

重型糖原贮积病 II 型呼吸机撤机困难的对策

徐玲玲 梁玉坚 李素萍 黄雪琼 张丽丹 裴瑜馨 黄慧敏 张成 唐雯 樊重

【摘要】 目的 探讨糖原贮积病 II 型患儿撤机困难对策。方法 2015 年 10 月至 2017 年 9 月共治疗 6 例撤机困难的糖原贮积病 II 型患儿(儿童型 3 例、婴儿型 3 例),综合治疗措施包括抗生素治疗呼吸机相关肺炎、鼓励自主咳痰、自主呼吸锻炼、增加营养、心理支持等,以及重组人 α -葡糖苷酶替代治疗[20 mg/(kg·次)、1 次/2 周]并序贯呼吸机撤机(有创呼吸机过渡至无创呼吸机再撤机)。结果 6 例患儿经重组人 α -葡糖苷酶替代治疗和序贯呼吸机撤机综合治疗后,呼吸功能和四肢肌力均得到改善,3 例成功撤机、1 例撤机失败、2 例死亡。结论 糖原贮积病 II 型患儿经预防呼吸机相关肺炎、自主呼吸锻炼、增加营养,以及重组人 α -葡糖苷酶替代治疗等综合治疗后,可使呼吸功能和四肢肌力改善,然后尝试程序化撤机可提高撤机困难患儿的撤机成功率。

【关键词】 糖原贮积病 II 型; 呼吸功能不全; 通气机撤除法; 酶替代疗法

Countermeasures of six difficult-to-wean patients with severe glycogen storage disease type II

XU Ling-ling¹, LIANG Yu-jian¹, LI Su-ping¹, HUANG Xue-qiong¹, ZHANG Li-dan¹, PEI Yu-xin¹, HUANG Hui-min¹, ZHANG Cheng², TANG Wen¹, FAN Zhong¹

¹Department of Pediatric Intensive Care Unit, ²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: TANG Wen (Email: tangwen@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 Objective To explore the treatment of difficult-to-wean patients with glycogen storage disease type II (GSD II) complicated with respiratory failure. **Methods** A total of 6 patients with GSD II (3 children and 3 infants) who were admitted due to weak respiratory muscle and had difficulty in weaning off ventilator were treated in our hospital from October 2015 to September 2017. They received comprehensive treatment of antibiotics for ventilator-associated pneumonia, encouraging voluntary expectoration, respiratory muscle exercises, nutrition strengthening, psychological support, and enzyme replacement treatment (ERT) by using recombinant human acid α -glucosidase [rhGAA, 20 mg/(kg·time), once/biweekly]. These patients gradually transformed from invasive ventilator at biphasic positive airway pressure (BiPAP) mode and continuous positive airway pressure (CPAP) mode to non-invasive ventilator and high flow oxygen therapy. **Results** The respiratory function and limb muscle strength of all patients were improved after ERT and sequential weaning. With comprehensive treatment, 3 patients weaned off ventilator, one patient underwent endotracheal intubation, and 2 patients died. **Conclusions** With comprehensive treatment of preventing ventilator-associated pneumonia, respiratory muscle exercises, nutrition strengthening, and ERT using rhGAA, the respiratory function and limb muscle strength were improved in GSD II patients. Programmed weaning procedure increases the treatment success rate of difficult-to-wean patients.

【Key words】 Glycogen storage disease type II; Respiratory insufficiency; Ventilator weaning; Enzyme replacement therapy

This study was supported by 2010 National Clinical Key Specialty Construction Project [No. (2011)872].

Conflicts of interest: none declared

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.06.004

基金项目: 2010 年度国家临床重点专科建设项目[项目编号: (2011)872]

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院小儿重症监护病房(徐玲玲、梁玉坚、李素萍、黄雪琼、张丽丹、裴瑜馨、黄慧敏、唐雯、樊重), 神经内科(张成)

通讯作者: 唐雯, Email: tangwen@mail.sysu.edu.cn

糖原贮积病Ⅱ型(GSDⅡ)亦称Pompe病,是一种极少见的常染色体隐性遗传性疾病,系酸性 α -葡糖苷酶(GAA)活性完全缺失或降低使糖原在多种细胞特别是骨骼肌细胞中贮积所致^[1],临床以进行性呼吸肌、骨骼肌萎缩和无力为主要特征,常合并呼吸衰竭,需呼吸机辅助通气,此类患者预后不良。根据发病年龄可以分为早发型(<1岁发病,亦称为婴儿型)和晚发型(>1岁发病,又分为儿童型和成年型)糖原贮积病Ⅱ型,其中,婴儿型和儿童型多累及呼吸肌,需机械通气,一经辅助通气则呼吸机撤离困难(撤机困难)。撤机困难系指各种原因导致的呼吸机撤离失败或撤离时间延长>48~72小时^[2],这是由于呼吸肌疲劳导致呼吸肌功能减退、呼吸泵衰竭而使患儿过度依赖呼吸机辅助通气。采取适当的呼吸肌功能锻炼和辅助排痰等对症支持治疗,是改善其呼吸功能的主要方法。2006年,美国食品与药品管理局(FDA)批准重组人 α -葡糖苷酶替代治疗糖原贮积病Ⅱ型,该药是目前治疗糖原贮积病Ⅱ型的唯一特异性替代药物,可以有效改善患儿四肢肌力和呼吸功能,进而协助呼吸机撤机^[3-4],因此开始治疗的时间越早、效果越显著^[5-7]。本研究拟对中山大学附属第一医院近年诊断与治疗的6例撤机困难的重症糖原贮积病Ⅱ型患儿的临床资料进行回顾分析,探讨此类患儿撤机困难的原因与治疗对策。

资料与方法

一、观察对象

1. 纳入标准 (1)临床有心肌肥厚和(或)肌无力表现,外周血酸性 α -葡糖苷酶活性低于正常值范围[>14 nmol/(h·mg)],并经GAA基因检测确诊为糖原贮积病Ⅱ型。(2)疾病类型为婴儿型和儿童型,发病年龄0~14岁。(3)入院时存在呼吸衰竭,经呼吸机辅助通气>2周且撤机困难。(4)本研究经中山大学附属第一医院道德伦理委员会审核批准,所有数据均在患儿父母知情同意的情况下采集。

2. 排除标准 排除成人型患者、呼吸机辅助通气 \leq 2周患者,以及重症肌无力(MG)等其他原因引起的撤机困难患者。

3. 一般资料 选择2015年10月至2017年9月在中山大学附属第一医院小儿重症监护病房住院治疗,且撤机困难的糖原贮积病Ⅱ型患儿共6例,男性4例,女性2例;发病年龄1~47个月,平均15个

月;确诊年龄2~49个月,平均20个月;婴儿型3例、儿童型3例;家族性2例(姐弟)、散发性4例。临床主要表现为行走不稳伴反复呼吸道感染(2例)、活动后易疲乏(1例)或者心肌肥厚(3例)。实验室检查血清酸性 α -葡糖苷酶为0~8.20 nmol/(h·mg),平均为2.40 nmol/(h·mg)。其具体基因突变类型分别为:c.1216G>A(p.Asp406Asn)和c.1935C>A(p.Asp645Glu)杂合突变(2例)、c.1082C>T(p.Pro361Leu)和c.1935C>A(p.Asp645Glu)杂合突变(1例)、c.1557G>A(p.Met519Ile)和c.1978C>T(p.Arg660Cys)杂合突变(1例)、c.1935C>A(p.Asp645Glu)纯合突变(1例)以及c.1822C>T(p.Arg608*)和c.1935C>A(p.Asp645Glu)杂合突变(1例)。所有患儿均足月顺产,无产伤史和窒息史,父母非近亲婚配且身体健康。6例患儿的临床资料参见表1。

二、治疗方法

1. 一般治疗 患儿呈斜坡卧位(床头抬高 15° ~ 30°)以预防呼吸机相关肺炎;对于合并肺炎的患儿,先行经验性抗感染治疗,然后再根据病原学检查结果调整抗感染治疗方案。与此同时,加强翻身拍背吸痰,行俯卧位通气,鼓励患儿自主咳嗽排痰;间断行气管插管内吸氧,或通过有创持续气道正压通气(CPAP)进行深吸气-慢呼气的自主呼吸锻炼;加强肠内外营养以保证体重正常增长;安慰和鼓励学龄期或学龄前期患儿配合呼吸机撤机,增加其对撤机的自信心。

2. 酶替代治疗 (1)给药方法:6例患儿于确诊后1个月(3例)、6个月(1例)、7个月(1例)和27个月(1例)开始接受重组人 α -葡糖苷酶(Myozyme,美国Genzyme公司)替代治疗,剂量为20 mg/(kg·次)、1次/2周,首次给药前予地塞米松预防过敏反应,先以1 mg/(kg·h)静脉滴注30 min,再3 mg/(kg·h)静脉滴注30 min,然后5 mg/(kg·h)静脉滴注30 min,最后7 mg/(kg·h)静脉滴注至结束,共3.50~4.00 h,分别治疗2个月(2例)、3个月(1例)、5个月(1例)、9个月(1例)和15个月(1例)。(2)观察指标:每次治疗后记录患儿运动功能(包括抬头、独坐、行走步数和肌力)、呼吸肌脱机时间、呼吸机模式[包括有创双水平气道正压通气(BiPAP)和持续气道正压通气、无创双水平气道正压通气和持续气道正压通气]、呼吸机参数[包括吸气峰压(PIP)、呼气末正压通气(PEEP)、呼吸频率(RR)、吸气时间(Ti)、吸入

表 1 6 例糖原贮积病 II 型患儿临床资料

Table 1. Clinical data of 6 patients with GSD II

序号	性别	疾病分型	发病年龄 (月)	确诊年龄 (月)	发病时症状	目前症状	外周血 GAA [nmol/(h·mg)]	基因型
1	女	儿童型 GSD II	15	31	行走不稳,反复呼吸道感染	气管切开呼吸机辅助通气	0.90	c.1082C>T,c.1935C>A
2	男	儿童型 GSD II	20	25	行走不稳,反复呼吸道感染	需坐轮椅	1.45	c.1216G>A,c.1935C>A
3	女	儿童型 GSD II	47	49	疲乏、跑步缓慢、声音嘶哑	可正常上学,体育课不耐受	1.03	c.1216G>A,c.1935C>A
4	男	婴儿型 GSD II	5	7	心肌肥厚、运动发育迟缓	放弃治疗死亡	8.20	c.1557G>A,c.1978C>T
5	男	婴儿型 GSD II	1	2	心肌肥厚	可独立行走	0.00	c.1935C>A 纯合突变
6	男	婴儿型 GSD II	4	5	心肌肥厚	放弃治疗死亡	2.86	c.1822C>T,c.1935C>A

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

表 2 6 例糖原贮积病 II 型患儿机械通气和酶替代治疗

Table 2. Mechanical ventilation and ERT of 6 patients with GSD II

序号	首次机械通气			第 2 次机械通气			酶替代治疗		
	年龄 (月)	持续时间 (月)	无创呼吸机 使用时间(月)	年龄 (月)	持续时间 (月)	无创呼吸机 使用时间(月)	年龄 (月)	持续时间 (月)	治疗时症状
1	30	36.00	0.40	不适用			32	15	四肢肌无力并呼吸困难
2	23	1.00	未使用	30	2.50	4.00	31	5	肺炎后呼吸衰竭,四肢肌无力
3	47	1.00	未使用	72	1.00	3.00	56	2	活动后明显疲乏
4	31	5.00	未使用	不适用			34	3	四肢肌无力并呼吸困难
5	3	3.50	0.60	15	1.00	0.40	3	9	四肢肌无力并呼吸困难
6	5	2.00	0.10	不适用			5	2	心力衰竭并呼吸衰竭

氧浓度(FiO₂)、压力支持(PS)]等,共随访 2~16 个月。其中,有创双水平气道正压通气的支持力度高于有创持续气道正压通气,若患儿能够耐受有创持续气道正压通气,表明对呼吸机的依赖程度较低;而且呼吸机参数越低,提示患儿对呼吸机的依赖程度越低(表 2)。

三、有创呼吸机辅助通气过渡至无创呼吸机辅助通气

1. 撤机指征 于重组人 α -葡糖苷酶替代治疗后 1~3 个月评估撤机条件,参照 Yeung 等^[8]的方法,对能够耐受有创双水平气道正压通气模式的患儿可改为有创持续气道正压通气模式,再尝试无创呼吸机(无创双水平气道正压通气模式),凡具备以下条件者即可呼吸机撤机。(1)基本控制肺部感染及其诱发因素和并发症,无感染性休克,有创持续气道正压通气模式辅助通气 > 12 h 且能够耐受[PEEP \leq 3 cm H₂O(1 cm H₂O = 0.098 kPa), PS \leq 6 cm H₂O]。(2)撤机前 2 h 动脉血气分析检测 pH 值为 7.30~7.45、动脉血氧分压(PaO₂) \geq 60 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)、二氧化碳分压(PaCO₂)于正常值范围(30~55 mm Hg)。(3)撤机时间定于上午,前一晚睡眠良好,神志清楚,可自主咳痰且咳嗽有力。(4)1 周

内曾接受重组人 α -葡糖苷酶替代治疗。(5)对于呼吸机辅助通气 > 2 周的患儿,撤机前 20 min 静脉注射甲泼尼龙 1 mg/kg,以减轻喉头水肿。

2. 应用无创呼吸机注意事项 (1)采用大小合适且密封性良好的鼻罩或口鼻罩。(2)保证呼吸道湿化充分,便于痰液稀释和排出。(3)有创呼吸机辅助通气 > 1 个月时予以布地奈德混悬液(普米克令舒)+吸入用硫酸沙丁胺醇溶液(万托林)+吸入用异丙托溴铵溶液(爱全乐)雾化吸入,以减轻喉头水肿并具有平喘作用;有创呼吸机辅助通气 > 2 个月者加用呋塞米 3~5 mg/(kg·d),3~4 次/d 雾化吸入,以减轻呼吸道水肿。(4)无创呼吸机应用期间密切监测患儿生命体征,同时监测动脉血气以评估是否需要再次气管插管行有创呼吸机辅助通气。

3. 有创呼吸机撤机失败的判断标准 (1)无创呼吸机辅助通气 1 周内出现明显的呼吸窘迫、足背动脉搏动减弱、全身花斑纹,以及血压低于同龄儿童正常血压 2 个标准差(SD),呼吸频率 > 70 次/min 或增加 \geq 20 次/min,心率 > 180 次/min 或增加 \geq 40 次/min,收缩压或舒张压改变 > 20%。(2)动脉血气分析 pH 值 \leq 7.20,动脉血氧饱和度(SaO₂) \leq 80%,PaO₂ < 60 mm Hg,PaCO₂ > 85 mm Hg,或出现意

识障碍。

结 果

本组患儿均因合并肺炎和呼吸衰竭而接受重组人 α -葡糖苷酶替代治疗和序贯呼吸机撤机综合治疗方案。合并肺炎者,经验性予以头孢哌酮舒巴坦 100~150 mg/(kg·d) 静脉滴注 10~14 d,然后根据痰培养结果和患儿病情调整抗生素治疗方案。经重组人 α -葡糖苷酶替代治疗,及自主咳嗽和自主呼吸锻炼后,患儿抬头(2例)、独坐(2例)能力改善,6分钟步行试验(6MWT)步行距离由 100 m 增至 300 m (1例),肌力恢复正常(1例)或好转(5例)。本组有 3 例经历 2 次气管插管后成功撤机;其余 3 例仅经历 1 次气管插管,1 例尝试 6 次撤机均未成功最终行气管切开,2 例尝试 2 次撤机均失败,最终放弃治疗死亡。本组患儿首次接受有创呼吸机治疗(6例)的年龄为 3~47 个月、平均 23 个月,通气时间 1~36 个月、平均 8 个月,序贯无创呼吸机治疗(3例)时间为 0.10~0.60 个月、平均 0.40 个月;第 2 次有创呼吸机治疗(3例)年龄为 15~72 个月、平均 39 个月,通气时间为 1.00~2.50 个月、平均 1.50 个月,序贯无创呼吸机治疗(3例)时间 0.40~4.00 个月、平均 2.50 个月;撤机时 6 例患儿均出现二氧化碳潴留、1 例发热。本组死亡 2 例,4 例生存患儿中 1 例气管切开呼吸机辅助通气并在家中护理、1 例需坐轮椅、1 例可独立行走、1 例可正常上学(表 1,2)。

讨 论

糖原贮积病 II 型系酸性 α -葡糖苷酶缺乏引起的糖原贮积于全身骨骼肌和心肌,诱发进行性呼吸肌、骨骼肌萎缩和无力,严重者可发生呼吸衰竭^[9]。以发病年龄 1 岁为界限,分为 <1 岁的早发型(婴儿型)和 >1 岁的晚发型(包括儿童型和成人型)糖原贮积病 II 型。

婴儿型糖原贮积病 II 型主要表现为四肢瘫和致死性肥厚型心肌病,病情进展迅速,如果不予以重组人 α -葡糖苷酶替代治疗,患儿通常在 2 岁前即死于肥厚型阻塞性心肌病。Broomfield 等^[10]对英国 33 例婴儿型患儿的观察结果显示,78.79%(26/33)发生心力衰竭,27.27%(9/33)需机械通气(4 例行有创呼吸机治疗、5 例行无创呼吸机治疗)。Chakrapani 等^[3]根据机械通气时间,将 20 例接受重组人 α -葡糖苷酶替代治疗的婴儿型患儿分为短期治

疗组(≤ 2 周,12例)和长期治疗组(> 2 周,8例),短期治疗组有 7 例患儿最终撤机,5 例死亡;长期治疗组有 6 例行气管切开终身呼吸机治疗,2 例死亡。Damuth 等^[11]对长期进行机械通气的重症患者[机械通气时间 > 2 周或因急性呼吸窘迫综合征(ARDS)行气管切开]的长期生存状态进行系统回顾和 Meta 分析,共纳入来自 16 个国家 124 项临床研究,50% 患者能够成功撤机、19% 患者可以出院,1 年病死率达 50%。本研究中有 3 例婴儿型糖原贮积病 II 型患儿机械通气时间 > 2 周,采用重组人 α -葡糖苷酶替代治疗和序贯呼吸机撤机综合治疗,1 例(例 5)成功撤机、2 例(例 4、例 6)尝试 2 次撤机失败后放弃治疗死亡。儿童型糖原贮积病 II 型极少累及心脏,主要表现为呼吸肌无力^[10],以夜间呼吸困难首发,最终出现睡眠中断、晨起头痛、疲劳和白天过度嗜睡(EDS),严重者可出现呼吸衰竭,需呼吸机辅助通气。Joanne 等^[12]认为,重组人 α -葡糖苷酶替代治疗可改善呼吸肌肌力,降低对呼吸机的依赖程度。Deroma 等^[13]对 8 例儿童型患儿行重组人 α -葡糖苷酶替代治疗 5 年,4 例呼吸功能改善、4 例呼吸功能稳定,其中 2 例呼吸机辅助通气稳定。本研究 3 例儿童型糖原贮积病 II 型患儿均采用重组人 α -葡糖苷酶替代治疗和序贯呼吸机撤机综合治疗,呼吸功能均得到改善,1 例反复尝试(6 次)撤机失败后遂行气管切开呼吸机辅助通气并在家中护理、2 例成功撤机,与国外文献报道相比^[13],重组人 α -葡糖苷酶替代治疗疗效良好,呼吸功能明显改善,考虑与疾病严重程度和综合治疗方案不同有关。

糖原贮积病 II 型患者的呼吸衰竭主要表现为 II 型呼吸衰竭,是由于糖原贮积于膈肌致继发性肌细胞功能障碍,然而,膈神经运动系统受累不仅是患者发生呼吸衰竭的重要原因^[14],同时也是呼吸功能预后不良的重要危险因素^[15]。膈肌功能障碍可以导致呼吸肌无力、疲劳、睡眠呼吸障碍和呼吸衰竭,需长期呼吸机辅助通气,撤机困难。研究显示,酶替代治疗可改善四肢肌肉功能和呼吸功能^[12],但对膈肌功能的改善作用不甚明显,这是由于肌细胞糖原的部分清除能力被膈神经的持续性病理改变抵消。虽然本组 6 例患儿经重组人 α -葡糖苷酶替代治疗后呼吸机参数均有所降低,且 3 例撤机成功,但有 1 例儿童型患儿(例 1)经规范化酶替代治疗 1 年余,四肢肌力明显改善,呼吸机参数亦明显降低,反复尝试撤机 6 次仍未获得成功,考虑与糖原贮积使

神经功能尤其是膈神经功能严重损害有关,加之获得性肌无力^[16],最终导致膈肌纤维失用性萎缩,患儿对呼吸机产生依赖,撤机困难,只能采取气管切开呼吸机辅助通气并在家中护理。值得一提的是,最新研究为此类患儿的治疗提供了新的方法,即通过安装膈肌起搏器直接对膈肌起搏以辅助呼吸功能,Smith等^[17]采用经腹腔镜将细金属丝材质的起搏器植入膈肌并于体外调节刺激参数的方法,治疗3例膈肌麻痹且长期需机械通气的糖原贮积病Ⅱ型患者,其结果显示,起搏器不仅可以刺激患者自主呼吸时的膈肌运动,而且可以延长日间脱机时间。

糖原贮积病Ⅱ型严重程度与酸性 α -葡糖苷酶活性无明显关联性。Remiche等^[18]发现, α -葡糖苷酶活性与GAA基因中“严重”突变的等位基因无关联性,而且患儿外周血或肌肉酸性 α -葡糖苷酶活性与其是否具有保护作用或预后不良亦无关联性。根据Remiche等^[18]的报告,1例糖原贮积病Ⅱ型患者酸性 α -葡糖苷酶活性极低,其外周血活性为1.29%、肌肉活性仅为0.28%,但直至61岁患者才出现静息态肌无力表现。在本研究中,2例(例1、例3)女性儿童型糖原贮积病Ⅱ型患儿外周血酸性 α -葡糖苷酶活性约为1 nmol/(h·mg),但是呼吸机撤机难易程度差异极大,例3呼吸肌受累轻微,治疗后成功撤机,而例1反复尝试撤机6次均未成功;另外2例(例3和例2为姐弟)存在相同基因突变的儿童型糖原贮积病Ⅱ型患儿,其中例2外周血酸性 α -葡糖苷酶活性较高,但呼吸肌受累程度严重,较例3撤机更为困难;1例(例5)婴儿型糖原贮积病Ⅱ型患儿外周血酸性 α -葡糖苷酶活性为零,但成功撤机,进一步证实,酸性 α -葡糖苷酶的活性与疾病严重程度和撤机难易程度无关联性。

研究显示,男性是糖原贮积病Ⅱ型患者呼吸功能预后不良的危险因素之一^[9],本研究存在相同基因突变的2例(例3和例2为姐弟)患儿中例2(弟弟)临床表现明显重于例3(姐姐),也证实了这一观点。除治疗原发病外,翻身拍背吸痰、俯卧位通气、鼓励自主咳痰、自主呼吸锻炼、增加营养等综合治疗措施也不容忽视^[7,19-20]。本研究患儿体重指数(BMI)均低于18 kg/m²,属于消瘦体型或营养不良,营养不良也是撤机困难的原因之一^[21]。因此,我们通过增加营养来增强患儿对呼吸机撤机的耐受性,2例患儿(例2、例3)在未进行酶替代治疗之前仅采用上述综合治疗措施即成功撤机3次,证实综合治疗十分

有效。

目前关于糖原贮积病Ⅱ型患者呼吸机撤机的临床研究较少,即使进行重组人 α -葡糖苷酶替代治疗也不能完全逆转或遏制病情进展,一旦需要有创呼吸机辅助通气,则撤机就更为困难。序贯呼吸机撤机策略是撤机困难时常用的方案,对本组病例的观察显示,重组人 α -葡糖苷酶替代治疗和序贯呼吸机撤机综合治疗方案安全、有效,值得临床推广。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Filosto M, Todeschini A, Cotelli MS, Vielmi V, Rinaldi F, Rota S, Scarpelli M, Padovani A. Non-muscle involvement in late-onset glycogenosis II [J]. *Acta Myol*, 2013, 32:91-94.
- [2] Quinnell TG, Pilsworth S, Shneerson JM, Smith IE. Prolonged invasive ventilation following acute ventilatory failure in COPD: weaning results, survival, and the role of noninvasive ventilation [J]. *Chest*, 2006, 129:133-139.
- [3] Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, Jones S, Wraith JE. Treatment of infantile Pompe disease with α -glucosidase alpha: the UK experience [J]. *J Inher Metab Dis*, 2010, 33:747-750.
- [4] 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.
- [5] Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference [J]. *Pediatr Neonatol*, 2013, 54:219-227.
- [6] Chien YH, Lee NC, Chen CA, Tsai FJ, Tsai WH, Shieh JY, Huang HJ, Hsu WC, Tsai TH, Hwu WL. Long-term prognosis of patients with infantile - onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth [J]. *J Pediatr*, 2015, 166:985-991.
- [7] Boentert M, Prigent H, Várdi K, Jones HN, Mellies U, Simonds AK, Wenninger S, Barrot Cortés E, Confalonieri M. Practical recommendations for diagnosis and management of respiratory muscle weakness in late-onset Pompe disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17:E1735.
- [8] Yeung J, Couper K, Ryan EG, Gates S, Hart N, Perkins GD. Non-invasive ventilation as a strategy for weaning from invasive mechanical ventilation: a systematic review and Bayesian meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44:2192-2204.
- [9] van der Beek NA, van Capelle CI, van der Velden-van Eetten KI, Hop WC, van den Berg B, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Stam H. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 104(1/2):129-136.
- [10] Broomfield A, Fletcher J, Davison J, Finnegan N, Fenton M, Chikermane A, Beesley C, Harvey K, Cullen E, Stewart C, Santra S, Vijay S, Champion M, Abulhoul L, Grunewald S, Chakrapani A, Cleary MA, Jones SA, Vellodi A. Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy [J]. *J Inher Metab Dis*, 2016, 39:261-271.
- [11] Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL, Roberts BW, Trzeciak S. Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3:544-553.

- [12] Joanne M, Skye N, Tracy M. The effectiveness of enzyme replacement therapy for juvenile - onset Pompe disease: a systematic review[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42:57-65.
- [13] Deroma L, Guerra M, Sechi A, Ciana G, Cisilino G, Dardis A, Bembi B. Enzyme replacement therapy in juvenile glycogenosis type II: a longitudinal study[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173:805-813.
- [14] Falk DJ, Todd AG, Lee S, Soustek MS, ElMallah MK, Fuller DD, Notterpek L, Byrne BJ. Peripheral nerve and neuromuscular junction pathology in Pompe disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24:625-636.
- [15] Boentert M, Dräger B, Glatz C, Young P. Sleep - disordered breathing and effects of noninvasive ventilation in patients with late-onset Pompe disease[J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12:1623-1632.
- [16] Hooijman PE, Beishuizen A, de Waard MC, de Man FS, Vermeijden JW, Steenvoorde P, Bouwman RA, Lommen W, van Hees HW, Heunks LM, Dickhoff C, van der Peet DL, Girbes AR, Jasper JR, Malik FI, Stienen GJ, Hartemink KJ, Paul MA, Ottenheijm CA. Diaphragm fiber strength is reduced in critically ill patients and restored by a troponin activator[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189:863-865.
- [17] Smith BK, Fuller DD, Martin AD, Lottenberg L, Islam S, Lawson LA, Onders RP, Byrne BJ. Diaphragm pacing as a rehabilitative tool for patients with Pompe disease who are ventilator-dependent: case series[J]. *Phys Ther*, 2016, 96:696-703.
- [18] Remiche G, Ronchi D, Magri F, Lamperti C, Bordoni A, Moggio M, Bresolin N, Comi GP. Extended phenotype description and new molecular findings in late onset glycogen storage disease type II: a northern Italy population study and review of the literature[J]. *J Neurol*, 2014, 261:83-97.
- [19] Jones HN, Crisp KD, Robey RR, Case LE, Kravitz RM, Kishnani PS. Respiratory muscle training (RMT) in late-onset Pompe disease (LOPD): effects of training and detraining[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 117:120-128.
- [20] Jones HN, Crisp KD, Moss T, Strollo K, Robey R, Sank J, Canfield M, Case LE, Mahler L, Kravitz RM, Kishnani PS. Effects of respiratory muscle training (RMT) in children with infantile-onset Pompe disease and respiratory muscle weakness [J]. *J Pediatr Rehabil Med*, 2014, 7:255-265.
- [21] Datta D, Foley R, Wu R, Grady J, Scalise P. Can creatinine height index predict weaning and survival outcomes in patients on prolonged mechanical ventilation after critical illness[J]? *J Intensive Care Med*, 2018, 33:104-110.

(收稿日期:2019-04-28)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

感觉神经传导速度

sensory nerve conduction velocity(SNCV)

高碘酸-雪夫 periodic acid-Schiff(PAS)

高通量筛查 high throughput screening(HTS)

弓形虫 toxoplasma(TOX)

功能连接 functional connectivity(FC)

谷氨酸脱羧酶 glutamic acid decarboxylase(GAD)

寡克隆区带 oligoclonal bands(OB)

广泛性焦虑量表 Generalized Anxiety Disorder Scale(GAD)

国际运动障碍学会 Movement Disorder Society(MDS)

国家食品药品监督管理总局

China Food and Drug Administration(CFDA)

汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)

汉密尔顿抑郁量表 24 项

Hamilton Depression Rating Scale-24 Items(HAMD-24)

红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)

呼气末正压通气

positive end-expiratory pressure ventilation(PEEP)

环磷酰胺 cyclophosphamide(CTX)

回波时间 echo time(TE)

活化部分凝血活酶时间

activated partial thromboplastin time(APTT)

肌酸激酶 creatine kinase(CK)

肌酸激酶同工酶 creatine kinase isoenzyme MB(CK-MB)

肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)

基于体素的形态学分析 voxel-based morphometry(VBM)

极长链脂肪酸 very-long-chain fatty acids(VLCFAs)

急性多发性缺血病变

acute multiple ischemic lesions located in more than one vascular territories(AMIMCT)

急性呼吸窘迫综合征

acute respiratory distress syndrome(ARDS)

急性脑实质性神经白塞综合征

acute parenchymal neuro-Behçet's syndrome(APNBS)

脊髓性肌萎缩症 spinal muscular atrophy(SMA)

脊髓亚急性联合变性

subacute combined degeneration of the spinal cord(SCD)

家族性肌萎缩侧索硬化症

familial amyotrophic lateral sclerosis(fALS)

甲氨蝶呤 methotrexate(MTX)

甲基丙二酸尿症 methylmalonic aciduria(MMA)

甲基丙二酰辅酶 A 变位酶

methylmalonyl-coenzyme A mutase(MCM)

N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)

N-甲基-D-天冬氨酸受体

N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)

甲状腺过氧化物酶 thyroid peroxidase(TPO)

甲状腺球蛋白 thyroglobulin(TG)

简易智能状态检查量表

Mini-Mental State Examination(MMSE)

僵人综合征 stiff-person syndrome(SPS)

Beck 焦虑量表 Beck Anxiety Inventory(BAI)

接触蛋白相关蛋白-2 contactin-associated protein 2(Caspr2)