

52例黏多糖病酶学分型及临床特点分析

黄永兰 李社勇 赵小媛 范莉萍 林文春 周志红 程静 刘丽

(广州市妇女儿童医疗中心内分泌代谢科, 广东 广州 510623)

[摘要] **目的** 探讨黏多糖病(MPS)疾病谱及其临床特点。**方法** 对2009年1月至2011年12月75例高度疑似MPS患儿同时进行尿黏多糖(GAG)定量和电泳分析以及7种MPS酶学分析。采用荧光分析法分别检测白细胞 α -L-艾杜糖酶、艾杜糖-2-硫酸酯酶、 α -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶、半乳糖胺-6-硫酸酯酶、 β -半乳糖苷酶、芳基硫酸酯酶B及 β -葡萄糖醛酸酶活性。**结果** 根据临床、放射学及酶学检查确诊MPS 52例,年龄 4.0 ± 2.2 岁,其中I型5例(10%),II型20例(38%),IVA型20例(38%),VI型6例(12%),VII型1例(2%),未发现III B、IV B型患儿。除2例IVA型患儿外,其余50例MPS患儿尿GAG/Gr比值均较同龄儿增高。尿GAG定量增高者均确诊为MPS。绝大多数患儿于生后1~2岁起病,常伴有疝、心脏瓣膜病。I、II、VI型患儿表现面容丑陋、皮肤粗糙、矮小、关节僵硬及活动受限,IVA型主要表现为矮小、骨骼畸形及关节松弛。**结论** MPS II型和IVA型是MPS最常见类型,其次是VI型及I型。MPS患儿以特殊外貌为临床特点,包括面容丑陋、皮肤粗糙、矮小、骨骼畸形等。尿GAG定量测定可作为一种简便、快速、可靠的MPS筛查方法在临床上推广应用。 [中国当代儿科杂志,2012,14(7):510-514]

[关键词] 黏多糖病;酶测定;尿黏多糖;儿童

[中图分类号] R596;R589 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)07-0510-05

Enzymatic diagnosis and clinical characteristics of 52 children with mucopolysaccharidosis

HUANG Yong-Lan, LI She-Yong, ZHAO Xiao-Yuan, FAN Li-Ping, LIN Wen-Chun, ZHOU Zhi-Hong, CHENG Jing, LIU Li. Department of Endocrinology and Metabolism, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China (Email: huangyongl@yahoo.cn)

Abstract: Objective To explore the incidence of various types of mucopolysaccharidosis (MPS) and their clinical characteristics. **Methods** A total of 75 children highly suspected as having MPS underwent quantitative and electrophoretic analysis of urinary glycosaminoglycans (GAGs) and enzymatic analysis of seven types of MPS from January 2009 to December 2011. Fluorescence assay was used to measure the activities of α -L-iduronidase, iduronate-2-sulfatase, α -N-acetylglucosaminidase, galactosamine-6-sulfatase, β -galactosidase, arylsulfatase B and β -glucuronidase in the white blood cells. **Results** A total of 52 cases were confirmed with MPS based on clinical, radiological, and enzymatic examinations. The 52 cases, with a mean age of 4.0 ± 2.2 years, included 5 cases of MPS I (10%), 20 cases of MPS II (38%), 20 cases of MPS IVA (38%), 6 cases of MPS VI (12%) and 1 case of MPS VII (2%). No MPS IV B cases or MPS III B cases were found. Compared with healthy children of the same age, the GAG/Cr ratio was significantly elevated in 50 confirmed cases of MPS (two MPS IVA cases having no increased ratio). All children with increased urinary GAGs had a confirmed diagnosis of MPS. The age of onset was between 1 and 2 years after birth in most cases, and often complicated by hernia and valvular heart disease. Children with MPS I, MPS II, and MPS VI presented with ugly and unsmooth face, short stature, joint stiffness, and limitation of motion, while children with MPS IVA presented with short stature, skeletal dysplasia, and joint laxity. **Conclusions** Type IVA and type II are the most common in MPS cases, followed by type VI and type I. MPS children are characterized by special appearances including ugly and unsmooth facial appearance, short stature and skeletal dysplasia. Quantitative analysis of urinary GAG, as a simple, rapid, and reliable method, is recommended for screening of MPS. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(7):510-514]

Key words: Mucopolysaccharidosis; Enzymatic assay; Urinary glycosaminoglycans; Child

黏多糖病(mucopolysaccharidosis, MPS)是一组由于溶酶体内分解黏多糖(glycosaminoglycans,

GAG)的水解酶缺乏,导致GAG大分子在体内贮积,引起全身多系统损伤的遗传代谢病。根据临床表现

[收稿日期]2012-01-29;[修回日期]2012-04-27

[基金项目]广东省自然科学基金(8451018005001798);广东省科技计划项目(2011B061300086)。

[作者简介]黄永兰,女,主任医师。

和酶缺陷不同,临床上分为7型,涉及11种水解酶。除MPS II型为X-连锁隐性遗传外,其余均为常染色体隐性遗传。酶活性测定是诊断各型MPS的重要依据。至今,国内MPS的发病率及疾病分型谱尚不十分清楚。我院于2009年1月至2011年12月共确诊MPS 52例,现将其酶学分型、尿GAG检测结果及临床特点总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年1月至2011年12月我院内分泌代谢科根据临床表现、骨骼X线表现高度疑似MPS患儿75例,经白细胞MPS酶学分析确诊MPS共52例,其中男38例,女14例;年龄0.2~12.6岁,平均年龄 4.0 ± 2.2 岁,其中<3岁者15例。患儿来自49个家庭,父母均为非近亲结婚,均未接受造血干细胞移植或酶替代治疗。

1.2 方法

1.2.1 尿GAG筛查 对75例高度疑似MPS患儿进行尿GAG筛查。采用DMB-Tris比色法^[1]定量检测随意尿中GAG浓度,同时检测尿肌酐(Cr),计算尿GAG/Cr(mg/mmol)比值。采用6%琼脂糖凝胶电泳方法^[2]分析尿GAG成分,标准品包括硫酸类肝素(heparin sulfate, HS)、硫酸皮肤素(dermatin sulfate, DS)、硫酸角质素(keratan sulfate, KS)及硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS),均为Sigma公司产品,标准品浓度均为200 mg/L。

1.2.2 MPS酶学分析 对所有高度疑似MPS患儿均进行下列7种酶活性分析。取4 mL新鲜EDTA

抗凝血,右旋糖酐法分离白细胞^[3],取白细胞团,加去离子水0.3~0.5 mL混匀,Sonics V130超声细胞破碎仪制备细胞匀浆。BCA比色法进行蛋白定量,BCA试剂盒购自Sigma公司,操作按说明书进行,调节蛋白浓度至1500 mg/L。(1)根据文献^[4]进行 α -L-艾杜糖酶测定;(2)采用荷兰Erasmus大学提供的底物及其方法^[5]进行艾杜糖-2-硫酸酯酶测定;(3)采用荷兰Erasmus大学提供的底物及其方法^[6]进行半乳糖胺-6-硫酸酯酶的测定;(4)根据文献^[7]进行 β -D-半乳糖苷酶测定;(5)芳基硫酸酯酶B测定首选荧光分析法^[8],若荧光分析法测定酶活性低于正常平均值50%者,再采用比色法^[9]测定;(6)根据文献^[10]进行 β -D-葡萄糖醛酸酶测定;(7)采用荷兰Erasmus大学提供的底物及其方法^[11]进行 α -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶的测定。

1.3 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组均数的比较采用单因素方差分析,多重比较采用LSD-*t*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MPS酶学分型

52例MPS患儿酶学分型显示,I型5例(10%),II型20例(38%),IV A型20例(38%),VI型6例(12%),VII型1例(2%),未发现III B、IV B型患儿(表1)。对于VI型患儿,荧光底物法检测芳基硫酸酯酶B活性结果与比色法检测结果一致。

表1 52例MPS患儿酶学分型及其酶活性

分型	酶名称	例数	酶活性	参考值($\bar{x} \pm s$)	单位
I	α -L-艾杜糖酶	5	0	69.7 ± 23.8	nmol/(mg·h)
II	艾杜糖-2-硫酸酯酶	20	0~0.1	7.1 ± 33.9	nmol/(mg·4 h)
III B	α -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶	0	-	10.8 ± 2.5	nmol/(mg·17 h)
IV A	半乳糖胺-6-硫酸酯酶	20	0.6~29.3	153.7 ± 37.9	nmol/(mg·17 h)
IV B	β -D-半乳糖苷酶	0	-	94.2 ± 32.1	nmol/(mg·h)
VI	芳基硫酸酯酶B	6	2.7~24.9 0.1~0.5	116.6 ± 37.7 1.7 ± 0.5	nmol/(mg·h) U/g
VII	β -D-葡萄糖醛酸酶	1	0	151.6 ± 45.8	nmol/(mg·h)

2.2 尿GAG筛查

52例MPS患儿中,50例尿GAG排泄增多,即尿GAG/Cr比值较正常同龄儿增高,47例尿GAG浓度增高(>70 mg/L),仅2例IV A型患儿尿GAG浓度及GAG/Cr比值均正常,尿GAG定量筛查MPS

的敏感性为96.2%。50例尿GAG排泄增高者均确诊为MPS,GAG定量筛查的特异性为100%。

方差分析显示,不同类型患儿尿GAG浓度比较差异具有统计学意义($F = 20.1, P < 0.01$),其中II型患儿尿GAG浓度较I、IV A型显著增高(均 $P < 0.01$),

见表2。不同类型患儿尿 GAG/Cr 比值比较差异具有统计学意义 ($F = 16.7, P < 0.01$), 两两比较发现, IV A 型患儿尿 GAG/Cr 比值显著低于 I、II、VI 型患儿的尿 GAG/Cr 比值 (均 $P < 0.01$), 见表2。

尿 GAG 电泳分析显示, 除 9 例 IV A 型患儿尿 GAG 电泳未见异常外, 其余患儿均可见异常带, 其中 I、II、VI、VII 型患儿尿 DS 阳性, 11 例 IV A 型患儿尿 CS 阳性 (表2)。尿电泳分析异常者, 尿 GAG 定量分析均异常。

表2 52例 MPS 患儿尿 GAG 浓度、GAG/Cr 比值及电泳结果

分型	例数	尿 GAG ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)	GAG/Cr (mg/mmol)	尿 GAG 电泳
I	5	194 ± 89	93.9 ± 37.5	DS (+) ~ (+++)
II	20	557 ± 258 ^a	91.5 ± 32.7	DS (+) ~ (+++)
IV A	20	144 ± 79	31.1 ± 23.9 ^b	CS (-) ~ (+)
VI	6	384 ± 67	80.6 ± 22.3	DS (+) ~ (+++)
VII	1	532.8	161.3	DS (+++)

a: 与 I、IV A 型比较, $P < 0.01$; b: 与 I、II、VI 型比较, $P < 0.01$

2.3 临床特点

2.3.1 MPS 外貌 除 1 例 VII 型男婴表现为胎儿水肿、生后水肿加重伴低蛋白血症及血小板减少外, 绝大多数患儿于生后 1~2 岁起病, 逐渐加重。I、II、VI、VII 型患儿 MPS 外貌明显, 表现为不同程度的面容丑陋、皮肤粗糙、矮小、脊柱弯曲、关节僵硬及活动受限、肝脾肿大, 常伴反复呼吸道感染, 睡眠呼吸困难等。IV A 型患儿主要表现为矮小、步态不稳, 多发性骨骼畸形 (胸廓、脊柱弯曲、膝外翻、手镯征)、关节松弛等。14 例 (27%) 患儿伴有脐疝或腹股沟疝或疝修补术病史。7 例 (13%) 患儿可见肉眼角膜混浊, 其中 I、VI 型各 3 例、VII 型 1 例。II 型为 X 连锁隐性遗传病, 均为男性患儿, 其余类型为常染色体隐性遗传病, 男女均可发病。

2.3.2 精神发育迟缓 I、II、VII 型均有不同程度的精神发育迟缓, IV A、VI 型患儿精神发育正常。

2.3.3 影像学检查 所有患儿骨骼 X 线检查均提示不同程度的颅骨、脊柱、四肢关节及肋骨等 MPS 样骨骼改变。4 例 IV A 型患儿进行了颈椎 MRI 检查, 均显示不同程度的寰枢关节发育不良及颈髓受压表现 (图 1)。16 例患儿进行了彩色多普勒心脏超声检查均提示不同程度的心脏瓣膜病变, 主要表现为主动脉瓣及二尖瓣关闭不全, 射血分数均正常, 其中 2 例 II 型患儿二尖瓣前瓣脱垂并关闭不全, 心脏扩大。

2.3.4 转归 所有患儿均未接受造血干细胞移植或酶替代治疗, 死亡 3 例, 其中 II 型 2 例, VII 型 1 例。



图1 MPS IV A 型患儿颈椎 MRI 示寰枢关节发育不良及颈髓受压 寰椎发育偏小, 枢椎齿状突未完全骨化。颈 2 椎体水平椎管明显变窄, 相应水平颈髓明显受压变扁, 颈髓内见斑片状异常信号影 (箭头所示)。

3 讨论

MPS 是儿科最常见的溶酶体贮积病之一, 临床上分为 I、II、III、IV、VI、VII、IX 共 7 型, 至少涉及 11 种溶酶体水解酶。目前我国 MPS 的发病率及其疾病谱尚不清楚。国外文献报道, 各型 MPS 总发病率约 2.04~3.53/10 万^[12-13], 不同国家或地区其疾病谱分布存在较大差异, 如巴西、英国、美国以 I 型和 VI 型多见^[14], 澳大利亚^[15]、德国^[13]以 III 型多见, 日本以 II 型最常见^[12]。上海新华医院报道的 47 例 MPS 患者中, II 型 28 例 (60%), 未见 IV B、VI、VII 型患者^[2]。本组资料中, 我院 3 年间确诊 MPS 52 例, 病例主要来自华南地区各省市, 均为初次确诊病例, 提示 MPS 是较常见的溶酶体贮积病。从疾病诊断年龄来看, 近 2 年来随着人们认识的提高, 疾病诊断年龄明显下降, 本研究中 3 岁内诊断者 15 例 (2 岁内占 8 例)。从疾病分型谱来看, II、IV A 型最常见, VI、I 型次之, VII 型罕见, 尚未发现 III B、IV B 型患儿。

通常正常人尿 GAG 浓度 < 70 mg/L, GAG/Cr 比值随年龄增长呈递减趋势^[1], 尿 GAG 琼脂糖凝胶电泳呈阴性。MPS 患者尿 GAG 排泄增多, 不同类型 MPS 患者排出的 GAG 种类不同, 因此, 尿 GAG 定量分析结合电泳分析有助疾病诊断和鉴别诊断。由于尿液取材方便, 检测方法相对简单, 尿 GAG 检测一直是 MPS 筛查的重要手段之一, 但国内以电泳分析或斑点试验为主, 较少开展尿 GAG 定量分析。本研究 52 例患儿中, 50 例尿 GAG 排泄增多, 以 GAG/Cr 比值最为敏感, 其敏感率达 96.2%, 特异性为 100%。IV A 型患儿尿 GAG 排泄相对较低, 少数 MPS IV A 型患儿尿 GAG 排泄在正常范围内。尿 GAG 定量分析作为 MPS 初筛试验具有很好的特异性和敏感性, 但应警惕有可能遗漏少数 IV A 型患者。经典的尿 GAG

电泳方法为双向醋酸纤维薄膜电泳法,可区分尿GAG各成分。本研究中琼脂糖凝胶电泳分析显示,MPS I、II、VI、VII型均仅见DS带,IVA型仅见染色较淡的CS带,且DS、CS条带接近,未见明显的HS或KS带,提示该试验方法的敏感性较低。最近Alonso-Fernández等^[16]报道,以DMB-Tris法为基础的尿滤纸片GAG定量分析筛查MPS的敏感性和特异性均达100%,可检出除透明质酸外的其他类型GAG异常。此外,尿GAG定量还可作为酶替代治疗或造血干细胞移植等疗效评估指标之一,可反映体内异常GAG贮积状态^[17]。由于尿GAG定量方法简便、费用低廉,建议将尿GAG定量作为MPS的初筛试验推广应用,尿GAG琼脂糖凝胶电泳仅作为辅助诊断方法。

除II型为X连锁隐性遗传外,其余均为常染色体隐性遗传,即II型均为男性患儿,其余类型男女均可发病。MPS临床表现具有显著的异质性,各型之间存在一定差异,即使是同一类型,由于酶缺陷的程度不同,临床表现亦存在较大差异。一般来讲,酶活性越低,起病早,病情重,进展快,预后差。本研究中,除1例VII型患儿表现胎儿水肿,生后水肿加重,逐渐出现MPS样面貌及骨骼改变,生后6个月夭折^[18],其余患儿均于生后1~2岁起病,白细胞相应的酶活性明显缺乏,提示均为重型病例。I、II、VI、VII型患儿MPS外貌明显,主要表现为不同程度的面容丑陋、皮肤粗糙、矮小、肝脾肿大、关节僵硬及活动受限。MPS IVA型患儿主要表现为矮小、骨骼畸形(胸、脊柱、膝、腕)、关节松弛、步态不稳等。IVA、VI型患儿智力正常。25%以上的MPS患儿伴有脐疝或腹股沟疝或有疝修补术病史,疝是MPS早期诊断的重要线索。

MPS IVA型患儿常因矮小、骨骼畸形误诊为矮小症或佝偻病。约半数患儿有明显腕、指关节松弛,常伴有乏力、易跌倒、走路不稳等病史,所有IVA型患者均有典型的X线骨骼改变,因此,详细询问病史及体检,X线检查有助于早期发现,确诊依赖于酶学分析。4例IVA型患儿进行了颈椎MRI检查,均发现不同程度的寰枢关节发育不良、颈髓受压表现。Montaño等^[19]总结326例IVA型患者临床资料显示,64.4%患儿腕关节松弛,52%的患儿有手术史,其中最常见的手术部位为颈椎,包括颈椎融合及去压迫手术,其次是腺样体或扁桃体摘除手术。18岁时成年身高男性 122.5 ± 22.5 cm,女性 116.5 ± 20.5 cm。Nelson等^[20]报道12例MPS IVA患儿均存在齿状突发育不良,伴或不伴寰枢关节不稳定,建

议密切随访,必要时进行预防性颈椎C1~C2融合术^[21]。

上呼吸道梗阻是MPS的重要表现,GAG分子沉积在呼吸道黏膜,腺样体或扁桃体肥大、舌大等均是导致上呼吸道梗阻的重要原因。John等^[22]对4岁以上的MPS VI型患儿进行持续睡眠监测发现,85.1%的患儿存在不同程度的睡眠呼吸障碍。Schwartz等^[23]报道77例MPS II型患儿中,48%伴阻塞性睡眠呼吸困难。因此,在目前缺乏有效治疗方法之前,加强呼吸道管理是重要的对症支持治疗。MPS的心血管系统表现不容忽视^[22,24],GAG进行性地沉积于心内膜、心肌、腱索、瓣膜海绵层。本组资料中16例患儿进行了超声心动图检查,均有不同程度的瓣膜增厚,2例伴有明显的二尖瓣前瓣脱垂并关闭不全,心脏扩大。MPS常累及全身多个系统,随着年龄增长,病情进行性加重,早期诊断、早期干预治疗是改善预后的关键。建议多学科专家合作^[25],包括遗传代谢科、耳鼻喉科、骨关节科、心血管科、呼吸科、造血干细胞移植科、麻醉科等学科专家合作,规范各种干预治疗指征,为进一步开展造血干细胞移植及酶替代治疗做准备。

[参 考 文 献]

- [1] 赵小媛,黄永兰,社勇,林文春,周志红,刘丽. 尿黏多糖定量测定及其临床应用[J]. 中国儿童保健杂志,2010,18(11):885-888.
- [2] 林群娣,光炜,蒋玮莹. 琼脂糖凝胶电泳检测尿黏多糖方法的建立[J]. 广东医学,1999,20(9):694.
- [3] 张惠文,王瑜,叶军,邱文娟,韩连书,高晓岚,等. 黏多糖贮积症47例的常见酶学分型[J]. 中华儿科杂志,2009,47(4):276-280.
- [4] Beesley CE, Meaney CA, Greenland G, Adams V, Vellodi A, Young EP, et al. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations[J]. Hum Genet, 2001, 109(5): 503-511.
- [5] Voznyi YV, Keulemans JL, van Diggelen OP. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of MPS II (Hunter disease) [J]. J Inher Metab Dis, 2001, 24(6): 675-680.
- [6] Kleijer WJ, Geilen GC, Garritsen V, Huijman JG, Los FJ, Voznyi YV, et al. First-trimester diagnosis of Morquio disease type A [J]. Prenat Diagn, 2000, 20(3): 183-185.
- [7] Iwasaki H, Watanabe H, Iida M, Ogawa S, Tabe M, Higaki K, et al. Fibroblast screening for chaperone therapy in beta-galactosidosis[J]. Brain Dev, 2006, 28(8): 482-486.
- [8] Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: Enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper [J]. Clin Chem, 2001, 47(12): 2098-2102.
- [9] 郭玉凤,施惠平,张为民,罗会元,韩璐亚,赵时敏. 黏多糖贮积症VI型的病例诊断与产前诊断[J]. 中国优生遗传杂志, 1995, 3(2):21-24.
- [10] Vervoort R, Gitzelmann R, Bosshard N, Maire I, Liebaers I, Lis-

- sens W. Low beta-glucuronidase enzyme activity and mutations in the human beta-glucuronidase gene in mild mucopolysaccharidosis type VII, pseudodeficiency and a heterozygote [J]. *Hum Genet*, 1998, 102(1): 69-78.
- [11] Marsh J, Fensom AH. 4-Methylumbelliferyl alpha-N-acetylglucosaminidase activity for diagnosis of Sanfilippo B disease [J]. *Clin Genet*, 1985, 27(3): 258-262.
- [12] Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004 [J]. *Am J Med Genet A*, 2009, 149A(5): 960-964.
- [13] Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany [J]. *J Inher Metab Dis*, 2005, 28(6): 1011-1017.
- [14] Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism [J]. *Eur J Pediatr*, 1997, 156(8): 650-654.
- [15] Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia [J]. *Am J Med Genet A*, 2003, 123A(3): 310-313.
- [16] Alonso-Fernández JR, Fidalgo J, Colón C. Neonatal screening for mucopolysaccharidoses by determination of glycosaminoglycans in the eluate of urine-impregnated paper: preliminary results of an improved DMB-based procedure [J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(3): 149-153.
- [17] da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (11): CD008185.
- [18] 黄永兰, 李社勇, 赵小媛, 刘鸿圣, 区小冰, 刘丽. 黏多糖病Ⅶ型一例并文献复习 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(6): 455-458.
- [19] Montañó AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease [J]. *J Inher Metab Dis*, 2007, 30(2): 165-174.
- [20] Nelson J, Thomas PS. Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease). Further evidence for heterogeneity. Part III; Odontoid dysplasia [J]. *Clin Genet*, 1988, 33(2): 126-130.
- [21] Ransford AO, Crockard HA, Stevens JM, Modagheh S. Occipito-atlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford syndrome. A ten-year experience [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1996, 78(2): 307-313.
- [22] John A, Fagundes S, Schwartz I, Azevedo AC, Barrios P, Dalcin P, et al. Sleep abnormalities in untreated patients with mucopolysaccharidosis type VI [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(7): 1546-1551.
- [23] Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2007, 96(455): 63-70.
- [24] Sohn YB, Choi EW, Kim SJ, Park SW, Kim SH, Cho SY, et al. Retrospective analysis of the clinical manifestations and survival of Korean patients with mucopolysaccharidosis type II: Emphasis on the cardiovascular complication and mortality cases [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, doi: 10.1002/ajmg. a.34371 [Epub ahead of print].
- [25] Scarpa M, Almóssy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6: 72.

(本文编辑: 邓芳明)