

综述

庞贝病诊断与治疗的研究进展

张昕彤 综述 任卫东 审校

(中国医科大学附属盛京医院超声科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 庞贝病 (Pompe disease) 又称Ⅱ型糖原贮积症, 是一种由于缺乏酸性 α -葡萄糖苷酶 (GAA) 引起糖原在溶酶体内贮积的罕见常染色体隐性遗传疾病, 尤以骨骼肌、心肌和平滑肌受累最为严重。患者表现为呼吸困难和运动障碍, 伴或不伴有肥厚性心肌病。GAA 基因突变具有种族和地域差异, 随着研究的进展人们不断发现新的突变位点。庞贝病诊断的金标准是基因分析, 传统方法如皮肤肌肉活检与干血斑样本检测对其诊断具有局限性。近年出现的产前诊断与新生儿筛查对其早期诊断具有重要意义。酶替代治疗 (ERT) 的效果令人满意, 但可能引起免疫不耐受。新兴的靶向基因治疗、改进的 ERT 治疗有望在未来投入应用。该文就目前庞贝病的诊断和治疗的研究进展做一综述。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(7): 588-593]

[关键词] 庞贝病; 诊断; 酶替代治疗; 儿童

Research advances in the diagnosis and treatment of Pompe disease

ZHANG Xin-Tong, REN Wei-Dong. Department of Ultrasound, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Email: renwd01@163.com)

Abstract: Pompe disease, also called type II glycogen storage disease, is a rare autosomal recessive inherited disease caused by the storage of glycogen in lysosome due to acid α -glucosidase (GAA) deficiency, with the most severe conditions in the skeletal muscle, the myocardium, and the smooth muscle. Patients may have the manifestations of dyspnea and dyskinesia, with or without hypertrophic cardiomyopathy. GAA gene mutation has ethnic and regional differences, and new mutation sites are found with the advances in research. Gene analysis is the gold standard for the diagnosis of Pompe disease. Conventional methods, such as skin and muscle biopsies and dried blood spot test, have certain limitations for the diagnosis of this disease. In recent years, prenatal diagnosis and newborn screening play an important role in early diagnosis of this disease. Enzyme replacement therapy (ERT) has a satisfactory effect in the treatment of this disease, but it may lead to immune intolerance. New targeted gene therapy and modified ERT will be put into practice in the future. This article reviews the research advances in the diagnosis and treatment of Pompe disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(7): 588-593]

Key words: Pompe disease; Diagnosis; Enzyme replacement therapy; Child

庞贝病 (Pompe disease), 又称为Ⅱ型糖原贮积症, 是一种由于缺乏酸性 α -葡萄糖苷酶 (acid α -glucosidase, GAA) 所引起的罕见常染色体隐性遗传疾病。庞贝病是一种溶酶体贮积病, 由于 GAA 基因突变导致酶活性降低或缺乏, 糖原不能分解而贮积在各种组织的溶酶体内, 尤其以心肌、骨骼肌和平滑肌受累最为严重, 引起肌肉病变、呼吸困难、肢体残疾甚至死亡^[1]。神经系统与心脑血管

也会受累, 引起扩张性血管病、颅内动脉瘤等^[2]。

庞贝病疾病进程表现为渐进性, 根据发病年龄、疾病进展和器官受累程度, 分为婴儿型庞贝病 (infantile-onset Pompe disease, IOPD) 和晚发型庞贝病 (late-onset Pompe disease, LOPD)^[3]。发病率与种族和临床分型有关, 全球发病率是 1:40 000~1:200 000^[4]。早期及时诊断可使患者在发

[收稿日期] 2018-03-13; [接受日期] 2018-05-02

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81571686)。

[作者简介] 张昕彤, 女, 硕士研究生。

病初期获得针对性治疗,改善预后。庞贝病的确诊主要依靠GAA酶活性检测和基因分析。早期诊断和筛查方法包括干血斑样本检测或肌肉活检。目前主要治疗包括酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT)以及对症支持治疗。近年许多研究对庞贝病的诊断与治疗提出了新的理论,加深了对本病的认识。本文对庞贝病的诊断与治疗的研究新进展进行综述。

1 临床分型

1.1 IOPD

经典的IOPD首先于1934发现,88%~100%的患者以肥厚性心肌病为特征,症状最早可在1.6个月时出现,包括心脏扩大、充血性心力衰竭、呼吸抑制、肌张力下降、喂养困难等症状。疾病进展迅速,92%患者于1岁前夭折。小部分IOPD患者为不典型婴儿型(atypical infantile form),其在1岁以内出现症状,进展缓慢,但心肌病症状较轻或不表现^[5]。

心脏受累是IOPD的标志性症状,超声心动图在评价心室结构与功能方面具有重要意义。心肌肥厚以左室后壁及室间隔最为显著,可能伴左室流出道梗阻。有研究表明左室射血分数通常低于40%^[6]。失去功能的左室肥厚伴扩张,心脏MRI可见心肌纤维化。肥厚性心肌病致使心脏收缩舒张功能受损,最终导致充血性心力衰竭^[6]。

Tripathi等^[7]报道的病例中患儿表现为严重的左心室和乳头肌向心性肥厚,右心室游离壁肥厚,收缩期右心室腔几乎完全闭塞,左室充盈受限,无左、右流出道梗阻,心包少量积液。Martínez等^[8]报道,出生48h的患儿心脏超声表现为严重的双心室肥厚,心脏增大,室间隔厚达11mm,左心室后壁达8~9mm,在心尖处尤为显著。

IOPD典型心电图表现包括PR间期缩短、左室高电压、复极化异常;室上性心动过速、室性异位心律^[8]。

1.2 LOPD

LOPD以近端肌与呼吸肌无力为特征,通常不伴有心肌病,10~60岁均可发病,病情进展迅速,患者最终丧失步行能力,死于呼吸衰竭。并发症包括骨质疏松、脊柱侧凸、脊柱强直综合征、睡

眠呼吸暂停综合征、感觉神经性耳聋、胃肠功能失调、疼痛和疲劳,延髓肌也会受累,造成发音困难、吞咽困难^[9]。

典型的IOPD患者几乎无GAA酶活性,因此在出生后不久便会发病,而LOPD患者因存在残余的GAA酶,因此常在成年后发病^[10]。大部分LOPD患者首发症状是骨骼肌无力,也可能是肌肉疼痛,也有患者是以进行性气短为首发症状^[11],心肌病变罕见。目前研究显示LOPD患者可出现心肌肥厚、心律失常和大动脉畸形,少数患者表现为轻度左室心肌肥厚^[12]。因此心肌病和心肌肥厚可以看作是LOPD可能的临床表现,只不过不如IOPD那么普遍^[13]。

Walczak-Galezewska等^[14]报道一位54岁LOPD患者,经胸心脏彩超显示左室壁上存在多种沉积样物质,无心肌肥厚,射血分数低于50%。心脏磁共振检查证实了心肌浸润性改变。LOPD患者是否存在瓣膜上的改变、心肌纤维化还不得而知。

LOPD心电图表现有窦性心律失常,室上性心动过速(SVT),Lown IV-B级室性心律不齐和预激综合征。另外,研究显示一些LOPD患者有心肌病而无骨骼肌病变,因此通过心电图和超声心动图进行筛查十分重要^[9]。

2 分子遗传学和病理学

人类GAA基因位于17q25.2-q25.3染色体,包含20个外显子,第一个为非编码。其cDNA长度超过3.6kb,包含2856个核苷酸,可编码952个氨基酸。GAA酶是由110kDa的糖化蛋白前体,经多重修饰后形成的多亚基复合体。复合体由5种结构域构成:P型三叶草样结构、氨基端(N末端)、β三明治样结构、起催化作用的桶状结构、羧基端(C末端)^[15]。有研究表明,GAA突变主要集中于外显子2、外显子10和11(包含酶代谢位点)及外显子14(包含高度保守的蛋白质区域)等区域。据报道GAA基因约有558种变异,其中257种具有致病性^[16]。

2.1 GAA基因突变与频率分布

GAA基因突变的位点具有种族和地域差异性。c.-32-13T>G是高加索人中最常见的突变,突

变率高达34%~47%，而c.1935C>A (p.D645E)、c.2238G>C (p.W746C)及c.2238G>C (p.W746C)是中國大陸 LOPD 最常见的突变，c.1935C>A 和 c.2238G>C 在台湾人中常见^[17]。在日本和台湾地区，假缺陷c.1726G>A (p.G576S)较其他种族更常见，其可使GAA酶活性降低但不引起症状，干扰基因筛查的评估。c.1316T>A (p.M439K)和c.1857C>G (p.S619R)是韩国人中最常见的突变，约占36.6%^[15]。Chu等^[11]对11名香港LOPD患者进行研究，发现最常见的突变是c.1309C>T (p.Arg437Cys)、c.1935C>A (p.Asp645Glu)和c.2238G>C (p.Trp746Cys)。Oba-Shinjo等^[17]在41例巴西庞贝病患者研究中发现，c.1905C>A可能为巴西庞贝病的常见突变。

2.2 突变与临床表现

庞贝病的临床表现具有明显的异质性，突变相同，临床表型却不同，这种现象既可见于无亲缘关系的个体间，亦可见于同一个家族的个体间。外显子c.1856G>A (p.Ser619Asn)的错义突变会导致丝氨酸619被天冬酰胺替代，这种突变不会影响GAA酶的合成，但是会妨碍其成熟，该类型患者病情发展较慢^[18]。Matsuoka等^[18]对IOPD双胞胎患儿分析发现，杂合移码突变c.483dupC (p.K162QfsX15)型患者病情非常严重，而错义突变c.1696T>C (p.S566P)型患者的病情较缓和。

c.1726G>A和c.2065G>A是亚洲人中常见的突变类型。目前3.3%~3.9%的亚洲人为c.[1726G.A; 2065G>A]纯合子，突变导致酶的数量与活性减低，但不引起临床症状。据报道c.1726G>A会明显减低c.2238G>C残余酶活性。研究发现中国LOPD患者在20岁左右发病且病情发展迅速，可能是由于一种特殊的GAA基因变异^[11]。台湾新生儿筛查项目中确诊的LOPD患者的26条突变染色体中9个等位基因与c.1726G>A假缺陷突变相关联^[11]。

英国一项研究认为交叉反应免疫物质 (cross-reactive immunologic material, CRIM) 状态与基因型有关，研究中所有CRIM阳性患者至少有一个错义突变，所有阴性患者均有导致密码子提前停止转录的突变^[3]。Ünver等^[19]的多中心研究中，有一例为错义突变c.1655T>C，这种突变属病情较轻的一种，而E888X2662G>T是一种病情较重的突变。也有研究表明纯合子GAA基因18号外显子

c.2560C>T (p.Arg854X)的变异与CRIM状态有关^[8]。

2.3 新突变的发现

对于庞贝病这种罕见病的研究，学者们总结常见变异并对散发的病例进行报道，其中不乏对新突变基因的分析研究，大部分变异极其罕见，局限于个体。Broomfield等^[3]的研究发现一例新突变，即c.2744A>C (p.Gln915Pro)。患者症状较轻，无需机械通气，13个月的时候可以行走，7岁时已无临床症状。

Hu等^[20]报道了一名8个月大的IOPD患儿，发现两个新的等位基因突变，分别为c.1385T.C (p.Leu462Pro)和c.1669A.T (Ile557Phe)。Sifi等^[21]研究了阿尔及利亚的患者，发现了3个新突变，包括纯合变异c.2799+5G>A、P.Tyr543Asp或p.y543D (c.1627T>G)及错义突变L328P。

Fukuhara等^[15]分析了28种不同的GAA基因变异，包括7种新型变异，其中c.546G>T (22.9%)和c.1857C>G (14.3%)最常见，在6个IOPD患儿中c.1857C>G最常见。Arslan等^[22]的研究中发现了c.-32-13T>G和c.1856G>A两纯合突变的并存，并在其家系中均发现了这种突变。

2.4 病理学表现

庞贝病肌肉免疫组化显示糖原弥漫性蓄积在溶酶体中，存在于体内各种组织中，尤其是心肌、骨骼肌和平滑肌。活检中可在退化的肌细胞中见缩小的细胞核染色质，石蜡固定组织切片内可见HE染色肌纤维内空泡化。酸性磷酸染色下可见丰富溶酶体^[23]。电镜下见糖原颗粒包裹于空泡内或散在肌浆内，中枢神经系统细胞也有相似改变。虽不能用于诊断，但管壁细胞糖原沉积可能是动脉瘤形成的原因之一^[2]。

3 诊断

诊断庞贝病的传统方法是通过皮肤成纤维细胞检测或肌肉活检测定GAA活性，新的技术则采用血液样本，利用更准确方便的干血斑样本检测^[24]，心电图也可辅助诊断。金标准是通过基因测序分析GAA等位基因突变。随着研究的不断深入，庞贝病的诊断方法不断更新，对于现有的方法提出质疑并进行改善，同时探究新的更精确的诊断方法。

3.1 诊断方法

Golsari 等^[25]提出肌肉活检的局限性,活检有助于鉴别 LOPD,但有可能遗漏并发空泡样变的肌细胞。结果不显著的肌肉活检不能明确排除庞贝病。因此在各个年龄段的初查中都不推荐使用肌肉活检^[26]。

干血斑样本检测和基因变异分析是对高危人群诊断的重要手段^[19]。干血斑样本检测虽然简单快捷,但易在新生儿筛查中造成假阳性或假阴性结果。Pascarella 等^[27]认为庞贝病是一种溶酶体病,变自噬性空泡性肌病,而 GAA 的活性与 PAS 染色阳性的外周血淋巴细胞数量呈反比,因此可以利用外周血淋巴细胞空泡 PAS 染色作为特异性检查。

庞贝病血液化验包括肌酸激酶 (creatinase, CK)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、乳酸脱氢酶 (LDH),各指标一般升高,但在一些病例中也可保持正常。Wens 等^[28]的研究显示很多患者有心肌肌钙蛋白的升高,结果证明是骨骼肌损害,与急性心肌损伤无关。Dolfus 等^[23]指出可通过病理染色观察酸性磷酸阳性和条状空泡作为标志物辅助诊断,该方法仍需大数据支持。

3.2 筛查方法

新生儿筛查 (newborn screening) 是早期诊断庞贝病最好的方法。目前新生儿筛查已在台湾地区及美国部分地区开展,对 IOPD 患者的预后有着重要意义^[29]。对于已经有 IOPD 患儿或可能产下 IOPD 患儿的携带变异基因的夫妇,产前诊断意义重大,可通过绒毛 (10~12 孕周) 和羊水 (15~18 孕周) 样本进行胎儿 DNA 变异分析^[30]。Tsai 等^[31]的研究指出对于产前庞贝病的筛查可使用下一代基因测序 (next-generation sequencing)。该方法可以补充传统金标准 PCR 测序的疏漏。Hwang 等^[32]则认为利用肌肉超声扫描结合血清学标志物进行新生儿筛查可以排除一些假阳性。

4 治疗

2006 年 ERT 的面世具有里程碑式意义,许多患者因此得以存活。治疗使用重组人类 α - 葡糖苷酶 (rhGAA) 能减小心脏体积,维持心脏正常泵血功能,增强肌肉功能和力量,并减少糖原的蓄积^[33]。

通常推荐使用量为静脉注射每两周 20 mg/kg。ERT 治疗的反应受多因素影响,包括临床表型、年龄、CRIM 状态和重组人类 α - 葡糖苷酶免疫球蛋白 G 抗体滴度。有时会留有后遗症,如肌无力、听力丧失、心律不齐、鼻音过多、吞咽困难、骨质流失等^[34]。Matsuoka 等^[18]研究显示,ERT 治疗效果由症状严重程度及 CRIM 状态决定。在 ERT 治疗开始的前几年可以阻止或减慢症状发生,长期治疗则需要调节修饰酶,以增强骨骼肌的摄入或穿过血脑屏障的能力。

4.1 IOPD 的 ERT 治疗进展

研究证明,ERT 治疗虽然缓慢但有效,有利于减轻左心肥厚,提高心功能。IOPD 患儿最早可在 ERT 治疗开始后两个月观察到肥厚的左室明显恢复。典型 IOPD 对于 ERT 的反应优于非典型,并且治疗开始越早,预后越好^[34]。Desai 等^[35]的研究显示,对 IOPD 患者进行 40 mg/kg 每周的治疗,将灌注时间缩短 84 min,取得了令人满意的效果,但有约 1/3 的 IOPD 患者对 ERT 治疗无反应,最终导致死亡。

ERT 虽有效,但也有局限性,比如自体免疫不耐受性和高敏性。ERT 拯救了许多 IOPD 患者,但有一些患者会形成一种持续高抗重组人类 α - 葡糖苷酶滴度状态 (HSAT),比起低滴度的患者,HSAT 患者有着更高的病死率。缺乏剩余 GAA 酶的 CRIM 阳性患者更容易产生 HSAT,30% CRIM 阳性的 IOPD 患者会产生 HSAT 状态,一些 LOPD 患者也存在该情况。因此使用免疫抑制药物抑制抗 rhGAA 抗体的形成,可在治疗初期增加 CRIM 阳性的 IOPD 患者的存活率^[24]。

4.2 LOPD 的 ERT 治疗进展

有临床试验显示,90 名年龄大于 8 岁的患者进行 78 周的 ERT 治疗后,用力肺活量 (FVC) 和 6 min 行走测试结果都得到了显著改善^[36]。ERT 对改善呼吸抑制、肌无力等症状有较好效果,越来越多的病人选择在家进行 ERT 治疗。2016 年加拿大约 30% 的 LOPD 患者进行了家庭 ERT 疗法,这个数字在今后还有望增加^[6]。

约 85% 的 LOPD 患者在背部、肩部和大腿上部存在疼痛症状。目前尚不了解 ERT 能否缓解疼痛,但有关研究观察到长期治疗使疲劳与抑郁有所改善^[6]。无症状 LOPD 患者以及仅有血浆肌酸激

酶升高而无症状患者对 ERT 的反应尚无报道, 因为 LOPD 患者一般在症状出现后才考虑进行治疗。LOPD 患者在 ERT 治疗前需要慎重考虑, 并不是所有患者都能得到满意的效果, 一些呼吸障碍与骨骼肌病患者在治疗后病情依旧进展, 此时应考虑终止治疗^[36]。

4.3 其他治疗进展

根据 Bond 等^[37]的研究, 利用相对低剂量的 8 型腺病毒载体进行肝脏靶向基因传递治疗, 肝脏诱导免疫豁免的特性有益于增加对 GAA 的免疫豁免。应用该治疗方法的 GAA 基因敲除鼠血液中已检测出稳定的 GAA 酶分泌量, 类似的基因治疗方法也已成功治疗 B 型血友病犬。基因靶向治疗克服了 ERT 治疗期长、频繁注射的缺点, 能够有效增加酶含量, 增强肌肉力量。然而免疫诱导治疗可能存在相关危险因素, 增加感染和癌症的机率^[38]。

Chien 等^[39]的研究显示沙丁胺醇可以增强 ERT 治疗的效果, 机制是加强了 CI-MPR 的表达或直接刺激了肌肉强度, 让 rhGAA 的摄取增加。Basile 等^[40]的研究证明, 治疗难治性庞贝病时, 甘露醇 6 磷酸类似物 (mannose-6-phosphate) 联合 GAA 治疗效果更好。

昂贵的 ERT 治疗或许在发展中国家无法普及, 因此遗传咨询和产前诊断具有重要意义。总而言之, 实行多年的 ERT 灌注疗法, 有效地将一种致命的疾病转变为一种虽不能治愈但可治疗的疾病, 减轻了患者的痛苦, 提高了生命质量。

5 问题与展望

庞贝病是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 婴儿型以肥厚性心肌病为特征, 晚发型心脏受累不明显但存在严重的呼吸系统与运动障碍, 两种类型均进展凶险危及生命。随着研究的不断深入, 该病的诊断与筛查手段趋于多样化, 追求精确和便捷。在 IOPD 的诊断中, 超声心动图是一种方便、经济、敏感的前瞻性检查手段。利用心肌病的临床症状结合生化检验和遗传学基因分析, 尽早确诊尽早治疗, 具有极其重要的意义。

基因研究致力于归纳不同种族地域基因突变的规律, 已经取得一定进展, 但由于罕见病的散发性限制了研究的进展。中国大陆方面对庞贝病

基因突变的研究还有许多不足之处。治疗方面的基础研究百花齐放, 基因靶向治疗是时下热点, 这对人类早日攻克庞贝病有着重大的意义, 但基因治疗尚未进行大样本临床试验, 对于其是否存在着的潜在的危险还不得而知, 这依然需要不断的钻研与探究。

[参 考 文 献]

- [1] Avula S, Nguyen TM, Marble M, et al. Cardiac response to enzyme replacement therapy in infantile Pompe disease with severe hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Echocardiography*, 2017, 34(4): 621-624.
- [2] Malhotra K, Carrington DC, Liebeskind DS. Restrictive arteriopathy in late-onset Pompe disease: case report and review of the literature[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(8): e1722-e1725.
- [3] Broomfield A, Fletcher J, Davison J, et al. Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2016, 39(2): 261-271.
- [4] Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease[J]. *J Pediatr*, 2006, 148(5): 671-676.
- [5] Quan JJ, Liu LJ, Lyu TW, et al. Atypical infantile-onset Pompe disease with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(19): 2393-2394.
- [6] Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, et al. Pompe disease: diagnosis and management. Evidence-based guidelines from a Canadian expert panel[J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(4): 472-485.
- [7] Tripathi SP, Phadke MS, Kerkar PG. Giant heart of classical infantile-onset Pompe disease with mirror image dextrocardia[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(9): e003637.
- [8] Martínez M, Romero MG, Guereta LG, et al. Infantile-onset Pompe disease with neonatal debut: a case report and literature review[J]. *Medicine*, 2017, 96(51): e9186.
- [9] Chan J, Desai AK, Kazi ZB, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review[J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 120(3): 163-172.
- [10] Jones HN, Crisp KD, Robey RR, et al. Respiratory muscle training (RMT) in late-onset Pompe disease (LOPD): effects of training and detraining[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 117(2): 120-128.
- [11] Chu YP, Sheng B, Lau KK, et al. Clinical manifestation of late onset Pompe disease patients in Hong Kong[J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26(12): 873-879.
- [12] Forsha D, Li JS, Smith PB, et al. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy[J]. *Genet Med*, 2011, 13(7): 625-631.
- [13] Mori M, Bailey LA, Estrada J, et al. Severe cardiomyopathy as the isolated presenting feature in an adult with late-onset Pompe

- disease: a case report[J]. *JIMD Rep*, 2017, 31: 79-83.
- [14] Walczak-Galezewska M, Skrypnik D, Szulinska M, et al. Late-onset Pompe disease in a 54 year-old sportsman with an episode of syncope: a case report[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(16): 3665-3667.
- [15] 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.
- [16] Musumeci O, La MG, Spada M, et al. LOPED study: looking for an early diagnosis in a late-onset Pompe disease high-risk population[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(1): 5-11.
- [17] Oba-Shinjo SM, da Silva R, Andrade FG, et al. Pompe disease in a Brazilian series: clinical and molecular analyses with identification of nine new mutations[J]. *J Neurol*, 2009, 256(11): 1881-1890.
- [18] Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, et al. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2016, 9: 98-105.
- [19] Ünver O, Hacifazlıoğlu NE, Karatoprak E, et al. The frequency of late-onset Pompe disease in pediatric patients with limb-girdle muscle weakness and nonspecific hyperCKemia: A multicenter study[J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26(11): 796-800.
- [20] Hu J, Sun L, Ren W, et al. Two novel mutations in the gene that codes for acid α -glucosidase in a baby with Pompe disease[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(14): 883.
- [21] Sifi Y, Medjroubi M, Froissart R, et al. Clinical analysis of Algerian patients with Pompe disease[J]. *J Neurodegener Dis*, 2017, 2017(2): 1-7.
- [22] Arslan A, Poyrazoğlu HG, Kiraz A, et al. Combination of two different homozygote mutations in Pompe disease[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(3): 241-243.
- [23] Dolfus C, Simon JP, Landemore G, et al. Combination of acid phosphatase positivity and rimmed vacuoles as useful markers in the diagnosis of adult-onset Pompe disease lacking specific clinical and pathological features[J]. *Folia Neuropathol*, 2016, 54(3): 295-302.
- [24] 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]. *J Neurol*, 2017, 264(4): 621-630.
- [25] Golsari A, Nasimzadah A, Thomalla G, et al. Prevalence of adult Pompe disease in patients with proximal myopathic syndrome and undiagnosed muscle biopsy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(3): 257-261.
- [26] Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, et al. Management of confirmed newborn-screened patients with Pompe disease across the disease spectrum[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(Suppl 1): S24-S45.
- [27] Pascarella A, Terracciano C, Farina O, et al. Vacuolated PAS-positive lymphocytes as an hallmark of Pompe disease and other myopathies related to impaired autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 23(8): 5829-5837.
- [28] Wens SC, Schaaf GJ, Michels M, et al. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(1): 6-13.
- [29] Yang CF, Yang CC, Liao HC, et al. Very early treatment for infantile-onset Pompe disease contributes to better outcomes[J]. *J Pediatr*, 2016, 169: 174-80.
- [30] Minter Baerg MM, Stoway SD, Hart J, et al. Precision newborn screening for lysosomal disorders[J]. *Genet Med*, 2017 Nov 9. doi: 10.1038/gim.2017.194. [Epub ahead of print].
- [31] Tsai AC, Hung YW, Harding C, et al. Next generation deep sequencing corrects diagnostic pitfalls of traditional molecular approach in a patient with prenatal onset of Pompe disease[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(9): 2500-2504.
- [32] Hwang HE, Hsu TR, Lee YH, et al. Muscle ultrasound: a useful tool in newborn screening for infantile onset Pompe disease[J]. *Medicine*, 2017, 96(44): e8415.
- [33] van Gelder CM, Poelman E, Plug I, et al. Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study[J]. *J Inher Metab Dis*, 2016, 39(3): 383-390.
- [34] Ripolone M, Violano R, Ronchi D, et al. Effects of short-to-long term enzyme replacement therapy (ERT) on skeletal muscle tissue in late onset Pompe disease (LOPD)[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2017 Jun 2. doi: 10.1111/nan.12414. [Epub ahead of print].
- [35] Desai AK, Walters CK, Cope HL, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in Pompe disease: Clinical experience with rate escalation[J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 123(2): 92-96.
- [36] van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(15): 1396-1406.
- [37] Bond JE, Kishnani PS, Koeberl DD. Immunomodulatory, liver depot gene therapy for Pompe disease[J]. *Cell Immunol*, 2017 Dec 29. pii: S0008-8749(17)30238-1. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.12.011. [Epub ahead of print].
- [38] Case LE, Bjartmar C, Morgan C, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease[J]. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25(4): 321-332.
- [39] Chien YH, Hwu WL, Lee NC, et al. Albuterol as an adjunctive treatment to enzyme replacement therapy in infantile-onset Pompe disease[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2017, 11: 31-35.
- [40] Basile I, Da Silva A, El Cheikh K, et al. Efficient therapy for refractory Pompe disease by mannose 6-phosphate analogue grafting on acid α -glucosidase[J]. *J Control Release*, 2018, 269: 15-23.

(本文编辑: 邓芳明)