

# 黏多糖贮积症 II 型的诊断及治疗进展

巩纯秀 李晓侨



〔作者简介〕 巩纯秀, 国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科主任, 主任医师, 教授, 博士生导师。2020 年获第 4 届“国之名医·卓越建树”奖。擅长儿科内分泌遗传代谢疾病诊治, 尤其在生长、性腺、肾上腺、糖尿病及内分泌罕见病方面拥有丰富的临床及科研经验。获得国家级及省部级基金资助项目 10 余项, 研究获奖 6 项。发表核心期刊论文 300 余篇, 其中发表 SCI 论文 100 余篇。担任中国医师协会儿科内分泌遗传代谢专委会组长, 中华医学会儿科内分泌遗传代谢专委会副组长, 中国医师协会青春期医学分会副主委, 中华医学会糖尿病分会 1 型糖尿病学组副组长, 北京儿科学会常委, 中华医学会北京儿科内分泌遗传代谢专委会组长等, 曾任 APPEs 中华医学会儿科学会全委员及亚太儿科内分泌理事 (APPEs), 并担任多本杂志编委。

**摘要** 黏多糖贮积症 II 型 (MPS II) 是一种溶酶体贮积症, 为 X 连锁的单基因遗传病, 其是由于体内缺乏艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶 (iduronate-2-sulfatase, IDS), 从而导致糖胺聚糖 (glycosaminoglycans, GAG) 在溶酶体中的积累。随着 GAG 在组织细胞内的逐渐沉积, 导致各个脏器功能受损。儿童患者发病年龄不同, 症状复杂, 早诊早治才能更好地控制病情。本文主要介绍 MPS II 近年来的诊断及治疗进展, 为临床医生提供更好的借鉴。

**关键词** 黏多糖贮积症 II 型 IDS 基因 艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶缺乏症 诊断 治疗

**中图分类号** R725.8

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.001

黏多糖贮积症 II 型 (mucopolysaccharidosis type II, MPS II, MIM #309900) 于 1917 年由加拿大医生 Charles Hunter 首次报道, 亦称为亨特综合征 (Hunter 综合征)。该疾病是一种溶酶体贮积症, 因编码艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶 (iduronate-2-sulfatase, IDS) 的基因——IDS 基因 (MIM \* 300823) 发生变异, 致溶酶体内 IDS 酶活性缺乏或显著降低, 从而使该酶催化硫酸皮肤素的 2-硫酸盐基团 (DS) 和硫酸乙酰肝素 (HS) 的水解能力下降, 导致这两种糖胺聚糖 (曾称为黏多糖) 不能降解而堆积在溶酶体中, 导致溶酶体肿胀、细胞破坏及脏器功能损害, 并引起一系列临床表现<sup>[1]</sup>。

有调查表明, 男性发生率为 1:(100000~170000)<sup>[2]</sup>。近年来, 国内外有关该疾病的治疗取得了很多新进展。2006 年, 英国制药公司夏尔 (Shire) 研制的药物 Elaprase 获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准, 成为全球

获批的首个 MPS II 酶替代治疗药物。在亚洲也逐渐开展了酶替代疗法的临床试验<sup>[3]</sup>。近年来, 随着基因治疗的开展, 基因编辑产品亦成为该疾病的研究热点, 并逐渐应用于临床。本文就总结该疾病的临床表现, 实验室检查, 重点介绍目前该疾病的治疗进展, 以供临床医生参考。

## 一、临床表现及分型

MPS II 患儿在大多数器官系统中可能受到不同程度的影响, 疾病表现存在很高的异质性。根据中枢神经系统是否受累, 可将患儿分为早期进展型和缓慢进展型, 前者主要表现为进行性认知恶化, 加上进行性气道和心脏疾病, 通常会致患儿在 <20 岁死亡。缓慢进展型患儿中枢神经系统影响较小, 对其他脏器的影响也较轻, 通常智力正常, 可以活到成年<sup>[2]</sup>。

MPS II 患儿 GAG 的堆积几乎可以发生在所有器官中, 但是对某些特定脏器影响尤为明显。

1. 面部改变: 新生儿期外观可正常, 面部特征的粗陋化在早期进展型中多在 18 个月~4 岁出现, 而缓慢进展型可晚几年出现。主要表现为舌大、眶上嵴突出、鼻大、鼻梁宽以及脸颊大而圆和嘴唇厚。部分患儿的上臂背侧和外侧面可出现象牙色的皮肤病变。

基金项目: “十三五”国家重点研发计划精准医学研究重点专项项目 (2016 YFC 09015005)

作者单位: 100045 首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科、国家儿童医学中心

通讯作者: 巩纯秀, 电子信箱: chunxiugong@sina.com; 李晓侨, 电子信箱: lixq008@163.com

2. 生长:患儿出生时表现正常,在出生后的头几年,大多数患儿的身高都在第 50 百分位以上,有的甚至超过了第 97 百分位。然而,生长速率随着年龄的增长而降低。通常到 8 岁时,身高可低于第 3 百分位,几乎所有的儿童在青春期前都表现出生长迟缓,且都伴有大头畸形。身材矮小的原因不明,可能与骨生长板紊乱有关。虽然在缓慢进展型和早期进展型中并没有观察到身高之间的差异,但生长的监测仍有助于帮助评估疾病进展和治疗效果。

3. 眼睛:偶有 MPS I 常见的角膜浑浊。但是,裂隙灯检查可能会发现散在的角膜病变,一般不影响视力。大约 20% 的个体存在视神经盘水肿(papilledema),但不伴颅内压增高。大约 11% 的患者可有视神经萎缩。视网膜病变常见于早期进展型,视网膜电图(ERG)异常可以揭示视网膜功能障碍。其他眼部异常包括双侧葡萄膜积液、周围色素上皮改变和放射状中央窝旁皱褶。

4. 口腔、耳鼻喉:常见舌骨增大,腺样体和扁桃体肥大以及颞下颌关节强直,导致张口困难。咽喉中 GAG 沉积会导致声音嘶哑。患儿牙齿形状不规则,牙龈组织增生及牙源性囊肿。患儿可出现传导性和感觉神经性听力损伤,并伴有耳部反复感染。蛛网膜增生引起的耳蜗神经受压以及螺旋神经节细胞数量减少和毛细胞变性可导致神经性耳聋。

5. 关节及骨骼:关节挛缩是最早出现的症状,尤其指骨关节挛缩。挛缩导致关节活动显著丧失。骨骼异常并非是 MPS II 的特异表现,这种在影像学上表现的“多发性骨发育不良”在所有的 MPS 患者中均可出现,主要表现为:大部分长骨,尤其是肋骨在胸骨端的广泛增宽,脊柱端相对偏细,形如“飘带”状。掌指骨短粗,远端宽,近端尖呈三角形,远节指骨呈爪形。楔形蝶鞍、颅骨呈舟状。许多区域的骨骺骨化中心不规则。椎体可见切迹。髋关节发育不良,如果不治疗,可发展为早发性关节炎,从而导致严重的残疾。

6. 呼吸系统:随着 GAG 在舌、口咽软组织和气管中积累,气道逐渐变窄,分泌物增加,最终导致气道阻塞,频发上呼吸道感染。另外,胸壁僵硬,肝脏、脾脏肿大,从而减少胸腔容积。若出现睡眠呼吸暂停,需正压辅助通气,最终可能需气管切开术。

7. 心血管疾病:心脏异常是主要的临床表现,同时也是死亡的主要原因。据报道,82% 的患儿有心血管异常,其中 62% 与瓣膜疾病有关。此外,心肌病、高血压、心律失常和外周血管疾病也有少数报道

( <10% )。

8. 胃肠道:大多数受累患儿会出现肝大和(或)脾大,脐或腹股沟疝也常出现。在早期进展型 MPS II 患儿中,慢性腹泻为常见主诉。

9. 神经系统:患儿在出生时表现正常,早期的发育也可能在正常范围内。里程碑发育延迟通常是脑受累的第一个表现。随着认知功能的损害逐渐加重,患儿可出现睡眠障碍、多动、大运动落后、有癫痫样发作、持续的咀嚼动作,不能控制排便。通常患儿在 6~8 岁出现发育倒退。

腕管综合征(CTS)是 MPS II 常被忽视的并发症,神经传导检查可提示其不正常,通常术后手功能可改善。另外,椎管狭窄,尤其是颈部脊髓受压必须注意监测。

## 二、确诊方法

1. IDS 酶活性测定:除了成熟的红细胞外,IDS 蛋白存在于所有细胞中,可以在不同的细胞或体液中评估其酶活性,在进行酶学检查时需对至少一个甚至多个硫酸酯酶与 IDS 的活性一起检测,以排除多种硫酸酯酶缺乏症(MIM#272200)。大多数 MPS II 患儿没有残留的 IDS 活性,轻型患儿可能残存 0.2%~2.4% 的酶活性<sup>[4]</sup>。

2. IDS 基因分子遗传检测:由于 IDS 基因是目前报道 MPS II 的唯一致病基因,因此通过一代测序方法可直接检测 IDS 基因变异。因其存在假基因,可以用 Lualdi 等<sup>[5]</sup>提出的基于 PCR 的简单重组子分析法检测。阵列 CGH(比较基因组杂交)分析方法可检测基因的大缺失和(或)重复。随着二代测序(NGS)技术的发展和普及,近几年可直接用二代测序方法检测,尤其对非典型临床特征的患儿。

## 三、鉴别诊断

MPS II 症状体征最广泛,包含了所有其他类型黏多糖贮积症和溶酶体储存障碍的表现,如黏脂病 II  $\alpha/\beta$ 、III  $\alpha/\beta$  和 III  $\gamma$ 、甘露糖病、岩藻糖病和多种硫酸酯酶缺乏症,因此需要通过酶学检查或基因检测确诊。

还需与伴有大头畸形和(或)器官肿大并表现为发育延迟的其他非溶酶体疾病相鉴别。尿 GAG 定性分析可鉴别出不同类型的 MPS,而不仅仅是区分 MPS I 和 MPS II。确诊则需要通过对酶活性检测及遗传分析<sup>[2]</sup>。

## 四、治疗和管理

1. 对症治疗:由于目前常见的治疗干预措施无法到达患者脑室,因此与神经受累有关的症状仍无法治愈,只能采取对症治疗。脑积水和脊髓压迫可进行减

压手术,癫痫可加用抗惊厥药物,肌环切开术改善呼吸,眼科手术改善视网膜病变<sup>[6]</sup>。因为镇静或麻醉对患者非常危险,所以对所有需要手术干预的患儿治疗前都要进行仔细评估。

骨骼功能障碍主要表现为发育不良和活动受限,后者用物理治疗。在有髋关节畸形的情况下,才进行骨科手术、腹股沟和脐疝手术治疗<sup>[7]</sup>。

2. 酶替代疗法(ERT):针对 MPS II 研制出两种不同的重组酶,分别为聚硫酶和聚硫酶  $\beta$ 。这两种酶在临床前期研究中都有相似的理化性质,在降低 GAG 水平方面具有相似的器官分布和功效,而聚硫酶  $\beta$  则表现出更高的比酶活性、更快的细胞摄取率以及形成更低的抗药物抗体,并且研究表明获得较好的结果<sup>[8-11]</sup>。在安全性方面,ERT 耐受性较好,不良反应在轻度至中度<sup>[12]</sup>。2017 年美国医学遗传学和基因组学学院(ACMG)基金会委托专家发表了关于 MPS II ERT 的系统证据综述,结果表明,在 MPS II 患儿中,每周静脉注射替代酶会降低 uGAG 水平和肝脏/脾脏体积,而对于其他结果证据并不太明确<sup>[13]</sup>。

因为骨、软骨和心脏瓣膜等组织由于其血管化程度低,因此治疗酶的生物利用度也低。而血-脑脊液屏障的存在对于 CNS 症状的 ERT 也存在困难<sup>[14]</sup>。

重组酶的免疫反应性也会减弱治疗效果。超过 50% 的 ERT 患者出现了抗硫酸酶抗体 IgG<sup>[3]</sup>。注射重组酶在输注完成后可能会被机体立即清除,需要频繁输注<sup>[14]</sup>。所以经常住院持续输液治疗和治疗费用高,限制了治疗的可及性。对于 MPS II 重型患儿,ERT 的治疗仍有争议。但目前科学界的立场仍是在没有找到更有效治疗方法前所有的患者都建议进行 ERT<sup>[15]</sup>。

为了克服 ERT 方法的局限性,研究者对传统 ERT 治疗进行了一些改进,包括改变给药途径及引入修饰的融合蛋白替代宿主进行酶的生产。为了使 ERT 能治疗中枢神经系统症状,研究者还进行了对脑室内(ICV)和鞘内(IT)注射治疗。在 MPS II 小鼠模型中,脑室内给药和鞘内给药均获得较好的阳性结果<sup>[16,17]</sup>。在 I/II 期的临床试验(包括安装鞘内给药装置)显示出良好的效果,目前仍在进行的 II/III 期试验将于 2022 年结束<sup>[1]</sup>。

用分子木马(TH)修饰治疗性重组酶形成融合蛋白可跨越血-脑脊液屏障(BBB)。分子 TH 是一种内源性分子(一般是肽链或单克隆抗体),可结合位于大脑毛细血管内皮细胞腔内的内源性受体,通过受

体介导的转运方式穿过 BBB。目前主要用于这一目的的受体是胰岛素受体(IR)和转铁蛋白受体(TfR),它们可以作为特异性单克隆抗体受体在 BBB 上转运重组蛋白药物<sup>[18]</sup>。该蛋白在恒河猴试验中已证明其安全性,且在老鼠研究中获得较好结果<sup>[19,20]</sup>。目前,为了降低 ERT 的成本而生产出改善稳定性、药代动力学及药效学特性的蛋白质仍在研究中。

3. 造血干细胞移植(HSCT):HSCT 包括将血液干细胞从相容的健康供体移植给患者,理论上,移植细胞和(或)其后代细胞可以在局部产生永久功能性治疗的酶,目前通常使用骨髓外周血或脐带血作为血液干细胞来源。移植后血管周围间隙和脑实质的小胶质细胞中存在供体细胞,提示 HSCT 具有治疗 MPS II 神经症状的潜力<sup>[21]</sup>。在 1986 年首次用 HSCT 治疗 1 例 7 岁 MPS II 患者,移植后 3.5 年因心血管并发症死亡<sup>[13]</sup>。因此 HSCT 一直受阻。一项研究收集了 146 例 HSCT 治疗的 MPS II 患儿与 51 例 ERT 和 15 例未经治疗的病例进行比较,该研究认为,HSCT 对于 MPS II 患儿似乎比 ERT 更有效,HSCT 可以作为该疾病的治疗选择<sup>[22]</sup>。中国儿童移植学组(CCTG)对收治的 34 例 MPS 患儿(包括 12 例 II 型)的移植资料进行分析,结论得出同种异体 HSCT 可以挽救 MPS 患儿的生命,提高生活质量<sup>[23]</sup>。因此,2017 年,中华医学会儿科学分会血液学组发表了 HSCT 治疗 MPS 的专家共识,并提出该治疗方案目前仍是我国提供给患儿的一种治疗方式<sup>[24]</sup>。但进一步改善移植方案,降低其发生率或病死率的风险,仍是目前需要解决的问题。

4. 基因治疗:MPS II 以及其他类型 MPS 和大多数 LSD,由于都是单基因疾病,使他们成为候选基因治疗的潜在疾病,即经过基因修饰后可以由一个储存器官的细胞产生和释放缺陷的酶,然后被其他细胞和器官吸收达到治疗的目的。此外,诱导基因表达水平不用特别充足就可以纠正临床表现,通常仅需要正常酶 5%~15% 的水平就可以维持正常<sup>[12]</sup>。

基因治疗方法可分为体内和体外两种。前者指将携带治疗基因的载体直接输注到患者体内,主要使用反转录病毒、慢病毒、腺病毒和基于腺相关病毒(AAV)的载体以及非病毒载体系统来传递。后者是从受体患者中提取细胞,通常是造血干细胞或外周血细胞,用治疗基因进行体外转导后再注入回患者体内,主要使用反转录病毒和慢病毒载体<sup>[1]</sup>。此外,细胞治疗和纳米载体、减少底物物质治疗、药理学伴侣治疗等治疗方法目前都仍在研究中(表 1)。

表 1 MPS II 的治疗方法

| 治疗方法      | 原理                                     | 优点                                            | 缺点                                            | 研究进展情况                                                          |
|-----------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 对症治疗      | 缓解疾病一般症状                               | 解决暂时问题                                        | 无法根治                                          | -                                                               |
| ERT       | 静脉注射功能重组的酶替换原本缺乏或缺失的酶                  | 直接解决酶缺乏问题,安全性高                                | 某些器官组织酶利用度低,不能通过 BBB;需持续注射,易产生抗体,减弱效果;价格昂贵    | 改进重组酶,改变注射分子、部位及方式,目前仍在招募进展中                                    |
| HSCT      | 移植细胞和(或)其后代细胞可以合成缺陷的酶                  | 一次干预即可提供持久的终身酶源;可进入 BBB,改善神经系统进展症状            | 移植程序和免疫抑制方案的高风险/受益比率;移植物抗宿主病(GvHD)的风险         | 我国推荐的治疗方案;仍需改善移植方案,降低其发生率或病死率的风险                                |
| 基因治疗      |                                        |                                               |                                               |                                                                 |
| 反转录病毒载体   | 携带治疗基因整合到宿主基因组进行蛋白表达                   | 子细胞可在体内持续表达                                   | 整合可能导致靶细胞的突变和肿瘤发生,不良反应大 <sup>[25]</sup>       | 目前已不推荐                                                          |
| 腺相关病毒载体   | 不整合入宿主基因组中,作为附加体存在而表达蛋白                | 可转导非分裂和分裂细胞;在非分裂细胞中提供长期转基因表达;具有稳定性、长期表达和低免疫原性 | 转导细胞中的延迟表达和包装容量小,体内产生抗体影响治疗效果 <sup>[26]</sup> | 临床试验:Regenxbio 公司生产出 AAV9 载体 RGX-121 I/II 期的研究,目前仍处于招募阶段        |
| 慢病毒载体     | 治疗基因进行体外转导后再注入回患者体内                    | 能够显著提高 HSC 转导效率和治疗基因表达                        | 人体安全性未知                                       | 目前在小鼠实验阶段 <sup>[27]</sup>                                       |
| 非病毒基因治疗   | 将 DNA“裸露”地转移到组织中,或者与几种物理和化学方法结合使用      | 克服与病毒载体相关的毒性问题                                | 转化效率及表达水平低,血浆中的有限释放和抗 IDS 免疫反应,治疗效果有限         | 目前用电基因转移,仅在小鼠身上研究 <sup>[28]</sup>                               |
| 基因组编辑     | 将基因组中的 DNA 进行插入、删除、修改或替换,从而获得正常的基因蛋白表达 | 可直接到达靶向疾病组织,在血液及其他外周组织中持续表达                   | 稳定性、持久性及安全性未知                                 | 目前基因治疗的主要研究方向,现进行 I/II 期临床试验 <sup>[29,30]</sup>                 |
| 细胞和纳米载体治疗 | 直接输注血浆或特殊纳米材料物质将重组 IDS 酶带入靶器官          | 直接短暂减少 GAG 或增加靶器官酶表达                          | 细胞治疗不能持久表达;纳米载体在人体安全性及稳定性未知                   | 纳米载体目前仅在小鼠研究阶段 <sup>[30]</sup>                                  |
| 减少基质治疗    | 底物还原治疗(SRT),通过减少积累底物的合成,减轻底物堆积         | 减轻由于底物堆积导致的临床表现                               | 会干扰影响到其他细胞代谢过程,持久性未知                          | 大豆中的天然异黄酮染料木素(4,5,7-三羟基异黄酮)可联合 ERT,改善中枢神经系统症状恶化 <sup>[31]</sup> |
| 药理学伴侣治疗   | 与错误折叠的酶相互作用使它们正确折叠和转运,并增强它们的稳定性和酶活性    | 可口服,不具有免疫原性;可在大脑中起作用                          | 只能用于有限量的突变,会产生脱靶的不良反应和酶抑制作用                   | 研究初步阶段 <sup>[12]</sup>                                          |

五、展 望

对于 MPS II 的发病机制以及临床和实验室诊断方面,已经研究出很多治疗该疾病的方法。但是,仍有一些问题需要解决,多年来,该疾病的发生机制一直仅考虑到未降解的 GAG 在不同器官中积累,现在已知该疾病的发生机制可能更为复杂,且存在更多未预料到的方面,对这些致病机制的深入研究有望鉴定出其他更具体的治疗靶标。而且鉴于在同一家系中出现不同程度的中枢神经系统的受累患者,因此,表观遗传因素可能也需要进行研究。

从治疗的角度来看,在开始 ERT 方案后 14 年,

需要重新评估和考虑不同的剂量和(或)给药频率。此外,重新定义 ERT 患者入组或停药指南也很重要。而对于发展中国家,随着 HSCP 治疗方案的优化,HSCP 也可以作为该疾病的首选治疗方式之一。当然,随着基因治疗研究的不断深入,患者有望在未来能一次性改善糖胺聚糖代谢能力,达到彻底治愈。

参考文献

1 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

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
- 3 Giugliani R, Harmatz P, Jones SA, *et al.* Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2017, 12: 2-7
- 4 Dvorakova L, Vlaskova H, Sarajlija A, *et al.* Genotype-phenotype correlation in 44 Czech, Slovak, Croatian and Serbian patients with mucopolysaccharidosis type II[J]. *Clin Genet*, 2017, 91(5): 787-796
- 5 Lualdi S, Regis S, Di Rocco M, *et al.* Characterization of iduronate-2-sulfatase gene-pseudogene recombinations in eight patients with mucopolysaccharidosis type II revealed by a rapid PCR-based method[J]. *Hum Mutat*, 2005, 25(5): 491-497
- 6 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
- 7 Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, *et al.* Presentation and treatments for mucopolysaccharidosis type II (MPS II, Hunter syndrome)[J]. *Expert Opin Orphan Drugs*, 2017, 5(4): 295-307
- 8 Kim C, Seo J, Chung Y, *et al.* Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo[J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(2): 167-174
- 9 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
- 10 Muenzer J, Beck M, Eng CM, *et al.* Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome[J]. *Genet Med*, 2011, 13(2): 95-101
- 11 Parini R, Rigoldi M, Tedesco L, *et al.* Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: up to 9 years experience with 17 patients[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2015, 3: 65-74
- 12 Sawamoto K, Stapleton M, Alméciga-Díaz CJ, *et al.* Therapeutic options for mucopolysaccharidoses: current and emerging treatments[J]. *Drugs*, 2019, 79(10): 1103-1134
- 13 Bradley LA, Haddow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review[J]. *Genet Med*, 2017, 19(11): 1187-1201
- 14 Lagler FB. Current and emerging therapies for mucopolysaccharidoses[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2020, 261: 39-56
- 15 Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations[J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(Suppl 2): 120
- 16 Sohn YB, Ko AR, Seong MR, *et al.* The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model; heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology[J]. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41(6): 1235-1246
- 17 Calias P, Papisov M, Pan J, *et al.* CNS penetration of intrathecal-lumbar idursulfase in the monkey, dog and mouse; implications for neurological outcomes of lysosomal storage disorder[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30341
- 18 Sato Y, Okuyama T. Novel enzyme replacement therapies for neuropathic mucopolysaccharidoses[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 400
- 19 Sonoda H, Morimoto H, Yoden E, *et al.* A blood-brain-barrier-penetrating anti-human transferrin receptor antibody fusion protein for neuronopathic mucopolysaccharidosis II[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(5): 1366-1374
- 20 Okuyama T, Eto Y, Sakai N, *et al.* Iduronate-2-sulfatase with anti-human transferrin receptor antibody for neuropathic mucopolysaccharidosis II: a phase 1/2 trial[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(2): 456-464
- 21 Araya K, Sakai N, Mohri I, *et al.* Localized donor cells in brain of a Hunter disease patient after cord blood stem cell transplantation[J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 98(3): 255-263
- 22 Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for patients with mucopolysaccharidosis II[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(10): 1795-1803
- 23 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
- 24 王坚敏, 陈静. 异基因造血干细胞移植治疗黏多糖贮积症儿科专家共识[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2017, 22(5): 227-230
- 25 Doi K, Takeuchi Y. Gene therapy using retrovirus vectors: vector development and biosafety at clinical trials[J]. *Uirusu*, 2015, 65(1): 27-36
- 26 McCarty DM. Self-complementary AAV vectors: advances and applications[J]. *Mol Ther*, 2008, 16(10): 1648-1656
- 27 Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K, *et al.* Hematopoietic stem cell gene therapy corrects neuropathic phenotype in murine model of mucopolysaccharidosis type II[J]. *Hum Gene Ther*, 2015, 26(6): 357-366
- 28 Tomanin R, Zanetti A, Zaccariotto E, *et al.* Gene therapy approaches for lysosomal storage disorders, a good model for the treatment of mendelian diseases[J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101(7): 692-701
- 29 Sharma R, Anguela XM, Doyon Y, *et al.* In vivo genome editing of the albumin locus as a platform for protein replacement therapy[J]. *Blood*, 2015, 126(15): 1777-1784
- 30 Rigon L, Salvalaio M, Pederzoli F, *et al.* Targeting brain disease in mps II: preclinical evaluation of IDS-loaded PLGA nanoparticles[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 2014
- 31 Marucha J, Tylki-Szymańska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, *et al.* Improvement in the range of joint motion in seven patients with mucopolysaccharidosis type II during experimental gene expression-targeted isoflavone therapy (GET IT)[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155a(9): 2257-2262

(收稿日期: 2021-01-11)

(修回日期: 2021-01-25)