

糖原贮积病 II 型发展史

张成 王惊

【摘要】 糖原贮积病 II 型亦称 Pompe 病, 是酸性 α -葡糖苷酶(GAA)基因突变导致的常染色体隐性遗传代谢性疾病, 主要累及骨骼肌和心肌, 迄今有 85 年历史, 目前有特异性酶替代疗法。本文回顾糖原贮积病 II 型临床发现、基础研究、基因诊断、酶替代治疗过程中的里程碑事件, 学习疾病研究发展历程, 以期启发和指导临床医师开展科研。

【关键词】 糖原贮积病 II 型; 医学史; 综述

History of glycogen storage disease type II

ZHANG Cheng, WANG Liang

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: ZHANG Cheng (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 Glycogen storage disease type II (GSD II), which is also called Pompe disease, is an autosomal recessive hereditary metabolic disease resulting from mutations of acid α -glucosidase (GAA). GSD II is characterized by involvements of skeletal muscle and cardiac muscle. It has been 85 years since the discovery of GSD II, and specific enzyme replacement therapy has been applied in clinic. In this review, we aim to review the milestones of GSD II in clinical discovery, laboratory research, genetic diagnosis and enzyme replacement therapy and learn the development of disease research, which is helpful in inspiring and guiding clinicians to do researches.

【Key words】 Glycogen storage disease type II; History of medicine; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81471280, 81771359), the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China (No. 81601087), and 2015 Production, Study and Research Special Project of Guangzhou, Guangdong Province, China (No. 1561000153).

糖原贮积病 II 型(GSD II)亦称 Pompe 病, 是酸性 α -葡糖苷酶(GAA)基因突变导致的常染色体隐性遗传代谢性疾病, 以骨骼肌和心肌异常糖原沉积为病理学特点, 主要引起骨骼肌和心肌功能异常, 根据发病年龄、心脏受累和预后, 分为婴儿型糖原贮积病 II 型和晚发型糖原贮积病 II 型^[1]。糖原贮积病 II 型是有特异性酶替代疗法的罕见病, 迄今有 85 年历史。回顾其临床发现、基础研究、基因诊断、酶替代治疗过程中的里程碑事件, 学习先贤们从临床出

发、将临床问题带到实验室进行持续研究、再将基础研究成果转化为临床实践的精神, 对临床医师开展临床科研具有较好的指导作用。

一、糖原贮积病 II 型的发现及早期研究

1. 婴儿型糖原贮积病 II 型的发现及描述 荷兰病理学家 Joannes Cassianus Pompe (1901-1945 年) 于 1930 年对 1 例疑似死于肺炎的 7 月龄女婴进行尸体解剖, 意外发现其心脏明显扩大, 心室壁异常肥厚, 其中左心室壁厚度达 29 mm (正常成人左心室壁厚度 7~10 mm), 心脏重量达 190 g (正常预计值为 39 g), 制备心脏组织切片后, 光学显微镜可见肌纤维呈网眼状, 肌纤维间大量糖原沉积; 同时对多个组织进行切片, 光学显微镜下可见肝脏、肾脏、骨骼肌糖原沉积^[2-4]。Pompe 医师于 1931 年的荷兰阿姆斯特丹医学会议上首次公开报告并讨论该病例, 此后, 他对病例资料进行整理, 相关结果相继发表于

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.08.002

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81471280); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81771359); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号: 81601087); 广东省广州市 2015 年产学研专项项目(项目编号: 1561000153)

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院神经科

通讯作者: 张成 (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

1932年的 *Ned Tijdschr Geneesk*^[2] 和 1933年的 *Ann Anat Pathol*^[5], 文题分别为“Over idiopathische hypertrophie van het hart”和“Hypertrophie idiopathique du coeur”(中文均译为“心脏特发性肥大”)。Pompe 医师发表首篇文章的同年,德国医师 Putschar^[6]和 Bischoff^[7]各自报告数例死于严重肌无力和心脏肥大伴散在糖原沉积的婴儿病例。Pompe 医师将这种病理改变称为弥漫性糖原性心脏扩大(cardiomegalia glycogenica diffusa)。实际上,早在1929年,德国医师 von Gierke 即报告2例死于肝脏和肾脏异常扩大的患儿,病理学检查发现糖原沉积,但无突出的心脏扩大,此2例后诊断为糖原贮积病 I a 型(又称 von Gierke 病)^[8]。Pompe 医师认为上述病例均是糖原代谢缺陷所致,将伴心脏扩大的病例研究作为博士课题,并于1936年发表博士论文“Cardiomegalia glycogenica(糖原性心脏扩大)”^[9]。第二次世界大战期间(1945年),Pompe 医师逝去年轻的生命,鉴于其对疾病的重大贡献,医学界以其名字命名为 Pompe 病^[3-4,10-12]。尽管 Pompe 医师对疾病进行完整的临床和病理学描述,但医学界对其临床特征尚无定论,诊断标准为何?与其他糖原沉积性疾病的关系?是一种疾病累及不同器官的不同表现,还是不同疾病?这些问题均在当时引起巨大争论^[3]。1940年,美国医师 Antopol 等^[13]称 Pompe 病为心脏扩大型 von Gierke 病。20世纪40~50年代,随着病例数的日益增多,临床医师对 Pompe 病临床诊断的认识也越来越清晰^[14-17]。1946年,美国医师 Haymond 和 Giordano^[14]报告1例女婴,出生后生长发育无明显异常,但3月龄时突然死于呼吸和心跳骤停,尸检结果显示,大体标本仅见心脏扩大,肝脏和肾脏无明显异常,心脏组织切片光学显微镜可见糖原沉积和结缔组织增生;他们结合该病例对既往病例进行回顾,发现仅部分患者存在心脏损害,因此认为,该病分为两种类型,一种以肝脏扩大为主,一种以心脏扩大为主,从而初步将 von Gierke 病与 Pompe 病相区分。1950年,美国医师 Clement 和 Godman^[15]以及 Di Sant’Agnese 等^[16]分别报告3例以心脏扩大和肌张力低下为临床特点的糖原贮积病婴儿,同样结合该病例对既往病例进行回顾,提出有无低血糖和酮症可以鉴别糖原贮积病是肝脏扩大型还是心脏扩大型,以心脏扩大为主的糖原贮积病不出现低血糖和酮症,从而进一步将 von Gierke 病与 Pompe 病相区分。1955年,黎巴嫩医师

Zellweger 等^[18]报告2例患者,临床表现和病理学特点与 Pompe 医师的描述相似,在对既往报道的病例进行回顾分析后,认为 Pompe 病是以心肌和骨骼肌受累为主的疾病,并强调肌肉组织活检术在疾病诊断中的重要作用。迄今,糖原贮积病 II 型的诊断仍然十分重视肌肉病理改变。经过20余年的研究,截至20世纪50年代末,糖原贮积病被认为是一类疾病而非一种疾病。为更好地进行分型诊断,将 Pompe 病定义为以显著心脏扩大伴糖原沉积、婴儿期死亡的疾病^[3,19-21]。1959年,法国医师 Jeune 等^[19]在 *Pediatric* 发表“Anatomicoclinical observation of a case of diffuse cardiac glycogenosis (Pompe’s disease) with fibroelastosis of the endocardium”,该文献是首篇以“Pompe disease”为主题词在美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)检索到的文献。1963年以后,采用“Pompe 病”的文献大量涌现^[22-23]。至此,Pompe 病成为最普遍应用的疾病名称。Pompe 病的另一个常用疾病名称——糖原贮积病 II 型又是如何得来的呢?

2. 糖原贮积病的分型 关于糖原贮积病的分型,最早由美国生物化学家、1947年诺贝尔生理学或医学奖获得者 Gerty Theresa Cori(1896-1957年)首次发表于1957年的 *Mod Probl Paediatr*,她总结糖原贮积病中已知和未知的酶缺陷类型后,提出根据所缺陷酶的差别进行糖原贮积病分型的原则,并将 Pompe 病归为糖原贮积病 II 型^[24-25]。Cori 教授是糖代谢领域的顶级专家,与丈夫 Carl Ferdinand Cori 教授分别于1952和1956年发现糖原贮积病 I a 型和 III 型(亦称 Cori-Forbes 病)相关缺陷酶^[26-27]。此种分型方法被临床广泛接受,同时也极大地统一糖原贮积病的命名,有利于临床诊断、治疗和科研。

3. 糖原贮积病 II 型缺陷酶的发现 糖原贮积病 I a 型和 III 型缺陷酶相继发现后,病情最为严重的糖原贮积病 II 型缺陷酶迟迟未被发现,成为当时的研究焦点。直至1955年比利时生物化学家 de Duve 等^[28]发现溶酶体后,才使得糖原贮积病 II 型缺陷酶的发现成为可能。1948年,de Duve 教授在研究胰岛素是如何通过肝脏糖原的合成与分解以调节血糖时,锁定一种肝脏组织内以葡萄糖-6-磷酸为底物的磷酸酶,但在确定该磷酸酶亚细胞定位时发现一种令人疑惑的现象,即总组织匀浆的酶活性低于各分离成分的酶活性之和,而置于-20℃保存5天后重新测定酶活性,总组织匀浆的酶活性显著升高至

预计值;此种现象让他意识到,这种磷酸酶很可能存在于某种生物膜包裹中,冻存条件使膜结构“老化”,从而将包裹的磷酸酶释放,与底物发挥作用^[29]。此后,de Duve 教授通过研究大鼠肝脏不同酶的细胞内分布特点,于 1955 年初步提出“溶酶体”概念,即包裹不同底物特异性酸性水解酶的膜结构细胞器,参与细胞内大分子的消化^[28]。此后 1 年,溶酶体的结构经透射电子显微镜证实^[30]。溶酶体的发现打开一个全新的领域,创造出“内吞”、“外排”、“自噬”等全新的概念,de Duve 教授亦因溶酶体及其后蛋白酶体的发现而获得 1974 年诺贝尔生理学或医学奖^[29,31]。溶酶体及其内在一系列酶的发现,直接促进糖原贮积病 II 型缺陷酶的研究。1963 年,de Duve 教授研究团队中的 1 名年轻医师 Hers^[32]对 5 例糖原贮积病 II 型患儿活检或尸检得来的肝脏、心脏、骨骼肌溶酶体酶进行测定,发现 GAA 酶活性低于正常人群,从而首次将 GAA 酶缺乏与糖原贮积病 II 型相联系,GAA 酶参与糖原的水解,其缺乏可以导致糖原进行性沉积,最终引起细胞功能障碍而导致糖原贮积病。与此同时,Hers 医师提出“溶酶体贮积病”的概念。迄今已有超过 50 种已知的溶酶体贮积病,而糖原贮积病 II 型是首个被发现的溶酶体贮积病^[33]。

4. 晚发型糖原贮积病 II 型的发现及描述 糖原贮积病 II 型被发现后的 20 余年间,一直认为该病于婴儿期发病,直至 GAA 酶与糖原贮积病 II 型的关系被阐明后,存在 GAA 酶活性下降的轻型病例方明确诊断。1965 年,法国医师 Zellweger 等^[34]报告一家系 2 例以肌无力为主要临床特征的 4 和 15 岁男童,无心脏损害表现,均存在 GAA 酶缺乏,这是首次见诸报道的非经典糖原贮积病 II 型。此后 3 年间(1965-1968 年),陆续有 11 例类似病例被报道,就诊年龄为 3~19 岁,均为儿童期或青少年期发病,以四肢近端肌无力、不伴或仅伴较轻心脏受累、可有呼吸衰竭、同时伴 GAA 酶缺乏为临床特征^[35-41]。美国梅奥诊所神经科医师 Engel 和 Dale^[42]于 1968 年报告 1 例 46 岁男性患者;同年,英国医师 Hudgson 等^[43]报告 1 例 44 岁女性患者,于 31 岁首次分娩后方出现运动功能下降,双下肢近端肌无力缓慢进展,无呼吸和循环功能障碍,肌肉组织活检显示骨骼肌细胞明显糖原沉积,且 GAA 酶活性显著下降,提示对于育龄期女性糖原贮积病 II 型患者,分娩可能加重疾病,后续的大样本临床研究亦证实这一观点^[44]。此

后,Engel 医师对成年期发病的糖原贮积病 II 型患者进行深入研究。1970 和 1972 年,Engel 医师及其团队共报告了 7 例 25~46 岁的成年糖原贮积病 II 型患者,总结其临床表现,并比较婴儿期、儿童期、成年期发病的糖原贮积病 II 型的异同,发现婴儿期发病者病情最重,心脏受累最明显,且 GAA 酶活性最低;而儿童期和成年期发病者虽然临床表现个体差异较大,但均以近端肌无力为主要特征^[45-48],无或仅有较轻的心脏受累表现,尚存一定的 GAA 酶活性。此后,婴儿型糖原贮积病 II 型和晚发型糖原贮积病 II 型(包括儿童型、青少年型和成年型)这两种同为 GAA 酶缺乏但临床严重程度差异较大的疾病表型逐渐被广泛接受^[49-50]。

二、糖原贮积病 II 型发病机制研究

1. 致病基因的发现 虽然 20 世纪 60 年代即发现糖原贮积病 II 型系 GAA 酶活性缺失所致,但其致病基因——GAA 基因直至 1979 年方由英国牛津大学遗传学家 Solomon 等^[51]在染色体上准确定位,他们采用糖原贮积病 II 型患者皮肤纤维母细胞系与小鼠肾腺瘤(RAG)细胞系进行体细胞杂交,杂交细胞在分裂过程中逐渐丢失人类染色体,通过测定丢失不同人类染色体的杂交细胞的人 GAA 酶水平,最终定位 GAA 基因于第 17 号染色体。同年,法国医师 Weil 等^[52]将带有第 17 号染色体与第 2 号染色体平衡易位的人纤维母细胞系与小鼠细胞系进行体细胞杂交,进一步定位 GAA 基因于染色体 17q21 靠近端粒区域。1984 年,美国纽约大学医学院 Hirschhorn 教授研究团队同样将带有第 17 号染色体与第 20 号染色体平衡易位的人纤维母细胞系与小鼠细胞系进行体细胞杂交,进一步精确 GAA 基因的定位,结合 Weil 等^[52]的实验结果,精确定位 GAA 基因于染色体 17q21~25^[53]。此后 1 年,Hirschhorn 教授研究团队再次采用人与小鼠体细胞杂交技术,将 GAA 基因进一步精确定位于染色体 17q21~23^[54]。GAA 基因的定位逐渐精确,促进 GAA 基因的克隆。1986 年,Hirschhorn 教授研究团队采用抗人 GAA 酶抗体对人肝脏 cDNA 文库进行筛选,发现 GAA-67 这一长度为 2×10^3 bp 的 cDNA 片段是 GAA 基因所在片段;他们将此 cDNA 片段与来自 3 例糖原贮积病 II 型患者(2 例婴儿型、1 例晚发型)的 mRNA 进行杂交,结果显示,3 例患者的杂交条带所在位置各不相同,表明 3 例患者的 GAA 基因 mRNA 长度各不相同,初步探讨 GAA 基因突变的多样性^[55]。1988 年,荷兰遗

传学家 Hoefsloot 等^[56]参考 Hirschhorn 教授的方法也成功克隆出 GAA 基因 cDNA, 并首次对 GAA 基因 cDNA 片段及其所转录翻译的氨基酸序列进行测序, 绘制出首份人 GAA 基因 DNA 序列图和 GAA 酶氨基酸序列图。1990 年, Hirschhorn 教授研究团队对其之前分离的 GAA 基因 cDNA 片段也进行测序, 并与 Hoefsloot 等^[56]的测序结果比对, 发现 GAA 基因存在 3 个变异较大的区域^[57]。GAA 基因序列的确定开启糖原贮积病 II 型的分子诊断, 其突变谱逐年增加, 常见突变逐渐被发现, 如高加索人的 c.-32-13T>G 剪切突变、中国人的 c.2662G>T 和 c.1935C>A 突变^[58-61]。关于基因型与临床表型的关系研究显示, c.-32-13T>G 和 c.2238G>C 突变与晚发型糖原贮积病 II 型有较强的相关性, 也可见于婴儿型糖原贮积病 II 型^[61-62]。此外, p.Gly576Ser 被发现可以导致 GAA 酶活性假缺失, 即 GAA 酶活性显著下降而肌肉组织无糖原沉积^[63]。然而对 GAA 基因型与临床表型关系的认识仍不足, 尚待进一步验证。

2. 疾病模型的建立 GAA 基因的克隆除有助于糖原贮积病 II 型的明确诊断, 还直接促进疾病模型的制备。尽管糖原贮积病 II 型日本鹌鹑模型可模拟部分病理改变和临床表型, 但鸟类与哺乳动物的巨大差别促使更优化的哺乳动物模型的研发^[64-66]。1998 年, 荷兰 Bijvoet 等^[67]和美国 Raben 等^[68]首次成功制备糖原贮积病 II 型小鼠模型, 即 GAA 基因纯合敲除小鼠、GAA 基因外显子 6 纯合缺失小鼠和 GAA 基因外显子 13 纯合缺失小鼠, 其中, 后两种模型具有糖原贮积病 II 型的病理学特点, 但临床表型不明显; GAA 基因纯合敲除小鼠模型的临床表型、病理学特点均与糖原贮积病 II 型患者相近, 是较好的糖原贮积病 II 型动物模型。此外, 糖原贮积病 II 型模型小鼠肌肉细胞、诱导型多能干细胞 (iPSCs) 等体外细胞模型也相继建立^[69-70]。上述小鼠模型极大推动糖原贮积病 II 型发病机制和治疗方法的研究^[71], 但是由于小鼠与人的种属差异较大, 糖原贮积病 II 型小鼠模型的临床转化难度较大。2011 年, 中国台湾地区 Huang 等^[72]发现, 成功建立的糖原贮积病 II 型患者诱导型多能干细胞可以分化为肌细胞, 为糖原贮积病 II 型的研究提供人的试验平台, 从而弥补糖原贮积病 II 型小鼠模型的不足。

3. 发病机制 自糖原贮积病 II 型与 GAA 酶缺乏相关被发现后, GAA 酶活性下降认为是糖原贮积病 II 型的发病原因, 但其作用机制尚未阐明。晚发

型糖原贮积病 II 型均存在 GAA 酶缺乏, 但临床表型差异较为明显; 此外, 经酶替代治疗的糖原贮积病 II 型模型小鼠和患者临床症状改善但无法完全恢复, 表明阐明糖原贮积病 II 型的发病机制是十分重要的^[73]。糖原贮积病 II 型作为溶酶体功能障碍性疾病, Hers 医师在阐述其与 GAA 酶关系时即提出, 自噬可能在其发病过程中发挥重要作用^[32,74]。自噬是细胞内大分子回收过程, 自噬体通过与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 将大分子水解成小分子重新利用或排出胞外^[73]。1970 年, Engel^[47]通过形态学和生物化学验证自噬和线粒体功能障碍参与糖原贮积病 II 型的发生与发展。关于自噬的研究进展十分缓慢, 一方面, 一直未找到良好的自噬标志物; 另一方面, 当时的研究热点是致病基因克隆和酶替代疗法。直至注意到 GAA 酶替代治疗的疗效差异, 研究者们方重新重视对糖原贮积病 II 型发病机制的研究。2000 年, 日本细胞生物学家 Kabeya 等^[75]的研究显示, 微管相关蛋白 1 轻链 3 (MAP1LC3) 可以作为哺乳动物细胞中反映自噬的标志物, 此发现为自噬研究打了一剂强心剂。此后, 两种亚型 MAP1LC3 表达变化成为反映自噬的标记^[73,75]。美国 Raben 教授研究团队对糖原贮积病 II 型的自噬进行大量研究, 并于 2006 年首次发现糖原贮积病 II 型模型小鼠肌肉组织存在自噬通路异常, 自噬的差异与 I 型和 II 型肌纤维对 GAA 酶的不同反应相关, 过度上调的自噬可能影响酶替代治疗效果; 次年在结合既往研究的基础上, 提出自噬在糖原贮积病 II 型发病中发挥重要作用, 无论是在模型小鼠还是患者肌肉组织中均发现自噬增高, 且增高的自噬破坏肌肉横纹, 可能是导致肌肉功能障碍的原因^[76-77]。后续研究也进一步证实自噬在糖原贮积病 II 型发病中的作用, 尽管迄今对自噬参与糖原贮积病 II 型的发病机制仍未完全清楚, 其对于糖原贮积病 II 型是疾病过程中的原因还是结果仍存争议, 但可以肯定的是, 自噬在糖原贮积病 II 型发生与发展中发挥重要作用^[73,78-79]。

三、糖原贮积病 II 型的诊断与预防

糖原贮积病 II 型患者除肝脏、肌肉组织 GAA 酶活性下降外, 1963 年荷兰医师 Huijing 等^[80]还发现, 糖原贮积病 II 型患者外周血白细胞 GAA 酶活性显著下降。由于该项检查方法取材方便、创伤小、检测快速等优势, 广泛应用于糖原贮积病 II 型的临床诊断, 并不断进行技术改良^[81-82]。但是该项检查方

法存在偏倚的可能,美国 and 日本的糖原贮积病 II 型诊断与治疗指南仍推荐皮肤纤维母细胞或肌肉组织 GAA 酶活性测定作为诊断的“金标准”^[83-85]。

GAA 酶活性测定可以用于糖原贮积病 II 型的产前诊断。1969 年,美国儿科医师 Nadler 和 Messina^[86]首次对曾生育过糖原贮积病 II 型患儿的 8 例再次妊娠女性进行羊水穿刺,测定羊水细胞 GAA 酶活性,结果显示,1 例 GAA 酶活性缺失,终止妊娠,遂对胎儿进行尸检,在胎儿的所有器官中均发现 GAA 酶活性缺失,证实羊水细胞 GAA 酶活性测定在糖原贮积病 II 型产前诊断中具有重要价值。尽管仅凭 GAA 酶活性进行产前诊断被认为可能存在如母体组织污染等问题,但仍然是糖原贮积病 II 型产前诊断的重要参考之一^[87-88]。此外,基于目前已知的基因型-临床表型关系,GAA 基因检测也广泛应用于产前诊断,弥补羊水细胞 GAA 酶活性测定的不足^[89]。

四、糖原贮积病 II 型的酶替代治疗研究

对于溶酶体贮积病,酶替代疗法最早于 1964 年由 de Duve 教授提出^[90]。尽管 1963 年即明确糖原贮积病 II 型与 GAA 酶缺陷相关^[32],但酶替代疗法直至 1973 年方进行首次尝试。静脉应用源自胎盘的高度纯化 GAA 酶,但免疫排斥反应和有限的治疗效果限制其临床应用^[23]。此后,如何制备优质的人 GAA 酶成为研究热点。1995 年,Fuller 等^[91]成功采用中国仓鼠卵巢(CHO)细胞首次制备 GAA 酶前体物质。1996 年,陈垣崇教授研究团队采用相同细胞成功研发重组人酸性 α -葡糖苷酶(rhGAA),且纯化后的产量较高,极具临床应用前景^[92]。同年,Bijvoet 等^[93]采用转基因兔成功从兔奶中制备 rhGAA。此后,研究者们对两种来源的 rhGAA 进行相应临床前试验和临床试验,但转基因兔奶中提取的 rhGAA 经过一系列动物实验和临床试验后未推进至 III 期临床试验,究其原因,推测与 rhGAA 产量较低和成本较高有关^[94-99]。

通过 CHO 细胞系成功制备 rhGAA 后,1998 年,陈垣崇教授研究团队在糖原贮积病 II 型日本鹌鹑模型中发现,rhGAA 可改善运动功能和肌肉、肝脏病理改变^[100];此后,Raben 等^[71]也在 GAA 基因敲除小鼠模型中证实 rhGAA 的治疗效果。2001 年,陈垣崇教授研究团队开展 rhGAA 治疗婴儿型糖原贮积病 II 型的 I 和 II 期临床试验,予 3 例 2~4 个月的糖原贮积病 II 型患儿 rhGAA 5 mg/(kg·次)、2 次/周,

治疗 1 年,结果显示,所有患儿均生存,心脏病变明显好转,均未见明显不良反应,其中 1 例运动功能明显改善,肌肉组织活检发现骨骼肌糖原沉积戏剧化减少;尽管 1 例后因药物剂量过大[10 mg/(kg·次)、2 次/周]而出现肾病综合征,但总体而言,rhGAA 可以使患者受益^[101-102]。2006 年,rhGAA II 期临床试验结果发表于 *J Pediatr*,8 例婴儿型糖原贮积病 II 型患儿接受为期 52~153 周的 rhGAA 静脉滴注,其有效性和安全性均较好^[103]。2007 年,III 期临床试验显示,18 例婴儿型糖原贮积病 II 型患儿均生存至 1 岁 6 个月,心脏功能和运动发育改善,肌肉 GAA 酶活性增高,糖原沉积减少,虽然出现某些不良事件,但均未严重到停药^[104]。经过 10 年的临床前试验和临床试验,美国食品与药品管理局(FDA)于 2006 年批准源自 CHO 细胞系的 rhGAA 上市,用于婴儿型糖原贮积病 II 型的治疗,产品名为 Myozyme。但仍有一些问题尚未解决,如 III 期临床试验中 40 mg/kg 隔周给药较 20 mg/kg 隔周给药并未见更多获益,但 2013 年 van Gelder 等^[105]研究显示,rhGAA 40 mg/(kg·周)较 20 mg/(kg·周)效果更佳。因此,rhGAA 治疗婴儿型糖原贮积病 II 型的最佳剂量尚待进一步研究。此外,长期予 rhGAA 无可避免地产生抗 rhGAA 抗体,高滴度的抗体可严重影响治疗效果,如何延缓抗体的产生是亟待解决的问题^[106]。2017 年,Chen 等^[107]对 rhGAA 治疗婴儿型糖原贮积病 II 型进行 Cochrane 系统评价,结果显示,rhGAA 长期给药可以使患者受益,但也提出药物剂量、抗体产生、自身 GAA 产生等因素对治疗的影响。因此,rhGAA 治疗婴儿型糖原贮积病 II 型尚待进一步规范、严格的随机对照临床试验阐明并解决上述问题。

源自 CHO 细胞系的 rhGAA 除应用于婴儿型糖原贮积病 II 型外,对晚发型糖原贮积病 II 型也有临床价值。目前,某些临床观察性研究结果显示,rhGAA 对晚发型糖原贮积病 II 型有疗效^[108-111]。2010 年,一项针对 90 例 >8 岁的晚发型糖原贮积病 II 型患者的大型随机对照临床试验结果显示,rhGAA 20 mg/kg 静脉滴注 78 周后,运动功能和呼吸功能明显改善,且未出现明显不良反应^[112]。同年,美国食品与药品管理局批准源自 CHO 细胞系的 rhGAA 上市,用于治疗晚发型糖原贮积病 II 型,产品名为 Lumizyme。2016 年,针对 rhGAA 治疗晚发型糖原贮积病 II 型的探索性肌肉组织活检评价(EMBASSY)研究结果发表,该项研究主要用于探讨

表 1 糖原贮积病 II 型研究进展里程碑事件

Table 1. Milestones of GSD II

Time (year)	Milestone
1932	Dr. Pompe described clinical and pathological characteristics of Pompe disease for the first time
1954	Dr. Cori classified Pompe disease into GSD II
1955	The discovery of lysosome
1963	Hers discovered the correlation between Pompe disease and the deficiency of GAA
1963	Huijing discovered the decreased enzyme activity of GAA in peripheral blood leukocyte of patients with Pompe disease
1965-1970	The report of late-onset Pompe disease
1969	First case of prenatal diagnosis in Pompe disease
1973	First case with Pompe disease treated by placenta-derived GAA
1979-1984	GAA gene was located in chromosome 17q21-25
1988	First gene sequencing for GAA
1996	First production of rhGAA
1998	The establishment of homozygous knock-out mouse for GAA gene
1998	The treatment of rhGAA for Pompe disease animal model was proved to be effective
2001	Phase I and II clinical trial of rhGAA for infantile-onset Pompe disease
2006	Phase II clinical trial of rhGAA for infantile-onset Pompe disease
2006	FDA approved the clinical application of rhGAA for treating infantile-onset Pompe disease
2006	The correlation between Pompe disease and the abnormality of autophagy pathway was discovered
2007	Phase III clinical trial of rhGAA for infantile-onset Pompe disease
2010	Large scale randomized controlled clinical trial of rhGAA for late-onset Pompe disease
2010	FDA approved the clinical application of rhGAA for treating late-onset Pompe disease
2011	The establishment of induced pluripotent stem cells of Pompe disease
2016	The EMBASSY study of rhGAA for late-onset Pompe disease
2017	Cochrane systematic review of rhGAA for infantile-onset Pompe disease

GSD II, glycogen storage disease type II, 糖原贮积病 II 型; GAA, acid α -glucosidase, 酸性 α -葡糖苷酶; rhGAA, recombinant human acid α -glucosidase, 重组人酸性 α -葡糖苷酶; FDA, Food and Drug Administration, 美国食品与药品管理局; EMBASSY, Exploratory Muscle Biopsy Assessment, 探索性肌肉组织活检评价

rhGAA 治疗后肌肉病理学、影像学和功能改变, 结果显示, 60 例予 rhGAA 20 mg/kg 隔周静脉滴注、连续 6 个月的晚发型糖原贮积病 II 型患者中, 18 例肌肉糖原沉积减少, 虽然肌肉 MRI 未见明显改变, 但运动功能均改善, 且未见严重不良事件^[113]。

总之, 糖原贮积病 II 型酶替代疗法的提出、发明和发展无论是从科学角度还是商业角度均非常成功, 值得其他疾病治疗方法研究的借鉴。

五、总结

本文回顾糖原贮积病 II 型研究进展里程碑事件(表 1)。糖原贮积病 II 型在临床和科研人员的不懈努力下, 成为目前少数可治性遗传性肌肉病。糖原贮积病 II 型研究历程一方面鼓舞其他疾病的研究, 另一方面对其他疾病的研究有借鉴作用。值得注意的是, 尽管糖原贮积病 II 型研究取得阶段性胜利, 但仍有众多问题尚未解决, 尤其是发病机制仍

有许多疑问, 尚待继续研究, 以期早日完全攻克糖原贮积病 II 型的治疗难题。

参 考 文 献

- [1] Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, Case LE, Jones HN, Kishnani PS. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: a systematic literature review[J]. Mol Genet Metab, 2017, 120:163-172.
- [2] Pompe JC. Over idiopatische hypertropie van het hart[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 1932, 76:304-312.
- [3] Melvin JJ. Pompe's disease [J]. Arch Neurol, 2000, 57:134-135.
- [4] van Gijn J, Gijssels JP. Pompe en zijn ziekte [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2011, 155:A2878.
- [5] Pompe JC. Hypertrophie idiopathique du coeur [J]. Ann Anat Pathol, 1933, 10:23-35.
- [6] Putschar W. Über angeborene Glykogenspeicher-Krankheit des herzens [J]. Beitr Pathol Anat Allg Pathol, 1932, 90:222.
- [7] Bischoff G. Zum klinischen bild der Glykogen - Speicherungskrankheit (Glykogenose) [J]. Zeitschrift Für Kinderheilkunde, 1932, 52:722-726.

- [8] Gierke EV. Hepato - Nephromegalia glycogenica: Glykogenspeicherkrankheit der Leiber und Nieren[J]. Beiträge Zur Pathologie, 1976, 158:94-108.
- [9] Pompe JC. Cardiomegalia glycogenica (PhD thesis) [D]. Amsterdam: University of Amsterdam, 1936.
- [10] Zeidman LA, Johannes C. Pompe MD, hero of neuroscience: the man behind the syndrome[J]. Muscle Nerve, 2012, 46:134-138.
- [11] Nieto VM. Epónimos en medicina pediátrica (10): Johannes Pompe[J]. Canarias Pediátrica, 2013, 37:198-200.
- [12] Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, Palmer RE, Phipps M, Van der Helm R, Halley D, Reuser A; GAA Database Consortium. Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating[J]. Hum Mutat, 2010, 29:E13-26.
- [13] Antopol W, Boas EP, Levison W, Tuchman LR. Cardiac hypertrophy caused by glycogen storage disease in a fifteen-year-old boy[J]. Amer Heart J, 1940, 20:546-556.
- [14] Haymond JL, Giordano AS. Glycogen - storage disease of the heart[J]. Am J Clin Pathol, 1946, 16:651.
- [15] Clement DH, Godman GC. Glycogen disease resembling mongolism, cretinism, and amytonia congenita: case report and review of literature[J]. J Pediatr, 1950, 36:11-30.
- [16] Di Sant'Agnese PA, Andersen DH, Mason HH, Bauman WA. Glycogen storage disease of the heart. I: report of 2 cases in siblings with chemical and pathologic studies [J]. Pediatrics, 1950, 6:402-424.
- [17] Krivit W, Polglase WJ, Gunn FD, Tyler FH. Studies in disorders of muscle. IX: glycogen storage disease primarily affecting skeletal muscle and clinically resembling amytonia congenita[J]. Pediatrics, 1953, 12:165-177.
- [18] Zellweger H, Dark A, Abuhaidar GA. Glycogen disease of skeletal muscle: report of two cases and review of literature [J]. Pediatrics, 1955, 15:715-732.
- [19] Jeune M, Larbre F, Muller JM, Texier DA. Anatomicoclinical observation of a case of diffuse cardiac glycogenosis (Pompe's disease) with fibroelastosis of the endocardium [J]. Pediatrics, 1959, 14:399-407.
- [20] Gillette PC, Nihill MR, Singer DB. Electrophysiological mechanism of the short PR interval in pompe disease[J]. Am J Dis Child, 1974, 128:622-626.
- [21] Sant'Agnese PA. Diseases of glycogen storage with special reference to the cardiac type of generalized glycogenosis [J]. Ann NY Acad Sci, 1959, 72:439-450.
- [22] Toussaint D, Danis P. Eye histopathology study of a case of generalized glycogenosis (Pompe disease)[J]. Bull Soc Belge Ophthalmol, 1964, 137:313-325.
- [23] de Barsey T, Jacquemin P, Van Hoof F, Hers HG. Enzyme replacement in Pompe disease: an attempt with purified human acid alpha-glucosidase[J]. Birth Defects Orig Artic Ser, 1973, 9:184-190.
- [24] Cori GT. Biochemical aspects of glycogen deposition disease [J]. Mod Probl Paediatr, 1957, 3:344-358.
- [25] Zetterström RC. Cori (1896-1984), G. Cori (1896-1957) and B. Houssay (1887-1971) Nobel Prize in 1947 for discoveries of glycogen metabolism with relevant and irrelevant clinical implications[J]. Acta Paediatr, 2007, 96:935-938.
- [26] Cori GT, Cori CF. Glucose - 6 - phosphatase of the liver in glycogen storage disease[J]. J Biol Chem, 1952, 199:661-667.
- [27] Illingworth B, Cori GT, Cori CF. Amylo - 1, 6 - glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease [J]. J Biol Chem, 1956, 218:123-129.
- [28] de Duve C, Pressman BC, Gianetto R, Wattiaux R, Appelmans F. Tissue fractionation studies. 6: intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue[J]. Biochem J, 1955, 60: 604-617.
- [29] Sabatini DD, Adesnik M. Christian de Duve: explorer of the cell who discovered new organelles by using a centrifuge[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110:13234-13235.
- [30] Novikoff AB, Beaufay H, de Duve C. Electron microscopy of lysosome-rich fractions from rat liver[J]. J Biophys Biochem Cytol, 1956, 2:179-184.
- [31] Blobel G. Christian de Duve (1917-2013)[J]. Nature, 2013, 498:300.
- [32] Hers HG. α -Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease)[J]. Bioch J, 1963, 86:11-16.
- [33] Neufeld EF. Unexpected observations: a tribute to christian de duve (1917-2013)[J]. FASEB J, 2013, 27:4661-4663.
- [34] Zellweger H, Brown BI, McCormick WF, Tu JB. A mild form of muscular glycogenosis in two brothers with alpha - 1, 4 - glucosidase deficiency[J]. Ann Paediatr, 1965, 205:413-437.
- [35] Courtecuisse V, Royer P, Habib R, Monnier C, Demos J. Muscular glycogenosis caused by alpha - 1, 4 - glucosidase deficiency simulating progressive muscular dystrophy[J]. Arch Fr Pediatr, 1965, 22:1153-1164.
- [36] Isch F, Juif JG, Sacrez R, Thiebaut F. Glycogénose musculaire à forme myopathique par déficit en maltase acide [J]. Pédiatrie, 1966, 21:71-86.
- [37] Smith HL, Amick LD, Sidbury JB. Type II glycogenosis: report of a case with four-year survival and absence of acid maltase associated with an abnormal glycogen [J]. Am J Dis Chil, 1966, 111:475-481.
- [38] Badoual J, Lestradet H, Vilde JL, Ploussard JP. Une forme atypique de glycogénose par déficit en maltase acide[J]. Ann de Pédiatrie, 1967, 21:415-422.
- [39] Smith J, Zellweger H, Afifi AK. Muscular form of glycogenosis, type II (Pompe): report of a case with unusual features [J]. Neurology, 1967, 17:537.
- [40] Hers H, Hoof FV. Glycogen-storage disease: type II and type VI glycogenosis[J]. Carbohydr Metab, 1968:151-154.
- [41] Swaiman KF, Kennedy WR, Sauls HS. Late infantile acid maltase deficiency[J]. Arch Neurol, 1968, 18:642-648.
- [42] Engel AG, Dale AJ. Autophagic glycogenosis of late onset with mitochondrial abnormalities: light and electron microscopic observations[J]. Mayo Clin Proc, 1968, 43:233.
- [43] Hudgson P, Gardner-medwin D, Worsfold M, Pennington RJ, Walton JN. Adult myopathy from glycogen storage disease due to acid maltase deficiency[J]. Brain, 1968, 91:435-462.
- [44] Karabul N, Berndt J, Kornblum C, Kley RA, Wenninger S, Tiling N, Mengel E, Plöckinger U, Vorgerd M, Deschauer M, Schoser B, Hanisch F. Pregnancy and delivery in women with pompe disease[J]. Mol Genet Metab, 2014, 112:148-153.
- [45] Angelini C, Engel AG. Comparative study of acid maltase deficiency: biochemical differences between infantile, childhood, and adult types[J]. Arch Neurol, 1972, 26:344-349.
- [46] Engel AG. Acid maltase deficiency in adult life: morphologic and biochemical data in three cases of a syndrome simulating other myopathies[J]. Exce Med ICS, 1970, 199:236-245.
- [47] Engel AG. Acid maltase deficiency in adults: studies in four cases of a syndrome which may mimic muscular dystrophy or other myopathies[J]. Brain, 1970, 93:599-616.
- [48] Engel AG, Seybold ME, Lambert EH, Gomez MR. Acid maltase deficiency: comparison of infantile, childhood, and adult types[J]. Neurology, 1970, 20:382.
- [49] Engel AG, Gomez MR, Seybold ME, Lambert EH. The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency [J].

- Neurology, 1973, 23:95-106.
- [50] Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira AS, Dourado Junior ME, Marrone CD, Siqueira HH, Sobreira CF, Dias-Tosta E, Werneck LC. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74:166-176.
- [51] Solomon E, Swallow D, Burgess S, Evans L. Assignment of the human acid alpha-glucosidase gene (alphaGLU) to chromosome 17 using somatic cell hybrids[J]. *Ann Hum Genet*, 1979, 42: 273-281.
- [52] Weil D, Van Cong N, Gross MS, Frezal J. Localization of the gene for human acid alpha-glucosidase (alpha-GLUa) on the 17q21 to 17qter by interspecific hybridization (author's transl) [J]. *Hum Genet*, 1979, 52:249-257.
- [53] Honig J, Martiniuk F, D'Eustachio P, Zamfirescu C, Desnick R, Hirschhorn K, Hirschhorn LR, Hirschhorn R. Confirmation of the regional localization of the genes for human acid alpha-glucosidase (GAA) and adenosine deaminase (ADA) by somatic cell hybridization[J]. *Ann Hum Genet*, 1984, 48:49-56.
- [54] Martiniuk F, Ellenbogen A, Hirschhorn K, Hirschhorn R. Further regional localization of the genes for human acid alpha glucosidase (GAA), peptidase D (PEPD), and alpha mannosidase B (MANB) by somatic cell hybridization[J]. *Hum Genet*, 1985, 69:109-111.
- [55] Martiniuk F, Mehler M, Pellicer A, Tzall S, La Badie G, Hobart C, Ellenbogen A, Hirschhorn R. Isolation of a cDNA for human acid alpha-glucosidase and detection of genetic heterogeneity for mRNA in three alpha-glucosidase-deficient patients[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83:9641-9644.
- [56] Hoefsloot LH, Hoogeveen - Westerveld M, Kroos MA, van Beeumen J, Reuser AJ, Oostra BA. Primary structure and processing of lysosomal alpha-glucosidase: homology with the intestinal sucrase-isomaltase complex [J]. *EMBO J*, 1988, 7: 1697-1704.
- [57] Martiniuk F, Mehler M, Tzall S, Meredith G, Hirschhorn R. Sequence of the cDNA and 5'-flanking region for human acid α -glucosidase, detection of an intron in the 5'untranslated leader sequence, definition of 18-bp polymorphisms, and differences with previous cDNA and amino acid sequences[J]. *DNA Cell Biol*, 1990, 9:85-94.
- [58] Boerkoel CF, Exelbert R, Nicastrì C, Nichols RC, Miller FW, Plotz PH, Raben N. Leaky splicing mutation in the acid maltase gene is associated with delayed onset of glycogenosis type II [J]. *Am J Hum Genet*, 1995, 56:887-897.
- [59] Kroos MA, Van der Kraan M, Van Diggelen OP, Kleijer WJ, Reuser AJ, Van den Boogaard MJ, Aulsems MG, Ploos van Amstel HK, Poenaru L, Nicolino M. Glycogen storage disease type II: frequency of three common mutant alleles and their associated clinical phenotypes studied in 121 patients [J]. *J Med Genet*, 1995, 32:836-837.
- [60] Ko TM, Hwu WL, Lin YW, Tseng LH, Hwa HL, Wang TR, Chuang SM. Molecular genetic study of Pompe disease in Chinese patients in Taiwan[J]. *Hum Mutat*, 1999, 13:380-384.
- [61] Liu X, Wang Z, Jin W, Lv H, Zhang W, Que C, Huang Y, Yuan Y. Clinical and GAA gene mutation analysis in mainland Chinese patients with late-onset Pompe disease: identifying c. 2238G>C as the most common mutation[J]. *BMC Med Genet*, 2014, 15:141.
- [62] Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, Keulemans JL, Phipps M, DeRiso M, Palmer RE, Aulsems MG, Van der Beek NA, Van Diggelen OP, Halley DJ, Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T->G haplotype[J]. *Neurology*, 2007, 68:110-115.
- [63] Tajima Y, Matsuzawa F, Aikawa S, Okumiya T, Yoshimizu M, Tsukimura T, Ikekita M, Tsujino S, Tsuji A, Edmunds T, Sakuraba H. Structural and biochemical studies on Pompe disease and a "pseudodeficiency of acid α -glucosidase" [J]. *J Hum Genet*, 2007, 52:898-906.
- [64] Usuki F, Ishiura S, Sugita H. Developmental study of α -glucosidases in Japanese quails with acid maltase deficiency [J]. *Muscle Nerve*, 1986, 9:537-543.
- [65] Higuchi I, Nonaka I, Usuki F, Ishiura S, Sugita H. Acid maltase deficiency in the Japanese quail: early morphological event in skeletal muscle[J]. *Acta Neuro*, 1987, 73:32-37.
- [66] Fujita T, Nonaka I, Sugita H. Japanese quail and human acid maltase deficiency: a comparative study [J]. *Brain Devel*, 1991, 13:247-255.
- [67] Bijvoet AG, van de Kamp EH, Kroos MA, Ding JH, Yang BZ, Visser P, Bakker CE, Verbeet MP, Oostra BA, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Generalized glycogen storage and cardiomegaly in a knockout mouse model of Pompe disease [J]. *Hum Mol Genet*, 1998, 7:53-62.
- [68] Raben N, Nagaraju K, Lee E, Kessler P, Byrne B, Lee L, LaMarca M, King C, Ward J, Sauer B, Plotz P. Targeted disruption of the acid alpha-glucosidase gene in mice causes an illness with critical features of both infantile and adult human glycogen storage disease type II [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273:19086-19092.
- [69] Takikita S, Myerowitz R, Zaal K, Raben N, Plotz PH. Murine muscle cell models for Pompe disease and their use in studying therapeutic approaches [J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 96:208-217.
- [70] Kawagoe S, Higuchi T, Meng XL, Shimada Y, Shimizu H, Hirayama R, Fukuda T, Chang H, Nakahata T, Fukada S, Ida H, Kobayashi H, Ohashi T, Eto Y. Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells derived from a murine model of Pompe disease and differentiation of Pompe-iPS cells into skeletal muscle cells [J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 104:123-128.
- [71] Raben N, Danon M, Gilbert AL, Dwivedi S, Collins B, Thurberg BL, Mattaliano RJ, Nagaraju K, Plotz PH. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 80:159-169.
- [72] Huang HP, Chen PH, Hwu WL, Chuang CY, Chien YH, Stone L, Chien CL, Li LT, Chiang SC, Chen HF, Ho HN, Chen CH, Kuo HC. Human Pompe disease-induced pluripotent stem cells for pathogenesis modeling, drug testing and disease marker identification [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20:4851-4864.
- [73] Rodríguez-Arribas M, Pedro JM, Gómez-Sánchez R, Yakhine-Diop SM, Martínez-Chacón G, Uribe-Carretero E, De Castro DC, Casado-Naranjo I, López de Munáin A, Niso-Santano M, Fuentes JM, González-Polo RA. Pompe disease and autophagy: partners in crime, or cause and consequence [J]? *Curr Med Chem*, 2016, 23:2275-2285.
- [74] Raben N, Wong A, Ralston E, Myerowitz R. Autophagy and mitochondria in Pompe disease: nothing is so new as what has long been forgotten [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2012, 160C:13-21.
- [75] Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, Yamamoto A, Kirisako T, Noda T, Kominami E, Ohsumi Y, Yoshimori T. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing [J]. *EMBO J*, 2000, 19:5720-5728.
- [76] Fukuda T, Ewan L, Bauer M, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, Plotz PH, Raben N. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease [J]. *Ann*

- Neurol, 2006, 59:700-708.
- [77] Raben N, Roberts A, Plotz PH. Role of autophagy in the pathogenesis of Pompe disease[J]. *Acta Myol*, 2007, 26:45-48.
- [78] Nascimbeni AC, Fanin M, Masiero E, Angelini C, Sandri M. The role of autophagy in the pathogenesis of glycogen storage disease type II (GSD II)[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19:1698-1708.
- [79] Nascimbeni AC, Fanin M, Angelini C, Sandri M. New pathogenetic mechanisms that link autophagy to Pompe disease [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2015, 2:S9.
- [80] Huijing F, Van C, Losekoot G. Diagnosis of generalized glycogen storage disease (Pompe's disease) [J]. *J Pediatr*, 1963, 63:984-987.
- [81] Nitowsky HM, Grunfeld A. Lysosomal α -glucosidase in type II glycogenosis: activity in leukocytes and cell cultures in relation to genotype[J]. *J Lab Clin Med*, 1967, 69:472-484.
- [82] Okumiya T, Keulemans JL, Kroos MA, Van der Beek NM, Boer MA, Takeuchi H, Van Diggelen OP, Reuser AJ. A new diagnostic assay for glycogen storage disease type II in mixed leukocytes[J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 88:22-28.
- [83] Eto Y. The Japanese guideline for diagnosis and management of glycogen storage disease type II (Pompe disease)[J]. *Clin Ther*, 2010, Suppl 2:39-85.
- [84] Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tift CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline[J]. *Genet Med*, 2006, 8:267-288.
- [85] Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, Kissel JT; AANEM Consensus Committee on Late-onset Pompe Disease. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease[J]. *Muscle Nerve*, 2012, 45:319-333.
- [86] Nadler HL, Messina AM. In-utero detection of type-II glycogenosis (Pompe's disease)[J]. *Lancet*, 1969, 2:1277-1278.
- [87] Cox RP, Douglas G, Hutzler J, Lynfield J, Dancis J. In-utero detection of Pompe's disease[J]. *Lancet*, 1970, 1:893.
- [88] Kleijer WJ, van der Kraan M, Kroos MA, Groener JE, van Diggelen OP, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type II: enzyme assay or mutation analysis[J]? *Pediatr Res*, 1995, 38:103-106.
- [89] Prajnya R, Rehder C, Phadke SR, Bali D. Prenatal diagnosis of Pompe disease: enzyme assay or molecular testing [J]? *Indian Pediatr*, 2011, 48:901-902.
- [90] Deduve C. From cytases to lysosomes[J]. *Fed Proc*, 1964, 23:1045-1049.
- [91] Fuller M, Der Ploeg A, Reuser AJ, Anson DS, Hopwood JJ. Isolation and characterisation of a recombinant, precursor form of lysosomal acid α -glucosidase[J]. *Eur J Biochem*, 1995, 234:903-909.
- [92] Van Hove JL, Yang HW, Wu JY, Brady RO, Chen YT. High-level production of recombinant human lysosomal acid α -glucosidase in Chinese hamster ovary cells which targets to heart muscle and corrects glycogen accumulation in fibroblasts from patients with Pompe disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93:65-70.
- [93] Bijvoet AG, Kroos MA, Pieper FR, de Boer HA, Reuser AJ, van der Ploeg AT, Verbeet MP. Expression of cDNA-encoded human acid α -glucosidase in milk of transgenic mice[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1308:93-96.
- [94] Bijvoet AG, Kroos MA, Pieper FR, de Boer HA, Reuser AJ, van der Ploeg AT, Verbeet MP. Human acid α -glucosidase from rabbit milk has therapeutic effect in mice with glycogen storage disease type II [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8:2145-2153.
- [95] Winkel LP, Kamphoven JH, van den Hout HJ, Severijnen LA, van Doorn PA, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Morphological changes in muscle tissue of patients with infantile Pompe's disease receiving enzyme replacement therapy [J]. *Muscle Nerve*, 2003, 27:743-751.
- [96] Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, Disseldorp JA, Remmerswaal M, Arts WF, Loonen MC, Vulto AG, Van Doorn PA, De Jong G, Hop W, Smit GP, Shapira SK, Boer MA, van Diggelen OP, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55:495-502.
- [97] Klinge L, Straub V, Neudorf U, Schaper J, Bosbach T, Görlinger K, Wallot M, Richards S, Voit T. Safety and efficacy of recombinant acid α -glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial[J]. *Neuromuscul Disord*, 2005, 15:24-31.
- [98] Klinge L, Straub V, Neudorf U, Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study[J]. *Neuropediatrics*, 2005, 36:6-11.
- [99] Chien YH, Hwu WL. A review of treatment of Pompe disease in infants[J]. *Biologics*, 2007, 1:195-201.
- [100] Kikuchi T, Yang HW, Pennybacker M, Ichihara N, Mizutani M, Van Hove JL, Chen YT. Clinical and metabolic correction of pompe disease by enzyme therapy in acid maltase-deficient quail[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101:827-833.
- [101] Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, Mackey J, Kishnani P, Smith W, McVie-Wylie A, Sullivan JA, Hoganson GE, Phillips JA 3rd, Schaefer GB, Charrow J, Ware RE, Bossen EH, Chen YT. Recombinant human acid α -glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial[J]. *Genet Med*, 2001, 3:132-138.
- [102] Hunley TE, Corzo D, Dudek M, Kishnani P, Amalfitano A, Chen YT, Richards SM, Phillips JA 3rd, Fogo AB, Tiller GE. Nephrotic syndrome complicating α -glucosidase replacement therapy for Pompe disease [J]. *Pediatrics*, 2004, 114:E532-535.
- [103] Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, Herman GE, Amalfitano A, Thurberg BL, Richards S, Davison M, Corzo D, Chen YT. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid α -glucosidase in infantile-onset Pompe disease[J]. *J Pediatr*, 2006, 149:89-97.
- [104] Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, Leslie N, Levine J, Spencer C, McDonald M, Li J, Dumontier J, Halberthal M, Chien YH, Hopkin R, Vijayaraghavan S, Gruskin D, Bartholomew D, van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, De la Gastine GS, Jokic M, Thurberg B, Richards S, Bali D, Davison M, Worden MA, Chen YT, Wraith JE. Recombinant human acid α -glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease[J]. *Neurology*, 2007, 68:99-109.
- [105] van Gelder C, Plug I, Kroos M, Reuser A, van der Ploeg A. A higher dose of enzyme therapy in patients with classic infantile Pompe disease seems to improve ventilator-free survival and motor function[J]. *BMC Muscul Dis*, 2013, 14:19.
- [106] Banugaria SG, Prater SN, Ng YK, Kobori JA, Finkel RS, Ladda RL, Chen YT, Rosenberg AS, Kishnani PS. The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease[J]. *Genet Med*, 2011, 13:729-736.

- [107] Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile - onset Pompe disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11:CD011539.
- [108] Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, Deschauer M, Breunig F, Glocker FX, Vielhaber S, Brejova A, Hilz M, Reinert K, Müller-Felber W, Mengel E, Spranger M, Schoser B. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late - onset glycogen storage disease type 2: 12 - month results of an observational clinical trial[J]. *J Neurol*, 2009, 257:91-97.
- [109] Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, Rigoldi M, Moglia A, Costa A, Carlucci A, Danesino C, Pittis MG, Dardis A, Ravaglia S. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2010, 33:727-735.
- [110] Ravaglia S, Pichiechio A, Ponzio M, Danesino C, Saeidi Garaghani K, Poloni GU, Toscano A, Moglia A, Carlucci A, Bini P, Ceroni M, Bastianello S. Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: temporal and spatial pattern of mass vs. strength response[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2010, 33:737-745.
- [111] Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Bembi B, Servidei S, Pegoraro E, Moggio M, Filosto M, Sette E, Crescimanno G, Tonin P, Parini R, Morandi L, Marrosu G, Greco G, Musumeci O, Di Iorio G, Siciliano G, Donati MA, Carubbi F, Ermani M, Mongini T, Toscano A; Italian GSD II Group. Observational clinical study in juvenile - adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years[J]. *J Neurol*, 2012, 259:952-958.
- [112] van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic SA. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362:1396-1406.
- [113] van der Ploeg A, Carlier PG, Carlier RY, Kissel JT, Schoser B, Wenninger S, Pestronk A, Barohn RJ, Dimachkie MM, Goker-Alpan O, Mozaffar T, Pena LD, Simmons Z, Straub V, Guglieri M, Young P, Boentert M, Baudin PY, Wens S, Shafi R, Bjartmar C, Thurberg BL. Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: the EMBASSY Study[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 119:115-123.

(收稿日期:2018-06-11)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

 γ -氨基丁酸 B 型受体 γ -aminobutyric acid B receptor(GABA_BR) α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 1 受体 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid 1 receptor(AMPA1R) α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 2 受体 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid 2 receptor(AMPA2R)

白质消融性白质脑病

leukoencephalopathy with vanishing white matter(VWM)

伴镶边空泡的远端型肌病

distal myopathy with rimmed vacuole(DMRV)

标准化均数差 standardized mean difference(SMD)

表皮生长因子受体 2

epidermal growth factor receptor 2(EGFR2)

丙型肝炎病毒 hepatitis C virus(HCV)

EB 病毒 Epstein-Barr virus(EBV)

持续气道正压通气

continuous positive airway pressure(CPAP)

重复神经电刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)

重组人酸性 α -葡萄糖苷酶recombinant human acid α -glucosidase(rhGAA)

磁共振波谱 magnetic resonance spectroscopy(MRS)

雌二醇 estradiol(E₂)

促肾上腺皮质激素 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)

串联质谱 tandem mass spectrometry(MS/MS)

脆性 X 染色体综合征 fragile X syndrome(FXS)

单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)

蛋白质数据库 protein data bank(PDB)

低钾型周期性麻痹 hypokalemic periodic paralysis(HypoPP)

电化学发光 electrochemiluminescence(ECL)

电压门控性钙离子通道

voltage-gated calcium channel(VGCC)

电压门控性钾离子通道

voltage-gated potassium channel(VGKC)

电压门控性钠离子通道

voltage-gated sodium channel(VGSC)

电子转移黄素蛋白 electron transfer flavoprotein(ETF)

电子转移黄素蛋白脱氢酶

electron transfer flavoprotein dehydrogenase(ETFDH)

淀粉样脑血管病 cerebral amyloid angiopathy(CAA)

动脉血氧饱和度 artery oxygen saturation(SaO₂)

端粒酶逆转录酶 telomerase reverse transcriptase(TERT)

短发夹 RNA short hairpin RNA(shRNA)

短链脂酰辅酶 A 脱氢酶

short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase(SCAD)

短链脂酰辅酶 A 脱氢酶缺陷综合征

short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (SCADD)

短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)

多重连接依赖性探针扩增

multiplex ligation-dependent probe amplification(MLPA)