

糖原累积病Ⅱ型的诊疗进展

赵玉英¹, 焉传祝^{1,2}

摘要: 糖原累积病Ⅱ型(GSDⅡ),即庞贝病,是由于编码溶酶体内酸性 α -葡萄糖苷酶(GAA)的GAA基因缺陷所致的一种常染色体隐性遗传的以肌肉组织受累为主的溶酶体贮积病。根据发病年龄及主要受累器官分为婴儿型庞贝病(IOPD)和晚发型庞贝病(LOPD),其诊断依赖于GAA酶活性的降低、GAA基因变异的检出及肌肉组织活检病理,早期诊治对预后至关重要。利用基因重组技术制备的重组人类GAA(rhGAA)酶替代治疗(ERT)是目前庞贝病主要的疾病修正治疗手段,其中最早的阿糖苷酶 α 在改善肌力、呼吸功能及延长生存期方面疗效良好。新一代rhGAA药物艾夫糖苷酶 α 及西帕糖苷酶 α 的问世又提供了新的选择,特别是对那些疗效差、症状重的患者。底物削减治疗及基因治疗仍在探索中,疾病修正治疗的同时辅以营养运动疗法及多学科长期化管理也会事半功倍。

关键词: 庞贝病; 诊断; 疾病修正治疗; 酶替代疗法; 营养运动疗法

中图分类号: R746.2; R596.1

文献标识码: A

Advances in the diagnosis and treatment of glycogen storage disease type II ZHAO Yuying, YAN Chuanshu. (Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Qingdao 266035, China)

Abstract: Glycogen storage disease type II (GSD II), also known as Pompe disease, is a common autosomal recessive lysosomal storage disease with predominantly muscle tissue involvement, and it is caused by defects in the GAA gene which encode acid α -D-glucosidase in lysosomes. According to the age of onset and the main organs involved, it is classified into infant-onset Pompe disease (IOPD) and late-onset Pompe disease (LOPD). The diagnosis of this disease depends on the reduction in GAA enzyme activity, the detection of GAA gene mutations, and muscle tissue biopsy, and early diagnosis and treatment are crucial for prognosis. Recombinant human GAA (rhGAA) enzyme replacement therapy prepared by the gene recombination technology is currently the main disease-modifying treatment method for Pompe disease, among which the earliest drug alglucosidase α has shown good efficacy in improving muscle strength and respiratory function and prolonging survival time, and the new-generation rhGAA drugs avalglucosidase α and cipaglucosidase alfa provide new options, especially for patients with poor outcomes and severe symptoms. Substrate ablation therapy and gene therapy are still under exploration, and disease-modifying therapies combined with nutritional and exercise therapies and multidisciplinary long-term management will achieve twice the result with half the effort.

Key words: Pompe disease; Diagnosis; Disease-modifying therapy; Enzyme replacement therapy; Nutrition-exercise therapy

糖原累积病Ⅱ型(glycogen storage disease type II, GSD II),是一种常染色体隐性遗传性疾病,是由于编码溶酶体内酸性 α -葡萄糖苷酶(acid α -glucosidase, GAA)的GAA基因突变所致GAA酶活性缺失或显著降低,导致糖原在骨骼肌、心肌及平滑肌等细胞的溶酶体内异常蓄积,引起溶酶体肿胀、细胞破坏及脏器功能损伤,进而表现为四肢无力、呼吸衰竭及心功能不全等^[1]。2024年的Meta分析数据显示,庞贝病全球出生患病率为2例/10万活产儿^[2]。随着新生儿筛查的普及,实际患病率可能更高^[3]。我国庞贝病预测发病率为1/40 000^[4]。

GAA酶活性缺陷程度决定了发病的早晚及严重程度^[5]。根据发病年龄及主要受累器官,庞贝病可分为婴儿型庞贝病(infant onset pompe disease, IOPD)和晚发型庞贝病(late onset pompe disease, LOPD)。IOPD通常在1岁内发病,伴有GAA严重缺乏,主要累及骨骼肌和心肌,多数患儿自出生~6个

月内发病,病情进展迅速,表现为松软儿、肥厚性心肌病、肝大、巨舌,如未经干预多于1岁左右死于呼吸衰竭或心力衰竭,仅少数患儿病程较缓慢,心脏受累较轻。而LOPD在儿童期、青少年和成人期均可发病,起病隐匿,早期表现为易疲劳,以近端骨骼肌及中轴肌无力为主,表现为仰卧起坐困难、跑跳及蹲起费力,行走时骨盆前凸呈鸭步态,多伴脊柱侧弯或强直,部分儿童及青少年患者站立行走时因中轴肌力弱不能维持脊柱直立姿势而出现姿势性脊柱后凸或侧弯,后期逐渐蹲起不能及上臂抬举无力^[6],有一部分人早期仅有呼吸肌受累的表现,表现为劳力性呼吸困难或晨起后头痛或反复发生呼吸道感染,往

收稿日期:2024-12-21;修订日期:2025-02-17

作者单位:[1. 山东大学齐鲁医院(青岛)神经内科,山东 青岛 266035;2. 山东省罕见病线粒体医学重点实验室,山东 济南 250012]

通信作者:赵玉英, E-mail: zyy72@126.com

往在肺部感染后或全麻手术后出现Ⅱ型呼吸衰竭、脱机困难,对原因不明的Ⅱ型呼吸衰竭的患者要想到庞贝病可能。呼吸衰竭是成人LOPD患者最主要的致死因素。此外,相比欧美等国家,我国LOPD患者发病年龄和呼吸肌受累更早,病情进展更快^[1]。LOPD还可伴有心律失常、肺动脉高压、气道塌陷、腹痛腹泻及心脑血管病,临床上要注意鉴别。

因此,早期诊断、及时治疗对改善庞贝病患者的预后至关重要。本文将对目前庞贝病的诊治现状进行综述,重点讨论其治疗策略及治疗的最新进展。

1 诊断

庞贝病的诊断需要依据肌酸激酶、神经电生理、肺功能、肌肉活组织检查(活检)、肌肉影像以及酶学和基因检测等进行综合判断。血清肌酶升高是庞贝病非特异性的敏感指标,其中包括肌酸激酶(creatinase kinase, CK)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)及乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH),约95%的庞贝病LOPD患者血CK轻中度升高^[1,7]。尿葡萄糖4糖(glucose tetrasaccharide, Glc4)是庞贝病非特异性的敏感标志物,干血纸片法GAA酶活性检测和Glc4的阴性结果可排除IOPD^[7]。干血纸片法检测GAA酶活性等快捷诊断技术在大规模新生儿筛查及庞贝病高危患者筛查中的应用,极大地推动了庞贝病的早期诊断进程^[8,9]。神经肌肉电生理检查具有时间依赖性,脊旁肌、髂腰肌的肌强直放电和复合重复放电有一定的诊断价值,但并非庞贝病所特有^[1,7]。肌肉影像学检查,主要用于评估肌肉受累程度与受累范围,以指导活检部位选择或用于随访^[1]。肺功能检查、睡眠呼吸监测及动脉血气分析用于评估呼吸系统受累情况^[1]。

如基因检测发现GAA基因双等位基因致病性突变,干血滤纸片串联质谱GAA酶活性检测酶活性低于正常值的30%,骨骼肌活检显示伴嗜碱性颗粒聚集的空泡肌,以上3项中具备任意2项证据就可以确诊庞贝病^[1]。如GAA基因检测只检测到1个致病变异或2个意义未名突变或不能确定两处致病变异是否位于同源染色体,则需结合GAA酶活性检测和肌肉活检组织学特征进行综合判断^[1]。

2 治疗进展

国内外发布的儿童和成人庞贝病共识均推荐酶替代疗法(enzyme replacement therapy, ERT)为治疗庞贝病的有效手段^[1,6,10,11],底物消减治疗(substrate reduction therapy, SRT)和基因治疗等领域也是当前研究的热点,然而,这些疗法尚未有获批用于临床的药物,其疗效与安全性仍需进一步验证。除了上述疾病修正治疗之外,再配合多学科协作诊疗(mul-

tiple disciplinary team, MDT)和营养运动疗法(nutrient-exercise therapy, NET)辅助管理患者。

2.1 酶替代治疗

酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT)可有效改善庞贝病患者靶器官的功能损伤,如提高运动耐力、改善呼吸功能、逆转心肌肥厚等。当前用于治疗庞贝病的ERT药物包括:阿糖苷酶 α 、艾夫糖苷酶 α 及西帕糖苷酶 α (联合美格鲁特),但ERT治疗在IOPD患者的免疫原性问题需要关注^[11]。

2.1.1 阿糖苷酶 α 注射用阿糖苷酶 α (alglucosidase α)是人类重组GAA(recombinant human acid α -glucosidase, rhGAA),也是首个获批治疗庞贝病的ERT药物,通过与细胞表面的甘露糖-6-磷酸(mannose-6-phosphate, M6P)受体结合后被摄取,分解糖原以减少其在组织、细胞内的蓄积^[12]。2006年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准其上市用于治疗庞贝病,2015年在我国获批。

LOPD人群的临床研究:多项研究证实了阿糖苷酶 α 治疗LOPD患者的临床疗效。一项Meta分析纳入16篇前瞻性研究共316例IOPD患者,启动ERT的平均年龄为6.3个月。结果显示,在平均随访48.3个月期间,阿糖苷酶 α 相比自然病程或安慰剂显著改善了生存率、左心室质量以及机械通气启动时间^[13],且安全性良好,不良事件轻微。此外,阿糖苷酶 α 在中国的IOPD患者中也具有良好的疗效性和安全性,研究显示10例中国IOPD患者在治疗52周后,生存率达到90.0%,左心室质量指数显著改善,未发现与治疗相关的不良事件^[14]。值得一提的是, Kishnani等^[15]发表的真实世界研究提示,更高剂量的阿糖苷酶 α 可能进一步提高总生存期和无创呼吸机生存率有关,这表明优化治疗剂量和策略对于进一步改善患者长期预后具有重要意义。

LOPD人群的临床研究:LOTS研究及其扩展研究显示,阿糖苷酶 α 可显著改善LOPD患者肺功能和6 min步行试验(6-minute walk test, 6 MWT)距离^[16,17]。Meta分析显示,接受注射用阿糖苷酶 α 治疗的LOPD患者死亡率较未治疗患者低近5倍^[18]。在我国LOPD人群中,廉玲等^[19]对14例LOPD患者的临床观察结果显示,阿糖苷酶 α 在运动耐量评估、运动功能和呼吸功能改善方面效果明显,但对于肌力的改善效果有限,多为维持稳定。长期随访研究中,阿糖苷酶 α 也被认为可延缓疾病进展^[20,21]。真实世界研究显示,LOPD患者接受阿糖苷酶 α 治疗10年后,6 MWT预测百分比显示出相对持久的积极效果,但用力肺活量(forced vital capacity, FVC)预测百分比显著下降了14.93%($P < 0.001$),进一步分析发

现,大多数患者(83.5%)的FVC预测百分比下降趋势与基线时的疾病严重程度密切相关^[22]。另一项基于庞贝病登记研究的真实世界数据显示阿糖苷酶 α 对LOPD患者FVC改善的效果至少可持续13年^[23]。而Stockton等^[20]发现,诊断后早期启用阿糖苷酶 α 治疗与较高的基线FVC相关,且这种差异持续存在。因此,诊断后越早启用阿糖苷酶 α 治疗,患者呼吸功能的长期预后越好。

2.1.2 艾夫糖苷酶 α 艾夫糖苷酶 α (avalglucosidase α)通过多修饰位点设计,增强M6P受体介导的细胞摄取与溶酶体运输,优化药物靶向性以提高疗效。相比初代阿糖苷酶 α ,其M6P水平提高约15倍,增加了靶组织酶摄取功效^[12,24]。该药于2021年通过FDA批准用于1岁以上LOPD患者治疗,并分别于2022年和2023年在欧盟和我国获批。

LOPD人群的临床研究:Mini-COMET研究发现22例阿糖苷酶 α 治疗欠佳的LOPD患者转换为艾夫糖苷酶 α 治疗后,粗大运动功能评估量表88项、快速运动功能测试、庞贝病儿童残疾评估量表、左心室质量Z评分、眼睑位置测量等结果显示患者有效性数据得到稳定或改善,并且更高剂量的艾夫糖苷酶 α 治疗效果更明显^[25]。随后的长期疗效评估观察到部分患者特定参数(包括运动功能、心脏左心室质量和眼睑位置测量)的疗效可维持长达2年^[26]。

LOPD人群的临床研究:COMET研究表明,艾夫糖苷酶 α 治疗LOPD患者49周的直立FVC预测百分比和6 MWT距离比阿糖苷酶 α 改善更显著^[26]。该研究的事后分析在排除异常值影响后发现艾夫糖苷酶 α 在改善直立位FVC预测百分比方面较阿糖苷酶 α 具有显著优势^[27]。其扩展研究进一步分析显示,继续接受艾夫糖苷酶 α 治疗的患者,FVC预测百分比平均增加2.65,6 MWT距离平均增加18.60 m^[28];转换治疗组数据提示从阿糖苷酶 α 转换为艾夫糖苷酶 α 治疗的患者病情保持稳定。真实世界研究也指出由阿糖苷酶 α 转换为艾夫糖苷酶 α 后,大多数LOPD患者病情稳定或改善^[29]。Tard等^[30]报道的法国队列研究也证实,29例经阿糖苷酶 α 治疗失败的LOPD患者转换为艾夫糖苷酶 α 后运动功能改善,6 MWT由每年恶化33%变为每年改善3%。此外,NEO1研究及其扩展研究NEO-EXT评估艾夫糖苷酶 α 在LOPD患者中的长期疗效性和安全性的结果表明,艾夫糖苷酶 α 对LOPD患者的呼吸功能、耐力和行走能力以及药效学数据具有长期和总体的维持作用^[31]。

2.1.3 西帕糖苷酶 α 联合美格鲁特 西帕糖苷酶 α (cipaglucosidase α)是一种新型重组人类GAA,富含双磷酸化N-糖链,能够高亲和力和结合非阳

离子甘露糖-6-磷酸受体,内吞至溶酶体后转化为成熟GAA酶,进而切割糖原、减少肌肉糖原积累并修复组织损伤。而美格鲁特(miglustat)则是一种口服的酶稳定剂,可以减少西帕糖苷酶 α 的降解^[32]。2023年3月,西帕糖苷酶 α 在欧盟首次获准与美格鲁特联合用于治疗成人LOPD,并于同年9月通过FDA获批治疗体重 ≥ 40 kg且ERT疗效不佳的成人LOPD患者。目前尚未在我国获批。

LOPD人群的临床研究:PROPEL研究结果显示,西帕糖苷酶 α 联合美格鲁特在改善6 MWT距离的平均变化(基线至52周)方面未显示出优于阿糖苷酶 α 联合安慰剂的疗效(组间差异13.6 m, $P=0.071$),但在FVC预测百分比、下肢肌力测试得分、患者报告的健康状况测量系统(patient-reported outcome measures, PROMIS)等具有显著疗效^[33]。西帕糖苷酶 α 联合美格鲁特治疗持续至104周,与基线相比,整体上保持了6 MWT距离和生物标志物的改善,FVC保持稳定,耐受性良好^[34]。另一项ATB200-02研究的长期结果显示,接受过ERT的队列和未接受过ERT的队列在接受西帕糖苷酶 α 联合美格鲁特治疗48个月均表现出6 MWT距离预测百分比、坐位FVC预测百分比和MMT评分较基线时改善或保持稳定^[35]。此外,Shohet等^[36]通过网络Meta分析,比较西帕糖苷酶 α 联合美格鲁特与艾夫糖苷酶 α 在LOPD患者中的临床效果。网络A分析(仅包含随机对照试验)显示,西帕糖苷酶 α 相比艾夫糖苷酶 α 在6 MWT距离和FVC方面表现出相对下降;网络B分析(除随机对照试验外,还包括单臂开放标签扩展研究和I/II期研究)表明,西帕糖苷酶 α 相比艾夫糖苷酶 α 在6 MWT距离和FVC方面表现出相对改善。而在Roberts等^[37]报道的间接比较结果显示,艾夫糖苷酶 α 相比西帕糖苷酶 α 联合美格鲁特治疗LOPD患者在6 MWT和FVC预测百分比方面更为有利。关于每种ERT的优势和局限性尚需要更多的临床经验和真实世界证据。

IOPD人群的临床研究:目前西帕糖苷酶 α 与美格鲁特用于IOPD患者的研究数据缺乏。Fiege等^[38]报告1例IOPD患者既往接受高剂量阿糖苷酶 α 后仍出现严重的疾病进展,转换为西帕糖苷酶 α 与美格鲁特后呼吸衰竭、心肌病和运动功能得到改善。另有2项评估西帕糖苷酶 α 与美格鲁特治疗IOPD患者的临床研究(NCT04808505和NCT0432-7973)仍在进行中。

2.2 综合管理与辅助治疗

2.2.1 多学科协作诊疗模式 实施ERT等疾病修正治疗方法的同时,多学科协作的全程管理模式对改善患者预后具有重要的临床价值,包括神经

内科、心内科、呼吸与危重症医学科、运动康复医学中心、营养科、骨科、儿科、营养科、心理科以及遗传咨询科等多个科室的共同参与^[39,40]。

其中呼吸管理对成人 LOPD 患者至关重要,建议每 6~12 个月监测肺功能并留意并发症。阻塞性睡眠呼吸暂停用持续气道正压通气,夜间通气不足用无创双水平气道正压通气,低氧血症未改善可谨慎增加吸氧浓度,急性或持续性上气道阻塞建议支气管镜检查,无创通气失败、需长时间通气(>20 h/d)、急性呼吸窘迫、持续大量分泌物或咳嗽无力患者,可考虑切开气管和机械辅助通气。而 IOPD 患儿的心脏受累是预后的关键因素,需由经验丰富的儿科心血管医生谨慎处理。

2.2.2 营养运动疗法 营养运动干预也是改善患者肌肉功能的重要辅助手段^[41]。建议 LOPD 患者在康复治疗师指导下进行训练,以防止因训练过度导致肌肉损伤加重。训练计划应采取渐进式原则,可采用步行、慢跑、自行车骑行或游泳等有氧运动,同时可将日常活动纳入功能性锻炼范畴;营养管理应在专业营养师指导下进行,推荐采用高蛋白(20%~25%)、低碳水化合物(30%~35%)饮食。成人 LOPD 患者如能坚持每日进行呼吸肌康复训练,将有助于延缓呼吸肌受累进程并有效改善呼吸功能^[42-44]。欧洲庞贝病联盟(European Pompe Consortium, EPOC)研究结果显示,ERT 治疗同时结合营养运动干预与单纯 ERT 治疗。

IOPD 人群:根据 IOPD 患儿心肺功能评估,制定适度个体化训练计划,预防肌萎缩。避免高强度、对抗性运动及过度疲劳,必要时使用矫形器具。临床医生与营养师协同制定营养方案,确保能量、蛋白质、维生素及微量元素充足。营养支持方式包括体位辅助喂养、鼻胃管、胃造瘘或肠外营养等^[6]。前瞻性随机对照试验通过对 IOPD 患儿进行 12 周的定制生活方式干预(包括体育锻炼和高蛋白饮食)发现,干预后 IOPD 患儿的 VO_2 ($\text{VO}_2 \text{ max. maximal oxygen consumption}$, VO_2) 绝对峰值显著改善(1 279 ml/min vs 1 352 ml/min, $P=0.039$)^[45]。

2.3 其他治疗方法

2.3.1 分子伴侣疗法 分子伴侣疗法指的是使用小分子化合物(药物伴侣)来稳定错误折叠的蛋白质,恢复其正常功能的治疗手段^[46]。同时,药物伴侣还可在循环中稳定外源性补充的 GAA,减少其中性 pH 环境下的失活。前面提及的美格鲁特可在循环中与外源性的 rhGAA(如西帕糖苷酶 α)结合,稳定并增加其在血液中的暴露量和延长生物分布半衰期,有助于外源性 GAA 更有效地运输到靶细胞发挥作用^[47]。Parenti 等^[48]在 3 例 IOPD 和 10 例 LOPD

患者中比较了 rhGAA 联合美格鲁特与单用 ERT 的效果,发现在分子伴侣存在的情况下, rhGAA 在血液中的稳定性有所提高。此外,尽管分子伴侣单独使用的疗效在庞贝病中尚未得到充分验证,但其可增强 ERT 的效果已有研究证实。如前文提到的西帕糖苷酶 α 与美格鲁特联合使用的系列研究均可表明,二者联合可提升 ERT 的治疗效果。

2.3.2 底物消减治疗 SRT 是一种替代治疗策略,通过抑制合成底物或贮积物质的酶,降低致病生物分子的生物合成速率,从而减缓其积累并改善合成和分解代谢平衡^[49,50]。该概念由 Radin 等^[51]于 1996 年提出,现已用于戈谢病和尼曼-匹克病的治疗。在庞贝病的治疗中, MZE001 作为一种高选择性糖原合成酶 1 抑制剂,表现出显著的效果,口服能有效降低庞贝病小鼠模型中的肌糖原,给药 12 周后骨骼肌糖原降低至接近阿糖苷酶 α 组水平^[52]。MZE001 的 I 期临床试验(NCT05249621)已完成^[53],肌肉活检表明, MZE001 的 480 mg 2 次/d 剂量安全并显著降低了肌糖原存储,提示 MZE001 有望成为庞贝病患者的首个口服 SRT 药物。

2.3.3 基因治疗 基因治疗在庞贝病中的治疗机制主要是通过载体将正常的 GAA 基因导入患者细胞,实现内源性 GAA 的持续表达,从而清除细胞内累积的糖原,缓解疾病症状。其中,腺相关病毒(adenovirus-associated virus, AAV)具有多种优势,成为基因治疗的主要载体^[54]。目前庞贝病的基因治疗已进入临床试验,以评估其安全性和生物活性。国外正在进行的三项临床试验主要评估基因疗法在 LOPD 患者中的安全性。我国也在开展的 2 项临床研究(NCT05567627 和 NCT06391736),分别评估 GC301(表达密码子优化的 GAA)作为 IOPD 患者和 LOPD 患者潜在基因疗法的安全性和有效性。然而,基因治疗在庞贝病中仍面临一些挑战,如确定最佳临床剂量、解决免疫反应以及提高载体生产规模和标准化等问题。

3 总结与展望

综上,庞贝病的诊断依赖于临床表现、GAA 酶活性测定、基因检测及组织病理检查,早期诊断、及早治疗是决定庞贝病患者长期预后的关键。目前 ERT 仍是庞贝病的主要治疗方式,配合多学科管理及营养运动疗法,最大限度改善患者预后。基因治疗和 SRT 等作为潜在的治疗方法正在积极探索,未来的研究应聚焦于完善治疗方案,探索更为精准地治疗策略,期望为患者带来更好的预后。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:赵玉英负责查阅文献、起草论文;焉传祝负责拟定写作思路、论文修改并最后

定稿。

〔参考文献〕

- [1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 成人晚发型糖原累积病Ⅱ型(蓬佩病)诊疗中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(10): 994-1000.
- [2] Kong W, Lu C, Wang L. Global birth prevalence of Pompe disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Neuroscience*, 2024, 563: 167-174.
- [3] Labella B, Piccinelli SC, Risi B, et al. A comprehensive update on late-onset pompe disease[J]. 2023, 13(9): 1279.
- [4] 黄永兰, 盛慧英, 贾雪芳, 等. 糖原贮积病Ⅱ型GAA基因变异特点及基因型与表型的关系[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(3): 189-194.
- [5] 傅立军, 乔钰惠. 糖原贮积型心肌病的诊治现状及进展[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(10): 837-842.
- [6] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会医学遗传学分会, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 等. 儿童糖原累积病Ⅱ型诊断及治疗中国专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(6): 439-445.
- [7] Fatehi F, Ashrafi MR, Babaei M, et al. Recommendations for infantile-onset and late-onset pompe disease: An iranian consensus [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 739931.
- [8] Jiao K, Zhu B, Chang X, et al. High-risk screening for late-onset Pompe disease in China: An expanded multicenter study [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2025, 48(1): e12793.
- [9] Li R, Tian L, Gao Q, et al. Establishment of cutoff values for newborn screening of six lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 814461.
- [10] van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(6): 768-e31.
- [11] Kishnani PS, Chien YH, Berger KI, et al. Clinical insight meets scientific innovation to develop a next generation ERT for Pompe disease[J]. *Mol Genet Metab*, 2024, 143(1-2): 108559.
- [12] 焦可馨, 岳冬曰, 朱雯华. 庞贝病的特异性治疗进展[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(4): 454-459.
- [13] Dornelles AD, Junges AP, Krug B, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa for the treatment of patients with infantile-onset Pompe disease: a systematic review and metanalysis[J]. *Front Pediatr*, 2024, 12: 1310317.
- [14] Zhu D, Zhu J, Qiu W, et al. A Multi-centre prospective study of the efficacy and safety of alglucosidase alfa in Chinese patients with infantile-onset pompe disease[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 903488.
- [15] Kishnani PS, Kronn D, Suwazono S, et al. Higher dose alglucosidase alfa is associated with improved overall survival in infantile-onset Pompe disease (IOPD): data from the Pompe Registry[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 381.
- [16] van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(15): 1396-1406.
- [17] van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(3): 456-461.
- [18] Schoser B, Stewart A, Kanters S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol*, 2017, 264(4): 621-630.
- [19] 廉 玲, 利 婧, 姚晓黎. 18例蓬佩病患者酶替代治疗效果分析[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(5): 443-450.
- [20] Stockton DW, Kishnani P, van der Ploeg A, et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start [J]. *J Neurol*, 2020, 267(10): 3038-3053.
- [21] Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2020, 43(6): 1219-1231.
- [22] Gutschmidt K, Musumeci O, Díaz-Manera J, et al. STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa [J]. *J Neurol*, 2021, 268(7): 2482-2492.
- [23] Berger KI, Chien YH, Dubrovsky A, et al. Changes in forced vital capacity over≤13 years among patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: new modeling of real-world data from the Pompe Registry[J]. *J Neurol*, 2024, 271(8): 5433-5446.
- [24] Fiumara A, Sapuppo A, Gasperini S, et al. Avalglucosidase alfa in infantile-onset Pompe disease: A snapshot of real-world experience in Italy[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2024, 40: 101126.
- [25] Kishnani PS, Kronn D, Brassier A, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report [J]. *Genet Med*, 2023, 25(2): 100328.
- [26] Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(12): 1012-1026.
- [27] Boentert M, Campana ES, Attarian S, et al. Post-hoc nonparametric analysis of forced vital capacity in the COMET trial demonstrates superiority of avalglucosidase alfa vs alglucosidase Alfa [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2024, 11(2): 369-374.
- [28] Kishnani PS, Diaz-Manera J, Toscano A, et al. Efficacy and safety of avalglucosidase alfa in patients with late-onset pompe disease after 97 weeks: A phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(6): 558-567.

- [29] Carter C, Boggs T, Case LE, et al. Real-world outcomes from a series of patients with late onset Pompe disease who switched from alglucosidase alfa to avalglucosidase alfa[J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1309146.
- [30] Tard C, Bouhour F, Michaud M, et al. Real-life effectiveness 1 year after switching to avalglucosidase alfa in late-onset Pompe disease patients worsening on alglucosidase alfa therapy: A French cohort study[J]. *Eur J Neurol*, 2024, 31(7): e16292.
- [31] Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, et al. Long-term safety and efficacy of avalglucosidase alfa in patients with late-onset pompe disease[J]. *Neurology*, 2022, 99(5): e536-e548.
- [32] Blair HA. Cipaglucosidase alfa: first approval[J]. *Drugs*, 2023, 83(8): 739-745.
- [33] Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, et al. Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(12): 1027-1037.
- [34] Schoser B, Kishnani PS, Bratkovic D, et al. 104-week efficacy and safety of cipaglucosidase alfa plus miglustat in adults with late-onset Pompe disease: a phase III open-label extension study (ATB200-07)[J]. *J Neurol*, 2024, 271(5): 2810-2823.
- [35] Byrne BJ, Schoser B, Kishnani PS, et al. Long-term safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat in individuals living with Pompe disease: an open-label phase I / II study (ATB200-02)[J]. *J Neurol*, 2024, 271(4): 1787-1801.
- [36] Shohet S, Hummel N, Fu S, et al. Comparing the efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat with other enzyme replacement therapies for late-onset Pompe disease: a network meta-analysis utilizing patient-level and aggregate data [J]. *J Comp Eff Res*, 2024, 13(10): e240045.
- [37] Roberts M, Proskorovsky I, Guyot P, et al. Late-onset Pompe disease patients treated with avalglucosidase alfa show favorable results compared with cipaglucosidase alfa plus miglustat: indirect treatment comparison[J]. *WORLD Symposium*, 2023, 26: S37-S38.
- [38] Fiege L, Duran I, Marquardt T. Improved enzyme replacement therapy with cipaglucosidase alfa/miglustat in infantile pompe disease[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(9): 1199.
- [39] 刘功禄, 吴志英. 庞贝病多学科综合管理[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(6): 728-732.
- [40] Zeng YT, Hwu WL, Torng PC, et al. Longitudinal follow-up to evaluate speech disorders in early-treated patients with infantile-onset Pompe disease [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 21(3): 485-493.
- [41] 王盼, 刘颖超, 钱素云. 糖原贮积症 II 型诊断及特异性治疗研究现状[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2024, 39(1): 65-68.
- [42] Sechi A, Zuccarelli L, Grassi B, et al. Exercise training alone or in combination with high-protein diet in patients with late onset Pompe disease: results of a cross over study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 143.
- [43] Bordoli C, Murphy E, Varley I, et al. A Systematic review investigating the effectiveness of exercise training in glycogen storage diseases[J]. *Ther Adv Rare Dis*, 2022, 3: 26330040221076497.
- [44] Angelini C. Exercise, nutrition and enzyme replacement therapy are efficacious in adult Pompe patients: report from EPOC Consortium[J]. *Eur J Transl Myol*, 2021, 31(2): 9798.
- [45] Scheffers LE, Somers OC, Dulfer K, et al. Physical training and high-protein diet improved muscle strength, parent-reported fatigue, and physical quality of life in children with Pompe disease [J]. *J Inher Metab Dis*, 2023, 46(4): 605-617.
- [46] Borie-Guichot M, Tran ML, Génisson Y, et al. Pharmacological chaperone therapy for pompe disease. [J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7223.
- [47] Byrne BJ, Parenti G, Schoser B, et al. Cipaglucosidase alfa plus miglustat: linking mechanism of action to clinical outcomes in late-onset Pompe disease[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1451512.
- [48] Parenti G, Fecarotta S, la Marca G, et al. A chaperone enhances blood α -glucosidase activity in Pompe disease patients treated with enzyme replacement therapy[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(11): 2004-2012.
- [49] Beraza-Millor M, Rodríguez-Castejón J, Del Pozo-Rodríguez A, et al. Systematic review of genetic substrate reduction therapy in lysosomal storage diseases: opportunities, challenges and delivery systems[J]. *BioDrugs*, 2024, 38(5): 657-680.
- [50] Colpaert M, Singh PK, Donohue KJ, et al. Neurological glycogen storage diseases and emerging therapeutics [J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(5): e00446.
- [51] Radin NS. Treatment of Gaucher disease with an enzyme inhibitor [J]. *Glycoconj J*, 1996 Apr; 13(2): 153-157.
- [52] Ullman JC, Mellem KT, Xi Y, et al. Small-molecule inhibition of glycogen synthase 1 for the treatment of Pompe disease and other glycogen storage disorders[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(730): eadf1691.
- [53] Ullman JC, Dick RA, Linzner D, et al. First-in-human evaluation of safety, pharmacokinetics and muscle glycogen lowering of a novel glycogen synthase 1 inhibitor for the treatment of pompe disease[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 116(6): 1580-1592.
- [54] Roger AL, Sethi R, Huston ML, et al. What's new and what's next for gene therapy in Pompe disease? [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(9): 1117-1135.

引证本文: 赵玉英, 焉传祝. 糖原累积病 II 型的诊疗进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(5): 395-400.