

黏多糖贮积症 II 型临床诊断与治疗 专家共识

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

通信作者:罗小平,华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科,武汉 430030, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 黏多糖贮积症(MPS) II型是一种X连锁隐性遗传的罕见病,由IDS基因变异导致艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶活性缺乏,造成硫酸皮肤素和硫酸类肝素在各组织器官的溶酶体中贮积,引起细胞和组织结构、功能改变,进而导致多器官、多系统功能异常。本病诊断需结合临床表现、影像学检查及多种检测结果(尿酸性黏多糖、酶活性、基因分析)等对患儿进行综合诊断。中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组以循证医学为基础,结合我国现阶段临床经验,为提高医务工作者对MPS II型的认识,推动MPS II型的规范化诊断和治疗,特制定本共识。

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1002400)

Experts consensus on diagnosis and treatment of mucopolysaccharidosis type II

The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Corresponding author: Luo Xiaoping, Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

黏多糖贮积症(mucopolysaccharidosis, MPS)是一组由于酶缺陷造成酸性黏多糖(又称糖胺聚糖)不能完全降解而致的溶酶体贮积病。根据酶的缺陷,本病可分为7型,除MPS II型为X连锁隐性遗传外^[1-2],其余均为常染色体隐性遗传病^[3]。各型MPS的病程均呈进行性,病变常累及多系统、多器官,致残率较高。在我国和其他东亚地区,MPS II型是MPS中最常见的类型,约占所有MPS的一半^[3]。随着酶学、基因检测技术的临床普及和医疗水平的提高,国内外有关MPS II型的诊断率明显提高,MPS II型的治疗亦取得了一些新进展。为此,经中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组相关专家多次讨论,并结合我国现阶段临床经验,制定本共识,以推动我国MPS II型的规范化诊断和治疗。

一、概述

MPS II型(OMIM: 309900)是由于艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶(iduronate-2-sulfatase, IDS)基因变异引起IDS活性缺乏,使硫酸皮肤素(dermatan sulphate, DS)和硫酸类肝素(heparan sulphate, HS)不能被完全降解,从而贮积在各种组织、器官的溶酶体中,引起细胞和组织结构、功能改变,进而导致多器官、多系统结构和功能异常^[4]。本病1917年首次由Hunter等^[5]报道,因此又被称为Hunter综合征(亨特综合征)。MPS II型为X连锁隐性遗传病,通常男性患病,女性多为携带者。但亦有少数女性患儿的病例报道,可能与X染色体非随机失活有关^[6]。

本病患病率存在种族和地区差异,亚洲人群患病率相对高于西方人群,如韩国、日本、中国台湾活

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210210-00124

收稿日期 2021-02-10 本文编辑 刘瑾

引用本文:中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组.黏多糖贮积症II型临床诊断与治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2021,59(6):446-451. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210210-00124.



产新生儿患病率分别为 0.74/10 万^[3]、0.84/10 万^[3]、1.07/10 万^[7]，而多数欧洲国家活产新生儿患病率为 0.13/10 万~0.71/10 万^[3]。

二、临床表现

MPS II 型患儿出生时多表现正常^[8]，随年龄增长症状逐渐明显。表现为多系统受累，如出现典型特殊面容、骨骼异常、肝脾肿大以及神经系统、呼吸系统、心血管系统、眼部、耳鼻喉等器官受累的症状。症状进行性加重，可严重致伤、致残^[2]。

1. 典型面容和骨骼发育障碍：患儿通常具有典型面容，表现为头大、面部粗陋、前额突出、眉毛浓密、头发多且质地粗糙，鼻梁低平、鼻翼肥大、唇厚、舌大、牙龈厚、颈短等。疾病早期面部粗陋的程度较轻。患儿大多身材矮小。但在疾病早期，身高可在正常范围。多在 5 岁左右身高增长缓慢，此后身高较同龄儿明显偏低。患儿均有手指关节僵硬（此为早期的诊断线索之一，与皮下组织糖胺聚糖沉积有关）。关节进行性畸变，表现为肩关节上举受限、肘关节外展受限、膝关节屈曲、爪形手、脊柱侧凸、脊柱后凸等改变。

2. 神经系统：患儿早期大运动、智力发育基本正常，多以语言发育落后就诊。常在 6~8 岁后出现智力、语言、运动倒退，好动、不受规则或纪律约束。亦可出现癫痫及其他神经系统异常相关表现，如交通性脑积水、脊髓压迫症、腕管综合征等的症状。神经系统症状随年龄增长逐渐进展。

3. 消化系统：多表现为腹部膨隆、肝脾肿大。部分患儿伴有脐疝、腹疝，手术后易复发。

4. 呼吸系统：糖胺聚糖在相应组织贮积可引起鼻、咽软组织增厚和扁桃体、腺样体肥厚。患儿早期有反复上呼吸道感染、气道阻塞、呼吸道分泌物稠厚。随疾病进展可出现进行性气道梗阻，需正压通气和气管切开辅助呼吸。上呼吸道阻塞是导致患儿过早死亡的主要原因^[9]。

5. 心血管系统：约 82% 的患儿出现心脏瓣膜病、心肌病、心动过速、心律不齐、高血压、淤血性心力衰竭以及周围血管病变。62% 患儿可闻及与心脏瓣膜病变相关的杂音，涉及的瓣膜按照累及概率依次为二尖瓣、主动脉瓣、三尖瓣及肺动脉瓣。患儿大多在 10 岁左右（中位年龄）出现心血管症状^[4]，部分重症患儿在 3 月龄左右已存在瓣膜病变^[10]。

6. 眼部：一般无角膜混浊，但在裂隙灯下可发现角膜轻微病变，一般不影响视力。眼底检查可见视神经乳头水肿、视神经萎缩及视网膜病变。视觉

诱发电位可见视网膜功能降低。

7. 耳鼻喉：部分患儿早期即出现听力损伤（包括感觉神经性听力损失、传导性听力损失），其他表现有耳鸣、眩晕、中耳炎、张口受限（颞颌关节僵硬所致）、声音粗糙（喉头部位糖胺聚糖贮积所致）等。

8. 皮肤：患儿出生时常有背部、臀部大片“蒙古斑”，随年龄增长“蒙古斑”颜色逐渐变淡，该特征也有助于本病的早期诊断。由于糖胺聚糖在皮下结缔组织贮积，颜面皮肤明显偏硬、偏厚，部分患儿出现皮肤结节状或者鹅卵石样改变，以肩胛部、上臂及股两侧明显。

根据发病年龄及临床表现 MPS II 型可分为重型和轻型。重型发病早，多累及中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统。患儿存在认知障碍和重度行为障碍，智力落后较为严重。症状进展较快，患儿可出现反复呼吸道感染、心力衰竭。常在青少年时期因神经系统退化和心肺功能衰竭而死亡，一般难以存活到成年。轻型起病较晚，临床症状较轻，主要以皮肤、骨骼改变为主，一般不累及中枢神经系统。患儿具有正常认知和智力发育。进展较为缓慢，可存活到 50 岁以上^[11-13]。

三、诊断

本病诊断需结合临床、影像学检查及多种检测结果（尿糖胺聚糖、酶活性、基因分析）等对患儿进行综合诊断。

1. 影像学检查：（1）骨骼 X 线片检查，包括脊柱正侧位片、胸部正位片、左手及腕部正位片、髋关节、骨盆正位片、头颅侧位片等。骨骼 X 线片改变可见脊柱侧凸、脊柱后凸，椎体前缘呈鸟嘴样改变；飘带肋，锁骨近端增宽；掌骨近端狭窄，远侧变宽，末端不规则；长骨骨干短，跗骨发育不全和增厚；J 形蝶鞍等。（2）其他影像学检查，CT 和磁共振成像检查可发现颅内或肺部病变。磁共振成像还可见脊髓受压、血管间隙增宽等。腹部 B 超检查可见肝脾肿大。超声心动图检查可发现心脏受累情况。

2. 尿糖胺聚糖检测：尿糖胺聚糖定性和定量检测常作为 MPS II 型初步诊断、筛查及评估疗效的方法^[2]。MPS II 型患儿尿糖胺聚糖显著增高，以 DS 和 HS 为主。（1）定性检测，常用甲苯胺蓝斑点法和醋酸纤维薄膜双向电泳或琼脂糖凝胶电泳法。前者方法简便，但敏感性和特异性差。（2）定量检测，常用改良的 1, 9-二甲基亚甲蓝-Tris 比色法进行尿糖胺聚糖浓度及糖胺聚糖/肌酐定量分析。亦

可使用液相色谱串联质谱或高通量质谱对尿液和血液中 DS 和 HS 进行定性和定量分析^[14]。

3. IDS 酶活性检测:对 MPS II 型的诊断具有重要意义,IDS 酶活性水平明显低于正常水平具有确诊意义。大多数患儿酶活性完全性缺乏,部分轻型患儿酶活性为正常水平的 0.2%~2.4%^[8]。可检测培养的成纤维细胞、白细胞、血浆、血清和干血纸片中的 IDS 酶活性。常用检测方法为四甲基伞形酮底物荧光定量法、串联质谱法。

4. IDS 基因变异检测:IDS 基因位于 Xq28,长 24 kb,含 9 个外显子。在距离 IDS 基因着丝粒远端约 20 kb 的位置存在假基因 IDS-2,其外显子 2、3 和内含子 2、3、7 的碱基组成与 IDS 基因有高度同源性,可与 IDS 基因重排。

人类基因变异数据库中已报道 IDS 基因变异超过 650 种,以点突变为主,其他包括剪切位点变异、小片段或大片段的插入、缺失及真假基因重组等^[8]。IDS 基因外显子 9 的变异位点相对较多,基因型与表型具有一定相关性^[15-16]。外显子 9 的 p.A468T/G 变异是我国患儿的热点变异,常与重型相关;p.R443X 和 p.G374G 变异常与 MPS II 轻型相关^[15, 17]。真假基因重组亦是我国患儿的常见变异,发生频率约为 15%,与重型相关。

IDS 基因变异检测是诊断 MPS II 型患儿及判断携带者的重要依据。常用检测方法为 Sanger 测序和高通量测序法。但基因检测亦存在一定局限性,如对意义不明变异的解释存在困难。另外,由于假基因 IDS-2 的存在,基因检测需二代测序和多重链接依赖探针扩增技术结合分析。

5. 诊断流程:(1)对临床症状、体征和放射学检查高度疑似 MPS II 型的患儿,经尿糖胺聚糖检测发现尿糖胺聚糖水平升高,需进行 IDS 酶活性检测。若 IDS 酶活性正常,可排除 MPS II 型;若 IDS 酶活性缺乏,且其他溶酶体硫酸酯酶正常,可确诊 MPS II 型;或可行 IDS 基因检测,发现致病变异或可能致病变异半合子,可确诊 MPS II 型。(2)对症状不典型的疑似患儿可直接进行基因检测,若发现基因变异,再检测尿糖胺聚糖和酶活性进行确认;或可先行酶活性检测,再行基因分析。(3)有家族史的患儿可直接进行酶活性或基因变异检测。若二代

测序和多重链接依赖探针扩增技术未发现 IDS 基因变异,但临床仍疑诊 MPS II 型,需结合临床、尿糖胺聚糖、IDS 酶活性结果综合分析(图 1)。

6. 鉴别诊断:MPS II 型需与 MPS 其他亚型以及多种硫酸酯酶缺乏症、黏脂贮积症、糖蛋白贮积症(如岩藻糖苷贮积症、甘露糖苷贮积症)等其他溶酶体贮积症相鉴别。以骨骼改变为著者,尚需与脊柱、骨发育不良以及代谢性骨病等进行鉴别。

四、治疗

(一)治疗原则

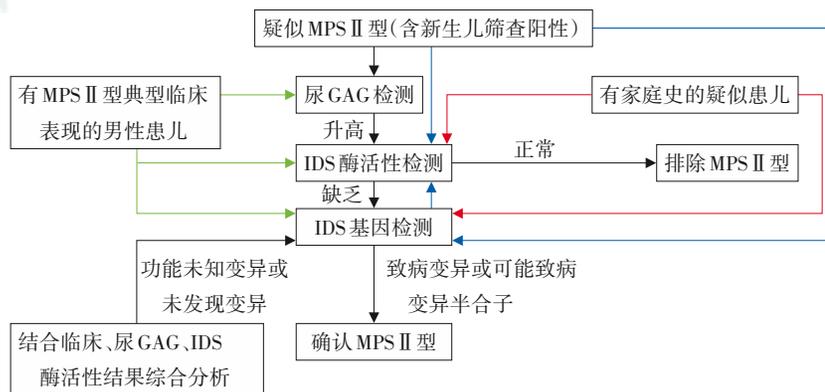
以早发现、早诊断、早治疗为基本目标,并需坚持进行长期规范治疗。早诊断早治疗是改善患儿预后、延缓疾病进展的关键。

(二)治疗方法

针对 MPS II 型的治疗方法主要为造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)、酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT)和非特异性对症治疗。

1. HSCT:HSCT 治疗是将健康供体的造血干细胞移植到患儿体内,使患儿获得永久生成 IDS 酶的能力。供体细胞主要来源于骨髓、外周血或脐带血。移植前脏器受累越轻的患儿(一般 2 岁以前),移植疗效越好^[1]。

HSCT 治疗可降低患儿的尿糖胺聚糖水平,对面容、肝脾肿大以及呼吸系统、心血管系统、耳鼻喉、骨关节等多系统症状以及日常活动能力均有改善。移植的细胞能透过血脑屏障,可部分纠正中枢神经系统的产酶能力,达到部分改善中枢神经系统症状(如脑血管周围间隙增宽、脑脊液吸收障碍、脑萎缩等)的作用^[18]。HSCT 治疗后,我国报道患儿 3 年总生存率为 100%^[18],日本报道患儿 5 年生存率



注:MPS 为黏多糖贮积症;GAG 为糖胺聚糖;IDS 为艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶;黑色线条表示一般诊断流程;红色、绿色、蓝色线条表示临床可根据实际情况选择合适的诊断流程

图 1 MPS II 型诊断流程图

为 88.5%^[19]。但对神经系统损伤严重的患儿,一般不建议 HSCT 治疗。HSCT 存在移植物抗宿主病以及术后需长期使用多种免疫抑制剂及其所伴随的风险等。HSCT 对供体的要求、移植前评估和采取预防性疗法、预防移植物抗宿主病等可据中国“异基因造血干细胞移植治疗糖胺聚糖贮积症儿科专家共识”进行^[20-21]。对准备 HSCT 治疗的患儿,在移植等待期间亦可先接受 ERT 治疗,以降低 HSCT 的并发症风险,改善预后^[20]。

2. ERT: 基因重组 IDS 寡聚糖链上的甘露糖-6-磷酸(mannose-6-phosphate, M6P)残基可与细胞表面的 M6P 受体特异性结合,摄入细胞后转移至溶酶体中,从而降解细胞内贮积的糖胺聚糖,改善患儿症状。国际上有 2 种重组 IDS 药物分别为艾度硫酸酯酶 β 和艾度硫酸酯酶。其中,艾度硫酸酯酶 β 于 2020 年 9 月在我国获批上市。患儿确诊后,宜尽早开始 ERT。早期 ERT 可减缓疾病进展,改善患儿预后。伴严重认知障碍的重型患儿,若预期 ERT 可改善躯体症状,亦可考虑接受 ERT^[1]。但若患儿伴有威胁生命的合并症,或患儿已经发展至疾病晚期,ERT 治疗预计不会获益,或患儿处于妊娠期或哺乳期,不建议 ERT。推荐剂量为 0.5 mg/kg 体重,每周 1 次静脉输注。每次输注宜在 1~3 h 内完成,如发生输液相关反应,可延长输注时间,但一般不应超过 8 h^[22]。ERT 治疗前,宜对患儿进行全面评估。长期 ERT 治疗过程中需持续监测,以了解疾病进展情况和 ERT 治疗反应(表 1)^[1,4]。ERT 治疗可降低尿糖胺聚糖水平,减轻肝脾肿大,改善心肺功能和关节活动能力,减少反复呼吸道感染,改善睡眠呼吸暂停现象以及生长发育障碍,延长生存期等^[23-29]。但 ERT 治疗不能逆转已经形成的心脏瓣膜病变和骨骼畸形,而且由于受血脑屏障的限制,ERT 治疗对改善认知功能和中枢神经系统功能的疗效不佳^[30]。ERT 最常见的不良反应为输液相关反应。输液过程中若出现潮红、头痛、发热或荨麻疹等症状,可通过减慢输液速度或给予抗组胺药和(或)糖皮质激素来进行干预^[2,31]。部分患儿可出现抗药抗体,但抗药抗体对疾病进展及治疗效果的影响尚需进一步观察研究^[32]。

3. 非特异对症治疗:MPS II 型是一种累及多系统、多器官的疾病,因此需多学科、多专业的医生共同参与,进行多学科治疗和管理。涉及的科室包括遗传代谢科、内分泌科、儿科、心内科、神经内科、呼吸科、血液科、耳鼻喉科、骨科、麻醉科、胸外科、神

表 1 黏多糖贮积症 II 型酶替代治疗的评估内容及时间间隔

项目	评估内容	时间间隔(月)
常规	尿糖胺聚糖	6
	生活质量(SF-36、CHAQ)	12
	生长发育	12
	肝脾体积	每次随访
	耐力测试(6MWT、3MSC)	6
	耳、鼻、喉和呼吸	听力评估(包括脑干诱发电位、电测听、声导抗等)
耳、鼻、喉和呼吸	呼吸道感染	6
	肺功能(FVC、FEV1)	12
	睡眠呼吸监测	12
心血管	超声心动图	12
	心电图(动态心电图)	12
神经	认知、行为评估(Bayley-III、KABC-II)	12
	头颅和(或)脊柱 MRI	12
	脑电图	12
肌肉骨骼	骨骼 X 线片	12
	关节活动度	12

注:SF-36 为健康状况调查简表;CHAQ 为儿童健康评估问卷;6MWT 为 6 min 步行试验;3MSC 为 3 min 爬楼试验;FVC 为用力肺活量;FEV1 为用力呼气容积;Bayley-III 为 Bayley 婴幼儿发展问卷;KABC-II 为 Kaufman 儿童成套评估量表;MRI 为磁共振成像;所有评估内容治疗前后均进行全面评估

经外科、眼科、康复科等^[1-2,33]。(1)神经系统相关并发症的处理,学龄前患儿若出现认知功能障碍、迟语症可采取行为疗法。癫痫可使用抗癫痫药物治疗。交通性脑积水可采取脑室腹腔分流术。如有神经受压症状可进行相应缓解手术,如脊髓和正中神经减压手术等。(2)呼吸系统和耳鼻咽喉相关并发症的处理,MPS II 型患儿应定期检测上呼吸道有无出现阻塞迹象。有打鼾症状患儿需行睡眠呼吸监测。扁桃体和腺样体存在病理性肥大时,可手术切除,但因患儿黏膜肥厚,气道较狭窄,术后缓解不如健康儿童,若术后效果不佳,可考虑使用无创呼吸机。听力障碍、中耳炎等需耳鼻喉科专科医生评估。反复发作的中耳炎可行鼓膜置管术治疗。(3)肌肉骨骼系统相关并发症的处理,轻者可选择物理疗法或佩戴矫形器械。当骨骼症状已严重影响患儿生活,可选择手术治疗,如髋关节与膝关节重建或置换术等。(4)血管系统相关并发症的处理,高血压可采用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂治疗。心律失常可采用消融、抗心律失常药物、抗凝剂等治疗,必要时可植入心律转复除颤器。心脏瓣膜病可行

心脏瓣膜置换术。(5)其他受累系统并发症的处理,眼压升高可用降眼压药物。腹股疝或脐疝可通过手术干预治疗。肝功能不良可使用保肝药。(6)手术干预及麻醉风险管理,因 MPS II 型患儿多伴有颈短、舌体肥厚、颞下颌关节僵硬及大量分泌物,易致插管困难;上呼吸道阻塞、心脏病变可加重麻醉风险,并且风险随年龄增长而增加。因此,术前应由多学科专家对患儿进行全面评估。对本病患儿建议减少全身麻醉,在可能情况下考虑局部麻醉。若必需全身麻醉,则需由有经验的麻醉医生操作,术后需常规进行监护观察^[1,4,21]。

4. 其他治疗方法:基因治疗利用载体将基因注射到体内,整合到患儿细胞内表达具有正常功能的 IDS 酶,从而改善患儿的各项症状,是 MPS II 型治疗领域有重要意义的发展方向。减少底物治疗、分子伴侣治疗等新的药物或治疗策略在进行临床试验或研发中,有望为 MPS II 型患儿的治疗提供新的方向^[2,8]。

五、遗传咨询与产前诊断

MPS II 型是 X 连锁隐性遗传病,严重可致残、致死,女性携带者生育患病男性风险为 50%。建议对所有先证者及其家庭成员进行遗传咨询,并对高危孕妇进行产前诊断。常规产前诊断通常在妊娠 11~13 周行绒毛穿刺,直接进行 IDS 酶学及基因分析,或在妊娠 17~22 周行羊膜腔穿刺,经细胞培养获取羊水细胞,再行 IDS 酶学及基因分析。同时检测胎儿性别,综合分析,明确诊断。高危家庭可进行植入前遗传学诊断。

部分发达国家或地区已开展 MPS II 型的新生儿筛查,以实现早期诊断和早期干预治疗^[34,35]。我国大陆地区尚未开展 MPS II 型的新生儿筛查,亦缺乏 MPS II 型的大规模流行病学资料。现阶段应积极启动我国罕见病信息登记工作,建立针对 MPS II 型的全国罕见病诊疗协作网,了解我国 MPS II 型的流行病学、临床诊疗现状,为进一步完善防治策略、诊疗服务体系等提供科学依据。

MPS II 型是一种罕见的 X 连锁隐性遗传病,可累及多系统、多器官,病情进行性加重,严重致残,早期诊断早期治疗可减缓疾病进展,改善患者生活质量及预后。

(梁雁 黄永兰 孟岩 邱正庆 张惠文
邹朝春 罗小平 执笔)

参与本共识制定的专家名单(按单位名称拼音排序):北京大学第一医院(杨艳玲);成都市妇女儿童中心医院(程昕然);重庆医科大

学附属儿童医院(朱岷);福建医科大学附属福州儿童医院(陈瑞敏);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰、刘丽);华中科技大学同济医学院附属同济医院(梁雁、罗小平);解放军第一医学中心(孟岩);山东省立医院(李桂梅);上海交通大学医学院附属新华医院(顾学范、张惠文);四川大学华西第二医院(俞丹);苏州大学附属儿童医院(陈临琪);浙江大学医学院附属儿童医院(傅君芬、邹朝春);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(邱正庆)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Raiman J, Rupa T, Mitchell J, et al. Canadian consensus position statement for the diagnosis and management of MPS II [EB/OL]. (2018-06-11)[2021-02-02].<http://www.mpssociety.ca/wp-content/uploads/2018/06/MPS-II.Consensus.d11.June11.pdf>.
- [2] Scarpa M, Almássy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II : European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease[J]. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6:72. DOI: 10.1186/1750-1172-6-72.
- [3] Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses[J]. Mol Genet Metab, 2017, 121(3):227-240. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016.
- [4] Giugliani R, Villarreal ML, Valdez CA, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter syndrome for clinicians in latin America[J]. Genet Mol Biol, 2014, 37(2): 315-329. DOI: 10.1590/s1415-47572014000300003.
- [5] Hunter C. A rare disease in two brothers[J]. Proc R Soc Med, 1917, 10(Sect Study Dis Child):104-116.
- [6] Řeboun M, Rybová J, Dobrovolný R, et al. X-chromosome inactivation analysis in different cell types and induced pluripotent stem cells elucidates the disease mechanism in a rare case of mucopolysaccharidosis type II in a female[J]. Folia Biol (Praha), 2016, 62(2):82-89.
- [7] Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A(5): 960-964. DOI: 10.1002/ajmg.a.32781.
- [8] D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, et al. Mucopolysaccharidosis type II : one hundred years of research, diagnosis, and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4)1258. DOI: 10.3390/ijms21041258.
- [9] Jones SA, Almássy Z, Beck M, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II - a historical review based on data from the Hunter outcome survey (HOS) [J]. J Inherit Metab Dis, 2009, 32(4):534-543. DOI: 10.1007/s10545-009-1119-7.
- [10] Brands MM, Frohn-Mulder IM, Hagemans ML, et al. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI[J]. J Inherit Metab Dis, 2013, 36(2):227-234. DOI: 10.1007/s10545-011-9444-z.
- [11] Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy[J]. Eur J Pediatr, 2008, 167(3): 267-277. DOI: 10.1007/s00431-007-0635-4.
- [12] 于函菲, 孙文靖. 黏多糖贮积症 II 型的研究进展[J]. 国际遗

- 传学杂志, 2019, (2): 149-154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4386.2019.02.009.
- [13] Hashmi MS, Gupta V. Mucopolysaccharidosis type II [EB/OL]. (2020-10-01) [2021-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560829/>.
- [14] Zhang H, Wood T, Young SP, et al. A straightforward, quantitative ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for heparan sulfate, dermatan sulfate and chondroitin sulfate in urine: an improved clinical screening test for the mucopolysaccharidoses[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(2):123-128. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.09.009.
- [15] Zhang W, Xie T, Sheng H, et al. Genetic analysis of 63 Chinese patients with mucopolysaccharidosis type II : Functional characterization of seven novel IDS variants[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 491: 114-120. DOI: 10.1016/j.cca.2019.01.009.
- [16] 刘宁, 孔祥东, 吴庆华, 等. 八个黏多糖贮积症 II 型家系 IDS 基因变异分析与产前诊断[J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20(4):290-294. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2017.04.010.
- [17] Zhang H, Li J, Zhang X, et al. Analysis of the IDS gene in 38 patients with Hunter syndrome: the c. 879G>A (p. Gln293Gln) synonymous variation in a female create exonic splicing[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e22951. DOI: 10.1371/journal.pone.0022951.
- [18] Wang J, Luan Z, Jiang H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thirty-four pediatric cases of mucopolysaccharidosis-a ten-year report from the China children transplant group[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(11): 2104-2108. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.08.015.
- [19] Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II : a nationwide survey in Japan[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(3):513-520. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.09.004.
- [20] Taylor M, Khan S, Stapleton M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses: past, present, and future[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(7): e226-e246. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.
- [21] 中华医学会儿科学分会血液学组. 异基因造血干细胞移植治疗黏多糖贮积症儿科学专家共识[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2017, 22(5):227-230. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2017.05.002.
- [22] 国家药品监督管理局. 艾度硫酸酯酶β注射液说明书[EB/OL]. (2020-09-02)[2021-02-04]. 北京: 国家药品监督管理局.
- [23] Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I / II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 42. DOI: 10.1186/1750-1172-8-42.
- [24] Sohn YB, Cho SY, Lee J, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(2): 156-160. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.08.009.
- [25] Muenzer J, Giugliani R, Scarpa M, et al. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II : 3-year data from the Hunter outcome survey (HOS) [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1):161. DOI: 10.1186/s13023-017-0712-3.
- [26] Lampe C, Bosserhoff AK, Burton BK, et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2014, 37(5):823-829. DOI: 10.1007/s10545-014-9686-7.
- [27] Schulze-Frenking G, Jones SA, Roberts J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2011, 34(1):203-208. DOI: 10.1007/s10545-010-9215-2.
- [28] Cho SY, Huh R, Chang MS, et al. Impact of enzyme replacement therapy on linear growth in Korean patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(2):254-260. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.2.254.
- [29] Broomfield A, Davison J, Roberts J, et al. Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England[J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 129(2):98-105. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.07.016.
- [30] Escolar ML. A commentary on high-dose enzyme replacement therapy attenuates cerebroventriculomegaly in a mouse model of mucopolysaccharidosis type II [J]. *J Hum Genet*, 2013, 58(12): 767-768. DOI: 10.1038/jhg.2013.115.
- [31] Burton BK, Whiteman DA, HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter outcome survey (HOS) [J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 103(2):113-120. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.02.018.
- [32] Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations[J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(Suppl 2):120. DOI: 10.1186/s13052-018-0562-1.
- [33] Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(6):e1228-1239. DOI: 10.1542/peds.2008-0999.
- [34] Chan MJ, Liao HC, Gelb MH, et al. Taiwan national newborn screening program by tandem mass spectrometry for mucopolysaccharidoses types I , II , and VI[J]. *J Pediatr*, 2019, 205: 176-182. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.09.063.
- [35] Matern D, Gavrillov D, Oglesbee D, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders[J]. *Semin Perinatol*, 2015, 39(3): 206-216. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.03.005.