

磷酸甘露糖变位酶 2 缺乏症的诊治进展

周述艳 综述 詹学 审校

(重庆医科大学附属儿童医院消化科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/
儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 磷酸甘露糖变位酶 2 缺乏症是最常见的 N-糖基化障碍, 又称磷酸甘露糖变位酶 2 相关性先天性糖基化障碍 (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation, PMM2-CDG), 是一种常染色体隐性遗传的多系统疾病, 由 *PMM2* 基因 (OMIM: 601785) 突变所致, 病情轻重不一, 目前尚无针对 PMM2-CDG 的特异疗法, 早发现、早诊断、早治疗可有效延长患儿的生存年限。该文就 PMM2-CDG 的诊疗进展进行综述。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (2): 223-228]

[关键词] 磷酸甘露糖变位酶 2 缺乏症; 先天性糖基化障碍; *PMM2* 基因; 基因突变

Advances in the diagnosis and treatment of phosphomannomutase 2 deficiency

ZHOU Shu-Yan, ZHAN Xue. Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China (Zhan X, Email: gec9323@dingtalk.com)

Abstract: Phosphomannomutase 2 deficiency is the most common form of N-glycosylation disorders and is also known as phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation (PMM2-CDG). It is an autosomal recessive disease with multi-system involvements and is caused by mutations in the *PMM2* gene (OMIM: 601785), with varying severities in individuals. At present, there is still no specific therapy for PMM2-CDG, and early identification, early diagnosis, and early treatment can effectively prolong the life span of pediatric patients. This article reviews the advances in the diagnosis and treatment of PMM2-CDG. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(2): 223-228]

Key words: Phosphomannomutase 2 deficiency; Congenital disorder of glycosylation; *PMM2* gene; Gene mutation

磷酸甘露糖变位酶 2 (phosphomannomutase 2, PMM2) 缺乏症是先天性糖基化障碍 (congenital disorder of glycosylation, CDG) 占比最多的一种, 又被称为磷酸甘露糖变位酶 2 相关性先天性糖基化障碍 (phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation, PMM2-CDG)。PMM2-CDG 是一种常染色体隐性遗传病, 几乎所有器官系统均可受累, 病情轻重不一, 其临床表现主要包括小脑发育不良、表观畸形, 生长发育迟缓, 还有肝脏、肾脏、心脏等功能异常。随着对代谢性疾病的广泛关注和基因检测的开展, PMM2-CDG 病例逐渐增多, 发病率约为 1:20 000^[1]。虽然国外已经有大量

PMM2-CDG 的研究报道, 但国内关于本病报道不足 20 例。本文对 PMM2-CDG 的诊治进展进行系统总结, 旨在提高临床医生对该病的早期识别和处理能力。

1 病因及机制

CDG 是一组以蛋白质和脂质 N-和 O-糖基化缺陷为特征的异质性遗传性代谢疾病^[2], 因糖代谢的先天缺陷而导致蛋白质和脂类的低糖基化。PMM2-CDG 是最常见的 N-糖基化缺陷, 约占已知影响 N-糖基化病例的 65%^[3]。

[收稿日期] 2022-09-10; [接受日期] 2022-12-01

[作者简介] 周述艳, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 詹学, 男, 主任医师。Email: gec9323@dingtalk.com。

PMM2-CDG 是由 *PMM2* 基因突变引起的, 该基因位于染色体 16p13, 由 8 个外显子组成, 编码 246 个氨基酸组成的蛋白质, 其分子量约为 28 kD, 编码的 *PMM2* 是同源二聚体, 由一个帽子结构和一个核心结构域组成, 需要甘露糖或葡萄糖才能激活^[4]。活化后可催化细胞质中甘露糖-6-磷酸转化为甘露糖-1-磷酸 (mannose-1-phosphate, Man-1-P), 后者能转变为合成 N-连接糖蛋白所需的甘露糖前体——鸟苷二磷酸-甘露糖。*PMM2* 基因突变导致甘露糖-6-磷酸向 Man-1-P 的转化减少, 造成鸟苷二磷酸-甘露糖的缺乏, 进而导致血清糖蛋白 (溶酶体酶和转运蛋白) 和膜糖蛋白等相关蛋白低糖基化, 引起多器官/系统受累。

2 临床表现

2.1 神经系统

PMM2-CDG 患儿出现的神经系统症状包括小脑萎缩/发育不良、智力和运动障碍、癫痫和周围神经病变, 其中小脑发育不良在出生时即可出现^[5]。据报道, 约 95% 的患儿出现小脑功能障碍, 由小脑发育不良和萎缩共同引起, 其中游走性眼球运动、眼球斜视或内聚是新生儿期可观察到的小脑功能障碍的早期症状^[6]。但在轻症病例中, 早期头部磁共振成像表现可能是正常的, 随后才会出现进行性萎缩^[7], 病变主要累及小脑前叶和脑桥, 小脑皮质和皮质下白质在 T₂ 加权成像和液体衰减反转恢复图像上均呈高信号^[8]。

小脑病变最常见的症状是共济失调, 据 Pettinato 等^[9] 报道其发生率极高, 可达 96.7%~100%, 到后期, 步态共济失调更加明显, 可能导致长期残疾, 仅有一小部分患儿能在没有支撑下行走。虽然 PMM2-CDG 患儿小脑共济失调为非进行性, 但随着年龄增长, 运动障碍会恶化^[10]。

周围神经病变出现较晚, 可见于约 53% 的患儿, 具体表现为腱反射消失、远端萎缩和扁平足。约 1/3 的 PMM2-CDG 患儿可出现至少一次癫痫发作, 多见于 3 岁前^[11], 报道最多的类型是全身性强直阵挛发作和部分性发作。

2.2 先天畸形

29%~65% 的 PMM2-CDG 患儿可出现多种特征性畸形, 如小头畸形、前额突出、大耳朵和耳垂、上唇薄、下颌突出、杏仁眼、脂肪分布异常 (如骨盆上方及臀部脂肪垫)^[12], 其中异常的脂肪垫在

瘦小的婴儿中更为明显, 通常在儿童期消失, 如果臀部周围、生殖器区域和大腿上部有脂肪垫, 甚至腹膜后脂肪沉积^[13], 对 PMM2-CDG 具有诊断价值。脂肪分布异常的另一个关键特征是乳头内陷, 因乳房的脂肪组织过多且缺乏腺体组织所致。约 53% 患儿可出现乳头内陷, 可单侧或双侧, 也可随着年龄增长而消失^[14]。

2.3 消化系统

2.3.1 胃肠道 PMM2-CDG 因消化道问题引起的症状, 一方面是继发于呕吐所致的喂养困难; 另一方面是继发于吸收不良或蛋白丢失性肠病所致的腹泻。但随着年龄增长, 生长发育不良和胃肠道症状会自行改善。

2.3.2 肝脏 多数 PMM2-CDG 患儿都有轻微的肝功能异常, 在不太严重的多脏器损害类型中, 肝脏受累主要表现为伴或不伴肝大的脂肪变性和血清氨基转移酶 (简称转氨酶) 升高。其中转氨酶升高比神经系统症状更常见, 故在转氨酶升高的遗传代谢性疾病中, 应重点考虑该病^[15]。

肝脏受累可出现两种不同的表型: (1) 以新生儿/婴儿肝功能衰竭为特征的重型; (2) 以肝大和高转氨酶血症为特征的轻型 (通常不会进展为严重的肝功能障碍)^[16]。血清转氨酶升高是肝细胞损伤的常见且可靠的一种标志, 谷丙转氨酶和谷草转氨酶在出生后第一年开始升高, 幼儿的转氨酶可能在 1 000~1 500 U/L 内, 3~5 岁后逐渐恢复正常水平^[17]。然而, 部分患儿肝脏会发生脂肪变性、纤维化或肝硬化, 少数患儿还会出现胆汁淤积, 有的患儿死于肝功能衰竭。

因为肝功能异常, 凝血因子受到相应的影响。约 50% 的患儿伴有凝血功能异常, 表现为抗凝血酶缺乏, 凝血酶原时间延长, D-二聚体水平升高, 以及蛋白 C、蛋白 S 的血清浓度下降。

2.4 内分泌系统

内分泌系统是 PMM2-CDG 的主要受累系统之一。主要有 4 个方面受到影响: 发育落后、甲状腺功能低下、性腺功能减退和低血糖症。约 96% 的患儿出现发育障碍, 其中 49% 出现身材矮小^[18]。75% 的患儿因促甲状腺激素和甲状腺结合球蛋白糖基化异常导致甲状腺功能低下^[19]。性腺功能低下主要为女性患儿, 表现为卵巢功能早衰, 具体机制暂不明确。低血糖多发生在婴儿期, 且 43% 的患儿与胰岛素升高有关^[20]。

2.5 其他

除以上系统的临床表现外,还会出现一些眼部症状,包括斜视(84%)、视网膜色素变性(22%)、眼压低、异常眼球运动和近视^[18]。约21%的PMM2-CDG患儿还合并心脏方面的异常,多表现为心包积液,通常1~2年消失,少数患儿还合并有先天性心脏结构异常如扩张型心肌病、法洛四联症等^[21]。耳部症状如感音神经性听力损伤,但其表型的严重程度与听力损害无相关性^[22]。

尽管患儿血清钙、磷和镁浓度正常,但在儿童时期就会出现骨质疏松,还会出现骨质减少、胸部异常、脊柱后凸和脊柱侧凸等骨骼异常,严重时可能因脊髓畸形和受压导致相应的脊髓病变^[23]。

3 诊断

该病的诊断在很大程度上取决于临床医生对本病的认识水平,对于任何有多系统疾病和具有上述特殊表型的患儿,都应该考虑PMM2-CDG的可能性^[24]。特别是当出现神经系统症状、脂肪分布异常、乳头内陷、转氨酶升高、发育迟缓等异常时,临床医生应该更警惕本病。

血清转铁蛋白等电聚焦(transferrin isoform-isoelectric focusing, Tf-IEF)是诊断和监测CDG最常用的方法^[25],若基于Tf-IEF诊断为CDG-I(即无唾液酸转铁蛋白和二唾液酸转铁蛋白增加,而四唾液酸转铁蛋白降低)后,可进一步检测成纤维细胞或白细胞中PMM2活性,但血清Tf-IEF正常也不能排除CDG。随着基因检测的逐渐普及,在临床和生化都强烈怀疑的情况下,更推荐采用靶向二代测序或全外显子测序来诊断,还有助于发现新的CDG表型^[26]。

首先对PMM2基因进行序列分析,以检测小基因内缺失/插入、错义、无义和剪接点变异。如果使用的测序方法只检测到一个或没有检测到变异,则进行基因靶向的缺失/重复分析,以检测外显子和全基因的缺失或重复。当表型与许多其他以神经系统和/或多器官功能障碍为特征的遗传性疾病无法区分时,全基因组测序是最好的选择。

截至2021年8月15日,该基因共发现118个致病突变,其中93个是错义突变^[27],PMM2活性完全缺乏可能是致命的,因此大多数患儿是复合杂合突变,残留酶活性较高的患儿往往呈现较轻的表型^[28]。

约40%的个体以c.422G>A(p.R141H)杂合状态出现。致病体c.357C>A(p.F119L)经常在北欧发现,其中R141H+F119L占有致病变体的大多数。致病变体c.691G>A(p.V231M)和c.338C>T(p.P113L)在整个欧洲很常见^[29]。

4 治疗

4.1 增加底物

PMM2缺陷患儿的治疗目标是增加体内代谢产物(甘露糖)的水平,膳食中补充甘露糖或联合给药可能是建立持续治疗的可行选择^[30]。研究发现妊娠小鼠在产前口服甘露糖可降低PMM2小鼠模型后代的胚胎致死率,证明甘露糖在体内PMM2缺乏的模型中具有生物学效应^[31]。Sharma等^[32]指出外源甘露糖补充的有效性受到残余PMM2活性的影响。尽管目前的研究指出口服甘露糖并不能明显改善患儿的生化指标和临床症状,但这可能是其他治疗方案的基石^[33]。

有关糖补充剂是否起作用的关键在于能否将其输送到特定组织中。目前已经开发了不同的方法来促进细胞摄取甘露糖,例如基于Man-1-P合成膜透性疏水的前药。研究者也在开发一种使用脂质体作为静脉给药系统的Man-1-P配方,但这些制剂可能无法通过血脑屏障^[34]。

Iyer等^[35]运用新型PMM2-CDG蠕虫模型进行了多种药物再利用筛选,通过对筛选出的20种再利用候选药物进行结构-活性关系测定后发现,抗糖尿病醛糖还原酶抑制剂依帕司他是很好的PMM2酶激活剂,该报道称连续12个月口服依帕司他0.8 mg/(kg·d),可提高患儿体内PMM2的活性,在基线上的增益率为30%~400%不等,具体取决于基因型,且依帕司他治疗后总蛋白N-糖基化得到改善,共济失调评分、生长发育也有显著改善。虽然依帕司他已在亚洲用于治疗糖尿病的周围神经病变二十多年,但尚未获得美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准^[36]。

另外Ligezka等^[37]发现在接受依帕司他治疗的PMM2-CDG患儿中,尿山梨糖醇水平在3个月内几乎正常,血液转铁蛋白糖基化在6个月内正常。所以建议将尿山梨糖醇作为未来PMM2-CDG临床试验中评估疾病严重程度和治疗反应的新型生物标志物,74%的PMM2-CDG患儿尿山梨糖醇在前3个月水平升高,后转为正常,与神经病变呈正相关,

可能成为 PMM2-CDG 患儿病情严重程度和治疗效果的重要预测因子。

4.2 稳定蛋白质结构

研究发现, PMM2-CDG 是一种蛋白构象疾病, 小分子如药理伴侣和蛋白平衡调节剂 (proteostasis regulator, PR) 可调节 PMM2 蛋白的功能丧失突变^[38]。这些小分子专门与蛋白质结合, 并通过促进蛋白质的正确折叠来防止其降解和/或聚集, 使其稳定, 极具临床应用前景^[39]。

药理伴侣能够穿过血脑屏障, 因此可能有助于缓解 PMM2-CDG 患儿的中枢神经系统症状, 对基于 PMM2 天然配体 α -葡萄糖-1,6-二磷酸设计的药理伴侣的研究证实, β -葡萄糖-1,6-二磷酸是一种有效稳定 PMM2 蛋白的化合物, 该配体作为 PMM2 蛋白的温和非共价抑制剂, 已被证明能稳定 p.F119L 和 p.V129M 致病突变株的同源二聚体, 但目前, 研究者在努力通过使用疏水衍生物或将其与脂质体结合来提高其生物利用度^[40]。

近年来, PR 被证明可以通过稳定有缺陷的、错误折叠的蛋白来调节不同构象疾病中的蛋白质功能^[41]。PR 增强细胞内蛋白稳定能力可用于治疗许多具有相同致病机制的疾病。雷公藤红素是一种广为人知的 PR, 它通过激活热休克反应来调节蛋白平衡网络, 并在 PMM2-CDG 的细胞模型中获得了积极的结果。在 4 个过表达寡聚突变 p.D65Y、p.R162W 或 p.T237M、二聚化突变 p.F119L 的细胞株中, 经 PR 处理后 PMM2 蛋白水平和活性显著增加^[42]。

4.3 基于病理生理学的治疗

2019 年, 美国食品药品监督管理局批准将乙酰唑胺用于治疗 PMM2-CDG。乙酰唑胺是一种碳酸酐酶抑制剂, 通过改变细胞内的 pH 来改变跨膜电位, 由此影响钙通道的失活, 因此, 乙酰唑胺可以恢复神经元的兴奋性和静息活动。一项针对 24 名受试者 [平均年龄 (12.3 ± 4.5) 岁] 的研究^[43] 表明, 乙酰唑胺改善了受试者的凝血功能、临床严重程度、共济失调、癫痫和脂肪营养不良。并且, 在大多数患儿中耐受性良好。目前, 该药物处于 II 期临床试验阶段, 以确定是否可以用来治疗 PMM2-CDG 的小脑损伤。

4.4 对症治疗

对于共济失调、发育迟缓的患儿应尽早行康复治疗 and 语言训练, 并且定期监测发育情况。对于癫痫或卒中样发作的患儿, 推荐使用苯二氮卓

类药物 (咪达唑仑、劳拉西泮), 多数对单一抗癫痫药物反应良好^[44], 并应对患儿父母/照顾者进行癫痫发作的教育指导。营养不良 (慢性腹泻或反复呕吐) 的患儿可行肠内或肠外营养, 血清白蛋白 $< 2 \text{ g/dL}$ 和水肿的患儿可行 20% 白蛋白输注^[45]。若患儿出现低血糖, 推荐持续的管饲, 以 $8 \sim 10 \text{ mg/(kg} \cdot \text{min)}$ 静脉输注葡萄糖, 可在高胰岛素低血糖的饮食标准治疗中加入复合碳水化合物 (小麦、玉米)^[18]。PMM2-CDG 患儿的感染必须按照严格的护理标准进行管理, 包括使用恰当的抗菌药物, 密切关注患儿的全身情况, 直至感染控制。如果对抗菌药物治疗无反应, 可以考虑静脉注射免疫球蛋白。如遇到因肝功能衰竭、心功能不全和/或肾病综合征引起的严重发育迟缓或危及生命的紧急情况, 需要多学科联合治疗。

4.5 监测管理

确诊为 PMM2-CDG 的患儿, 肝脏检查 (包括转氨酶和凝血功能) 应每年进行一次, 直到恢复正常。建议每 3~5 年进行一次肝脏超声检查。在长期存在转氨酶升高的患儿中, 可以用非侵入性弹性成像技术监测肝纤维化或肝硬化的发展。鉴于可能发生与肝硬化相关的潜在威胁生命的并发症 (静脉曲张出血、肝细胞癌、腹水), 因此, 确定其是否演变为肝硬化至关重要。

每 1~2 年或根据需要评估患儿的身长/身高, 包括生长速度、骨龄, 测定促甲状腺激素和游离甲状腺素、葡萄糖、钙、镁、磷的水平; 并评估青春期的性腺发育情况, 测定女性的卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇, 以及男性的睾酮和性激素结合球蛋白。

由于 PMM2-CDG 患儿多出现眼部异常, 可能涉及眼的结构和眼球的活动度, 建议每年进行一次眼科评估, 特别是评估视网膜病变的进展。

5 小结

总之, 对于 PMM2-CDG 没有特异性的治疗, 药物的研发也仅处于小规模临床研究阶段, 目前仅一种药物应用于临床。事实上, 其治疗策略的发展面临着几个关键挑战: (1) 存在广泛的突变谱, 几乎每个患儿都有独特的双重杂合子组合; (2) 缺乏模拟人类临床条件的动物模型来进行临床前试验和评估改善情况; (3) 血清生物标志物 (唾液转铁蛋白谱、凝血因子等) 与临床严重度之

间缺乏相关性^[46]。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Pajusalu S, Vals MA, Mihkla L, et al. The estimated prevalence of N-linked congenital disorders of glycosylation across various populations based on allele frequencies in general population databases[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 719437. PMID: 34447415. PMCID: PMC8383291. DOI: 10.3389/fgene.2021.719437.
- [2] Chang JJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(24): 477. PMID: 30740408. PMCID: PMC6331365. DOI: 10.21037/atm.2018.10.45.
- [3] Čechová A, Honzík T, Edmondson AC, et al. Should patients with phosphomannomutase 2-CDG (PMM2-CDG) be screened for adrenal insufficiency? [J]. *Mol Genet Metab*, 2021, 133(4): 397-399. PMID: 34140212. PMCID: PMC8754259. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.06.003.
- [4] Vaes L, Rymen D, Cassiman D, et al. Genotype-phenotype correlations in PMM2-CDG[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(11): 1658. PMID: 34828263. PMCID: PMC8620515. DOI: 10.3390/genes12111658.
- [5] Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, et al. Neurological aspects of human glycosylation disorders[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38: 105-125. PMID: 25840006. PMCID: PMC4809143. DOI: 10.1146/annurev-neuro-071714-034019.
- [6] 查剑, 曹芳芳, 徐瑜欣, 等. 以偏瘫就诊的PMM2相关性先天性糖基化障碍 1 例报告并文献复习[J]. *实用临床医学*, 2021, 22(2): 30-33. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2021.02.011.
- [7] de Diego V, Martínez-Monseny AF, Muchart J, et al. Longitudinal volumetric and 2D assessment of cerebellar atrophy in a large cohort of children with phosphomannomutase deficiency (PMM2-CDG) [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2017, 40(5): 709-713. PMID: 28341975. DOI: 10.1007/s10545-017-0028-4.
- [8] Feraco P, Mirabelli-Badenier M, Severino M, et al. The shrunken, bright cerebellum: a characteristic MRI finding in congenital disorders of glycosylation type 1a[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(11): 2062-2067. PMID: 22723063. PMCID: PMC7965601. DOI: 10.3174/ajnr.A3151.
- [9] Pettinato F, Mostile G, Battini R, et al. Clinical and radiological correlates of activities of daily living in cerebellar atrophy caused by *PMM2* mutations (PMM2-CDG) [J]. *Cerebellum*, 2021, 20(4): 596-605. PMID: 33619652. PMCID: PMC8360885. DOI: 10.1007/s12311-021-01242-x.
- [10] Bogdańska A, Lipiński P, Szymańska-Rożek P, et al. Clinical, biochemical and molecular phenotype of congenital disorders of glycosylation: long-term follow-up[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 17. PMID: 33407696. PMCID: PMC7789416. DOI: 10.1186/s13023-020-01657-5.
- [11] Schiff M, Roda C, Monin ML, et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature[J]. *J Med Genet*, 2017, 54(12): 843-851. PMID: 28954837. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104903.
- [12] Witters P, Honzík T, Bauchart E, et al. Long-term follow-up in PMM2-CDG: are we ready to start treatment trials? [J]. *Genet Med*, 2019, 21(5): 1181-1188. PMID: 30293989. DOI: 10.1038/s41436-018-0301-4.
- [13] Al-Maawali AA, Miller E, Schulze A, et al. Subcutaneous fat pads on body MRI—an early sign of congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG (CDG1a) [J]. *Pediatr Radiol*, 2014, 44(2): 222-225. PMID: 24037084. DOI: 10.1007/s00247-013-2782-2.
- [14] Ferreira CR, Altassan R, Marques-Da-Silva D, et al. Recognizable phenotypes in CDG[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2018, 41(3): 541-553. PMID: 29654385. PMCID: PMC5960425. DOI: 10.1007/s10545-018-0156-5.
- [15] 王媛媛, 曾永梅. 先天性糖基化障碍疾病累及肝脏的临床表现[J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48(5): 323-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2021.05.009.
- [16] Colantuono R, D'Acunto E, Melis D, et al. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation: a systematic review[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021, 73(4): 444-454. PMID: 34173795. PMCID: PMC9255677. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003209.
- [17] Starosta RT, Boyer S, Tahata S, et al. Liver manifestations in a cohort of 39 patients with congenital disorders of glycosylation: pin-pointing the characteristics of liver injury and proposing recommendations for follow-up[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 20. PMID: 33413482. PMCID: PMC7788939. DOI: 10.1186/s13023-020-01630-2.
- [18] Altassan R, Péanne R, Jaeken J, et al. International clinical guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: diagnosis, treatment and follow up[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(1): 5-28. PMID: 30740725. DOI: 10.1002/jimd.12024.
- [19] Macchia PE, Harrison HH, Scherberg NH, et al. Thyroid function tests and characterization of thyroxine-binding globulin in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(12): 3744-3749. PMID: 8530628. DOI: 10.1210/jcem.80.12.8530628.
- [20] Vuralı D, Yıldız Y, Ozon A, et al. Hyperinsulinism may be underreported in hypoglycemic patients with phosphomannomutase 2 deficiency[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2022, 14(3): 275-286. PMID: 35308014. PMCID: PMC9422911. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2021-10-14.
- [21] 陈璇, 陈金龙, 程学英, 等. 先天性糖基化障碍 Ia 型并扩张型心肌病 1 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(18): 1426-1428. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200410-00615.
- [22] Kasapkara ÇS, Barış Z, Kılıç M, et al. PMM2-CDG and sensorineural hearing loss[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2017, 40(5): 629-630. PMID: 28762107. DOI: 10.1007/s10545-017-0073-z.
- [23] Lipiński P, Stępień KM, Ciara E, et al. Skeletal and bone mineral

- density features, genetic profile in congenital disorders of glycosylation: review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(8): 1438. PMID: 34441372. PMCID: PMC8391432. DOI: 10.3390/diagnostics11081438.
- [24] Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, et al. Neurology of inherited glycosylation disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(5): 453-466. PMID: 22516080. PMCID: PMC3625645. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70040-6.
- [25] Francisco R, Marques-da-Silva D, Brasil S, et al. The challenge of CDG diagnosis[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 126(1): 1-5. PMID: 30454869. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.11.003.
- [26] Lipiński P, Tylki-Szymańska A. Congenital disorders of glycosylation: what clinicians need to know?[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 715151. PMID: 34540767. PMCID: PMC8446601. DOI: 10.3389/fped.2021.715151.
- [27] Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(10): 1197-1207. PMID: 32596782. PMCID: PMC7497289. DOI: 10.1007/s00439-020-02199-3.
- [28] Yuste-Checa P, Gámez A, Brasil S, et al. The effects of PMM2-CDG-causing mutations on the folding, activity, and stability of the PMM2 protein[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(9): 851-860. PMID: 26014514. DOI: 10.1002/humu.22817.
- [29] Lam C, Krasnewich DM. PMM2-CDG[M]. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al. *GeneReviews*®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
- [30] Taday R, Park JH, Grüneberg M, et al. Mannose supplementation in PMM2-CDG[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 359. PMID: 34380532. PMCID: PMC8359111. DOI: 10.1186/s13023-021-01988-x.
- [31] Schneider A, Thiel C, Rindermann J, et al. Successful prenatal mannose treatment for congenital disorder of glycosylation-Ia in mice[J]. *Nat Med*, 2011, 18(1): 71-73. PMID: 22157680. DOI: 10.1038/nm.2548.
- [32] Sharma V, Freeze HH. Mannose efflux from the cells: a potential source of mannose in blood[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(12): 10193-10200. PMID: 21273394. PMCID: PMC3060472. DOI: 10.1074/jbc.M110.194241.
- [33] Grünert SC, Marquardt T, Lausch E, et al. Unsuccessful intravenous D-mannose treatment in PMM2-CDG[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 231. PMID: 31640729. PMCID: PMC6805611. DOI: 10.1186/s13023-019-1213-3.
- [34] Brasil S, Pascoal C, Francisco R, et al. CDG therapies: from bench to bedside[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1304. PMID: 29702557. PMCID: PMC5983582. DOI: 10.3390/ijms19051304.
- [35] Iyer S, Sam FS, DiPrimio N, et al. Repurposing the aldose reductase inhibitor and diabetic neuropathy drug epalrestat for the congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG[J]. *Dis Model Mech*, 2019, 12(11): dmm040584. PMID: 31636082. PMCID: PMC6899038. DOI: 10.1242/dmm.040584.
- [36] Park JH, Marquardt T. Treatment options in congenital disorders of glycosylation[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 735348. PMID: 34567084. PMCID: PMC8461064. DOI: 10.3389/fgene.2021.735348.
- [37] Ligezka AN, Radenkovic S, Saraswat M, et al. Sorbitol is a severity biomarker for PMM2-CDG with therapeutic implications[J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(6): 887-900. PMID: 34652821. PMCID: PMC8820356. DOI: 10.1002/ana.26245.
- [38] Liguori L, Monticelli M, Allocca M, et al. Pharmacological chaperones: a therapeutic approach for diseases caused by destabilizing missense mutations[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 489. PMID: 31940970. PMCID: PMC7014102. DOI: 10.3390/ijms21020489.
- [39] Briso-Montiano A, del Caño-Ochoa F, Vilas A, et al. Insight on molecular pathogenesis and pharmacochaperoning potential in phosphomannomutase 2 deficiency, provided by novel human phosphomannomutase 2 structures[J]. *J Inher Metab Dis*, 2022, 45(2): 318-333. PMID: 34859900. DOI: 10.1002/jimd.12461.
- [40] Monticelli M, Liguori L, Allocca M, et al. β -glucose-1, 6-bisphosphate stabilizes pathological phosphomannomutase2 mutants *in vitro* and represents a lead compound to develop pharmacological chaperones for the most common disorder of glycosylation, PMM2-CDG[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4164. PMID: 31454904. PMCID: PMC6747070. DOI: 10.3390/ijms20174164.
- [41] Tran ML, Génisson Y, Ballereau S, et al. Second-generation pharmacological chaperones: beyond inhibitors[J]. *Molecules*, 2020, 25(14): 3145. PMID: 32660097. PMCID: PMC7397201. DOI: 10.3390/molecules25143145.
- [42] Vilas A, Yuste-Checa P, Gallego D, et al. Proteostasis regulators as potential rescuers of PMM2 activity[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(7): 165777. PMID: 32222543. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165777.
- [43] Martínez-Monseny AF, Bolasell M, Callejón-Póo L, et al. AZATAx: acetazolamide safety and efficacy in cerebellar syndrome in PMM2 congenital disorder of glycosylation (PMM2-CDG) [J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(5): 740-751. PMID: 30873657. DOI: 10.1002/ana.25457.
- [44] Serrano M. Stroke-like episodes in PMM2-CDG: when the lack of other evidence is the only evidence[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 717864. PMID: 34708008. PMCID: PMC8542667. DOI: 10.3389/fped.2021.717864.
- [45] Boyer SW, Johnsen C, Morava E. Nutrition interventions in congenital disorders of glycosylation[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(6): 463-481. PMID: 35562242. PMCID: PMC9375550. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.04.003.
- [46] Gámez A, Serrano M, Gallego D, et al. New and potential strategies for the treatment of PMM2-CDG[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2020, 1864(11): 129686. PMID: 32712172. DOI: 10.1016/j.bbagen.2020.129686.

(本文编辑: 王颖)