



电子、语音版

·指南·共识·规范·

糖原累积病中国三级预防指南

《糖原累积病中国三级预防指南》制订组

摘要:糖原累积病(GSD)是一组以糖原合成和分解异常为特征的单基因遗传病,多数属常染色体隐性遗传。GSD根据酶缺陷或转运体的不同,可细分为十几种类型。根据受累的系统,主要可分为肝脏GSD和肌肉GSD两大类。肝脏GSD的典型表现为婴儿期起病的肝脏大、生长发育落后、空腹低血糖、高脂血症、高尿酸血症和高乳酸血症等。肌肉GSD表现为运动不耐受、运动相关性肌痛、肌痉挛和进行性肌无力。针对不同目标人群、不同基因型实施三级预防策略,在不同时期进行遗传学筛查及干预,可有效降低GSD发生率,提高GSD早期治疗率。为此,经指南制定专家组反复讨论,参考国内外相关指南、专家共识及最新研究证据,结合我国国情,撰写了GSD中国三级预防指南,旨在为GSD的三级预防提供标准化流程参考,进一步促进GSD的规范化防控。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(5): 14-22]

关键词:糖原累积病;一级预防;二级预防;三级预防;指南

中图分类号:R748

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.05.002

Chinese guidelines for the primary, secondary, and tertiary prevention of glycogen storage disease

Working Group on Chinese Guidelines for the Primary, Secondary, and Tertiary Prevention of Glycogen Storage Disease

Corresponding author: XIAO Bo, Email: xiaobo_xy@126.com

Abstract: Glycogen storage disease (GSD) is a group of monogenic hereditary disorders characterized by abnormalities in glycogen synthesis and catabolism, most of which are inherited in an autosomal recessive pattern. GSD can be classified into more than ten types based on enzyme defects or transporters, and according to the affected system, it can be mainly classified into two categories of liver GSD and muscle GSD. The typical manifestations of liver GSD include hepatomegaly with onset in infancy, growth retardation, fasting hypoglycemia, hyperlipidemia, hyperuricemia, and hyperlacticemia, while the manifestations of muscle GSD include exercise intolerance, exercise-related myalgia, myospasm, and progressive muscle weakness. The primary, secondary, and tertiary prevention strategies target different populations and genotypes and perform genetic screening and prevention at different time points, which can effectively reduce the incidence rate of GSD and increase the early treatment rate of GSD. For this reason, with reference to related guidelines, expert consensus, and the latest research evidence in China and globally, the expert group of the guidelines conducted repeated discussions and formulated the guidelines for the primary, secondary, and tertiary prevention of GSD in the light of China's national conditions, in order to provide a standardized process for the primary, secondary, and tertiary prevention of GSD and further promote the standardized prevention and control of GSD.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(5): 14-22]

Keywords: glycogen storage disease; primary prevention; secondary prevention; tertiary prevention; guidelines

糖原累积病(glycogen storage disease, GSD)是一组在糖原合成或糖原分解途径存在先天性酶缺陷的罕见遗传病,多数属常染色体隐性遗传。这组复杂、异质性的多器官疾病在临床表现及治疗方面存在很大差异。基于酶缺

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005305)。

收稿日期:2024-05-22;修回日期:2024-10-09

通信作者:肖波(1962—),男,中南大学湘雅医院,博士,教授,博士生导师,主要从事癫痫及罕见病的科研及临床诊疗。Email:xiaobo_xy@126.com。

陷或转运体的不同,根据遗传性代谢紊乱国际分类可细分为十几个类型(表1)^[1]。根据受累的主要系统,可大致分为肝脏GSD和肌肉GSD。仅累及肝脏的GSD包括GSD0a、GSD I、GSD VI、FBS,仅累及肌肉的GSD包括GSD0b、GSD II、GSD V、GSD VII、GSD X、GSD XI、GSD XII、GSD XIII、GSD XV、PGK缺乏症,同时累及肝脏和肌肉的分型包括GSD III、GSD IX、GSD IV。有关GSD流行病学的数据有限,一项涉及4大洲8个国家的1160万新生儿筛查项目(newborn screening, NBS)中,GSD II型出生患病率为1/18 771,不同人群之间未见差异^[2]。其他类型的GSD目前尚无可靠的流行病学报告。GSD分型复杂,绝大多数患者出生即可发病,病情常较严重,治疗难度大,部分类型尚无有效的干预措施,预后较差,给社会及家庭带来了沉重的负担。GSD治疗的主要目标是维持血糖平衡,目前主要通过饮食管理和食用玉米淀粉实现。除营养干预外,还有药物治疗、物理和支持疗法、酶替代疗法和

器官移植等治疗手段^[3]。

由于GSD缺乏特异性治疗,科研人员也在积极探索基因疗法等新的治疗策略,如人诱导多能干细胞和CRISPR-Cas9基因编辑技术等^[4]。近年来,基因诊断的推行,各型GSD的致病基因愈发明确,为GSD三级预防的开展提供了可行的策略。世界卫生组织针对出生缺陷提出了“三级干预”策略^[5-6],即围绕孕前、产前、新生儿及儿童时期。通过孕前咨询和检查、产前检查和新生儿筛查等手段预防和减少出生缺陷。国际上先后有关于常染色体隐性遗传病携带者筛查和NBS的报道,美国卫生与公众服务部于2015年推荐将GSD II型纳入各州NBS推荐列表。截至2022年12月,共有37个项目用于GSD II型筛查^[7]。基于GSD现状,我国也相继发布了GSD临床实践指南和专家共识^[8-11]。这些指南共识的制定和实施为规范GSD的识别和治疗提供了依据,但国内尚无系统针对GSD三级预防的指南及专家共识。为实现《出生缺陷

表1 GSD分型及相关致病基因^[1]

GSD分型	致病基因	酶或者转运体	累及部位	遗传方式
肝糖原合酶缺乏症(GSD0a)	<i>GYS2</i>	肝糖原合酶	肝脏	常染色体隐性遗传
肌糖原合酶缺乏症(GSD0b)	<i>GYS1</i>	肌糖原合酶	肌肉	常染色体隐性遗传
葡萄糖-6-磷酸酶缺乏症(GSD I)	<i>G6PC1</i> (GSD I a)、 <i>SLC37A4</i> (GSD I b)	葡萄糖-6-磷酸酶(GSD I a)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(GSD I b)	肝脏	常染色体隐性遗传
酸性α-葡萄糖苷酶缺乏症(GSD II)	<i>GAA</i>	酸性α-葡萄糖苷酶	肌肉	常染色体隐性遗传
糖原脱支酶缺乏症(GSD III)	<i>AGL</i>	糖原脱支酶	肝脏和肌肉	常染色体隐性遗传
糖原分支酶缺乏症(GSD IV)	<i>GBE1</i>	糖原分支酶	肝脏和肌肉	常染色体隐性遗传
肌磷酸化酶缺乏症(GSD V)	<i>PYGM</i>	肌磷酸化酶	肌肉	常染色体隐性遗传
肝磷酸化酶缺乏症(GSD VI)	<i>PYGL</i>	肝磷酸化酶	肝脏	常染色体隐性遗传
肌磷酸果糖激酶缺乏症(GSD VII)	<i>PFKM</i>	肌磷酸果糖激酶	肌肉	常染色体隐性遗传
肝磷酸化酶激酶缺乏症(Hepatic GSD IX)	<i>PHKA2</i> (GSD IX α2)、 <i>PHKB</i> (GSD IX β)、 <i>PHKG2</i> (GSD IX γ2)	肝磷酸化酶激酶α2(GSD IX α2)、肝肌磷酸化酶激酶β2(GSD IX β)、磷酸化酶激酶γ2(肝和睾丸亚型)(GSD IX γ2)	肝脏	X-连锁遗传(GSD IX α2,女性个体可能受到影响,具体取决于X失活);常染色体隐性遗传(GSD IX β、GSD IX γ2)
肌磷酸化酶激酶缺乏症(Muscle GSD IX)	<i>PHKA1</i> (GSD IX α1)	肌磷酸化酶激酶α-亚基	肌肉	X-连锁遗传
磷酸甘油酸变位酶缺乏症(GSD X)	<i>PGAM2</i>	肌磷酸甘油酸变位酶	肌肉	常染色体隐性遗传
乳酸脱氢酶A缺乏症(GSD XI)	<i>LDHA</i>	乳酸脱氢酶A(骨骼肌亚型)	肌肉	常染色体隐性遗传
醛缩酶A缺乏症(GSD XII)	<i>ALDOA</i>	红细胞果糖-1,6-二磷酸醛缩酶A(红细胞和肌肉亚型)	肌肉	常染色体隐性遗传
β-烯醇化酶缺乏症(GSD XIII)	<i>ENO3</i>	β-烯醇化酶	肌肉	常染色体隐性遗传
糖原合成酶I缺乏症(GSD XV)	<i>GYGI</i>	糖原合成酶I(肌肉亚型)	肌肉	常染色体隐性遗传
磷酸葡萄糖变位酶I缺乏症-先天性糖基化障碍(PGM1-CDG)	<i>PGM1</i>	磷酸葡萄糖变位酶1	/	常染色体隐性遗传
范康尼-比克尔综合征(Fanconi-Bickel Syndrome)	<i>SLC2A2</i>	葡萄糖转运蛋白2	肝脏	常染色体隐性遗传
磷酸甘油酸激酶缺乏症(PGK deficiency)	<i>PGK1</i>	磷酸甘油酸激酶	肌肉	X-连锁遗传

注:乳酸脱氢酶亚基A缺乏症和FBS有时在文献中被称为GSD XI^[1]。在本指南中,GSD XI指的是乳酸脱氢酶亚基A缺乏症,而FBS则指的是外显子缺乏症。

防治能力提升计划(2023—2027年)》目标,落实GSD预防工作方针,经本指南制订专家组反复讨论,参考国内外最新研究成果和相关指南,结合当前国内医疗发展实际情况,讨论并撰写了GSD中国三级预防指南。本指南旨在为患儿和高危家属提供标准化的遗传咨询方法,并

让人们清楚地了解通过筛查能发现GSD的家庭或携带者。本指南的证据和推荐意见的评价方法采用评估、发展和评价建议的分级(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)系统(表2、表3)^[12]。

表2 GRADE推荐强度分级与定义^[12]

推荐强度	说明	本指南表达方法	推荐强度表示方法
强推荐使用	干预措施明显利大于弊	推荐	1
弱推荐使用	干预措施可能利大于弊	建议	2
弱推荐反对使用	干预措施可能弊大于利或利弊关系不明显	不建议	2
强推荐反对使用	干预措施明显弊大于利	不推荐	1

注:GRADE为推荐分级的评估、制定与评价。

表3 GRADE证据质量分级与定义^[12]

质量等级	定义
高(A)	非常确信真实值接近观察值
中(B)	对观察值有中等程度信心:真实值可能接近观察值,但仍存在两者不同的可能性
低(C)	对观察值的确信程度有限:真实值可能与观察值不同
极低(D)	对观察值几乎没有信心:真实值很可能与观察值不同

注:GRADE为推荐分级的评估、制定与评价。

1 GSD三级预防总体策略

GSD是一组主要以常染色体隐性遗传的主要累积肝脏和肌肉的糖原代谢异常的疾病,大部分类型出生即会表现出相应的临床症状。为了进一步规范我国GSD三级预防,我们讨论并撰写了GSD中国三级预防指南:一级预防针对高危人群和一般人群开展扩展性携带者筛查(expanded carrier screening, ECS),避免GSD出生缺陷的产生;二级预防通过产前诊断减少GSD患儿的出生;三级预防通过新生儿筛查进行早期诊断,改善GSD患儿的预

后,提高GSD患儿的生存时间。

1.1 目标人群

重点人群:①GSD确诊患者的近亲属^[13];②GSD携带者及其配偶;③生育过GSD患儿的夫妻;④有GSD临床表现的患者。

一般人群:未发生GSD临床事件的所有育龄人群。

1.2 三级预防策略

GSD三级预防策略总结见图1。

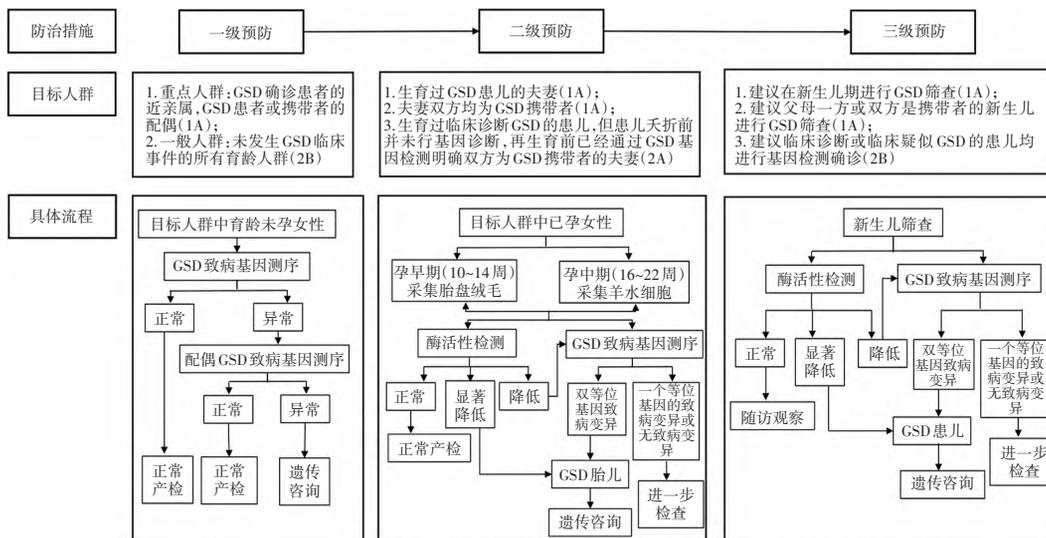


图1 GSD的三级预防策略

2 一级预防

2.1 概述

GSD一级预防是指通过一系列的措施,包括对不同婚育阶段人群开展与GSD相关的健康教育、婚前及孕前检查、提供遗传优生咨询等,以提高携带者的检出率,从而减少GSD患儿的出生。其中携带者的筛查是GSD一级预防的关键,可以减少GSD出生缺陷患儿产生。2020年至2023年在越南开展的携带者筛查横断面研究中,338名妇女进行血液检测,并接受了ECS,结果显示最常见的隐性遗传病的发病率为1/60甚至更高,携带者频率为63.6%,其中215名妇女携带至少一种常染色体隐性基因突变^[14]。一项涉及100名土耳其人的全外显子组序列数据,根据美国医学遗传学与基因组学学会指南对识别出的变异进行了分类,结果显示68个基因检测到致病变异,导致GSD II的GAA基因占5.88%^[15]。一项基于北印度人群的调查采用二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)对200名无亲属关系的个体(包括88对夫妇)88个基因中的致病变异进行筛查,结果显示,52人(26%)是一种或多种疾病的携带者,有3人被检测出是GSD II的携带者(频率为1/67)^[16]。国内通过应用全外显子组测序技术(whole-exome sequencing, WES)对897位个体(包括143对夫妇)的54个基因(21种遗传代谢病的致病基因)进行检测,检出致病性/疑似致病性变异和未记载的功能丧失型变异共140个,总频次为183次,人均携带0.20个,其中一对夫妇同时携带了SLC25A13基因致病性变异,这对夫妇进行了胚胎植入前遗传学诊断,并且生育一个健康婴儿^[17]。以上研究表明,不同地区不同人种均有GSD携带基因的检出,但是国内尚无基于GSD筛查及一级预防的流程和措施,现行的常规婚检和孕前优生检查均不包括GSD等遗传病筛查。基于GSD部分分型的致死致残风险高,对GSD携带者的筛查成为一级预防的重中之重,通过对夫妻双方基因进行筛查,可明确生育GSD患儿的风险,进而通过胚胎植入前遗传诊断、产前诊断,进行确诊,从而实现遗传病防控关口前移,切实降低人群中GSD患儿出生率,减轻社会及家庭的负担。

2.2 GSD携带者类型

根据有无临床表型和是否携带致病性变异,可将人群划分为3类:患者、携带者和正常人^[18]。根据致病基因存在染色体的不同,GSD可分为常染色体隐性遗传和X-连锁隐性遗传。基于孟德尔遗传规律,常染色体隐性遗传可有以下遗传规律:①个体必须从父母双方各遗传一个隐性等位基因(aa)才表现出隐性性状;②杂合子携带隐性基因但不表现出隐性性状;③男女患病机会均等;④双亲均为携带者,子代中有1/4的概率患病,1/2的概率为携带者;⑤患者与正常个体婚配,子代均为表型正常的携带者;⑥双亲均为患者,子代都将患病。X-连锁隐性遗

传可有以下遗传规律:①X-连锁隐性性状由X染色体携带,因此男性更易患病;②女性携带者与正常男性婚配,儿子有1/2的概率患病,女儿有1/2的概率为携带者;③患病男性与正常女性婚配,儿子全部正常,女儿全部为携带者。例如GSD I a和GSD II型均为常染色体隐性遗传病,变异分别位于编码葡萄糖-6-磷酸酶的基因G6PC和17q25.3编码酸性 α -葡萄糖苷酶的GAA基因,GSD IX α 2为X-连锁隐性遗传病,变异位于Xp22.13编码的肝磷酸化酶激酶 α 2的PHKA2基因。基于国内GSD不同分型的研究调查以I型和II型为多见,结合GSD的指南意见,特以常染色体隐性遗传病GSD I型和GSD II型携带者及X-连锁隐性遗传病GSD IX α 2携带者为例进行说明。

2.2.1 GSD I a型携带者类型 绝大多数GSD I a型患儿的父母为G6PC变异携带者。患儿的同胞有1/4的概率患病,1/2的概率携带G6PC杂合变异,1/4的概率为正常。应对患儿的同胞进行G6PC筛查,以早期发现患者并及时干预。成年GSD I a型患者在准备生育之前,需检测配偶G6PC基因,若配偶未携带G6PC变异,则子代患GSD I a型的风险较低。若配偶为携带者,则子代有1/2的概率为GSD I a型患儿,应进行产前诊断^[19]。

2.2.2 GSD II型携带者类型 GSD II型为常染色体隐性遗传。在大多数病例中,患儿的父母被认为是携带单拷贝GAA致病变体或缺失的强制性杂合子。咨询中的干扰因素可能包括未披露的捐卵/捐精、单亲裂殖、罕见的种系镶嵌或新生变异以及非亲子关系。GSD II型患儿的兄弟姐妹罹患GSD II型的概率为25%,成为GSD II型携带者的概率为50%,不携带致病基因的概率为25%。GSD II型患者的子代均为GAA致病基因的携带者,两个GSD II型患者婚配,孕育的子代均会罹患GSD II型,GSD II型患者与携带者的子代有50%的概率为GSD II型患儿,表型可能因所涉及的GAA变异而不同^[20]。

2.2.3 GSD IX α 2型携带者类型 如果父亲为正常个体,母亲为携带者,则儿子患病的概率为50%。患病男性会将致病基因传给所有的女儿,而不会传给儿子。如果患病的男性是单发病例(即在一个家族中只出现一个病例),并且在其母亲的白细胞DNA中检测不到致病基因,那么其兄弟姐妹患病的风险较低,但由于母系种系镶嵌的可能性,患病风险仍高于普通人群^[21]。

2.3 GSD携带者检测方法

2.3.1 实时荧光定量PCR(quantitative PCR, qPCR) 实时qPCR技术是分子诊断领域的重要技术,具备操作简单、快速、经济、灵敏度高、高通量等优势。实时qPCR根据采用荧光技术的不同分为两类:TaqMan系统和SYBR Green系统^[22-23]。对于先证者遗传信息或临床表型相对明确的GSD重点人群,推荐使用实时qPCR技术检测目标基因,并进行家系验证,确定致病基因。

2.3.2 Sanger 测序或二代测序 Sanger测序是为了获取DNA或RNA的完整序列信息,不仅可以测定已知位置的基因序列,还可以发现未知的突变。因此,Sanger测序适用于遗传信息相对不明确的患者,或患者需要基因编辑验证、mRNA制造质量控制等情况。二代测序的开发主要是为了解决Sanger测序长度有限、效率低的问题,将长DNA片段化后,可以同时进行多个通道的测序,提高通量,减少时间,测序效率大大提高。

2.3.3 ECS 对于先证者遗传信息不明确或临床表型特异性低的重点人群,常见GSD基因panel检测可提供性价比较高的遗传学信息。

如前述检测手段未检测出致病基因变异,或检测出的致病基因变异无法解释表型,或与遗传规律不符时可进一步采用WES测序明确遗传信息。WES为专家、患者及其家属提供了丰富的临床有用信息,并在临床诊断中阐明了单基因和复杂疾病的遗传基础。外显子组中被认为是隐性疾病携带者的单核苷酸变异的频率和等位基因频率谱外显子组测序可能会揭示与医学相关的附加信息^[15]。利用NGS可确定常见遗传疾病的携带者频率和致病变异^[16]。对于健康社区的普适性筛查,因总体携带率及检出率低,在部分经济许可的条件下也可以考虑上述检测方法。

2.4 GSD 胚胎植入前诊断

孕前遗传咨询的其他考虑因素,包括讨论体外受精与植入前遗传诊断、捐献卵子/精子和收养^[20]。胚胎植入前诊断将辅助生殖与遗传诊断相结合,在先证者基因诊断明确的基础上,父母再次生育时,对植入前胚胎进行致病基因分析,挑选正常的胚胎移植,避免家族中GSD再发^[24]。

2.5 GSD 一级预防流程及推荐意见

推荐携带者筛查面向以下人群进行:①重点人群:GSD确诊患者的近亲属,GSD患者或携带者的配偶(推荐,质量等级:高);②一般人群:未发生GSD临床事件的所有育龄人群(建议,质量等级:中)。

如果发现某人是GSD携带者,推荐其伴侣接受GSD携带者检测的全致病基因测序(推荐,质量等级:高)。

既往生育过严重遗传性疾病或者严重缺陷患儿的,再次妊娠前,推荐夫妻双方到医疗保健机构进行遗传咨询。遗传咨询需由经验丰富的医疗团队提供(推荐,质量等级:高)。

推荐应用qPCR或者ECS技术,全面开展对育龄人群致病变异携带者热点筛查(推荐,质量等级:中)。

携带者检测应提供给达到法定年龄、能对基因携带者检测做出知情同意的高危家庭成员。除非担心其患病,否则不推荐对未成年人进行基因携带者检测(推荐,质量等级:中)。

确定遗传风险、携带者状态,以及讨论植入前/产前检测方案推荐在怀孕前完成(推荐,质量等级:中)。

远程遗传学是提供遗传咨询的另一种手段^[20],对于医疗服务欠缺的地区尤为重要,在当地无法提供遗传咨询时,建议寻求远程遗传学服务(建议,质量等级:中)。

3 二级预防

3.1 概述

GSD二级预防旨在通过孕期筛查和产前诊断识别胎儿的严重先天糖原产生和代谢缺陷,早期发现,早期干预,减少缺陷儿的出生。这些措施包括酶活性的检测和致病性基因的检测。GSD的二级预防可及时发现表现异常的胎儿,从而具体分析胎儿情况并作出干预措施。目前,国内尚未进行大规模GSD携带者筛查,作为GSD的二级预防的产前诊断可为减少严重GSD患儿的出生提供依据。产前诊断是指对胎儿进行先天性缺陷和遗传性疾病的诊断,包括相应的筛查。产前诊断技术包括遗传咨询、医学影像、生化免疫、细胞遗传和分子遗传等^[25]。对GSD进行产前诊断能及时发现胎儿异常情况,为之后涉及胎儿生命过程的决策工作提供帮助。

3.2 产前诊断对象

产前诊断的对象:①生育过GSD患儿的夫妻;②夫妻双方均为GSD携带者;③生育过临床诊断GSD的患儿,但患儿夭折前并未行基因诊断,再生育前已经通过GSD基因检测明确双方为GSD携带者的夫妻。

3.3 产前诊断方法

传统产前诊断包括测量绒毛膜绒毛组织或羊膜细胞中的酶活性^[26]。

先进的分子遗传技术通过完整的基因测序和靶向突变分析提高了产前诊断的准确性。但疗效取决于家族内已知基因的致病变异,否则分子检测可能会产生假阴性结果^[27]。

在无法进行产前酶活性检测或基因检测的情况下,可以采用超声心动图进行产前诊断。在妊娠中期,如果发现胎儿张口异常和肥厚型心肌病,这可能与婴儿型GSD II型相关^[28]。在妊娠晚期,超声心动图可用于诊断胎儿出生前的GSD II型^[29-30]。胎儿心脏特征可作为GSD早期识别的指标,但敏感性差异很大^[31]。

3.4 产前诊断步骤及干预

GSD产前诊断的必要条件是家族中的先证者致病基因诊断明确,确认2个等位基因的致病变异。先证者母亲再次妊娠时,可在妊娠10~14周采集胎盘绒毛,或于妊娠16~22周通过羊膜腔穿刺获取羊水,分析胎儿细胞的致病基因,了解胎儿是否携带与家族先证者一致的致病变异。若检测到2个与先证者相同的基因变异,提示胎儿为GSD患儿^[19]。携带致病基因的家庭成员的2个致病等位基因都必须被确定,产前检测才有意义^[20]。以GSD II型

为例,由于假性缺陷等位基因的存在,产前诊断时应首选基因分析,针对家系中明确的致病变异进行检测了解假性缺陷等位基因携带状况,并结合GAA酶活性综合判断。如果患儿未发现明确的2个致病变异可选择GAA酶活性测定提供产前诊断,了解假性缺陷等位基因携带状况,并谨慎解释结果^[9]。

3.5 GSD二级预防遗传咨询

《中华人民共和国母婴保健法》第十八条指出,对于患有严重遗传病的胎儿,医生应向夫妻双方说明情况,并就终止妊娠提出医学建议^[32]。

孕妇有以下情况:羊水过多或者过少的、胎儿发育异常或者胎儿有可疑畸形的、孕早期时接触过可能导致胎儿先天缺陷的物质的、有遗传病家族史或者曾经分娩过先天性严重缺陷婴儿的、年龄超过35周岁的,应对其进行有关知识的普及,提供咨询服务,并以书面形式如实告知孕妇或其家属,建议孕妇进行产前诊断^[25]。一些新兴技术,如从母体血液样本中提取的胎盘产生的无细胞胎儿DNA进行无创产前筛查,可能为产前诊断GSD的一种无创性替代方法^[20]。

3.6 GSD二级预防流程及推荐意见

推荐产前诊断对象:①生育过GSD患儿的夫妻(推荐,质量等级:高);②夫妻双方均为GSD携带者(推荐,质量等级:高);③生育过临床诊断GSD的患儿,但患儿夭折前并未行基因诊断,再生育前已经通过GSD基因检测明确双方为GSD携带者的夫妻(建议,质量等级:高)。

推荐产前诊断方法:①胎儿绒毛膜绒毛组织或羊膜细胞中酶活性检测(推荐,质量等级:中);②完整的基因测序和靶向突变检测(建议,质量等级:高);③胎儿超声心动图(建议,质量等级:中)。

推荐产前诊断时机:①孕早期(10~14周)采集胎盘绒毛(推荐,质量等级:高);②孕中期(16~22周)采集羊水细胞(推荐,质量等级:高)。

4 三级预防

4.1 概述

GSD三级预防是指针对新生儿及儿童开展GSD筛查和干预,促进GSD早发现、早治疗,避免或减少致残,提高患儿的生活质量。目前,世界各地均开展了GSD的NBS项目,截止2023年,美国国家统计局确认有37个州和地区已将GSD II型纳入普遍筛查^[33]。一项日本的研究在2013年至2020年进行了GSD II型NBS,检测了296 759名新生儿(其中107名接受了GAA分析)的酶活性,结果发现了1名婴儿型GSD II型患儿和7名潜在的晚发型GSD II型患者及34例假性基因缺陷患者和65例携带者或潜在携带者^[34]。

中国宁波市于2021年至2023年开展了一项2 060例NBS,通过采用传统串联质谱和荧光免疫分析筛查,再应

用高通量技术对135个筛查疾病相关致病基因的明确致病高频变异位点进行检测,可疑变异位点进行Sanger测序或三重连接探针扩增技术家系验证。结果显示,在2 060例新生儿中GAA基因变异1例,提示新生儿基因筛查技术的疾病检测范围广泛,检出率高,与传统筛查联合可显著提高临床筛查效果,有助于家系成员的疾病诊断和变异携带者的遗传咨询^[35]。除了NBS项目,国内同样也发布了GSD各型的诊断和治疗指南,如《糖原累积病(I型和II型)诊疗指南(2019)》^[8]、《儿童糖原累积病II型诊断及治疗中国专家共识》^[9]、《成人晚发型糖原累积病II型(蓬佩病)诊疗中国专家共识》^[10]和《中国糖原累积性肌病诊治指南》^[11]。

三级预防的手段包括病史和体格检查、酶活性测定、相关代谢物(如肌酸激酶、谷草转氨酶)的测定和基因检测。对于表型和基因型对应性明确的患者,推荐qPCR技术检测目标致病基因,并进行家系验证,确定致病基因;对于无法从表型推断基因型患者,可以进行常见GSD基因panel检测或WES测序,对结果阳性的患者进一步行家系成员验证,明确致病基因变异。目前,酶活性的检测可用于GSD I、GSD II、GSD III、GSD IV、GSD V、GSD VI、GSD VII、GSD IX、PGK缺乏症等各型GSD的诊断^[1]。

4.2 GSD I a的检查与诊断

辅助检查:①生化检查,包括空腹低血糖、肝酶轻度升高、甘油三酯明显升高、胆固醇升高、血乳酸及尿酸明显升高、血β-羟丁酸轻度升高及轻度酮尿症等;②患儿空腹血乳酸明显升高,在服用葡萄糖后,随着血糖升高,乳酸明显下降至正常;③肝活检,由于基因检测已普遍应用,不建议常规进行肝组织活检病理学检查,对于临床表现不典型及基因诊断不明确的疑似患儿,肝脏活检可提供病理诊断线索;④腹部超声或CT可见肝脏体积增大、弥漫性病变或脂肪肝样改变;头颅MRI有助于了解患儿脑发育及受损情况;超声心动图可发现肺动脉高压;患儿骨质疏松发生率高,应定期双能X线检测骨密度;⑤肝组织中G6Pase酶活性测定;⑥检出G6PC双等位基因致病性变异具有确诊意义。

诊断及鉴别诊断:GSD I a型的诊断需要结合临床表现、生化及辅助检查、基因检测等综合判断。对所有肝脏明显大伴空腹低血糖的患儿,均应警惕GSD I a型的可能。典型表现为空腹3~4 h后的低血糖、高乳酸血症和以高甘油三酯血症为主的高脂血症和高尿酸血症等代谢异常。基因诊断检出G6PC双等位基因致病性变异是确诊的关键。GSD I a型需与其他类型的GSD鉴别,如GSD I b型、III型、IV型、VI型和IX型、Fanconi-Bickel综合征。还需要与其他遗传代谢病,如果糖1,6二磷酸酶缺乏症、遗传性果糖不耐受、线粒体脂肪酸氧化障碍、希特林蛋白缺乏症、线粒体DNA耗竭综合征等疾病鉴别^[19]。

4.3 GSD II型的检查与诊断

辅助检查:①血清肌酶测定包括血清肌酸激酶轻度升高,伴乳酸脱氢酶、天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶升高;②GSD II型婴儿型患儿均有心脏受累。胸部X线检查可见心脏扩大,心电图提示P-R间期缩短,QRS波群高电压。超声心动图见心肌肥厚,早期伴或不伴左室流出道梗阻;③心电图检查显示多为肌源性损害,可出现纤颤电位、复合性重复放电、肌强直放电,运动单位电位时限缩短、波幅降低等。神经传导检测正常;④肌肉活检病理检查可见胞浆内大量空泡,PAS染色糖原聚集,SBB染色脂滴成分正常,溶酶体酸性磷酸酶染色强阳性。婴儿型患儿不建议常规进行肌肉活检;⑤采用外周血白细胞、皮肤成纤维细胞或肌肉组织培养进行GAA活性测定,常用方法有荧光分析法和比色法,患儿酶活性显著降低有确诊意义。与原有荧光分析法或比色法对比,用质谱方法测定干血滤纸片GAA活性具有方便、快速、无创等优点,测定GAA活性可较好区分GAA假性缺陷等位基因携带者、GSD II型基因变异携带者与典型的GSD II型患者,且能够对不同疾病的多个产物同时进行测定,可用作筛查和一线诊断方法;⑥GAA基因检测,检出2个等位基因致病突变有确诊意义^[8]。

诊断及鉴别诊断:对于1岁前起病、肌无力、心脏扩大、心肌肥厚、血清CK升高的患儿,应怀疑婴儿型GSD II型。所有缓慢进展的肌无力患儿均应考虑晚发型GSD II型的可能。肌肉活检特征性病理改变、外周血白细胞或皮肤成纤维细胞培养GAA酶活性明显降低、发现GAA基因2个等位基因致病突变均具有确诊意义。婴儿型GSD II型应注意与心内膜弹力纤维增生症、GSD III型、GSD IV型、脊髓性肌萎缩I型、先天性甲状腺功能减低症、原发性肉碱缺乏症等鉴别^[8]。

4.4 GSD III型检查与诊断

辅助检查:①血清肌酸激酶不同程度升高,多为轻-中度升高,少数呈重度升高,婴幼儿期肌酸激酶可正常;②胰高血糖素或肾上腺素刺激试验异常,即饥饿状态下应用胰高血糖素或肾上腺素刺激不能使血糖水平上升,而餐后2~3 h重复应用胰高血糖素或肾上腺素刺激,1 h后血糖升高至正常水平;③心电图检查显示多数患儿表现为肌源性损害,可有自发电位和CRD;④多数患儿心电图异常,提示左室肥厚、ST-T波低平、传导异常。部分患儿超声心动图可发现心室壁均匀增厚、心室增大。超声检查可发现肝大;⑤肌肉活检显示肌纤维浆膜下出现大片空泡,PAS染色阳性,可被淀粉酶消化。电镜下肌纤维内大片糖原颗粒聚集,可见短支链状糖原颗粒;⑥肝脏和骨骼肌中CDE酶活性明显降低,但酶活性与临床严重程度无明显相关性。肝脏和肌肉组织中糖原含量明显增高;⑦目前已经发现数十种AGL基因致病性突变,纯合突

变或复合杂合突变,突变异质性大。

诊断及鉴别诊断:出生后即发现肝大,反复出现空腹低血糖,血清肌酸激酶水平升高。心电图提示肌源性损害均应怀疑是GSD III型,检测发现AGL基因致病突变有助于对疾病的确诊。GSD III a型的低龄患儿主要需要与GSD I型相鉴别,以肌病为主要表现的儿童需要与先天性肌病相鉴别^[36]。

4.5 GSD IX α 2型检查与诊断

辅助检查:①生化检查包括肝功能异常,转氨酶水平升高,尿酮体阳性、高甘油三酯、高胆固醇、高乳酸;②肝活检显示肝细胞弥漫性胞浆淡染,胞膜清晰,胞质内见大量粉尘样物,PAS染色出现大量紫红色颗粒提示肝细胞糖原颗粒蓄积,部分患儿呈不同程度纤维组织增生;③肌肉活检样本可能有肌下糖原积累;④血液中的酶活性可以是正常的;⑤PHKA2基因可发生致病性突变,包括错义突变、剪接突变、缺失突变等^[37]。

诊断及鉴别诊断:患病男童通常在出生后的第1年或第2年会出现不同程度的肝大和生长迟缓/减速。进一步检查通常显示轻度至显著升高的血清转氨酶和高脂血症。偶有酮症性低血糖症。一些患儿早期有轻度肌张力低下。GSD IX α 2的主要鉴别诊断包括与肝大和低血糖相关的其他形式的GSD,尤其是GSD I型、GSD III型、GSD IV型,以及继发性PHK缺乏症和其他代谢紊乱(如戈谢病和尼曼-匹克病)^[21]。

4.6 GSD三级预防流程及推荐意见

推荐在新生儿期进行GSD生化筛查和基因筛查,以使等位基因致病性变异的新生儿得以早诊早治,避免或减轻不良后果的发生(推荐,质量等级:高)。

双亲中有携带者或患者,推荐对新生儿进行GSD筛查(推荐,质量等级:高)。

对基因检测未见GSD双等位基因致病变异的疑似患儿或症状不典型者,建议选择NGS技术及其他高通量诊断技术鉴别诊断(建议,质量等级:高)。

为避免肝活检,应首先考虑进行基因筛查,因涉及多个基因,建议使用NGS panel(建议,质量等级:高)。

建议临床诊断或临床疑似GSD的患儿均进行基因检测确诊(建议,质量等级:中)。基因诊断明确的患儿,推荐其父母进行GSD基因检测,以便确定父母GSD基因型和患儿变异基因的来源,进行遗传咨询(推荐,质量等级:高)。

建议遗传咨询师和医学专家应恰当解释和处理NBS结果,减少其对家庭及社会伦理产生的影响(建议,质量等级:中)。

5 小结与展望

GSD是一组以糖原合成和分解异常为特征的单基因遗传病,多数属常染色体隐性遗传。GSD根据酶缺陷或

转运体的不同,可细分为十几种类型,且基因型及临床表现间关系较复杂,诊断和管理具有挑战性。因此,早期诊断和干预至关重要。通过三级预防策略,对不同目标人群、不同基因型采取特异性的筛查和产前诊断,加强对高风险人群的遗传咨询和再生育指导,可以有效降低GSD患儿的出生率,提高GSD早期治疗率。总之,本指南旨在提高我国相关专科医务人员对GSD的诊疗水平,同时提高早期携带者筛查和产前干预意识,以降低出生缺陷,有助于对患者的早诊断和综合管理,改善患者的生活质量和预后。

利益冲突声明:专家组成员均声明无利益冲突。

执笔人:曾畅(中南大学湘雅医院)、解媛媛(中南大学湘雅医院)

专家组成员名单(按专家姓名汉语拼音排序):

毕方方(中山大学附属第五医院)、曾畅(中南大学湘雅医院)、柴文(中南大学湘雅医院江西医院/江西省人民医院)、陈万金(福建医科大学附属第一医院)、冯莉(中南大学湘雅医院)、郭军红(山西医科大学第一医院)、洪道俊(南昌大学第一附属医院)、洪楨(四川大学华西医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、解媛媛(中南大学湘雅医院)、李蜀渝(中南大学湘雅医院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢彦平(解放军总医院)、罗蓉(四川大学华西第二医院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、谈颂(四川省人民医院)、王朝霞(北京大学第一医院)、王华(湖南省儿童医院)、王康(浙江大学医学院附属第一医院)、王天成(兰州大学第二医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、徐雁(协和医科大学附属协和医院)、杨飞(解放军总医院)、姚晓黎(中山大学附属第一医院)、于生元(解放军总医院)、张成(中山大学附属第一医院)、张鸿(中国医科大学附属盛京医院)、张如旭(中南大学湘雅三医院)、邹卉(济南市妇幼保健院)。

参 考 文 献

- [1] HANNAH WB, DERKS TGJ, DRUMM ML, et al. Glycogen storage diseases[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 46.
- [2] COLBURN R, LAPIDUS D. An analysis of Pompe newborn screening data: a new prevalence at birth, insight and discussion [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1221140.
- [3] GÜMÜŞ E, ÖZEN H. Glycogen storage diseases: an update[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(25): 3932-3963.
- [4] WALSH C, JIN S. Induced pluripotent stem cells and CRISPR-Cas9 innovations for treating alpha-1 antitrypsin deficiency and glycogen storage diseases[J]. *Cells*, 2024, 13(12): 1052.
- [5] World Health Organization. Congenital disorders[EB/OL]. (2023-02-27日)[2024-05-10]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects/>.
- [6] 世界卫生组织. 出生缺陷[J]. (2010-04-01)[2024-05-10]. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-ch.pdf.
- [7] SINGH S, OJODU J, KEMPER AR, et al. Implementation of newborn screening for conditions in the United States first recommended during 2010 - 2018[J]. *Int J Neonatal Screen*, 2023, 9(2): 20.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 糖原累积病(I型和II型)诊疗指南(2019)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2021, 28(3): 8-10.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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,中华医学会神经病学分会心电图与临床神经生理学组. 中国肌病型糖原累积病诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(1): 8-16.
- [12] GUYATT G, OXMAN AD, AKL EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394.
- [13] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组. 孕前及孕早期常见隐性单基因遗传病携带者筛查临床应用专家共识[J]. *中华围产医学杂志*, 2024, 27(1): 3-12.
- [14] TO - MAI XH, NGUYEN HT, NGUYEN - THI TT, et al. Prevalence of common autosomal recessive mutation carriers in women in the Southern Vietnam following the application of expanded carrier screening[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7461.
- [15] GUNSEL AS, ERGOREN MC, KEMAL H, et al. Determination of carrier frequency of actionable pathogenic variants in autosomal recessive genetic diseases in the Turkish Cypriot population[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(10): 1967.
- [16] SINGH K, BIJARNIA-MAHAY S, RAMPRASAD VL, et al. NGS-based expanded carrier screening for genetic disorders in North Indian population reveals unexpected results: a pilot study[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1): 216.
- [17] 徐西林,何文斌,王莹,等. 中国人群21种遗传代谢病的孕前携带者筛查研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(3): 269-275.
- [18] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 脊髓性肌萎缩症中国三级预防指南[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(5): 476-484.
- [19] 中国妇幼保健协会出生缺陷防治与分子遗传分会,中国妇幼保健协会儿童早期发展专业委员会,中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组,等. 糖原累积病1a型的诊断治疗和预防专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(9):

- 641-649.
- [20] ATHERTON AM, DAY - SALVATORE D, Pompe Disease Newborn Screening Working Group. The role of genetic counseling in pompe disease after patients are identified through newborn screening[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(Suppl 1): S46-S50.
- [21] KISHNANI PS, GOLDSTEIN J, AUSTIN SL, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. *Genet Med*, 2019, 21(4): 772-789.
- [22] 李烨荣,张菁菁,吕娟. 脊髓性肌萎缩症携带者筛查技术研究进展[J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(1): 52-56, 59.
- [23] HSU J, FINK D, LANGER E, et al. PCR - based allelic discrimination for glucose -6- phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Ugandan umbilical cord blood[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 31(1): 68-75.
- [24] 任一昕,乔杰,闫丽盈. 单基因遗传病的胚胎植入前遗传学诊断方法研究进展[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(3): 443-447.
- [25] 中华人民共和国卫生部第33号令发布. 产前诊断技术管理办法[J]. *中国妇幼保健*, 2003, 18(1): 5-7.
- [26] CABELLO JF, MARSDEN D. Pompe disease: clinical perspectives[J]. *Orphan Drugs Res Rev*, 2017, 7: 1-10.
- [27] KRONN D, MOFIDI S, BRAVERMAN N, et al. Diagnostic guidelines for newborns who screen positive in newborn screening[J]. *Genet Med*, 2010, 12(12 Suppl): S251-S255.
- [28] LI YL, ZHEN L, PAN M, et al. Retrospective analysis of prenatal ultrasound of children with Pompe disease[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(6): 995-998.
- [29] HAMDAN MA, EL-ZOABI BA, BEGAM MA, et al. Antenatal diagnosis of Pompe disease by fetal echocardiography: impact on outcome after early initiation of enzyme replacement therapy[J]. *J Inher Metab Dis*, 2010, 33(Suppl 3): S333-S339.
- [30] HAMDAN MA. Cardiac aspects in infants with Pompe disease: antenatal diagnosis by fetal echocardiography improves outcome [J]. *Clin Ther*, 2010, 32(Suppl 2): S48.
- [31] ZHANG YF, ZENG XL, ZHAO EF, et al. Diagnostic value of fetal echocardiography for congenital heart disease: a systematic review and meta - analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42): e1759.
- [32] 佚名. 中华人民共和国母婴保健法[J]. 中华人民共和国全国人民代表大会常务委员会公报, 2017(6): 888-891
- [33] KHO M, GONSALVES Z, DUFFY L, et al. P687: state of play: the current landscape of newborn screening for Pompe disease in the United States[J]. *Genet Med Open*, 2023, 1(S1): 100759.
- [34] SAWADA T, KIDO J, SUGAWARA K, et al. Current status of newborn screening for Pompe disease in Japan[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 516.
- [35] 庄丹燕,王飞,丁曙霞,等. 新生儿高通量测序基因筛查的前瞻性研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2023, 40(6): 641-647.
- [36] 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,中华医学会神经病学分会心电图与临床神经生理学组. 中国肌病型糖原累积病诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(1): 8-16.
- [37] 李玉川,陆怡,冯佳燕,等. 20例糖原累积症IXa型患者的临床和基因特点分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 380-384.

责任编辑:龚学民