

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.01.013

论著·临床研究

## GM1 神经节苷脂沉积病致病基因 GLB1 新变异 c.101T>C (p.Ile34Thr) 的识别和致病性分析

兰雪荣<sup>1</sup> 邱建武<sup>1</sup> 李华<sup>1</sup> 蔡香然<sup>2</sup> 宋元宗<sup>1</sup>

(暨南大学附属第一医院 1. 儿科; 2. 医学影像中心, 广东 广州 510630)

**[摘要]** 单唾液酸四己糖神经节苷脂 (GM1) 神经节苷脂沉积病是由半乳糖苷酶 beta-1 (GLB1) 基因变异影响 GLB 活性所致的常染色体隐性遗传病, GLB 功能缺陷造成 GM1 降解障碍而在溶酶体贮积。该文报道 1 例 GM1 神经节苷脂沉积病患儿的临床及遗传学特点。患儿, 女, 2 岁 5 个月, 因运动发育倒退 1 年余就诊。体格检查发现双眼球偏斜伴水平震颤, 眼底镜检查无异常, 四肢肌张力高, 肘、膝、踝关节活动受限, 膝腱反射亢进。血生化检查发现 AST 明显升高。24 小时脑电图监测到频繁癫痫发作, 弥漫性  $\theta$  波活动增多, 以右半球显著。头颅 MRI 显示双侧脑室周围白质变薄并见弥漫性 T2WI 高信号影, 边界不清; 白质纤维束三维重建 (DTI) 提示双侧大脑半球白质纤维束细小、稀疏, 以右侧为著。遗传学分析发现患儿 GLB1 基因存在来自于其父母的 c.446C>T (p.Ser149Phe) 和 c.101T>C (p.Ile34Thr) 复合杂合突变, 其中 c.101T>C (p.Ile34Thr) 未见文献报道。患儿最终确诊为 GM1 神经节苷脂沉积病。予抗癫痫和康复训练等对症支持治疗 2 个月, 病情未见好转。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(1): 71-76]

**[关键词]** GM1 神经节苷脂沉积病; GLB1 基因; 基因变异; 儿童

### Identification and pathogenicity prediction of a novel GLB1 variant c.101T>C (p.Ile34Thr) in an infant with GM1 gangliosidosis

LAN Xue-Rong, QIU Jian-Wu, LI Hua, CAI Xiang-Ran, SONG Yuan-Zong. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China (Song Y-Z, Email: songyuanzong@vip.tom.com)

**Abstract:** GM1 gangliosidosis is an autosomal recessive disorder caused by galactosidase beta1 (GLB1) gene variants which affect the activity of  $\beta$ -galactosidase (GLB). GLB dysfunction causes abnormalities in the degradation of GM1 and its accumulation in lysosome. This article reports the clinical and genetic features of a child with GM1 gangliosidosis. The girl, aged 2 years and 5 months, was referred to the hospital due to motor developmental regression for more than one year. Physical examination showed binocular deflection and horizontal nystagmus, but no abnormality was found on fundoscopy. The girl had increased muscular tone of the extremities, limitation of motion of the elbow, knee, and ankle joints, and hyperactive patellar tendon reflex. Blood biochemical examination showed a significant increase in aspartate aminotransferase. The 24-hour electroencephalographic monitoring detected frequent seizure attacks and diffuse  $\theta$  wave activity, especially in the right hemisphere. Head magnetic resonance imaging showed thinner white matter in the periventricular region and diffuse high T2WI signal with unclear boundary. Three-dimensional reconstruction of white matter fiber tracts by diffusion tensor imaging showed smaller and thinner white matter fiber tracts, especially in the right hemisphere. Genetic analysis showed that the girl had compound heterozygous mutations of c.446C>T (p.Ser149Phe) and c.101T>C (p.Ile34Thr) in the GLB1 gene from her parents, among which c.101T>C (p.Ile34Thr) had not been reported in the literatures. The girl was finally diagnosed with GM1 gangliosidosis. Her conditions were not improved after antiepileptic treatment and rehabilitation training for 2 months.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(1): 71-76]

**Key words:** GM1 gangliosidosis; GLB1 gene; Gene mutation; Child

[收稿日期] 2018-08-24; [接受日期] 2018-11-10

[作者简介] 兰雪荣, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 宋元宗, 男, 主任医师, 教授。Email: songyuanzong@vip.tom.com。

单唾液酸四己糖神经节苷脂 (monosialotetrahexosyl ganglioside, GM1) 神经节苷脂沉积病是一种由于半乳糖苷酶 beta-1 (galactosidase beta-1, GLB1) 基因变异影响  $\beta$ -半乳糖苷酶 (beta-galactosidase, GLB) 活性的常染色体隐性遗传病<sup>[1]</sup>。GLB1 基因编码两个不同的剪接产物, 分别为含有 667 个氨基酸残基的细胞溶酶体  $\beta$ -半乳糖苷酶 (GLB) 及含有 546 个氨基酸残基的弹性蛋白结合蛋白 (EBP)<sup>[1-4]</sup>。GLB 负责降解神经节苷脂、糖蛋白、鞘脂或硫酸角蛋白等底物中的  $\beta$ -半乳糖苷键, 其功能缺陷将造成 GM1 降解障碍而在溶酶体中逐渐贮积, 最终引起一系列 GM1 神经节苷脂沉积病的临床表现<sup>[1,3]</sup>。国外报道<sup>[1,5-10]</sup> 其发病率为 1:200 000~1:100 000, 大多为欧洲裔白人, 日本患者也不少见。

GLB1 基因检测被认为是确诊 GM1 神经节苷脂沉积病的重要手段<sup>[1,11]</sup>。目前已发现超过 200 种 GLB1 基因致病性突变, 包括错义突变、无义突变和插入或缺失突变, 多集中于第 2、6 和 15 外显子<sup>[1,12-13]</sup>。中文文献中 GM1 神经节苷脂沉积病多经  $\beta$ -半乳糖苷酶学分析确诊, 经 GLB1 基因诊断的罕见<sup>[4]</sup>, 说明本病诊治经验需要进一步积累和总结。本文报道 1 例 GM1 神经节苷脂沉积病患儿的临床及遗传学特征, 为提高对该病的认识提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

患儿, 女, 2 岁 5 个月, 因运动发育倒退 19 个月就诊。患儿在 10 月龄前, 体格和运动发育正常, 已经会坐、立及扶行, 自 13 月龄起以上运动能力逐渐倒退。目前患儿竖头不稳, 双手抓握能力差, 不能独坐、爬行、站立及行走, 伴有咀嚼困难和饮水呛咳。至今不会有意识地说“爸爸”、“妈妈”等。曾先后就诊于多家医院, 2 岁 1 个月时行 24 小时视频脑电图监测, 发现频繁癫痫发作, 弥漫性  $\theta$  活动增多, 右半球为著; 头颅 MRI (图 1A、B) 显示双侧脑室周围白质变薄并见弥漫性 T2WI 高信号影, 边界不清; 白质纤维束三维重建 (DTI) 提示双侧大脑半球白质纤维束均细小、稀疏, 以右侧为著 (图 1C、D)。因诊断不明, 病情无好转至我院儿科就诊。发病以来, 反应较差, 入睡困难, 大小便无特殊。

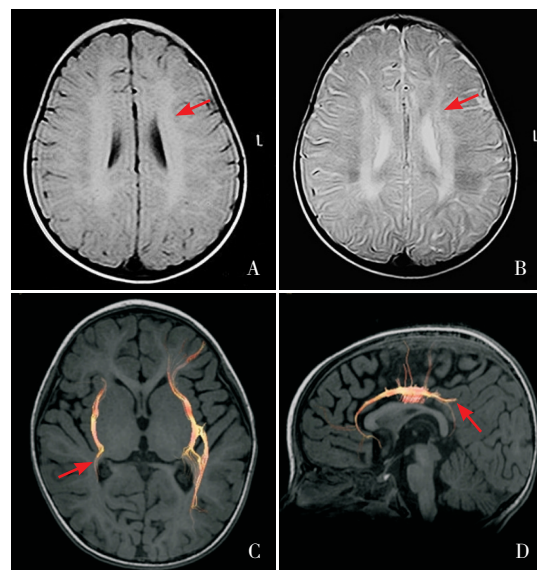


图1 患儿头颅 MRI 和 DTI 检查结果 头颅 MRI 的 T1WI (A 图)、T2WI 相 (B 图) 可见双侧脑室周围白质变薄、边界不清 (箭头所示), T2WI 相呈弥漫性高信号影; 头颅 DTI 显示右侧大脑半球外囊区白质纤维束 (C 图箭头) 和扣带束 (D 图箭头) 发育细小、稀疏。

患儿系第一胎第一产, 足月顺产出生, 出生体重 2960 g、身长 50 cm, 出生时无窒息史。父母体健, 非近亲结婚。否认遗传病家族史。

体格检查: 体重 12.5 kg, 身长 85 cm, 头围 48 cm。竖头不稳, 表情呆板, 对外界反应差。皮肤无黄染, 浅表淋巴结无肿大, 头颅五官无畸形, 前囟已闭, 巩膜无黄染, 双侧瞳孔等大等圆、对光反射灵敏, 双眼球右侧偏斜伴水平震颤, 眼底镜未发现异常。双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音, 心音有力、律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音, 腹软, 肝脾不大。四肢肌张力高、以双下肢明显, 肘、膝及踝关节活动受限, 腹壁反射可引出, 膝腱反射亢进, 克氏、布氏和巴氏征均阴性。

辅助检查: 血常规未见异常; 生化检查示 AST 波动在 100~165 U/L (参考值: 5~40 U/L), 余无明显异常; 血气分析、电解质、乙肝抗体、甲状腺功能及全血微量元素检测未见异常; 血氨基酸和脂酰基肉碱串联质谱分析示精氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、鸟氨酸和丝氨酸升高, 丁二酰基肉碱升高; 尿有机酸谱分析未见异常有机酸代谢产物。

### 1.2 高通量外显子组捕获测序

根据患儿婴儿期发病, 具有运动发育倒退、频繁惊厥发作, 不能排除遗传性脑病。采集患儿外周血 2 mL, 提取基因组 DNA, 通过高通量靶

向测序技术检测（北京迈基诺基因科技有限公司）癫痫相关的 ADSL、CACNA1A、CACNA1H、DHB、CLN3 及 GLB1 等 152 个基因。测序平均深度不小于 200×。根据原始序列数据，进行基因序列生物信息学分析，找出可能的致病基因突变。

### 1.3 Sanger 测序验证

提取患儿及其父母的外周血 DNA，根据二代测序检测结果，对患儿及其父母的 DNA 标本进行 GLB1 基因突变的 Sanger 测序验证。根据 GLB1 基因的 DNA 序列，使用 Primer Premier 5.0 软件设计聚合酶链反应引物（表 1，北京迈基诺基因科技股份有限公司合成）。聚合酶链反应体系为：2×Goldstar Buffer Mix 10 μL，上下游引物各 1 μL，DNA 1 μL（10 μmol/L），最后加灭菌双蒸水 7 μL，共 20 μL。95℃预变性 10 min；随后分

为 4 步，第 1 步：94℃变性 30 s，62℃退火 30 s，72℃延伸 45 s，共 3 个循环；第 2 步：94℃变性 30 s，60℃退火 30 s，72℃延伸 45 s，共 5 个循环；第 3 步：94℃变性 30 s，58℃退火 30 s，72℃延伸 45 s，共 10 个循环；第 4 步：94℃变性 30 s，56℃退火 30 s，72℃延伸 45 s，共 17 个循环；最后 72℃延伸 5 min。聚合酶链反应产物经琼脂糖凝胶电泳切胶纯化，送北京迈基诺基因科技股份有限公司进行测序。测序结果用 Chromas 软件进行分析，并应用 DNAMAN 软件与基因组 GLB1-201 参考序列进行比对（Ensemble Genome Browser: [http://asia.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Transcript/Exons?db=core;g=ENSG0000017026;r=3:32996608-33097230;t=ENST00000307363](http://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Exons?db=core;g=ENSG0000017026;r=3:32996608-33097230;t=ENST00000307363)）。

表 1 GLB1 基因突变位点的 Sanger 测序引物

| 外显子 | 位点       | 序列 (5'→3')             | 退火温度 (℃) | 片段长度 (bp) |
|-----|----------|------------------------|----------|-----------|
| 4   | c.446C>T | F:AAAGCCCAGCTCAAATACCC | 55.6     | 229       |
|     |          | R:GTAATCCACCCGCCTCAG   | 58.6     |           |
| 2   | c.101T>C | F:TCAGTGCTGGCCTCTAGAAG | 57.7     | 444       |
|     |          | R:GCCACATGCCCTCCTACTTA | 55.4     |           |

### 1.4 生物信息学分析

采用 Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>)、PROVEAN ([http://provean.jcvi.org/seq\\_submit.php](http://provean.jcvi.org/seq_submit.php))、PolyPhen 2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、SIFT ([http://sift.jcvi.org/www/SIFT\\_chr\\_coords\\_submit.html](http://sift.jcvi.org/www/SIFT_chr_coords_submit.html)) 等在线软件，预测突变基因的致病性。

为评估 GLB1 基因新变异 c.101T>C (p.Ile34Thr) 引起的蛋白质结构变化，使用 SWISS-MODEL 蛋白质建模服务器 (<https://swissmodel.expasy.org/>) 构建蛋白分子，将 p.Ile34Thr 野生型模型的第 34 位氨基酸由异亮氨酸 (Ile) 变成苏氨酸 (Thr)，并进行模型能量最小化，比对两者的构象差异。

本研究获得患儿父母知情同意。

## 2 结果

### 2.1 遗传学分析结果

高通量靶向测序及 Sanger 测序验证发现患儿 GLB1 基因存在两个错义变异，一个是位于外显子 4 的 c.446C>T (p.Ser149Phe)，另一个是位于外显子 2 的 c.101T>C (p.Ile34Thr)，其父母分别为相应变异的携带者。见图 2。

经检索，中国知网、万方、维普以及 Pubmed 等数据库、人类基因突变数据库 (human gene mutation database, HGMD, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) 和千人基因组计划人群数据库均未收录 GLB1 变异 c.101T>C (p.Ile34Thr)；c.446C>T (p.Ser149Phe) 为已报道<sup>[6]</sup>的致病性变异。



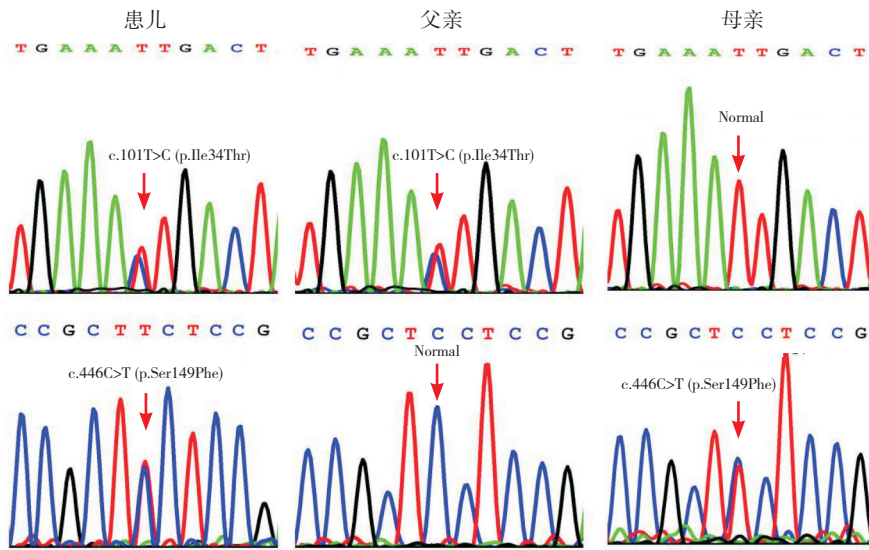


图2 患儿及其父母 GLB1 基因突变的 Sanger 测序图 患儿 GLB1 基因存在 c.446C>T 和 c.101T>C 的复合杂合突变，其父母分别为 c.101T>C 和 c.446C>T 变异的携带者。突变位点如箭头所示。

MutationTaster 软件预测 GLB1 基因变异 c.101T>C 可能影响 GLB 蛋白功能；PROVEAN 软件预测得分 -4.127，提示突变有害；PolyPhen 2 预测得分 0.989，提示变异可能有害；SIFT 软件预测得分为 0，提示变异对蛋白质的功能有影响。

用 SWISS-MODEL 分别构建野生型和突变型 GLB 蛋白的 3D 模型（图 3），分析突变 c.101T>C（p.Ile34Thr）对 GLB 结构造成的影响，显示第 34 位氨基酸由异亮氨酸变成苏氨酸后其附近氨基酸之间出现了氢键消失和距离改变，从而扭曲了 GLB 的分子构象。

## 2.2 治疗与结局

患儿婴儿期起病，表现为运动发育倒退、癫痫发作、眼球偏斜伴震颤、肌张力高，头颅 MRI 提示脑白质异常，结合 NGS 测序发现的 GLB1 基因复合杂合突变，最终确诊为 GM1 神经节苷脂沉积病。确诊后予丙戊酸钠、水合氯醛抗癫痫以及营养神经、促进大脑发育等治疗，并配合康复训练等治疗。2 个月后竖头不稳有所减轻，但仍不能独坐、爬行、站立及行走，双手抓握能力未见好转。

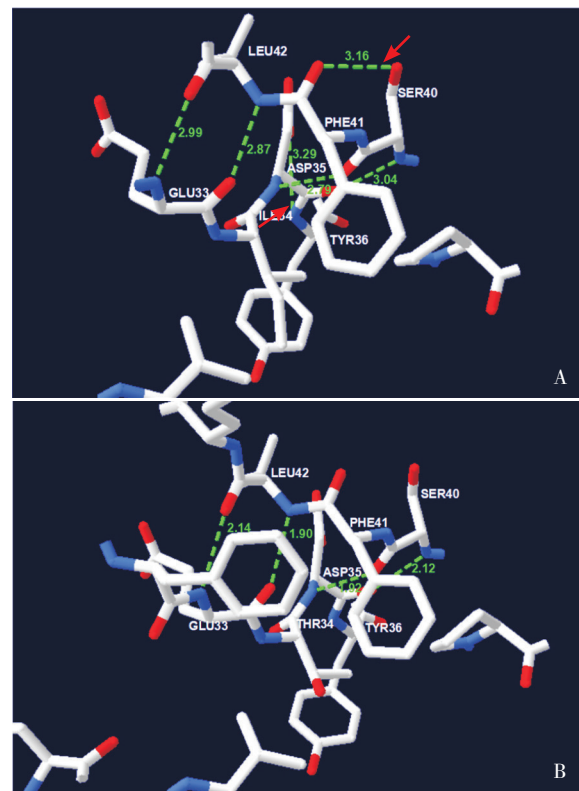


图3 SWISS-MODEL 构建的野生型和突变型 GLB 蛋白 3D 模型 图 A 为野生型 GLB 蛋白结构模型，图 B 为突变后蛋白结构模型。图中绿色虚线表示氢键，相应数字表示氢键长度。图 A 红色箭头所指为存在于野生型 GLB 结构而在突变型结构中消失的氢键。

### 3 讨论

GM1 神经节苷脂沉积病的特征为神经退行性病变, 主要特点为精神运动发育倒退, 但特异性不强; 此外, 该病累积的代谢物 GM1 神经节苷脂无法通过常规代谢检查手段识别, 使得临床医生很难作出正确的诊断<sup>[11,14]</sup>。近年来, 高通量测序技术对神经遗传性疾病的病因诊断发挥了重要作用, 尤其是靶向高通量测序技术能针对性地检测出来源于同一通路结构的多种遗传性疾病<sup>[14-16]</sup>。本研究患儿二代测序分析发现 GLB1 基因存在两个错义突变 c.446C>T (p.Ser149Phe) 和 c.101T>C (p.Ile34Thr), 为 GM1 神经节苷脂沉积病的确诊提供了可靠依据。

GM1 型神经节苷脂沉积病可分为三种临床类型: I 型 (婴儿型), 生后 6 个月内发病, 表现为精神运动发育迟缓伴倒退、肌张力低下、喂养困难、肝脾肿大、面部畸形如前额突出、鼻根宽、巨颅等, 可见眼底黄斑和樱桃红斑、骨骼发育不良 (如脊柱曲度异常、骨质密度改变), 常常早期死亡; II 型 (幼年型/青少年型), 生后 7 个月至 3 岁发病, 进展缓慢, 症状主要包括运动和认知发育倒退、癫痫发作、斜视或骨骼变化如成骨发育不良, 通常没有肝脾肿大和眼底樱桃红斑; III 型 (成人/慢性型), 3~30 岁均可见发病, 表现为锥体外系症状如肌张力障碍、步态异常或言语障碍, 以上各型的表现存在部分重叠, 以 I 型的症状最为严重<sup>[1,4,13,17-18]</sup>。GM1 神经节苷脂沉积病常见的致死原因是吸入性肺炎和心肌病<sup>[19]</sup>。本例患儿 13 月龄起病, 表现为运动发育倒退、癫痫发作、双眼偏斜伴眼球震颤、肌张力高, 符合 GM1 神经节苷脂沉积病 II 型的特点。

GM1 型神经节苷脂病的头部 MRI 具有特征性表现<sup>[4,14,18-21]</sup>: (1) 弥漫性脑萎缩和脑白质异常, 白质 T2 加权相高信号; (2) 丘脑 T1 高信号和 T2 低信号; (3) 基底核及苍白球 T2 加权相低信号, 壳核的 T2 加权相高信号。本研究患儿的 MRI 及 DTI 均提示脑白质异常, 符合 GM1 神经节苷脂沉积病的影像学特点。此外, 本文患儿血清 AST 升高而 ALT 正常。GM1 神经节苷脂沉积病患者由于 GLB 酶活性不足, 使得底物大量积累在重要器官如肝脏、心脏、骨骼和脑, 造成细胞损伤和凋亡,

AST 在肝脏、心脏、肌肉等多种器官均有广泛分布, 因此有研究<sup>[18,22]</sup>认为, AST 升高可作为 GM1 神经节苷脂沉积病诊断的早期生物标志物。

GLB1 基因位于染色体 3p21.33, 全长 62.5 kb, 包含 16 个外显子<sup>[3]</sup>。人类 GLB 蛋白包含 3 个核心结构域: TIM 桶状结构域 (残基 1-359)、 $\beta$ -结构域 1 (残基 397-514) 和  $\beta$ -结构域 2 (残基 545-647)<sup>[23-24]</sup>。研究<sup>[24]</sup>发现, 位于 GLB 基因晶体结构核心区域的大多数突变, 尤其是负责催化作用的 TIM 桶状结构域的突变都可能对该基因所编码蛋白的结构和稳定性产生重大影响。迄今已报道了 200 多种 GLB1 基因致病性突变<sup>[12-13]</sup>。本文患儿 GLB1 基因的错义突变 c.446C>T (p.Ser149Phe) 为已报道致病性变异, 与 Morquio B 综合征和 GM1 神经节苷脂沉积病发生有关<sup>[4,6,25]</sup>。c.101T>C (p.Ile34Thr) 为新突变, 经过多种生物学分析工具预测为有害变异。c.446C>T 和 c.101T>C 两个错义变异导致的第 149 位氨基酸残基和第 34 位氨基酸残基改变均位于 GLB 蛋白的 TIM 桶状结构域<sup>[23-24]</sup>, 因此影响 GLB 蛋白活性, 导致 GM1 神经节苷脂沉积病发生。

GM1 神经节苷脂沉积病尚无根治方法, 目前探讨较多的治疗有骨髓移植、基因治疗和酶替代疗法<sup>[1,19,26]</sup>。骨髓移植虽然能够使患者 GLB 水平恢复到正常, 但神经系统表现仍可继续恶化<sup>[26]</sup>; 而基因治疗和酶替代疗法 (ERT) 可能是较有前景的治疗方法<sup>[27-28]</sup>, 但 ERT 治疗的最大问题是无法透过血脑屏障。动物实验<sup>[26,28-29]</sup>表明, 静脉或者脑室内注射 GLB1 基因 cDNA 的重组体能够使得中枢神经系统中堆积的神经节苷脂明显减少。有研究<sup>[30]</sup>报道, 将 GLB 与蓖麻毒素 B 链 (RTB) 融合蛋白导入体外培养的 GM1 神经节苷脂沉积病患者的成纤维细胞中, 可有效清除细胞内堆积的神经节苷脂。RTB 具有凝集素活性, 而凝集素已被证明可以透过血脑屏障促进药物传递。本研究患儿经过抗癫痫、营养脑神经并配合康复训练等对症支持治疗, 病情未见好转, 远期预后有待跟踪。

综上所述, 本文报道 1 例 GM1 神经节苷脂沉积病的临床及遗传学特征, 发现 GLB1 基因的一个新突变 c.101T>C (p.Ile34Thr), 扩展了 GM1 神经节苷脂沉积病的 GLB1 基因突变谱, 为确诊和家系遗传咨询提供了实验依据。

【参考文献】

- [1] Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM 1 gangliosidosis: Review of clinical, molecular, and therapeutic aspects[J]. *Mol Gene Metab*, 2008, 94(4): 391-396.
- [2] O'Brien JS, Stern MB, Landing BH, et al. Generalized gangliosidosis: Another inborn error of ganglioside metabolism?[J]. *Am J Dis Child*, 1965, 109: 338-346.
- [3] Okada S, O'Brien JS. Generalized gangliosidosis: beta-galactosidase deficiency[J]. *Science*, 1968, 160(3831): 1002-1004.
- [4] 冀浩然, 肖江喜, 李东晓, 等. GM1 神经节苷脂累积病 6 例患儿临床及遗传学研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(20): 1536-1540.
- [5] Sinigerska I, Chandler D, Vaghjiani V, et al. Founder mutation causing infantile GM1-gangliosidosis in the Gypsy population[J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 88(1): 93-95.
- [6] Hofer D, Paul K, Fantur K, et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: expression analysis of missense mutations affecting the catalytic site of acid  $\beta$ -galactosidase[J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(8): 1214-1221.
- [7] Baiotto C, Sperb F, Matte U, et al. Population analysis of the GLB1 gene in south Brazil[J]. *Genet Mol Biol*, 2011, 34(1): 45-48.
- [8] Sperb F, Vairo F, Burin M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Brazilian patients with GM1 gangliosidosis[J]. *Gene*, 2013, 512(1): 113-116.
- [9] Santamaria R, Chabás A, Coll MJ, et al. Twenty-one novel mutations in the GLB1 gene identified in a large group of GM1-gangliosidosis and Morquio B patients: possible common origin for the prevalent p. R59H mutation among gypsies[J]. *Hum Mutat*, 2006, 27(10): 1060.
- [10] Muthane U, Chickabasaviah Y, Kaneski C, et al. Clinical features of adult GM1 gangliosidosis: report of three Indian patients and review of 40 cases[J]. *Mov Disord*, 2004, 19(11): 1334-1341.
- [11] Pierson TM, Adams DA, Markello T, et al. Exome sequencing as a diagnostic tool in a case of undiagnosed juvenile-onset GM1-gangliosidosis[J]. *Neurology*, 2012, 79(2): 123-126.
- [12] Nestril I, Ahmed A, Utz JM, et al. Distinct progression patterns of brain disease in infantile and juvenile gangliosidoses: Volumetric quantitative MRI study[J]. *Mol Gene Metab*, 2018, 123(2): 97-104.
- [13] Deodato F, Procopio E, Rampazzo A, et al. The treatment of juvenile/adult GM1-gangliosidosis with Miglustat may reverse disease progression[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(5): 1529-1536.
- [14] Takenouchi T, Kosaki R, Nakabayashi K, et al. Paramagnetic signals in the globus pallidus as late radiographic sign of juvenile-onset GM1 gangliosidosis[J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 52(2): 226-229.
- [15] Samorodnitsky E, Datta J, Jewell BM, et al. Comparison of custom capture for targeted next-generation DNA sequencing[J]. *J Mol Diagn*, 2015, 17(1): 64-75.
- [16] Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, et al. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing[J]. *Genet Med*, 2015, 17(6): 444-451.
- [17] 齐朝月, 张尧, 宋金青, 等. 婴儿型 GM1 神经节苷脂沉积病 5 例临床及影像学分析[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24(12): 966-969.
- [18] Lee JS, Choi JM, Lee M, et al. Diagnostic challenge for the rare lysosomal storage disease: Late infantile GM1 gangliosidosis[J]. *Brain Dev*, 2018, 40(5): 383-390.
- [19] James Utz JR, Kim S, King K, et al. Infantile gangliosidoses: Mapping a timeline of clinical changes[J]. *Mol Gene Metab*, 2017, 121(2): 170-179.
- [20] Tuteja M, Bidchol AM, Girisha KM, et al. White matter changes in GM1 gangliosidosis[J]. *Indian Pediatr*, 2015, 52(2): 155-156.
- [21] Vieira JP, Conceição C, Scortenschi E. GM1 gangliosidosis, late infantile onset dystonia, and T2 hypointensity in the globus pallidus and substantia nigra[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(3): 195-197.
- [22] Gray-Edwards HL, Requier DS, Shirley JL, et al. Novel biomarkers of human GM1 gangliosidosis reflect the clinical efficacy of gene therapy in a feline model[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(4): 892-903.
- [23] Ohto U, Usui K, Ochi T, et al. Crystal structure of human  $\beta$ -galactosidase: structural basis of GM1 gangliosidosis and morquio B diseases[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(3): 1801-1812.
- [24] Reardon D, Farber GK. The structure and evolution of alpha/beta barrel proteins[J]. *FASEB J*, 1995, 9(7): 497-503.
- [25] Fantur KM, Wrodnigg TM, Stütz AE, et al. Fluorous iminoalditols act as effective pharmacological chaperones against gene products from GLB1 alleles causing GM1-gangliosidosis and Morquio B disease[J]. *J Inher Metab Dis*, 2012, 35(3): 495-503.
- [26] Hayward C, Patel HC, Manohar SG, et al. Gene therapy for GM1 gangliosidosis: challenges of translational medicine[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(Suppl 1): S28.
- [27] Regier DS, Proia RL, D'Azzo A, et al. The GM1 and GM2 gangliosidoses: natural history and progress toward therapy[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2016, 13(Suppl 1): 663-673.
- [28] Takaura N, Yagi T, Maeda M, et al. Attenuation of ganglioside GM1 accumulation in the brain of GM1 gangliosidosis mice by neonatal intravenous gene transfer[J]. *Gene Ther*, 2003, 10(17): 1487-1493.
- [29] Broekman ML, Baek RC, Comer LA, et al. Complete correction of enzymatic deficiency and neurochemistry in the GM1-gangliosidosis mouse brain by neonatal adeno-associated virus-mediated gene delivery[J]. *Mol Ther*, 2007, 15(1): 30-37.
- [30] Condori J, Acosta W, Ayala J, et al. Enzyme replacement for GM1 gangliosidosis: uptake, lysosomal activation, and cellular disease correction using a novel  $\beta$ -galactosidase: RTB lectin fusion[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 117(2): 199-209.

(本文编辑: 俞燕)