

庞贝病神经系统损伤的研究进展

张文超 毛莹莹 综述 陈倩 审校

(首都儿科研究所附属儿童医院神经内科, 北京 100020)

[摘要] 庞贝病 (Pompe disease) 亦称糖原贮积病Ⅱ型, 是常染色体隐性遗传的罕见病, 随着酶替代疗法的应用, 越来越多的庞贝病患者可存活至成年, 以往未曾观察到的神经系统相关临床表现逐渐显现。神经系统受累严重影响庞贝病患者的生活质量, 系统了解庞贝病神经系统损伤的病理变化、临床表现、影像学表现, 对庞贝病的早期识别、早期干预有重要意义。该文就庞贝病神经系统损伤的研究进展进行综述。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (4): 420-424]

[关键词] 庞贝病; 糖原贮积病Ⅱ型; GAA基因; 神经系统; 临床表现

Research progress of nervous system damage in Pompe disease

ZHANG Wen-Chao, MAO Ying-Ying, CHEN Qian. Department of Neurology, Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China (Chen Q, Email: dr_chenqian@163.com)

Abstract: Pompe disease, also known as glycogen storage disease type II, is a rare autosomal recessive disease. With the application of enzyme replacement therapy, more and more patients with Pompe disease can survive to adulthood, and nervous system-related clinical manifestations gradually emerge. Nervous system involvement seriously affects the quality of life of patients with Pompe disease, and a systematic understanding of the clinical manifestations, imaging features and pathological changes of nervous system injury in Pompe disease is of great significance for the early identification and intervention of Pompe disease. This article reviews the research progress of neurological damage in Pompe disease.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(4): 420-424]

Key words: Pompe disease; Glycogen storage disease type II; GAA gene; Nervous system; Clinical manifestation

庞贝病 (Pompe disease, PD) 是由 α -葡萄糖苷酶 (acid α -glucosidase, GAA) 基因突变导致GAA活性降低或丧失而引起的罕见遗传代谢病, 呈常染色体隐性遗传。根据起病年龄及临床特点分为婴儿型庞贝病 (infantile-onset Pompe disease, IOPD) 及晚发型庞贝病 (late-onset Pompe disease, LOPD), 二者的突出表现均为心肌及骨骼肌受累。随着酶替代疗法 (enzyme replacement therapy, ERT) 的应用及对疾病的深入研究, PD患者的多系统受累, 尤其是神经系统损伤逐渐被认识。了解PD患者的神经系统受累情况, 对完善诊断及评估治疗效果, 提高PD患者的生活质量有重要意义。本文就PD神经系统损伤的研究进展进行

综述。

1 PD神经系统病变的临床表现

1.1 认知功能

GAA酶在体内多系统表达, 中枢神经系统糖原的积聚可导致患者认知功能障碍。研究结果显示, IOPD与LOPD患者均存在不同程度的认知损伤, IOPD患者的认知功能受损较为突出^[1-3]。

ERT治疗可延长IOPD患儿生存期, 但是ERT治疗引入的GAA酶无法透过血脑屏障, 无法作用于中枢神经系统, ERT治疗后的IOPD患儿仍会出现认知功能损伤。多数IOPD患儿的智力水平及生活学习能力处于正常低限或低于正常水平, 可存

[收稿日期] 2022-11-10; **[接受日期]** 2023-02-22

[作者简介] 张文超, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 陈倩, 女, 主任医师。Email: dr_chenqian@163.com。

在注意缺陷和反应速度下降,部分患儿尚存在工作记忆障碍^[1],且具有个体差异。Spiridigliozzi等^[2]随访生后6个月内接受ERT治疗的11例IOPD患儿,评估发现6例阅读理解、数学运算及学习能力方面的得分均显著低于健康对照组,余5例患儿与健康对照组儿童比较差异无统计学意义。11例患儿ERT起始时间、交叉反应免疫物质水平比较差异无统计学意义。

IOPD患儿的认知能力随年龄增长呈退行性变化。Ebbink等^[1]前瞻性观察了经ERT治疗的存在严重致病性基因突变的11例IOPD患儿,评估语言理解能力、操作能力和反应速度,其中7例患儿5~16岁的智力发育量表得分呈下降趋势。既往有报道1例GAA基因突变为c.525delT+c.1933G>T的IOPD患儿的操作能力和处理速度随年龄增长而下降^[4]。

与健康对照儿童相比,IOPD患儿社交行为障碍者多见,负面情绪明显增多,参加社会活动明显减少^[2,5],较难适应社会生活。

LOPD患者的智力水平与健康对照组相当或仅有轻度下降,视觉空间能力障碍者较多^[3,6]。van den Dorpel等^[3]纳入LOPD患者19例,中位病程18年,仅有1例GAA基因突变为c.-32-13T>G+c.525del的患者韦克斯勒量表总分低于平均水平,但有9例患者存在轻度的视觉空间功能障碍,其机制尚不明确。意大利研究团队收集21例GAA基因存在c.-32-13T>G突变的LOPD患者,中位病程15.4年,发现所有患者均存在视觉构建能力的下降,9例执行能力下降,3例短期记忆障碍^[6]。

LOPD患者的情绪控制能力,即情绪管理及适应能力不足,共患焦虑、抑郁情绪障碍者多见^[5]。个别病例报道提到LOPD患儿存在语言发育迟缓和刻板行为^[7]。Lim等^[8]观察PD小鼠模型较野生型小鼠关注新物体的时间明显减少,说明PD模型小鼠存在记忆功能的障碍。

1.2 语言功能

90%的IOPD及LOPD患儿存在发音功能障碍^[9],他们的声音单调、沙哑,可理解性下降^[10]。这种发音功能障碍并不是与生俱来的,新生儿筛查确诊的LOPD患儿在2岁以内,发音、语言功能均处于正常范围^[11]。随着年龄增长,糖原在肌肉及神经系统中进行性积聚,发音障碍逐渐出现,呼吸功能障碍、肌无力、运动性语言中枢、传出神经功能缺陷等参与了发音异常^[10,12-14],这意味

着构音障碍一经起病将持续存在^[14]。建议PD患者在早期进行语言功能的训练。

PD患儿的语言综合运用能力多处于正常范围的较低水平,与年龄呈正相关,年龄越大,语言综合能力越好^[10]。Su等^[10]对14例3~14岁PD患儿的语言理解和表达功能进行评估,发现75%~83%PD患儿语言理解能力处于正常范围,67%语言表达能力正常。

在阅读理解方面,PD患儿的个体差异性较大。Spiridigliozzi等^[2]收集了11例经ERT治疗的IOPD患儿伍德科克-约翰逊Ⅲ和伍德科克-约翰逊Ⅳ认知能力测试量表得分,其中6例患儿阅读理解和书面语言能力显著落后,5例患儿语言能力正常^[1]。

1.3 感觉能力

PD患者的听力损伤患病率高于一般人群,有31.6%ERT治疗后的IOPD患者,31.8%ERT治疗后的LOPD患者存在听力损伤^[15-16]。感音神经性耳聋是PD患者最常见的听力损伤形式,意大利学者对20例平均病程9.65年的LOPD患者进行了多模态听力研究,发现57%的患者存在感音神经性耳聋,多为轻度^[17]。对于IOPD患儿,生后2周内开始接受ERT治疗将有利于改善患者听力预后^[15]。Yang等^[18]随访14例IOPD患儿,平均接受ERT治疗的年龄为生后11.92d,2年后随访无听力障碍,提示新生儿基因筛查、早期ERT治疗对预防PD患者的听力损伤有重要意义。

经ERT治疗的IOPD患儿可合并眼部病变,62%的患儿近视,69%的患儿散光,23%的患儿存在斜视问题^[19]。PD患者也可并发白内障、葡萄膜炎、视网膜脱离^[20]、眼球震颤^[21]等眼部表现。

感觉异常也是PD患者常见的临床表现,69%经ERT治疗的LOPD患者有疼痛主诉,以轴性疼痛和关节痛为主^[22],亦有下肢远端烧灼痛、麻木刺痛感^[23]及振动觉减弱^[24]。LOPD患者感觉异常的原因尚不明确,可能与PD累及周围神经系统相关^[24],ERT治疗对肢体疼痛的治疗效果尚不明确。

1.4 肌肉运动

运动神经元受累是PD患者运动障碍的原因之一^[25-26]。已有较多病例报道显示PD患者接受ERT治疗数年后,出现运动能力下降、肌无力等症状^[26-27]。既往报道1例IOPD患儿接受ERT治疗6.5年后出现足背屈肌无力^[26],Tsai等^[27]报道7例长期接受ERT治疗的IOPD患儿出现双足下垂、四肢远端肌无力等表现,其中6例患儿的肌电图伴有F

波的缺失或间断,6例腓神经动作电位振幅降低。

部分LOPD患者随病情进展,会出现颈、胸神经元萎缩,这可能导致呼吸肌无力,引发呼吸衰竭^[28]。基于PD模型小鼠的研究也支持神经系统受累与呼吸肌运动障碍相关,DeRuisseau等^[29]构建晚发型PD小鼠模型,发现PD模型小鼠膈神经胞体明显增大,膈肌的神经电生理研究显示膈传出神经去极化水平明显降低,并推测PD患者呼吸功能不全与膈肌运动神经元中糖原贮积相关。通过总结PD模型小鼠呼吸系统受累情况,可以得出模型小鼠呼吸运动障碍是由呼吸肌和运动神经元病变共同作用引起的^[30]。

2 PD神经系统病变的影像学表现

IOPD患者中枢神经系统受累的主要特点是髓鞘形成延迟和脑室扩张,McIntosh等^[31]总结23例新诊断IOPD患儿的头颅计算机断层扫描及头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)资料,发现70%患儿存在脑室扩张,40%患儿存在髓鞘形成延迟。Chien等^[32]研究团队对5例IOPD患儿进行了2年的头颅MRI随访,发现5例患儿的头颅MRI均存在髓鞘形成延迟的表现,3例患儿侧脑室轻度扩张,ERT治疗后,患儿的脑髓鞘化进程较病初改善。经ERT治疗的患儿头颅MRI主要表现为进行性白质病变,位于脑室周围、基底节区及额顶叶脑白质^[31, 33-34]。早期经ERT治疗的IOPD患儿头颅MRI变化可划分为三个典型阶段:第一阶段为半卵圆中心水平的脑室周围白质受累,约在2岁出现;第二阶段为白质异常扩散到皮质下区域,包括内囊和外囊、胼胝体压部,继而进展到膝部,约在8岁后出现;第三阶段为皮质脊髓束的异常高信号,出现在11岁后^[1]。

相较于IOPD患者,LOPD患者较少出现头颅MRI异常,LOPD患者的头颅MRI与相匹配的普通人群的头颅MRI对比,二者没有显著差异^[35]。荷兰的一项研究报道19例LOPD患者的头颅MRI,12例正常,仅3例脑白质存在1~2处非特异的点状T₂高信号,2例Fazekas评分1~2级,1例轻至中度幕上及幕下脑萎缩,1例海绵状血管瘤^[3]。

LOPD患者较常见到颅内血管的异常,以椎基底动脉受累为主,患者可没有脑血管病相关临床表现^[36]。完善脑动脉磁共振血管成像可以发现,LOPD患者中57%可见到脑血管病变,52%存在椎

基底动脉扩张,14%存在颅内动脉瘤^[6]。

3 PD神经系统病变的组织病理学表现

在过去几十年,学界对PD患者骨骼肌病理改变已有较深入研究。随着PD患者生存期的延长,中枢神经系统和周围神经系统糖原贮积状况得到深入观察。

细胞内糖原贮积是PD的典型病理表现,IOPD患儿的尸检病理显示,患儿的中枢及外周神经系统存在广泛的糖原染色阳性区域,糖原主要贮积于中枢神经系统的白质、脑干、小脑的神经元及胶质细胞中,周围神经系统的糖原贮积主要位于胃肠道和腓肠神经的神经节细胞^[37]。呼吸衰竭的LOPD患者脊髓前角运动神经元糖原染色可呈强阳性^[38],运动神经元形态也可发生改变,表现为延髓、颈髓、胸髓运动神经元细长、萎缩,腰、骶髓运动神经元肿胀^[28]。除外神经元的改变,LOPD患者还会出现表皮内神经纤维缺失^[23, 26]、同型肌群化和肌群萎缩^[27]。

体外细胞培养也佐证了PD患者神经细胞中糖原的贮积,经PD患者成纤维细胞诱导培养的神经干细胞中糖原含量明显增多,溶酶体增大^[39]。Falk等^[40]发现PD模型小鼠的运动终板与普通小鼠不同,电镜下PD模型小鼠神经肌肉接头处的运动终板面积增大、破碎,突触前的神经丝蛋白水平显著降低,突触后膜的乙酰胆碱受体分布面积扩大,轴突纤维直径增宽、鞘膜内折。

4 小结

大量证据表明,GAA酶缺乏可导致神经元细胞中糖原异常积聚,引发一系列神经系统相关的临床症状、影像学及病理学表现,早期、有效针对神经系统进行干预、早期康复训练是十分必要的。ERT治疗虽然可以延长PD患者的生存时间,但是无法透过血脑屏障在中枢神经系统发挥作用,PD患者神经系统损伤呈进行性发展。可以作用于中枢神经系统,如基因治疗等能够有效改善中枢神经系统损伤的治疗措施仍有待研发。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Ebbink BJ, Poelman E, Aarsen FK, et al. Classic infantile Pompe patients approaching adulthood: a cohort study on consequences for the brain[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(6): 579-586. PMID: 29573408. DOI: 10.1111/dmcn.13740.
- [2] Spiridigliozzi GA, Keeling LA, Stefanescu M, et al. Cognitive and academic outcomes in long-term survivors of infantile-onset Pompe disease: a longitudinal follow-up[J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 121(2): 127-137. PMID: 28495044. PMCID: PMC5985833. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.04.014.
- [3] van den Dorpel JJA, van der Vlugt WMC, Dremmen MHG, et al. Is the brain involved in patients with late-onset Pompe disease? [J]. *J Inher Metab Dis*, 2022, 45(3): 493-501. PMID: 34927739. PMCID: PMC9306606. DOI: 10.1002/jimd.12469.
- [4] Ebbink BJ, Poelman E, Plug I, et al. Cognitive decline in classic infantile Pompe disease: an underacknowledged challenge[J]. *Neurology*, 2016, 86(13): 1260-1261. PMID: 26944269. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002523.
- [5] Korlimarla A, Spiridigliozzi GA, Stefanescu M, et al. Behavioral, social and school functioning in children with Pompe disease[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2020, 25: 100635. PMID: 32793419. PMCID: PMC7414001. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100635.
- [6] Musumeci O, Marino S, Granata F, et al. Central nervous system involvement in late-onset Pompe disease: clues from neuroimaging and neuropsychological analysis[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(3): 442-e35. PMID: 30312517. DOI: 10.1111/ene.13835.
- [7] Guevara-Campos J, González-Guevara L, Cauli O. Skeletal alterations, developmental delay and new mutations in juvenile-onset Pompe disease[J]. *Neuromuscul Disord*, 2019, 29(3): 192-197. PMID: 30595407. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.11.013.
- [8] Lim JA, Yi H, Gao F, et al. Intravenous injection of an AAV-PHP. B vector encoding human acid α -glucosidase rescues both muscle and CNS defects in murine Pompe disease[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019, 12: 233-245. PMID: 30809555. PMCID: PMC6376130. DOI: 10.1016/j.omtm.2019.01.006.
- [9] Crisp KD, Neel AT, Amarasekara S, et al. Assessment of dysphonia in children with Pompe disease using auditory-perceptual and acoustic/physiologic methods[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 3617. PMID: 34441913. PMCID: PMC8396833. DOI: 10.3390/jcm10163617.
- [10] Su HT, Wang LM, Yang CF, et al. Language, speech, and oromotor function in children with Pompe disease[J]. *Neuromuscul Disord*, 2020, 30(5): 400-412. PMID: 32387282. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.03.003.
- [11] Huggins E, Holland M, Case LE, et al. Early clinical phenotype of late onset Pompe disease: lessons learned from newborn screening[J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 135(3): 179-185. PMID: 35123877. DOI: 10.1016/j.ymgme.2022.01.003.
- [12] Jones HN, Hobson-Webb LD, Kuchibhatla M, et al. Tongue weakness and atrophy differentiates late-onset Pompe disease from other forms of acquired/hereditary myopathy[J]. *Mol Genet Metab*, 2021, 133(3): 261-268. PMID: 34053870. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.05.005.
- [13] Galeotti A, De Rosa S, Uomo R, et al. Orofacial features and pediatric dentistry in the long-term management of infantile Pompe disease children[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 329. PMID: 33228748. PMCID: PMC7685588. DOI: 10.1186/s13023-020-01615-1.
- [14] Prater SN, Banugaria SG, DeArmeny SM, et al. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease[J]. *Genet Med*, 2012, 14(9): 800-810. PMID: 22538254. PMCID: PMC3947503. DOI: 10.1038/gim.2012.44.
- [15] Hsueh CY, Huang CY, Yang CF, et al. Hearing characteristics of infantile-onset Pompe disease after early enzyme-replacement therapy[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 348. PMID: 34353347. PMCID: PMC8340467. DOI: 10.1186/s13023-021-01817-1.
- [16] Hanisch F, Rahne T, Plontke SK. Prevalence of hearing loss in patients with late-onset Pompe disease: audiological and otological consequences[J]. *Int J Audiol*, 2013, 52(12): 816-823. PMID: 24160854. DOI: 10.3109/14992027.2013.840932.
- [17] Musumeci O, Catalano N, Barca E, et al. Auditory system involvement in late onset Pompe disease: a study of 20 Italian patients[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(3): 480-484. PMID: 22958975. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.07.024.
- [18] 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: 174-180.e1. PMID: 26685070. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.078.
- [19] Prakalapakorn SG, Proia AD, Yanovitch TL, et al. Ocular and histologic findings in a series of children with infantile Pompe disease treated with enzyme replacement therapy[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2014, 51(6): 355-362. PMID: 25139343. PMCID: PMC4413912. DOI: 10.3928/01913913-20140813-01.
- [20] Thomas AS, Grewal DS, Toth CA. Intermediate uveitis with retinal detachment in a patient with Pompe disease[J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2022, 16(3): 293-295. PMID: 31996560. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000971.
- [21] Turco EC, Facini C, Piccolo B, et al. Nystagmus in infantile Pompe disease: a new feature? [J]. *Acta Biomed*, 2020, 91(3): e2020083. PMID: 32921779. PMCID: PMC7716971. DOI: 10.23750/abm.v91i3.8366.
- [22] Enax-Krumova EK, Dahlhaus I, Görlach J, et al. Small fiber involvement is independent from clinical pain in late-onset Pompe disease[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 177. PMID: 35477515. PMCID: PMC9044713. DOI: 10.1186/s13023-022-02327-4.
- [23] Hobson-Webb LD, Austin SL, Jain S, et al. Small-fiber neuropathy in Pompe disease: first reported cases and prospective screening of a clinic cohort[J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16: 196-201. PMID: 25835646. PMCID: PMC4387956. DOI: 10.12659/AJCR.893309.

- [24] Lamartine S, Monteiro M, Remiche G. Late-onset Pompe disease associated with polyneuropathy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2019, 29(12): 968-972. PMID: 31676142. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.08.016.
- [25] Lee NC, Hwu WL, Muramatsu SI, et al. A neuron-specific gene therapy relieves motor deficits in Pompe disease mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(6): 5299-5309. PMID: 28895054. DOI: 10.1007/s12035-017-0763-4.
- [26] Schänzer A, Görlach J, Claudi K, et al. Severe distal muscle involvement and mild sensory neuropathy in a boy with infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy for 6 years[J]. *Neuromuscul Disord*, 2019, 29(6): 477-482. PMID: 31101460. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.03.004.
- [27] Tsai LK, Hwu WL, Lee NC, et al. Clinical features of Pompe disease with motor neuronopathy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2019, 29(11): 903-906. PMID: 31706699. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.011.
- [28] Fuller DD, Trejo-Lopez JA, Yachnis AT, et al. Case studies in neuroscience: neuropathology and diaphragm dysfunction in ventilatory failure from late-onset Pompe disease[J]. *J Neurophysiol*, 2021, 126(2): 351-360. PMID: 34191636. PMCID: PMC8409957. DOI: 10.1152/jn.00190.2021.
- [29] DeRuisseau LR, Fuller DD, Qiu K, et al. Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(23): 9419-9424. PMID: 19474295. PMCID: PMC2695054. DOI: 10.1073/pnas.0902534106.
- [30] Fusco AF, McCall AL, Dhindsa JS, et al. The respiratory phenotype of Pompe disease mouse models[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2256. PMID: 32214050. PMCID: PMC7139647. DOI: 10.3390/ijms21062256.
- [31] McIntosh PT, Hobson-Webb LD, Kazi ZB, et al. Neuroimaging findings in infantile Pompe patients treated with enzyme replacement therapy[J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 123(2): 85-91. PMID: 29050825. PMCID: PMC5808895. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.10.005.
- [32] Chien YH, Lee NC, Peng SF, et al. Brain development in infantile-onset Pompe disease treated by enzyme replacement therapy[J]. *Pediatr Res*, 2006, 60(3): 349-352. PMID: 16857770. DOI: 10.1203/01.pdr.0000233014.84318.4e.
- [33] Paoletti M, Pichiecchio A, Colafati GS, et al. Multicentric retrospective evaluation of five classic infantile Pompe disease subjects under enzyme replacement therapy with early infratentorial involvement[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 569153. PMID: 33329311. PMCID: PMC7732650. DOI: 10.3389/fneur.2020.569153.
- [34] Broomfield A, Fletcher J, Hensman P, et al. Rapidly progressive white matter involvement in early childhood: the expanding phenotype of infantile onset Pompe? [J]. *JIMD Rep*, 2018, 39: 55-62. PMID: 28726123. PMCID: PMC5953890. DOI: 10.1007/8904_2017_46.
- [35] Schneider I, Hensel O, Zierz S. White matter lesions in treated late onset Pompe disease are not different to matched controls[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 127(2): 128-131. PMID: 31153821. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.05.007.
- [36] Pichiecchio A, Sacco S, De Filippi P, et al. Late-onset Pompe disease: a genetic-radiological correlation on cerebral vascular anomalies[J]. *J Neurol*, 2017, 264(10): 2110-2118. PMID: 28856460. DOI: 10.1007/s00415-017-8601-1.
- [37] Pena LD, Proia AD, Kishnani PS. Postmortem findings and clinical correlates in individuals with infantile-onset Pompe disease[J]. *JIMD Rep*, 2015, 23: 45-54. PMID: 25763511. PMCID: PMC4484900. DOI: 10.1007/8904_2015_426.
- [38] Byrne BJ, Fuller DD, Smith BK, et al. Pompe disease gene therapy: neural manifestations require consideration of CNS directed therapy[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(13): 290. PMID: 31392202. PMCID: PMC6642929. DOI: 10.21037/atm.2019.05.56.
- [39] Cheng YS, Yang S, Hong J, et al. Modeling CNS involvement in Pompe disease using neural stem cells generated from patient-derived induced pluripotent stem cells[J]. *Cells*, 2020, 10(1): 8. PMID: 33375166. PMCID: PMC7822217. DOI: 10.3390/cells10010008.
- [40] Falk DJ, Todd AG, Lee S, et al. Peripheral nerve and neuromuscular junction pathology in Pompe disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(3): 625-636. PMID: 25217571. PMCID: PMC4291243. DOI: 10.1093/hmg/ddu476.

(本文编辑: 王颖)