

· 标准 · 方案 · 指南 ·

常见溶酶体贮积症新生儿筛查专家共识(2026)

中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组

中国妇幼保健研究会儿童营养与遗传病防治专业委员会

通信作者:张惠文,上海交通大学医学院附属新华医院儿内分泌遗传科,上海 200092,

Email: zhanghuiwen@xinhumed.com.cn

【摘要】 溶酶体贮积症是一类严重遗传代谢病,基因变异导致溶酶体酶或转运蛋白缺乏造成相应底物在溶酶体内累积,引起多系统损伤。部分常见病种符合新生儿疾病筛查的原则,严重程度高,有较好的治疗措施,早期确诊后对家庭遗传咨询有益。经过较长时间的探索,国内外对溶酶体贮积症的新生儿筛查取得了成果。为更好地规范常见溶酶体贮积症的新生儿筛查流程、诊断、治疗和随访,聚焦戈谢病、糖原累积病Ⅱ型、克拉贝病、法布雷病、尼曼匹克病A和B型、黏多糖贮积症Ⅰ型,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组、中国妇幼保健研究会儿童营养与遗传病防治专业委员会组织专家进行讨论,制订“常见溶酶体贮积症新生儿筛查专家共识”,以期指导临床实践。

基金项目:国家重点研发计划-儿童罕见病诊断关键技术与治疗靶点发现及转化医学研究(2023YFC2706300);上海交通大学医学院附属新华医院学科攀登计划(XKPF2024A100)

Expert consensus on neonatal screening for common lysosomal storage disorders(2026)

Neonatal Screening Group, Birth Defect Prevention and Control Specialty Committee, Chinese Preventive Medicine Association; Special Committee on Child Nutrition and Genetic Disease Prevention and Treatment, Chinese Maternal and Child Health Research Association

Corresponding author: Zhang Huiwen, Department of Pediatric Endocrinology and Genetics, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China, Email: zhanghuiwen@xinhumed.com.cn

溶酶体贮积症(lysosomal storage disorder, LSD)是一类严重的遗传代谢病,基因变异导致溶酶体酶或转运蛋白缺乏造成相应底物在溶酶体内累积,引起多系统损伤,已报道70余种疾病^[1]。LSD临床表现复杂多样,涉及神经、骨骼、肌肉、心血管、消化、血液、呼吸等多个系统,呈进行性发展,发病年龄越早,症状越重,严重影响生活质量和寿命。一些LSD可通过外源性重组酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT)、造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)、底物减少疗法和分子伴侣疗法等方法治疗,虽部分治

疗方案价格昂贵,但早期诊断治疗可显著改善预后^[2]。针对法布雷病、戈谢病、糖原累积病(glycogen storage disease, GSD)Ⅱ型和黏多糖贮积症(mucopolysaccharidosis, MPS)Ⅰ型管理,我国已发布过诊治共识。新生儿LSD筛查研究始于2003年,意大利对37 000名新生儿进行了法布雷病筛查^[3];我国台湾地区2005至2018年对约100万新生儿进行了GSDⅡ型筛查^[4]。山东、上海、南京进行了较大规模的试点研究^[5-7]。上海对5万新生儿进行6种LSD筛查,确诊包括早期发病和可能晚期发病的27例患儿,总发病率达1/1 856,远高于预

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20251211-01093

收稿日期 2025-12-11 本文编辑 苗时雨

引用本文:中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组,中国妇幼保健研究会儿童营养与遗传病防治专业委员会. 常见溶酶体贮积症新生儿筛查专家共识(2026)[J]. 中华儿科杂志, 2026, 64(5): 490-500. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20251211-01093.



中华医学出版社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



期^[7]。LSD 虽未纳入中国常规新生儿筛查项目,出于出生缺陷防控目的,由中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组和中国妇幼保健研究会儿童营养与遗传病防治专业委员会组织专家进行讨论,就常见病种的新生儿筛查达成以下共识。

一、LSD 新生儿筛查方法

1. 新生儿 LSD 筛查目标疾病:选择筛查方法相对成熟、诊治路径较清晰的 6 种疾病,即戈谢病、GSD II 型、克拉贝病、法布雷病、尼曼匹克病 A 和 B 型(Niemann-Pick type A and B, NPA 和 NPB)、MPS I 型。

2. 检测指标:通过检测不同酶的活性或基因,筛查相应疾病(表 1)。

3. 筛查技术方法:包括生化筛查和基因筛查。生化筛查常用串联质谱法,通过特异性的离子对识别生化反应的产物和内标,实现多种酶同时检测,具有特异性强的特点。基因筛查可纳入各种目标病种的致病基因,通过分子检测技术实现多种 LSD 筛查。对于本共识涉及的目标病种,生化筛查或者基因筛查后阳性患儿诊断、分型、治疗和随访原则相同,二种方法将阳性患儿筛检出的效能大致相当。但法布雷病例外,该病为 X 连锁遗传病,由于女性杂合子酶活性常高于阳性切值,基因筛查可弥补酶活性筛查漏检女性杂合子的不足^[6]。本共识主要介绍基于酶学的生化筛查。

4. 新生儿 LSD 筛查流程:与已开展的新生儿遗传代谢病筛查流程大致相同,推荐的筛查流程见图 1。(1)样本采集与递送:标本为滤纸干血片,建议与现有的新生儿遗传代谢病筛查共用标本。由于滤纸干血片标本的酶活性易受环境因素影响,建议冷链递送,到达实验室后优先检测。(2)实验室检测:按照“新生儿遗传代谢病筛查实验室检测技术规范专家共识”要求,对检测方法进行方法学评价,

明确所使用的仪器和试剂性能验证的程序、定期校准程序和定期维护程序。(3)酶活性切值建立:新生儿 LSD 筛查酶活性阳性切值尚无统一标准。部分研究建议采用人群百分位法或酶活性均值比例法,如美国各州针对酸性 α -葡萄糖苷酶(acid α -D-glucosidase, GAA)的阳性切值定义为该酶活性平均值的 8.5%~15%^[8-9]。山东试点研究发现,干血片酶活性随季节波动,这可能与采集运输和保存有关^[5]。建议各实验室采用动态调整策略,基于每批次检测的中位数倍数建立可变阳性切值。(4)筛查阳性召回诊断:原样本复测酶活性仍低于阳性切值者,排除标本渗透性、溶血、污染等血片质量问题,判为筛查阳性。对酶学或基因筛查阳性者应立即召回,由具备遗传代谢病诊疗资质的医疗机构进行临床评估及诊断性检查以确诊和初步分型,确定治疗和随访方案。

二、戈谢病新生儿筛查

戈谢病(OMIM 606463)是 GBA1 基因变异导致酸性 β -葡萄糖苷酶(acid beta-glucosidase, ABG)缺乏,其底物葡萄糖脑苷脂在肝、脾、骨骼及肺,甚至脑贮积,受累组织器官出现病变。戈谢病不同地区和人种发病率差异较大。估计全球戈谢病发病率为 1/50 000~1/40 000。美国纽约州新生儿筛查发现较多戈谢病 I 型,发病率约为 1/4 000^[9]。日本新生儿戈谢病筛查发病率约为 1/70 000,4 例通过新生儿筛查诊断的患儿为 II 型 1 例、III 型 3 例^[10]。中国戈谢病发病率约为 1/50 000,15 万名新生儿经新生儿筛查发现 3 例患儿,包括 I 型 1 例、II 型 2 例^[7, 11]。

戈谢病患者表型轻重差异很大,重者围生期致死,轻症 I 型可仅有轻度脾肿大。戈谢病主要分为非神经病变型(I 型)和神经病变型(II 及 III 型)和少见的围生期致死型。

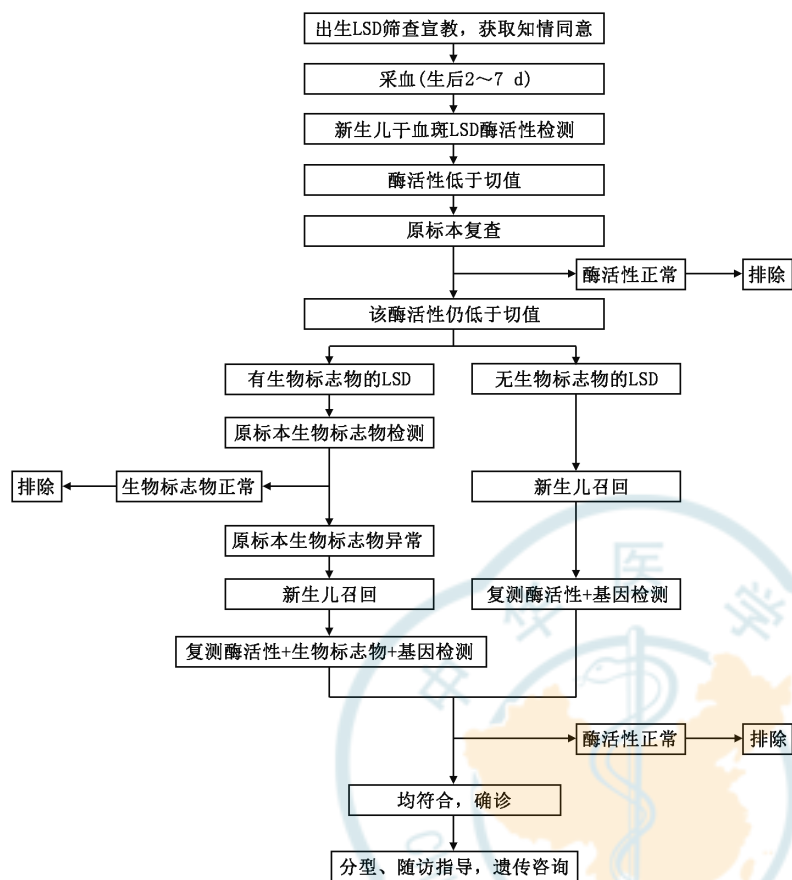
I 型在各年龄段均可发病。95% 以上患者脾

表 1 溶酶体贮积症新生儿筛查目标疾病的基本信息

疾病名称	遗传方式	基因	酶(缩写)	生物标志物	来源
戈谢病	AR	GBA1	酸性 β -葡萄糖苷酶(ABG)	葡萄糖基鞘氨醇(glucosylsphingosine, Lyso-Gb1)	血
糖原累积病 II 型	AR	GAA	酸性 α -葡萄糖苷酶(GAA)	葡萄糖四聚糖苷(tetraglucoside, Glc4)	血、尿
克拉贝病	AR	GALC	半乳糖脑苷脂酶(GALC)	半乳糖基鞘氨醇(galactosylsphingosine, PSY)	血
法布雷病	XL	GLA	α -半乳糖苷酶 A(GLA)	三己糖基鞘氨醇(globotriaosylsphingosine, Lyso-Gb3)	血
尼曼匹克病 A 和 B 型	AR	SMPD1	酸性鞘磷脂酶(ASM)	鞘氨醇磷酸胆碱(sphingosylphosphocholine, SPC)、7-酮胆固醇(7-ketcholesterol, 7-KC)	血
黏多糖贮积症 I 型	AR	IDUA	α -L-艾杜糖苷酶(IDUA)	糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)	血、尿

注:AR 为常染色体隐性遗传;XL 为 X 染色体连锁遗传





注:LSD为溶酶体贮积症

图1 LSD新生儿筛查流程

脏肿大,多巨脾伴脾功能亢进,引起贫血、血小板减少、白细胞减少、凝血障碍,80%以上有肝脏肿大,70%~100%有骨病表现或影像学改变,患者常有急性或慢性骨痛、病理性骨折,儿童常生长发育迟缓、疲乏无力、鼻衄、性征发育延迟等。

Ⅱ和Ⅲ型均有神经系统损伤。Ⅱ型为急性神经病变型,婴儿期发病,最早于生后1周出现症状,表现为眼球运动障碍、眼球固定性斜视,随后出现吞咽困难、角弓反张等急性脑干受损表现,病情进行性进展,4岁前死亡^[12]。Ⅲ型为慢性或称亚急性神经病变型,病情进展较慢,神经系统特征性表现为眼球运动障碍(水平运动速度慢)、癫痫、肢体震颤等。

(一)诊断

1. ABG酶活性检测:当外周血白细胞ABG酶活性明显降低时,可确诊戈谢病。

2. GBA1基因检测:筛查阳性儿的GBA1基因2条等位基因均发现致病变异,可帮助明确诊断,还可帮助预测疾病分型。进行GBA1基因检测时,应注意避开假基因干扰,避免出现假阳性和假阴性。约10%的变异等位基因来源于真假基因重组。

3. 生物标志物检测:使用比较广泛的是血葡萄糖基鞘氨醇(glucosylsphingosine, Lyso-Gb1)^[7]。Lyso-Gb1对于戈谢病诊断的灵敏度和特异度接近100%,与非神经系统症状的严重程度呈正相关。Ⅱ型生后即可检测到显著升高。未经治疗的Ⅰ和Ⅲ型Lyso-Gb1随年龄增大逐渐增高,经特异性治疗后会下降并保持稳定,中断治疗或耐药时会再升高,因此血Lyso-Gb1检测可用于辅助诊断、监测疾病进展和观察疗效。

(二)分型

对确诊的患儿建议结合基因型、生物标志物和临床表现进行初步分型。Ⅱ型生后数月即可表现异常,如眼球运动障碍、发育落后、肝脾肿大、贫血、血小板下降等,特别严重患儿出生时即有火胶棉样或鱼鳞病样皮肤和血常规异常。有些Ⅲ型出现明显神经症状较晚,在神经症状被识别之前常被诊断为Ⅰ型,应结合基因型、生物标志物、听觉诱发电位、脑电图、临床表型等随诊观察和分型。

GBA1基因部分变异与临床分型具有相关性,对判断疾病严重程度和预后具有指导作用^[13-14]。如c.1226A>G(p.N409S)纯合子症状较轻,具有1个c.1226A>G(p.N409S)变异不会出现神经系统症状;c.1297G>T(p.V433L)、c.1246G>A(p.G416S)和c.680A>G(p.N227S)变异的纯合子均为Ⅰ型,临床症状较轻;c.1448T>C(p.L483P)变异纯合子多为Ⅲ型;c.1448T>C(p.L483P)与真假基因重组变异复合杂合的患儿需高度怀疑Ⅱ型;c.1342G>C(p.D448H)纯合子通常表现为Ⅲ型中的心血管型。

(三)治疗及随访

Ⅱ型病情重,进展快,现有治疗效果差^[12]。据文献报道,HSCT也不能完全阻止Ⅲ型出现癫痫^[15]。定期检测血标志物Lyso-Gb1可协助判断疾病严重程度。对非Ⅱ型患儿建议每3~6个月评估血常规、肝脾超声、眼动及生长发育等指标,每半年评估血Lyso-Gb1水平,每1~3年评估听觉诱发电位和脑电图等。

1. ERT:新生儿筛查后预测为Ⅰ型可根据临床随

访的情况适时开始 ERT, 而预测为Ⅲ型建议尽早开始 ERT 治疗。ERT 可维持Ⅰ型患儿正常生长发育。ERT 对已有神经系统症状的Ⅲ型患儿神经系统症状改善作用较弱, 可能一定程度延缓神经系统进展。

2. 分子伴侣: 某些小分子化合物可部分逆转因基因错义变异造成的蛋白质链错误折叠, 从而提升患者残余酶活性, 提高酶降解底物的能力, 一定程度能透过血脑屏障, 对神经系统症状部分有效。盐酸氨溴索作为分子伴侣被尝试用于Ⅱ和Ⅲ型戈谢病治疗^[16]。

3. 底物减少疗法: 通过减少酶所分解底物的生成, 少量的底物能被机体残存的活性酶有效分解, 减少细胞内积聚, 从而稳定或者一定程度改善病情。酒石酸艾格司他胶囊为口服的葡糖神经酰胺合成酶抑制剂, 能降低糖鞘脂(包括葡糖脑苷脂)的生物合成, 稳定戈谢病的病情, 批准的适应证为成人Ⅰ型戈谢病。

4. HSCT: 成功的异基因 HSCT 能够纠正患者的酶缺陷, 使肝脾体积缩小, 改善血常规。对新生儿筛查推测为Ⅲ型出生后早期行 HSCT 是否能减缓神经系统症状进展尚需更多病例和更长期观察^[15]。

三、GSDⅡ型新生儿筛查

GSDⅡ型(OMIM 232300)是 GAA 基因变异导致溶酶体内酸性 GAA 活性缺乏, 糖原不能被降解而沉积在骨骼肌、心肌及平滑肌细胞, 从而引起一系列临床表现。该病又称为 Pompe 病(庞贝病)。根据 GAA 缺陷的程度、发病年龄及心脏是否受累, 分为婴儿型及晚发型^[17]。

新生儿筛查数据显示, GSDⅡ型发病率大约 1/20 000, 以晚发型多见, 如我国台湾地区发病率约 1/17 000, 上海 5 万余新生儿中确诊 3 例, 均为晚发型病例, 发病率约 1/16 702^[7]。

婴儿型指 1 岁内发病, 发病年龄(2.5±1.4)月龄, 表现为进行性全身肌张力低下、肌无力、心脏扩大、心肌肥厚, 伴喂养困难、生长迟缓、肝肿大、舌大, 病情进展快, 未经 ERT 的典型婴儿型多在 1 岁内死于呼吸及循环衰竭。少数非经典婴儿型于 1 岁左右发病, 运动发育迟缓, 伴有不同程度的心肌肥厚, 多因呼吸衰竭及心肌病于儿童早期死亡。经新生儿筛查早期诊断并于出现症状前开始 ERT 的患儿, 生长发育可基本正常。

晚发型指 1 岁后发病, 心脏不受累。18 岁前发病称为儿童型, 18 岁后发病称为成年型。主要临床表现为进行性骨骼肌无力, 以肢带型肌无力为主, 早期表现为髋部屈肌无力, 跑步、仰卧起坐及行走困难, 伴消瘦、肌萎缩、翼状肩、脊柱侧弯等。因

膈肌、肋间肌及呼吸肌受累, 可出现咳嗽无力、呼吸困难、夜间睡眠呼吸障碍、晨起后头痛等。临床表现与疾病严重程度及疾病持续时间有关。我国晚发型发病年龄较早, 平均约 15 岁, 未经 ERT 者多数在成年早期出现呼吸衰竭^[18-19]。早期诊断及早期 ERT 可显著改善呼吸功能、肌力和生活质量^[20]。

(一) 诊断

1. GAA 活性测定: 外周血淋巴细胞、皮肤成纤维细胞或肌肉组织 GAA 活性显著降低具有诊断意义。滤纸干血片和外周血淋巴细胞 GAA 活性测定具有方便、快速和无创等优点, 是一线诊断方法。但应注意 GAA 假性缺陷变异位点亦导致 GAA 酶活性降低。

2. GAA 基因检测: GAA 基因检出纯合或复合杂合变异是诊断的重要依据, 绝大多数已报道致病变异为罕见的稀少变异, 仅少数变异与特定种族及临床表型有关, 如高加索人种晚发型常携带一个轻型剪切变异 c.-32-13T>G, 婴儿型常见 c.525del 变异。中国晚发型常携带轻型错义变异 c.2238G>C(p.W746C), 经典婴儿型常见 c.1935C>A(p.D645E)、c.1843G>A(p.G615R) 及 c.1411_1414delGAGA, 非经典婴儿型常见 c.796C>T(p.P266S) 及 c.1082C>T(p.P361L)。新生儿筛查诊断的晚发型常见轻型变异[c.752C>T(p.S251L); c.761C>T(p.S254L)], 该变异常单独或与重型变异 c.1411_1414del(p.E471fs) 连锁遗传。GAA 基因假性缺陷变异位点 c.1726G>A(p.G576S)、c.2065G>A(p.E689K) 纯合子在亚洲人群较多见(约 3%), 可降低 GAA 酶活性, 但无致病性, 也不增加疾病严重程度。

3. 生物标志物检测: 血肌酸激酶(creatine kinase, CK)增高是婴儿型敏感指标, 可高达 2 000 U/L, 绝大多数晚发型 CK 轻度增高。脑钠肽或脑钠肽前体增高提示心功能不全。尿葡萄糖四聚糖苷(tetraglucoside, Glc4)水平增高是较特异的生物标志物, 可预测疾病严重程度及评估治疗效果。

4. 心脏检查: 经典婴儿型在新生儿期即出现心脏受累表现, 可选择胸 X 线片、心电图和心脏超声检查。胸 X 线片提示心脏扩大。心电图提示 PR 间期缩短, QRS 波群电压增高。超声心动图提示心肌肥厚、左室肥大, 早期伴或不伴左室流出道梗阻, 晚期表现为扩张型心肌病, 左室射血分数明显下降。晚发型心脏无明显受累。

(二) 分型

新生儿筛查阳性者召回时, 若发现肌无力、心



脏受累(心肌肥厚、心影增大)、血 CK 及尿 Glc4 等生物标志物增高,采血复查 GAA 酶活性仍显著降低,即可快速诊断为婴儿型。对于尚无明显心脏受累者,待 GAA 基因检测结果明确诊断及临床分型。

GAA 基因检测显示 2 个重型变异的纯合或复合杂合,提示婴儿型;携带 1 个轻型变异 c.2238G>C (p.W746C) 或 [c.752C>T (p.S251L); c.761C>T (p.S254L)] 提示晚发型。可根据基因型预测婴儿型的交叉反应性免疫物质 (cross reactive immunological material, CRIM) 状态,至少携带 1 个错义、剪切或无移码变异者常为 CRIM 阳性,如携带 2 个无义、移码变异或大片段缺失者常为 CRIM 阴性。CRIM 阴性者 ERT 后可产生大量中和性抗体,影响治疗效果。我国婴儿型以 c.1935C>A (p.D645E) 错义变异为主,90% 以上预测为 CRIM 阳性。

(三) 治疗及随访

1. ERT: 第一代产品为阿糖苷酶 α , 第二代产品为艾夫糖苷酶 α ^[21]。婴儿型确诊后立即开始 ERT, 越早越好, 生后 2 周内开始治疗远期效果好。阿糖苷酶 α 剂量 20 mg/(kg·次), 每周 1 次, 或 40 mg/(kg·次), 每 2 周 1 次, 静脉输注。治疗后每 3~6 个月行身高、体重、营养、眼睑、运动、心脏、肺功能、语言及听力等多学科评估。运动里程碑、左室质量指数、射血分数、是否辅助呼吸支持、尿 Glc4 水平等是常用疗效监测指标。

对晚发型应定期监测血 CK 水平及运动能力, 一旦出现 CK 增高、肌力下降和(或)呼吸肌受累、用力肺活量 <80% 预测值, 即可开始 ERT。阿糖苷酶 α 剂量 20 mg/(kg·次), 每 2 周 1 次。治疗后注意肌力、用力肺活量、6 min 步行试验、生活质量等评估^[22]。

2. 心肌病: 是影响婴儿型预后的关键因素。超声提示无左室流出道梗阻, 但有心衰临床表现及左心室射血分数降低者, 可予洋地黄、利尿剂及血管紧张素转化酶抑制剂治疗。超声提示左室流出道梗阻时, 即使存在射血分数下降, 也应避免使用洋地黄及增加心肌收缩力药物; 为避免血容量波动, 慎用利尿剂。

3. 呼吸系统: 避免呛奶、定期翻身拍背、气道湿化、机器辅助排痰等。在呼吸专科医生指导下选择无创机械通气或有创机械通气治疗。

4. 营养支持^[23]: 保证足够能量和营养素摄入, 建议补充高蛋白(占总热量 20%~30%)、低碳水化合物(占总热量 25%~30%)饮食, 维生素 D₃ 600 U/d, 根据病情选择辅助喂养方法。

5. 康复训练: 选择适量个体化功能训练, 防止废用性肌萎缩。避免高强度、对抗性运动及过度劳累。

四、克拉贝病新生儿筛查

克拉贝病(OMIM 245200), 又称球形细胞脑白质营养不良, 是半乳糖脑苷脂酶 (galactosylceramidase, GALC) 基因变异导致 GALC 活性缺乏, 其底物半乳糖脑苷脂贮积, 对神经系统造成损伤的疾病^[24]。本病脑组织半乳糖基鞘氨醇 (galactosylsphingosine, 也称 psychosine, PSY) 增加, 特异性地损伤少突胶质细胞, 髓鞘产生减少。外周神经系统施万细胞也特异性地被损伤。因此, 克拉贝病中枢神经和外周神经系统均有脱髓鞘性改变。

根据发病年龄, 克拉贝病可分为 12 月龄前发病的婴儿型、1~3 岁发病的婴幼儿型、4~17 岁发病的青少年型和 18 岁后发病的成人型。可将婴儿型定义为早发型, 婴幼儿型、青少年型和成人型统称为晚发型^[25]。

早发型症状出现后不可逆, 且快速进展, 病程一般可分为 4 期。第 1 期, 出生数月发育正常, 在 3~6 月龄出现易激惹、哭闹和尖叫。由于进食困难和胃食管反流, 患儿可能体重不增和消瘦。第 2 期, 神经系统快速恶化, 呈现角弓反张, 表现为肌张力显著升高, 双腿伸展和交叉, 手臂屈曲, 躯干过度伸展。患儿对声音、光等非常敏感, 一般强度的声光刺激可引起尖叫及身体僵硬。因视神经萎缩瞳孔对光反射减弱, 腱反射消失, 可出现凝视发作和轻微肌肉痉挛。第 3 期, 患儿体温和心率失去大脑控制而波动, 去大脑状态的失明、耳聋、抽搐。第 4 期, 肌张力低下, 肢体无自主运动。可能在数月甚至几岁后死亡。

1~3 岁发病的婴幼儿型, 表现为突然出现的步态异常、单侧或者双侧截瘫、快速视力丧失、高热惊厥和震颤, 发育里程碑倒退。4~17 岁发病的青少年型, 可能表现为注意力障碍、多动、情绪障碍, 后续运动功能障碍。18 岁后发病的成人型部分早期为痉挛性截瘫、单侧下肢无力、下肢感觉减退、四肢烧灼感异常, 但没有明显智力下降。

2006 年美国纽约州开始了克拉贝病的新生儿筛查研究^[26]。2024 年, 克拉贝病婴儿型被列为美国新生儿推荐统一筛查目录。没有新生儿筛查前, 西方国家临床发病的患者, 85%~90% 为婴儿型, 晚发型仅 10%~15%。经新生儿筛查后统计, 大部分为晚发型, 而婴儿型相对较少。这可能是晚发型临



床表现多样,易延迟诊断。

(一)诊断

1. 外周血 GALC 酶活性检测: 克拉贝病患者酶活性低于正常值 10%。酶活性结果对区分婴儿型和晚发型无价值。需要注意的是, GALC 基因多态性、GALC 基因致病性变异的携带者或 saposin A 基因致病性突变, 也导致该酶活性低下^[27]。使用干血片半乳糖脑苷脂酶活性检测进行新生儿筛查时, 会有较高的假阳性率。

2. 血 PSY 检测: PSY 为克拉贝病的生物标志物, 用于克拉贝病的分型。建议在发现新生儿干血片酶活性低下后, 检测同一干血片的 PSY。若干血片酶活性低下, 同时 PSY>10 nmol/L, 高度怀疑婴儿型, 需尽早召回复查, 行基因检测和遗传咨询。

3. GALC 基因检测: 不同种族基因热点变异不一样。意大利卡塔尼亚地区 c.169G>A (p.G57S) 为热点变异, c.169G>A 纯合变异或者 c.169G>A 与其他变异形成复合杂合变异者为晚发型。部分西方国家 GALC 基因 30 kb 的大缺失较常见, 其纯合状态导致婴儿型。初步筛查发现中国 c.1901T>C (p.L634S) 纯合子较多, c.1901T>C 为亚洲地区 GALC 基因的热点变异, 一般与晚发型相关。c.1901T>C 纯合子在中国出现的频率估计为 1/10 000, 报告的患者为成人型, 发病年龄在中年和老年。

4. MRI: 脑弥散张量成像是新生儿筛查疑似克拉贝病无症状婴儿的首选影像学检查方式。部分 6 月龄以内婴儿 MRI 看似正常, 可能是这个时期大脑发育灰质和白质的对比度较低。头颅影像学异常主要是脑室周围白质、深部灰质、半卵圆中心的脱髓鞘病变。脊髓 MRI 可发现脊神经根强化。

5. 脑电图: 婴儿型脑电图早期正常, 后期出现背景慢波和癫痫波。

6. 脑脊液: 婴儿型早期即有脑脊液蛋白含量高。

7. 电生理: 运动神经传导速度一般较低, 脑干诱发电位、视觉诱发电位异常。

(二)分型

当发现新生儿干血片酶活性低下后, 需高度重视, 进一步检测血 PSY 和基因。新生儿干血片 PSY>10 nmol/L 与婴儿型有关。某些常见基因变异和临床表型的关联较为明确。当发现 2 个与婴儿型相关的致病性变异时, 支持婴儿型诊断。经新生儿筛查确诊的婴儿型在出生后数周可能出现下肢踝阵挛、喂养困难、神经传导速度下降、脑脊液蛋白

含量高、头颅 MRI 异常。

(三)治疗及随访

预测为早发婴儿型, 若 14 日龄左右得到诊断, 1 月龄左右能完成 HSCT, 是该治疗的最佳指征。出生后 45 日龄前治疗的患儿, 10 岁前智力运动语言发育可; 10 岁后, 仍然出现语言和运动功能障碍。6 月龄后的婴儿型, 处于 II 期或者更后期时, 无特异性治疗方案, 建议对症治疗。婴幼儿型和青少年型 HSCT 可能阻止脱髓鞘和轴突进一步丢失, 减慢疾病进展。对成年型需密切随访脑影像学变化, 在没有影像学证据前不建议行 HSCT。

注意避免联合使用多种抗癫痫药物和第二代抗精神病类药物, 二者可能导致过度镇静, 影响认知、呼吸, 加速神经系统症状倒退; 儿童疫苗接种也可能加速疾病进展。

五、法布雷病新生儿筛查

法布雷病 (OMIM 301500) 是 GLA 基因变异导致溶酶体内 α -半乳糖苷酶 A (α -galactosidase A, α -Gal A, GLA) 活性缺乏, 水解神经酰胺三己糖的功能下降, 造成神经酰胺三己糖苷及其去乙酰化衍生物产物三己糖基鞘氨醇 (globotriaosylsphingosine, Lyso-Gb3) 大量贮积在溶酶体中, 主要累及脑、肾脏、心肌、血管、皮肤、胃肠道、眼等的疾病。部分国家和地区新生儿法布雷病筛查数据显示发病率为 1/10 000~1/2 000, 其中绝大多数为迟发型, 迟发型患者数是经典型的 10 倍以上^[28]。

法布雷病分为经典型和迟发型。经典型常为男性, α -Gal A 酶活性极低, 儿童期或青春期发病, 表现为四肢末端间歇性剧痛 (肢端感觉异常)、血管角质瘤、出汗异常 (无汗、少汗, 极少数多汗)、胃肠道症状、角膜和晶状体特征性混浊、蛋白尿、听力下降等。男性患者常在 30~50 岁肾功能逐渐恶化至终末期肾病, 还可出现心脏疾病 (肥厚型心肌病、心脏传导异常、心肌梗死等) 和 (或) 脑血管疾病 (早发卒中), 心脑肾的严重损伤是导致经典型患者过早死亡 (50~60 岁) 的主要原因, 极少数女性具有与经典型男性类似表型。

迟发型主要为女性杂合子或有部分残余 α -Gal A 活性的男性。通常在 60~80 岁出现症状。

(一)诊断

1. α -Gal A 酶活性检测: 干血片酶活性检测仅作为疑似患儿筛查; 若滤纸干血片 α -Gal A 活性低下, 建议进一步检测外周血血浆或血白细胞 α -Gal



A 活性。由于某些变异影响了 α -Gal A 细胞内运输和分泌,血浆检测值较白细胞酶活性检测值更准确。如酶活性确定降低,则需进行 GLA 基因变异检测。部分女性患者酶活性在正常范围内。

2. GLA 基因检测:基因检测是法布雷病的重要辅助确诊方法,也能指导临床分型和家系筛查。对于疑似女性患者,基因检测相较于酶活性测定更重要。

3. 生物标志物 Lyso-Gb3 测定:经典男性患儿出生后即可检测到血 Lyso-Gb3 的升高,随年龄增长逐渐升高,与疾病的严重程度呈正相关,可用于协助诊断、分型和监测病情的进展^[29]。对于基因变异和酶活性难以确诊者,血浆标志物的辅助诊断价值较高。但该指标对女性晚发型的诊断价值偏低。

4. 尿液检测:尿常规、尿微量白蛋白和 β_2 微球蛋白、尿蛋白定量等定期监测有助于早期发现肾脏受累。

(二)分型

经典型血 α -Gal A 活性极低,通常小于正常值 1%,迟发型酶活性较经典型高,常大于正常值 1%。GLA 基因缺失变异、无义变异、移码变异和剪接变异通常会导致 α -Gal A 活性显著降低或完全缺失,引发经典型。部分错义变异或剪接变异可能导致 α -Gal A 活性部分保留,引起迟发型。如我国南方地区常见的 c.640-801 G>A (IVS4+919 G>A) 可导致以心肌肥厚为主要表现的迟发型^[30]。

对于无法明确分型的新生儿筛查阳性儿,应结合家系调查,根据家系中携带相同基因变异者的临床表型协助判断,并定期随访临床表型变化及血 Lyso-Gb3 变化^[31]。

(三)治疗及随访

对于新生儿筛查阳性儿,特别是怀疑经典型或者分类不明,建议每年评估血管角化瘤、肢端感觉、汗液以及胃肠道症状等,每半年评估血 Lyso-Gb3 水平;明确迟发型时建议待成年后再酌情监测评估。

在医生严密监测下,经典型出现第一个临床表现时即需开启特异性治疗。国际上也有建议对明确经典型无症状患儿在 1~2 岁即启动 ERT。治疗目标在于延缓疾病进展,改善生活质量,降低相关并发症发病率,延长患者生存期。治疗方法可分为特异性治疗和对症治疗。特异性治疗包括 ERT 和分子伴侣治疗。

1. ERT:推荐阿加糖酶 β 治疗剂量 1.0 mg/kg,每 2 周静脉输注 1 次。推荐阿加糖酶 α 治疗剂量 0.2 mg/kg,每 2 周静脉输注 1 次^[32]。

2. 分子伴侣疗法:尚未在国内获批。临床使用较多的是米加司他。米加司他仅适用于部分错义变异的法布雷病。

3. 对症治疗:如苯妥英钠、卡马西平、加巴喷丁等可减轻肢体末端疼痛;肾功能衰竭期透析治疗或者肾脏移植。降脂药和降压药可用于心脏缺血;阿司匹林和(或)其他抗血小板聚集药物用于预防脑卒中;血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂用于减少蛋白尿;针对听觉和前庭症状行康复治疗 and 佩戴助听器。

六、NPA 和 NPB 新生儿筛查

NPA (OMIM 257200) 和 NPB (OMIM 607616) 是 SMPD1 基因变异导致酸性鞘磷脂酶 (acid sphingomyelinase, ASM) 缺乏形成的多系统损伤,也称酸性鞘磷脂酶缺乏症^[33]。本病国际上发病率为 1/100 000~1/20 000^[34];根据初步结果,中国估计发病率为 1/10 000^[6-7]。

根据神经系统表现,分为神经型 NPA、非神经型 NPB 和中间型^[35]。神经型 NPA 最严重,一般在出生后 3 个月左右发现肝脾大;逐渐出现神经系统症状,肌张力低下、喂养困难,运动和智力发育落后和倒退逐渐明显;由于肺间质鞘磷脂聚集,易反复呼吸道感染,可能有腹泻、便秘。多数在 3 岁内因肺部感染死亡。NPA 一般运动发育不超过 1 岁正常儿童水平。非神经型 NPB 从婴儿期到成年后期均可发病,发病时间及严重程度个体差异大。主要表现为肝脾增大,肝功能不良,血甘油三酯轻度升高,早期可有腹泻。后出现脾功能亢进、凝血功能异常和肝硬化、肝衰竭等。幼年生长落后,疾病早期即出现肺间质浸润。少数成人患者以肺功能异常首诊。若在 2~8 岁出现神经系统症状,如智力落后、弓形足,归为中间型。部分出生后背臀部有大片状蒙古斑,少数 NPB 颜面皮肤有贮积病症状,如颜面粗糙,皮肤较硬,鼻头和下巴更明显。

不同种族 SMPD1 基因热点变异不一致,因此不同种族间患者疾病分型有较大的差异,犹太人中 NPA 相对较多,而阿拉伯人、土耳其人和葡萄牙人 NPB 相对较多。中国神经型占比为 15%~20%,非神经型 NPB 占比为 60%~70%。

(一)诊断

1. ASM 活性检测:干血片 ASM 活性受患者外周血白细胞数量影响,仅作为筛查方法;若干血片 ASM 活性低下,建议进一步检测外周血白细胞 ASM 活性。大样本数据提示患儿残余 ASM 活性与



临床表现的严重程度相关。

2. SMPD1 基因检测: 基因检测是酶活性检测的必要补充, 是重要的确诊依据。中国人 SMPD1 基因有 2 个常见的多态性: c.107T>C (p.V36A) 及 c.138_143del (p.A48_L49del)。中国与国外基因变异谱不一致, 没有国外的热点变异 c.1829_1831delGCC (p.R610del)。中国较常见变异是 c.1805G>A (p.R602H), 占等位基因的 10% 左右。

3. 生物标志物检测: 血浆鞘磷脂的去乙酰化产物鞘氨醇磷酸胆碱 (sphingosylphosphocholine, SPC) 和胆固醇线粒体代谢的衍生物 7-酮胆固醇 (7-ketocholesterol, 7-KC) 与疾病严重程度相关, NPA 血浆 7-KC 水平较 NPB 高。

4. 其他血生化检测: 贫血和血小板降低, NPA 由于喂养困难, 贫血常见, NPB 由于慢性脾功能亢进, 血小板下降明显; 丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶轻中度异常, 较稳定, 一般不会快速恶化; 血脂异常, 包括甘油三酯轻中度升高、高密度脂蛋白下降、低密度脂蛋白升高; 凝血酶原时间延长等。

(二) 分型

部分较常见的基因型对疾病分型有指示作用。已知 c.1805G>A (p.R602H) 和 c.1565A>G (p.N522S) 与较晚发病的 NPB 有关, c.1498T>C (p.Y500H) 纯合子与较早发病的 NPB 相关, 而 p.H284Sfs*18、c.1394T>C (p.F465S)、c.1458T>G (p.S486R) 与 NPA 有关, p.R3Afs*7 与中间型有关^[36]。经新生儿筛查发现中国新生儿 c.995C>G (p.P332R) 纯合子和携带该变异杂合子频率较高, 与临床发病患者的基因型不一致。有数例报道成人 NPB 患者为 c.995C>G (p.P332R) 纯合子。是否所有 c.995C>G (p.P332R) 纯合子在成人期均会表现出 NPB 症状, 还需要进一步的长期观察研究。

血浆 7-酮胆固醇及溶血鞘磷脂越低提示病情越轻; 反之, 越高提示病情越重。

(三) 治疗及随访

经基因、血浆标志物和临床表现综合判断为 NPA 在出生后早期进行 HSCT 患儿是否获益, 还需要更多数据支持。已经有明显神经系统受累的李 NPA 不建议行 HSCT。新生儿筛查改变 NPA 和 NPB 的临床表型分布认识。既往认为在中国 NPA 和 NPB 儿童期发病较多。但是, 初步新生儿 SMPD1 基因筛查提示可能在成人期才出现症状的患者数会较儿童期发病的患者数多。估计新生儿筛查后, 暂时无明显症状的 NPB 占比较高。无明显

症状的患者, 主要定期监测肝脾大小、血常规、血脂、血浆标志物等, 及早发现并发症以及针对性治疗, 预防危及生命的并发症。

2022 年 8 月, 美国食品药品监督管理局批准重组人酸性鞘磷脂酶治疗 ASMD 的非神经系统病变, 这是针对该病的特异性治疗, 能减小患者肝脾体积, 提高肺弥散功能, 该酶不能穿过血脑屏障, 对中枢神经系统症状无明显改善^[35]。

对于肝脏, 需注意纤维化的程度。当脾脏快速增大时需要注意门静脉高压。终末期肝病患者, 必要时选择肝脏移植。对长期随访出现巨脾患者, 谨慎选择单独脾脏切除, 或许部分切除较好, 因脾脏全切除后, 肝脏、肺脏症状会加重。对明确发病的患者建议低脂饮食, 补充脂溶性维生素, 避免烟酒, 减少和谨慎进行肢体接触的运动, 以尽量减少对脾脏的创伤。

七、MPS I 型新生儿筛查

MPS I 型 (OMIM 252800) 是由于编码 IDUA 基因变异, 溶酶体内 α -L-艾杜糖苷酶活性缺乏, 体内黏多糖 (又称糖胺聚糖, glycosaminoglycan, GAG) 不能完全降解, 贮积在体内, 引起受累组织、器官功能障碍的一种 LSD^[37]。世界范围内 MPS I 型的患病率约为 1/100 000, 欧美地区发病率相对高于亚洲国家和地区, 我国华东、华南地区 MPS I 型在 MPS 中的占比分别为 16% 和 12%。MPS I 型新生儿筛查结果显示, 意大利为 1/62 154, 我国上海和南京地区 7 万多名新生儿中未检出 MPS I 型^[35]。

根据病情严重程度, 将 MPS I 型分为重型 (Hurler 综合征)、中间型 (Hurler-Scheie 综合征) 和轻型 (Scheie 综合征)。重型也称经典型, 多在 1 岁内发病, 中枢神经系统受累明显; 轻型发病偏晚, 智力和身高正常; 中间型智力可在临界值或者落后。中间型和轻型又统称为亚重型。

重型出生时可见臀背部、四肢大片、多处蒙古斑。婴儿早期出现脐疝或腹股沟疝, 1 岁左右出现胸腰椎后凸, 关节活动受限, 关节屈曲僵硬、手指弯曲僵硬 (爪形手) 等进行性骨发育不良及关节病。2 岁左右出现明显智力障碍及面容粗糙, 3 岁后线性生长明显缓慢, 身材矮小, 逐渐出现心脏瓣膜病、慢性梗阻型肺病、反复呼吸道感染、听力丧失和角膜混浊。中位确诊年龄约为 10 月龄, 如未及时治疗患儿多于儿童期死亡。

(一) 诊断

1. α -L-艾杜糖苷酶活性检测: 显著低于正常水平具有确诊意义。应注意 IDUA 基因的假性缺陷变



异可能导致酶活性显著降低,应结合 GAG 定量和 IDUA 基因检测明确诊断^[38]。

2. IDUA 基因检测:存在显著的种族及地区差异。通常至少带有 1 个错义变异患者临床表型较轻。我国早期文献报道 57 例 MPS I 型(19 例重型)约 50% 伴智力障碍;常见变异为错义变异 c.236 C>T(p.A79V)、c.1037T>G(p.L346R),其中 c.236 C>T(p.A79V)纯合子表现为重型或亚重型,c.1037T>G(p.L346R)纯合子在儿童期发病,智力正常。欧美国家 IDUA 基因常见变异为 c.1205G>A(p.W402X)、c.208C>T(p.Q70X)、c.1598C>G(p.P533R)。

3. GAG 检测:MPS I 型血及尿硫酸皮肤素和硫酸类肝素水平显著增高,可作为生物标志物用于疾病早期诊断及治疗效果评估^[39]。近年多选择高效液相-串联质谱法进行 GAG 定量,GAG 检测正常可排除 MPS I 型。

4. 其他:(1)骨骼 X 线检查示肋骨近脊柱端干骺端增宽呈“括弧状”,远端肋骨明显增宽呈“飘带状”。第 2 颈椎齿状突发育不良,胸腰椎后侧凸畸形,椎体形状扁平、不规则或前缘鸟喙状异常。骨盆髋臼浅、股骨头发育不良。双手掌骨近端呈子弹头状,尺桡骨远端呈“V”形。颅骨增厚,舟状头,蝶鞍 J 形。(2)头颅 MRI 典型表现为颅内多发小的囊状改变,可伴有脑室增宽、脑积水、脑白质异常及脑萎缩等。(3)心电图改变包括心肌肥厚、心律失常等。(4)超声心动图可见瓣膜病变、心肌肥厚,晚期见充血性心力衰竭等。(5)眼科检查可见不同程度的角膜混浊、眼压增高。(6)听力测试可见不同程度的听力受损。(7)腹部超声检查可见肝脾肿大。

(二)分型

根据临床表现、尿 GAG 水平、IDUA 基因变异类型等进行初步临床分型,早期识别重型,以便早期进行 HSCT,避免发生中枢神经系统不可逆损伤。首先可根据 IDUA 基因型预测临床表型,检出无义、剪切或移码变异的纯合或复合杂合提示重型,至少带有 1 个错义变异患者通常表型较轻。

重型发病早,进展快,在婴儿早期即可表现面容粗、手指关节欠灵活、牙龈增生、脊柱后突倾向,需动态仔细观察。GAG 定量可反映疾病负荷,显著增高或进行性增高提示重型。

(三)治疗和随访

对新生儿筛查发现的 MPS I 型应尽快行多学科评估,结合临床表现、基因型进行临床分型,并制订个体化治疗和随访方案。重型首选 HSCT,亚重

型首选 ERT。

1. HSCT:重型首选治疗方法,尽可能在 6 月龄前进行,越早越好,以避免发生不可逆神经损伤。已发生的脑损伤、心脏瓣膜病、骨骼病变、角膜混浊、神经性听力障碍等移植后无明显改善。对年龄>2.5 岁的重型或亚重型,需经多学科评估 HSCT 风险及获益。

2. ERT:重组人 α -L-艾杜糖苷酶是 MPS I 型的特异性治疗,但不能透过血脑屏障,不能阻止中枢神经系统进一步损伤。无明显神经系统受累的亚重型获益最大,长期治疗可缓解全身躯体症状,增加关节活动度、缩小肝脾体积、缓解呼吸道梗阻、稳定心脏瓣膜病和角膜混浊,改善身高增长。重型患儿在移植等待期及移植后 8~12 周可考虑短期 ERT,缓解全身症状。重组人 α -L-艾杜糖苷酶的推荐剂量为 100 U/kg,每周 1 次。最常见的不良反应为输液相关反应,可通过减缓输注速率、使用抗组胺药和(或)解热剂进行预防或治疗。治疗期间,每 3 个月评估生长发育,每半年检查尿 GAG 定量、肝脾超声,每年进行 6 min 步行试验、骨骼 X 线片及认知能力等评估。

八、遗传咨询

先证者诊断明确的家系再次生育时,可通过产前诊断或者胚胎植入前遗传学检测,避免相同疾病患儿出生。本类疾病与其他疾病不同的是,除可以行 DNA 检测外,还可对羊水细胞、脐带血白细胞、绒毛膜上皮细胞检测酶活性,二种方法同时运用,提高检测的准确性。

对没有先证者但夫妻双方为致病性变异或可疑致病性变异携带者,进行产前诊断时,除可采用羊水细胞或脐血白细胞做 DNA 分析外,建议同时进行相关酶学检查,以进一步确认胎儿是否患病。

对于母亲孕期因各种原因经 DNA 分析检测出为 LSD 的胎儿,建议根据胎儿基因型初步判断并告知胎儿是经典型还是晚发型以及可能的治疗方案。中国常见 LSD 的新生儿筛查尚处于初期发展阶段。随着真实世界数据的不断积累,对中国患者疾病特征认识的逐步深入,必将持续推动 LSD 筛查、诊断、分型、治疗、随访与遗传咨询一体化规范体系的建立和完善。

(张惠文 黄永兰 孟岩 田国力

田沃土 执笔)

共识专家组名单(按单位及姓氏拼音排序):复旦大学附属妇产科医院(陈松长);广州妇女儿童医学中心(黄永兰、孟岩);湖南省儿



童医院(王华);华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科学系(罗小平);济南市妇幼保健院(邹卉);上海交通大学医学院附属第六人民医院(曹立、田沃土);上海交通大学医学院附属上海市儿童医院(田国力);上海交通大学医学院附属新华医院(顾学范、韩连书、邱文娟、孙路明、张惠文);四川大学华西第二医院(刘洪倩)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, et al. Lysosomal storage diseases[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 27. DOI: 10.1038/s41572-018-0025-4.
- [2] Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, et al. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals[J]. Genet Med, 2011, 13(5): 457-484. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318211a7e1.
- [3] Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening [J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(1): 31-40. DOI: 10.1086/504601.
- [4] Chien YH, Chiang SC, Zhang XK, et al. Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program[J]. Pediatrics, 2008, 122(1):e39-45. DOI: 10.1542/peds.2007-2222.
- [5] 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. DOI: 10.3389/fped.2022.814461.
- [6] Wang X, Sun Y, Guan XW, et al. Effect of newborn genomic screening for lysosomal storage disorders: a cohort study in China[J]. Genome Med, 2025, 17(1):52. DOI: 10.1186/s13073-025-01483-z.
- [7] Chang S, Zhan X, Liu Y, et al. Newborn screening for 6 lysosomal storage disorders in China[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(5): e2410754. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.10754.
- [8] Gelb MH, Lukacs Z, Ranieri E, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: methodologies for measurement of enzymatic activities in dried blood spots [J]. Int J Neonatal Screen, 2019, 5(1): 1. DOI: 10.3390/ijns5010001.
- [9] Wasserstein MP, Caggana M, Bailey SM, et al. The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: report of the first 65, 000 infants[J]. Genet Med, 2019, 21(3): 631-640. DOI: 10.1038/s41436-018-0129-y.
- [10] Sawada T, Kido J, Sugawara K, et al. Newborn screening for Gaucher disease in Japan[J]. Mol Genet Metab Rep, 2022, 31:100850. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100850.
- [11] Kang L, Zhan X, Gu X, et al. Successful newborn screening for Gaucher disease using fluorometric assay in China[J]. J Hum Genet, 2017, 62(8): 763-768. DOI: 10.1038/jhg.2017.36.
- [12] Roshan Lal T, Seehra GK, Steward AM, et al. The natural history of type 2 Gaucher disease in the 21st century: a retrospective study[J]. Neurology, 2020, 95(15): e2119-e2130. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010605.
- [13] Donald A, Brothwell S, Cabello BM, et al. 250 cases of "type 2 Gaucher disease": a novel system of clinical categorisation and evidence of genotype: phenotype correlation[J]. Mol Genet Metab, 2025, 145(2): 109124. DOI: 10.1016/j.ymgme.2025.109124.
- [14] Imbalzano G, Ledda C, Romagnolo A, et al. Neurological symptoms in adults with Gaucher disease: a systematic review[J]. J Neurol, 2024, 271(7): 3897-3907. DOI: 10.1007/s00415-024-12439-5.
- [15] Donald A, Björkqvall CK, Vellodi A, et al. Thirty-year clinical outcomes after haematopoietic stem cell transplantation in neuronopathic Gaucher disease[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1):234. DOI: 10.1186/s13023-022-02378-7.
- [16] den Hollander B, Le HL, Swart EL, et al. Clinical and preclinical insights into high-dose amroxol therapy for Gaucher disease type 2 and 3: a comprehensive systematic review[J]. Mol Genet Metab, 2024, 143(1-2): 108556. DOI: 10.1016/j.ymgme.2024.108556.
- [17] Sperry E, Leslie N, Berry L, et al. Pompe disease [M/OL]. Seattle(WA):University of Washington,2007.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261.
- [18] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200710-00710.
- [19] Zhao Y, Wang Z, Lu J, et al. Characteristics of Pompe disease in China: a report from the Pompe registry[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 78. DOI: 10.1186/s13023-019-1054-0.
- [20] Chien YH, Lee NC, Chen CA, et al. Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth[J]. J Pediatr, 2015, 166(4): 985-991. e1-2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.10.068.
- [21] Chien YH, Chen HA, Hsu RH, et al. Efficacy of transitioning from alglucosidase alfa to avalglucosidase alfa in infantile-onset Pompe disease: a single-center cohort analysis[J]. Genet Med, 2025, 27(5): 101373. DOI: 10.1016/j.gim.2025.101373.
- [22] Lee NC, Chang KL, In't Groen S, et al. Outcome of later-onset pompe disease identified through newborn screening[J]. J Pediatr, 2022, 244: 139-147. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.12.072.
- [23] Pendyal S, Koch RL, Jones HN, et al. An assessment of dietary intake, feeding practices, growth, and swallowing function in young children with late-onset pompe disease: a framework for developing nutrition guidelines [J]. Nutrients, 2025, 17(11): 1909. DOI: 10.3390/nu17111909.
- [24] Ream MA, Lam W, Grosse SD, et al. Evidence and recommendation for infantile krabbe disease newborn screening[J]. Pediatrics, 2025, 155(4):e2024069152. DOI: 10.1542/peds.2024-069152.
- [25] Orsini JJ, Escolar ML, Wasserstein MP, et al. Krabbe disease[M/OL]. Seattle(WA): University of Washington, 2000. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/.
- [26] Orsini JJ, Kay DM, Saavedra-Matiz CA, et al. Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience[J]. Genet Med, 2016, 18(3): 239-248. DOI: 10.1038/gim.2015.211.
- [27] Peng H, Lam YW, Lau KF, et al. Quantification profiles of enzyme activity, secretion, and psychosine levels of Krabbe disease galactosylceramidase missense variants



- [J]. J Biol Chem, 2025, 301(7): 110315. DOI: 10.1016/j.jbc.2025.110315.
- [28] Mehta A, Hughes DA. Fabry disease[M/OL]. Seattle(WA): University of Washington, 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292>.
- [29] Ramaswami U, West ML, Tylee K, et al. The use and performance of lyso-Gb3 for the diagnosis and monitoring of Fabry disease: a systematic literature review[J]. Mol Genet Metab, 2025, 145(2): 109110. DOI: 10.1016/j.ymgme.2025.109110.
- [30] Hsu TR, Niu DM. Fabry disease: Review and experience during newborn screening[J]. Trends Cardiovasc Med, 2018, 28(4): 274-281. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.10.001.
- [31] Paltzer A, Paltzer AM, Quadri AM, et al. Further clinical and biochemical phenotype of GLA p. A143T: a fabry disease newborn screening experience[J]. Nephron, 2025, 149(10): 597-603. DOI: 10.1159/000543920.
- [32] Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, et al. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta[J]. Kidney Int, 2004, 66(4): 1589-1595. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00924.x.
- [33] Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid sphingomyelinase deficiency[M/OL]. Seattle: University of Washington, 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370>.
- [34] Gragnaniello V, Cazzorla C, Guerardi D, et al. Newborn screening for acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and genotypic findings in Italy[J]. Int J Neonatal Screen, 2024, 10(4): 79. DOI: 10.3390/ijns10040079.
- [35] Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B) [J]. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18(1): 85. DOI: 10.1186/s13023-023-02686-6.
- [36] Hu J, Maegawa G, Zhan X, et al. Clinical, biochemical, and genotype-phenotype correlations of 118 patients with Niemann-Pick disease types A/B[J]. Hum Mutat, 2021, 42(5): 614-625. DOI: 10.1002/humu.24192.
- [37] Clarke LA. Mucopolysaccharidosis type I[M]. Seattle: University of Washington, 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162>.
- [38] Taylor JL, Clinard K, Powell CM, et al. The north carolina experience with mucopolysaccharidosis type I newborn screening[J]. J Pediatr, 2019, 211: 193-200. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.04.027.
- [39] Herbst ZM, Urdaneta L, Klein T, et al. Evaluation of two methods for quantification of glycosaminoglycan biomarkers in newborn dried blood spots from patients with severe and attenuated mucopolysaccharidosis type II [J]. Int J Neonatal Screen, 2022, 8(1): 9. DOI: 10.3390/ijns8010009.

· 讣告 ·

中华儿科杂志编辑委员会资深编委左启华教授逝世

中华儿科杂志第六至八届编辑委员会编委、北京大学第一医院儿科(儿童医学中心)原主任、小儿疾病研究室原主任左启华教授,因病医治无效,于2026年3月30日6时58分在北京逝世,享年104岁。

左启华教授1921年5月15日出生于辽宁省沈阳市,祖籍浙江省宁波市。1939年,她以优异成绩考入燕京大学8年制预医系,在完成3年基础课程学习后,转入协和医学院攻读临床医学。1941年12月,燕京大学与协和医学院相继被迫关停,1942年4月,左启华教授辗转转入北京大学医学院医学系,1946年12月,她以优异成绩毕业,随后留任北京大学医学院附属医院(北京大学第一医院前身)。

在我国儿科奠基人诸福棠教授(时任儿科主任)的支持与鼓励下,左启华教授自1957年起毅然专攻儿科神经专业,成为我国较早专注于该领域的学者之一。1958年,她受国家公派赴苏联留学,潜心钻研儿科神经疾病诊疗与研究,于1961年荣获医学副博士学位。学成归国后,左启华教授在北京大学第一医院创建了我国第一个儿童神经专业组,开设了我国第一个儿童神经专业门诊,建立了我国第一个儿科神经专业病房,彻底填补了我国儿科神经专业领域的空白,为该学科的规范化发展搭建了核心框架。

为推动我国儿科神经专业人才培养与学科普及,1979年,左启华教授在国内率先举办全国小儿神经专业学习班,系统传授专业知识与诊疗经验,为全国培养了大批儿

科神经专业骨干人才。1981年,她成为我国首批儿科博士生导师,始终坚守教学一线,言传身教,培育了一代又一代优秀的儿科医者。同年,她主编的我国第一本儿童神经病学专著——《小儿神经系统疾病》由人民卫生出版社正式出版,这部著作成为我国儿科神经领域的经典专著,影响了无数从业者。1985年,在中华医学会儿科学分会主任委员周华康教授的支持下,左启华教授牵头成立中华医学会儿科学分会小儿神经专业学组,并出任首任组长,推动我国儿科神经专业实现规范化、规模化发展。

在学术与科研领域,左启华教授成果丰硕,屡获殊荣,她曾荣获国家科技进步奖三等奖,享受国家特殊津贴待遇。1987年起,她先后访问日本、美国等国家,积极推动我国儿科神经领域的国际交流与合作,凭借深厚的学术造诣成为中国第一位国际儿童神经病学组织(亚澳小儿神经联合会)理事,为我国儿科神经专业走向世界搭建了桥梁。

左启华教授用一生诠释了“精诚仁爱、求实创新”的医学精神。她是我国儿科神经专业的拓荒者与奠基人,是后辈医者心中不灭的明灯,更是无数患儿的守护者。她的学术成就、教育贡献与高尚人格风范,如同不朽的丰碑,将永远激励着后来者砥砺前行、薪火相传。

中华儿科杂志编辑委员会对左启华教授的逝世表示沉重哀悼。

本刊编辑部

