致病突变携带率为24/2395^[23]，在我国台湾地区，最常见c.1935C>A突变在人群中携带频率预估可达到0.2%^[24]。本研究的患者均来自南方地区，4例均存在c.1935C>A突变，考虑为南方地区热点突变^[22]。而相反的是，病例4携带的致病突变c.2662G>T则为我国北方地区热点突变^[22]。c.2815_2816del及c.925G>A均有相关文献报道^[25-27]，c.2815_2816del突变的患者预后更差^[26-27]。病例1、2家庭通过遗传咨询及产前诊断，生育健康下一胎。

综上所述，庞贝病是一种罕见的严重神经肌肉疾病，死亡率高，目前临床医生对该病认识不足，症状前无特异性改变，早期筛查、早期诊断、早期ERT和呼吸支持等综合治疗可延长IOPD患者寿命。GAA基因分析对诊断IOPD和下一胎产前诊断尤为重要。

(下转第22页)

制性因子会影响神经纤维的传导和突触的构建^[19-20]。本文研究显示,随着GFAP水平的增高,ACI患者严重程度、脑梗死面积不断增加,说明GFAP水平与患者严重程度、梗死面积有一定关系。

sTLT-1是一种可溶性蛋白,由血小板表面的TLT-1发生裂解而生成。sTLT-1的表达水平的明显增高反应机体内出现炎症性疾病,并且sTLT-1能促进肌动蛋白的聚合,促使血小板黏附在内皮细胞上,是动脉粥样硬化形成过程中的重要促进因子^[21]。在本文研究中,重度患者、LI患者sTLT-1水平水平较高,说明sTLT-1水平随患者病情严重程度升高、梗死面积增加,其表达也不断升高。PECAM-1、GFAP、sTLT-1三者之间呈正相关,随着患者病情不断发展,其水平不断升高,三者在ACI发病中具有重要作用。

综上所述,PECAM-1、GFAP、sTLT-1在ACI患者血清中表现异常,随着PECAM-1、GFAP、sTLT-1水平的升高,ACI患者严重程度和脑梗死面积随之增加,可能影响了ACI的发生发展,提示PECAM-1、GFAP、sTLT-1在ACI的临床诊断中具有一定作用。

参考文献

- [1]Liang Y,Wu J,Liu J,et al.The clinical implications of thrombelastography in the diagnosis of acute cerebral infarction[J].Clin Lab. 2018,64(1):147-152.
- [2]Nakamura Y,Nakajima H,Kimura F,et al.Preventive effect of cilostazol on pneumonia in patients with acute cerebral infarction[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2018,27(9):2354-2359.
- [3]裴裴,卫汭.脑梗死患者血清胆红素水平与神经缺损、氧化应激及黏附分子的相关性研究[J].海南医学院学报,2017,23(24):3437-3440.
- [4]Hu C,Yang X,Mao D,et al.Expression levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and serum glial fibrillary acidic protein and its clinical significance in patients with acute cerebral infarction[J].Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban,2017,42(3):284-290.
- [5]陆丽丽,刘丹,庞春燕,等.急性脑梗死患者体内血小板CD62P和sTLT-1的表达水平[J].中风与神经疾病杂志,2017,34(2):105-107.
- [6]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

- [7]李晚庆.颈部血管超声诊断中、老年人脑梗死的价值[J].自我保健,2021(4):62-63.
- [8]Zhang T,Xiang L.Elevated plasma haptoglobin level as a potential marker for poor prognosis in acute cerebral infarction[J].Eur Neurol, 2018,79(3-4):154-160.
- [9]Wang S,Ma T,Wang L,et al.Effect of acupuncture on cerebrovascular reserve in patients with acute cerebral infarction:protocol for a randomized controlled pilot study[J].Trials,2017,18(1):292.
- [10]Novotny V,Khanevski AN,Bjerkreim AT,et al.Short-term outcome and in-hospital complications after acute cerebral infarcts in multiple arterial territories[J].Stroke,2019,50(12):3625-3627.
- [11]文丽娜,张晶晶,高媛,等.针对性健康指导干预对2型糖尿病合并急性脑梗死患者血糖水平及脑梗死预后的影响[J].中国医药,2020,15(7):1041-1044.
- [12]裴裴,卫汭.脑梗死患者血清胆红素水平与神经缺损、氧化应激及黏附分子的相关性研究[J].海南医学院学报,2017,23(24):3437-3440.
- [13]徐东升,许兵,陈铁楼,等.高压氧暴露富血小板纤维蛋白对调控血小板内皮细胞粘附分子和血管内皮生长因子分泌的时间效应关系研究[J].口腔医学,2018,38(9):769-773.
- [14]晋乐飞,冯斐斐,李冰,等.纳米氧化锌对冠脉内皮细胞血红素氧合酶-1和血小板内皮细胞黏附分子-1表达的影响[J].中华劳动卫生职业病杂志,2015,33(1):11-14.
- [15]谭经,彭晓华,李开庭,等.短期康复治疗对急性脑梗死患者血液高凝状态的影响[J].国际检验医学杂志,2020,41(19):2344-2347.
- [16]孙杰,孙文佳,陈北冬,等.白藜芦醇降低ox-LDL诱导血小板ROS产生和PECAM-1表达的分子机制研究[J].中国药理学通报,2015,(11):1608-1613,1614.
- [17]薛成莲,刘力楠,马刘芳.银杏叶提取物注射液联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死神经功能及血清MCP-1、GFAP水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2019,18(10):1045-1049.
- [18]刘萍.急性期脑梗死患者血清UCH-L1和GFAP水平及其与病情和神经功能缺损程度的相关性研究[J].实用医院临床杂志,2019,16(2):173-176.
- [19]徐文莉,钱川,陈占军.血府逐瘀汤对急性脑梗死病人CGRP,ET 1,S100 β 和GFAP的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(23):2737-2741.
- [20]胡重灵,杨新玲,毛德强,等.急性脑梗死患者血清泛素羧基末端水解酶-1和胶质纤维酸性蛋白的表达及其临床意义[J].中南大学学报(医学版),2017,42(3):284-290.
- [21]李敏,黎玉环,熊光润,等.急性脑梗死患者血清组织蛋白酶S和血小板反应蛋白-1的表达及意义[J].昆明医科大学学报,2019,40(9):101-105.

(收稿日期:2022-11-25)

(校对编辑:韩敏求)

(上接第8页)

参考文献

- [1]Kishnani PS,Steiner RD,Bali D,et al.Pompe disease diagnosis and management guideline[J].Genet Med,2006,8(5):267-288.
- [2]Kishnani PS,Howell RR.Pompe disease in infants and children[J].J Pediatric,2004,144(5):S35-43.
- [3]Yang CF,Liu HC,Hsu TR,et al.A largescale nationwide newborn screening program for Pompe disease in Taiwan:towards effective diagnosis and treatment[J].Am J Med Genet A,2014,164A(1):5461.
- [4]丁娟,黄昱,杨海坡,等.婴儿型糖原累积症II型六例临床分析[J].中华儿科杂志,2015,53(6):436-441.
- [5]中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华医学会儿科学分会遗传学分会,中华医学会儿科学分会罕见病学组,等.儿童糖原累积病II型诊断及治疗中国专家共识[J].中华儿科杂志,2021,59(6):439-445.
- [6]Pauly DF,Fraites TJ,Toma C,et al.Intercellular transfer of the virally derived precursor form of acid alpha-glucosidase corrects the enzyme deficiency in inherited cardioskeletal myopathy Pompe disease[J].Hum Gene Ther,2001,12(5):527-538.
- [7]Slonim AE,Bulone L,Ritz S,et al.Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency[J].Journal of Pediatrics,2000,137(2):283-285.
- [8]Byrne BJ,Kishnani PS,Case LE,et al.Pompe disease:design,methodology,and early findings from the Pompe registry[J].Mol Genet Metab,2011,103(1):1-11.
- [9]潘英,仇烨,刘伟.小儿肥厚性心肌病9例[J].罕少疾病杂志,2006,2:34-35.
- [10]Kishnani PS,Nicolino M,Voit T,et al.Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human α -glucosidase in infantile-onset Pompe disease[J].J Pediatr,2006,149(1):89-97.
- [11]Kishnani PS,Corzo D,Nicolino M,et al.Recombinant human acid α -glucosidase Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease[J].Neurology,2007,68(2):99-109.
- [12]Chen X,Liu T,Huang M,et al.Clinical and molecular characterization of infantile-onset Pompe disease in mainland Chinese patients:Identification of two common mutations[J].Genet Test Mol Biomarkers,2017,21(6):391-396.
- [13]Chiang SC,Chien YH,Chang KL,et al.The timely needs for infantile onset pompe disease newborn screening-practice in Taiwan[J].Int J Neonatal Screen,2020,6(2):30-36.
- [14]Fukuhara Y,Fuji N,Yamazaki N,et al.A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan[J].Mol Genet Metab Rep,2017,14:3-9

- [15]Yang CF,Niu DM,Tai SK,et al.Airway abnormalities in very early treated infantile-onset Pompe disease:a large-scale survey by flexible bronchoscopy[J].Am J Med Genet A,2020,182(4):721-729.
- [16]McCall AL,Salemi J,Bhanap P,et al.The impact of Pompe disease on smooth muscle:a review[J].J Smooth Muscle Res,2018;54(0):100-118.
- [17]Pena LDM,Proia AD,Kishnani PS.Postmortem findings and clinical correlates in individuals with infantile-onset pompe disease[J].JMD Rep,2015,23:45-54.
- [18]Keeler AM,Liu D,Zieger M,et al.Airway smooth muscle dysfunction in Pompe (Gaa-/-) mice[J].Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2017,312(6):L873-L881.
- [19]杨艳,苑书华,李雪勤,等.纤维支气管镜在PICU重症肺炎患儿治疗中的效果分析[J].罕少疾病杂志,2022,29(2):42-45.
- [20]Mellies U,Lofaso F.Pompe disease:a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement[J].Respir Med,2009,103(4):477-484.
- [21]Mori M,Haskell G,Kazi Z,et al.Sensitivity of whole exome sequencing in detecting infantile- and late-onset Pompe disease[J].Mol Genet Metab,2017,122(4):189-197.
- [22]Su X,Sheng H,Huang Y,et al.Clinical and GAA gene mutation analysis in 21 Chinese patients with classic infantile pompe disease[J].Eur J Med Genet,2020,63(12):103997.
- [23]黄永兰,盛慧英,贾雪芳,等.糖原贮积病II型GAA基因变异特点及基因型与表型的关系[J].中华儿科杂志,2021,59(3):189-194.
- [24]Er TK,Chen CC,Chien YH,et al.Development of a feasible assay for the detection of GAA mutations in patients with Pompe disease[J].Clin Chim Acta,2014,429:18-25.
- [25]Labrijn-Marks I,Somers-Bolman GM,In 't Groen SLM,et al.Segmental and total uniparental isodisomy (UPiD) as a disease mechanism in autosomal recessive lysosomal disorders:evidence from SNP arrays[J].Eur J Hum Genet,2019,27(6):919-927.
- [26]Fu L,Qiu W,Yu Y,et al.Clinical and molecular genetic study of infantile-onset Pompe disease in Chinese patients:identification of 6 novel mutations[J].Gene,2014,535(1):53-59.
- [27]Momosaki K,Kido J,Yoshida S,et al.Newborn screening for Pompe disease in Japan:report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients[J].J Hum Genet,2019,64(8):741-755.

(收稿日期:2022-12-25)

(校对编辑:韩敏求)