

- tion between penicillin-binding protein mutations and carbapenem resistance in *Escherichia coli*[J]. *J Med Microbiol*, 2013, 62(Pt 3): 429-436.
- [17] ADLER M, ANJUM M, ANDERSSON DI. Combinations of mutations in *envZ*, *ftsI*, *mrdA*, *acrB* and *acrR* can cause high-level carbapenem resistance in *Escherichia coli*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(5): 1188-1198.
- [18] YANG F C, YAN J J, HUNG K H. Characterization of ertapenem-resistant *Enterobacter cloacae* in a Taiwanese university hospital[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(2): 223-226.
- [19] ROSA J F, RIZEK C, MARCHI A P, et al. Clonality, outer-membrane proteins profile and efflux pump in KPC-producing *Enterobacter sp.* in Brazil[J]. *BMC Microbiol*, 2017, 17(1): 69-73.
- [20] PASTERAN F, GONZALEZ L J, ALBORNOZ E, et al. Triton hodge test: improved protocol for modified hodge test for enhanced detection of ndm and other carbapenemase producers[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(3): 640-649.
- [21] TAKAYAMA Y, ADACHI Y, NIHONYANAGI S. Modified Hodge test using Mueller-Hinton agar supplemented with cloxacillin improves screening for carbapenemase-producing clinical isolates of *Enterobacteriaceae* [J]. *J Med Microbiol*, 2015, 64(7): 774-777.
- [22] DORTET L, POIREL L, NORDMANN P. Rapid identification of carbapenemase types in *enterobacteriaceae* and *pseudomonas spp.* by using a biochemical test[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2012, 56(12): 6437-6440.
- [23] BOGAERTS P, YUNUS S, MASSART M, et al. Evaluation of the BYG carba test, a new electrochemical assay for rapid laboratory detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(2): 349-358.
- [24] VAN DER ZWALUW K, DE HAAN A, PLUISTER G N, et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0123690.
- [25] SILVA A P, FARIA-RAMOS I, RICARDO E, et al. Rapid flow cytometry test for identification of different carbapenemases in *Enterobacteriaceae* [J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2016, 60(6): 3824-3826.
- [26] LASSERRE C, DE SAINT MARTIN L, CUZON G, et al. Efficient detection of carbapenemase activity in *enterobacteriaceae* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in less than 30 minutes[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(3): 2163-2171.
- [27] PAPAGIANNITSIS C C, STUDENTOVÀ V, IZDEBSKI R, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry meropenem hydrolysis assay with NH_4HCO_3 , a reliable tool for direct detection of carbapenemase activity[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(5): 1731-1735.
- [28] CHENG C, ZHENG F. Rapid detection of blaNDM, blaKPC, blaIMP, and blaVIM carbapenemase genes in bacteria by loop-mediated isothermal amplification[J]. *Microb Drug Resist*, 2014, 20(6): 533-538.
- [29] GARCÍA-FERNÁNDEZ S, MOROSINI M I, MARCO F, et al. Evaluation of the eazyplex[®] Super bug CRE system for rapid detection of carbapenemases and ESBLs in clinical *Enterobacteriaceae* isolates recovered at two Spanish hospitals[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(4): 1047-1050.
- [30] KHONG W X, MARIMUTHU K, TEO J, et al. Tracking inter-institutional spread of NDM and identification of a novel NDM-positive plasmid, pSg1-NDM, using next-generation sequencing approaches [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(11): 3081-3089.
- [31] BOUTAL H, VOGEL A, BERNABEU S, et al. A multiplex lateral flow immunoassay for the rapid identification of NDM-, KPC-, IMP- and VIM-type and OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(4): 909-915.

(收稿日期: 2019-11-16 修回日期: 2020-03-15)

硫酸酯酶代谢障碍所致疾病的研究进展

江 畅 综述, 姜晓峰[△] 审校

(哈尔滨医科大学附属第四医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150001)

摘 要: 硫酸酯酶是一类通过水解类固醇硫酸盐等底物中的硫酸酯键来发挥分解代谢作用的酶类。目前对于硫酸酯酶的研究一般局限于单基因单疾病, 而缺乏系统的介绍。该文总结了硫酸酯酶家族成员包括硫酸酯酶及硫酸酯酶修饰因子, 并对硫酸酯酶家族代谢障碍所致疾病及硫酸酯酶与过敏性哮喘的关系进行了综述。

关键词: 硫酸酯酶; 代谢; 过敏性哮喘

[△] 通信作者, E-mail: jiangxiaofeng12359@163.com。

本文引用格式: 江畅, 姜晓峰. 硫酸酯酶代谢障碍所致疾病的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 2016-2020.

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.023

中图法分类号:R589;R562.2+5

文章编号:1673-4130(2020)16-2016-05

文献标识码:A

Study progress of diseases caused by sulfatase metabolism disorder

JIANG Chang, JIANG Xiaofeng[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Sulfatase is an enzyme that exerts a catabolic effect by hydrolyzing sulfate bonds in substrates such as steroid sulfate. Currently, researches on sulfatase are generally limited to single gene or single disease, lack a systematic introduction. This paper summarizes the sulfatase family including sulfatase and SUMF, and reviews the relationship between sulfatase and allergic asthma and diseases caused by metabolic disorder of sulfatase family.

Key words: sulfatase; metabolism; allergic asthma

硫酸酯酶家族参与许多不同的生物学过程,如大分子的降解,激素合成和细胞信号调节等。当硫酸酯酶出现功能异常或发生基因突变时,会导致硫酸酯酶代谢障碍进而引起多种疾病。硫酸酯酶在受到硫酸酯酶修饰因子(SUMF)的翻译后修饰才能发挥其活性。详细了解硫酸酯酶家族的蛋白结构及代谢过程将为这些疾病的诊断、治疗提供新的理论依据。现主要对硫酸酯酶家族成员及硫酸酯酶代谢障碍相关疾病的研究进展予以综述。

1 硫酸酯酶家族概述

1.1 硫酸酯酶 硫酸酯酶在原核和真核生物中广泛存在,能催化水解硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)、磷脂、类固醇类硫酸盐等底物的硫酸酯键。硫酸酯酶由长度为 50~800 个氨基酸的多肽链组成,在进化中高度保守,具有很高的序列同源性(同源序列占全部序列的 20%~80%)和大致相同的三级结构^[1]。硫酸酯酶蛋白质结构特征由 A、B、C、D 4 个结构域组成,其中 A、B、C 3 个结构域高度保守,并参与 N 末端结构域的形成,而 D 结构域则由低度保守的 C 末端结构域组成^[2]。在 B 结构域中,氨基酸在所有硫酸酯酶中有 90% 以上的相似性,说明进化限制区域(ECRs)在酶发挥功能的过程中必不可少,并且还发现 ECRs 含有已知或潜在的水解底物功能,并参与活性位点口袋的形成^[2]。有趣的是,硫酸酯酶 N 末端结构域的三维结构也与碱性磷酸酶蛋白家族具有高度同源性,这表明相同的酶功能可能是由共同的祖先基因进化而来。目前,被发现且已命名的人硫酸酯酶共有 17 种,分别为芳香基硫酸酯酶(ARS)A、ARSB、ARSC(又称类固醇硫酸酯酶,STS)、ARSD、ARSE、ARSF、ARSG、ARSH、ARSI、ARSJ、ARSK、半乳糖胺(N-乙酰基)-6-硫酸酯酶(GALNS)、氨基葡萄糖-6-硫酸酯酶(G6S/GNS)、艾杜糖-2-硫酸酯酶(IDS)、N-磺酰胺硫酸酯酶(SGSH)、硫酸酯酶 1 (SULF1)、硫酸酯酶 2

(SULF2)^[2]。这 17 种硫酸酯酶的活性都受到 SUMF 的调控。

1.2 SUMF SUMF 属于硫酸酯酶超家族成员,目前,被发现的 SUMF 主要有两种,即 SUMF1 和 SUMF2^[1]。

SUMF1 基因位于 3p26,含 9 个外显子,全长 105×10^3 ,编码甲酰甘氨酸生成酶(FGE)^[3]。FGE 是一种由 374 个氨基酸组成的可溶性糖蛋白,在内质网中生成,并可以被分泌到高尔基体、溶酶体、内涵体及细胞外^[4]。FGE 可以将硫酸酯酶高度保守基因序列(CXPXR 或 SXPXR)中的半胱氨酸修饰成甲酰甘氨酸,进而使硫酸酯酶发挥活性,所以,当 SUMF1 基因发生突变时,会导致硫酸酯酶不能被翻译后修饰,从而引起多种硫酸酯酶缺乏症(MSD)及其他硫酸酯酶代谢异常性疾病^[4]。

SUMF2 是 SUMF1 的旁系家族成员,仅存在于脊椎动物体内,可能是由 SUMF1 基因的一个外显子进化而来,目前,功能尚未明确^[1]。SUMF1 和 SUMF2 都存在于细胞内质网的网腔中,是 FGE 家族中的重要修饰因子,两者蛋白的一级结构和空间结构具有很高的一致性,能形成蛋白二聚体负调控甲酰甘氨酸的生成,进而调节硫酸酯酶的活性^[5]。由于 SUMF2 本身缺乏 SUMF1 活性中心的两种半胱氨酸,即 Cys336 和 Cys341,不能使半胱氨酸转换成甲酰甘氨酸,同样无法增强硫酸酯酶的活性,目前,认为 SUMF2 可能有抑制 SUMF1 来增强硫酸酯酶活性的作用。

2 硫酸酯酶代谢障碍所致疾病

2.1 异染性脑白质营养不良(MLD) MLD 是一种常染色体隐性溶酶体贮积症,病因在于 ARSA 基因突变导致 ARSA 缺乏活性,无法降解鞘脂 3-O-磺基半乳糖神经酰胺,使脑硫脂在组织内大量沉积而引起脑白质及周围神经脱髓鞘等病变。MLD 患者一般会逐

渐丧失大运动和精细运动功能,甚至瘫痪,认知功能严重下降,最终导致早夭。MLD 主要根据患者的临床表现、影像学表现、生化和基因检测的结果诊断。血液标本中 ARSA 的活性检测是 MLD 的筛查试验,但需要注意的是有极少的患者会出现 ARSA 活性正常的现象,因此,ARSA 活性正常并不能排除 MLD,需要继续检测患者尿液中脑硫脂排泄量,当尿液中脑硫脂排泄量明显升高则高度提示 MLD^[6]。除了生化检测外,分子检测也是诊断 MLD 的重要方法,等位基因 c. 465+1G>A、c. 1283C>T 和 c. 542 T>G 是 MLD 常见的基因突变类型,与 ARSA 活性的部分或全部破坏有关^[7]。总之,ARSA 活性降低,尿液中的脑硫脂排泄量增多,以及在 ARSA 基因中发现致病性突变通常可以确诊 MLD^[6]。目前,没有针对 MLD 的特异性治疗方法,基因治疗和酶替代疗法被认为是 MLD 的潜在治疗方法,但仍需要进一步的研究来评估它们的安全性。

2.2 X 连锁鱼鳞病(XLI) XLI 是一种仅在男性中发现的罕见皮肤病,其特征是在伸肌表面和躯干上出现大片深褐色鳞屑,大多数 XLI 病例是由 X 连锁(Xp22.31)的 STS 基因突变引起 STS 失活所致^[8]。血液和尿液中存在的大多数类固醇是含有硫酸根的缀合物,并不能发挥其活性,需要通过 STS 将硫酸酯键水解,生成有活性的游离形式胆固醇。胆固醇硫酸盐(CS)和硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)是 STS 的两种已知底物,可以在 STS 的催化下转化成游离形式的胆固醇和脱氢表雄酮(DHEA)。由于 XLI 患者缺乏 STS,DHEAS 无法转换成 DHEA,便会出现 DHEA 缺乏症^[9],同时,CS 和氧化胆固醇硫酸盐(OS)的水平会明显升高。通过液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)测定发现 XLI 患者血清 CS 水平比健康人大约高 30 倍,而 DHEAS 增加得并不明显^[9-10]。有学者认为造成这种现象的原因是由于肠道微生物中也存在类固醇硫酸酯酶,能使一些硫酸化类固醇脱硫,但细菌的类固醇硫酸酯酶似乎无法从 CS、OS 或任何其他具有 27 个碳原子的硫酸化类固醇中裂解出硫酸盐,所以,血清中 CS、OS 的水平依旧会升高,这是 XLI 的重要诊断依据^[11]。SANCHEZ-GUIJO 等^[12]的研究发现液相色谱-质谱联用(LC-MS)法不需要任何修饰即可检测完整的硫酸化类固醇,或可取代免疫测定法,成为类固醇组学领域中最佳的检测方法。

2.3 X-连锁的软骨发育不良(CDPX1) CDPX1 是一种以骨和软骨发育异常为特征的先天性疾病,主要表现为特殊面容、鼻部发育不良、听力丧失、身材矮小、支气管软骨钙化等。CDPX1 是由于染色体 Xp22.3 区段中编码 ARSE 的基因发生突变,引起 ARSE 缺乏进而导致骨基质发育不良。本病主要靠

母亲孕期史、家族史、影像学检查及患儿的临床表现确诊。基因检测是 CDPX1 的主要诊断方法,通过序列分析发现 60%~75% 的患者存在 ARSE 基因突变,通过染色体核型分析鉴定出约 25% 的患者存在 Xp 缺失或重排^[13]。手术是目前 CDPX1 的主要治疗方式,尤其是当患者出现脊柱畸形和脊髓压迫等症状时。

2.4 黏多糖贮积症(MPS) MPS 是非常罕见的单基因代谢紊乱疾病,通常是由于缺乏溶酶体酶(已知有 11 种溶酶体酶缺乏)^[14],使黏多糖或糖胺聚糖(GAG)不能降解,在组织和器官中异常蓄积,而引起细胞功能障碍,并累及多个器官和系统。在 MPS 患者中骨骼和中枢神经系统受累最为明显,心脏、呼吸系统、关节、肝脏和脾脏等也受到不同程度的影响,其中 GAG 的过量储存导致的肝脾肿大为该病的典型特征,其他临床表现还包括多发性骨发育障碍、侏儒症、精神发育迟缓等。MPS 可分为 I 型、II 型、III 型(III A、III B、III C、III D)、IV 型(IV A、IV B)、VI 型、VII 型、IX 型,共 7 个类型,其中与硫酸酯酶代谢相关的有 MPS II 型、III A 型、III D 型、IV A 型和 VI 型^[15]。MPS II 型(即亨特综合征)是由于 IDS 基因突变引起的溶酶体酶 IDS 的活性降低导致硫酸乙酰肝素(HS)和硫酸皮肤素(DS)这两种类型的 GAG 在不同组织中累积所致。MPS III A 和 III D 的基因缺陷分别是 SGSH 和 GNS 基因发生缺失。MPS IV A 型,即 Morquio A 综合征,是由 GALNS 缺乏导致硫酸角质素(KS)和 6-硫酸软骨素降解出现障碍的一种常染色体隐性溶酶体贮积症。MPS VI 型,即 Maroteaux-Lamy 综合征,是由 ARSB 缺乏引起的常染色体隐性溶酶体贮积症。

MPS 的诊断分为 3 个连续的过程:(1)通过二甲基亚甲蓝(DMB)比色法来测定尿液中总 GAG 的水平,该方法可作为 MPS 的筛查试验,但不能区分 MPS 的类型,有时会出现假阳性或假阴性的结果;(2)二维电泳定性检测,这是鉴定 MPS 类型最常见的方法;(3)白细胞酶活性测定,建议酶活性水平低于健康人群平均水平 5% 的患者进行基因检测以确诊^[16-17]。有研究表明,通过 LC-MS/MS 法检测尿中 DS、HS 和 KS 等几种 GAG 衍生的分子标志物,比 DMB 法测定尿中 GAG 总排泄量具有更高的灵敏度和特异度,是 MPS 很有前景的精准诊断手段^[16]。由于 MPS 的进行性,在发生不可逆器官损伤之前启动酶替代治疗或造血干细胞移植(HSCT)有助于改善临床预后,因此,通过针对高危人群或新生儿的筛查程序进行早期诊断非常重要。另外,酶替代治疗虽然可以有效缓解躯体症状,但因为治疗酶不能穿过血脑屏障,所以,对中枢神经系统病变无效,还需继续开发 MPS 的其他疗法,如基因编辑技术(CRISPR)^[18]。

2.5 MSD MSD 是一种非常罕见的常染色体隐性遗传病,最早于 1964 年由 AUSTIN 发现。MSD 是由于 SUMF1 基因突变,使半胱氨酸翻译后不能被修饰为甲酰甘氨酸,导致硫酸酯酶错误折叠而失去活性,引起硫酸酯类底物在细胞中异常堆积,损伤细胞功能而出现的一系列复杂的临床表现^[19]。由于所有已知的 17 种细胞硫酸酯酶都受到 FGE 缺陷的影响,所以 MSD 的临床表现和病程由每种 MSD(即 MLD、XLI、MPS)的症状组合构成,包括面容粗陋、骨发育不良、鱼鳞病、心肺异常、智力低下、神经发育迟缓等^[20-21]。SUMF1 基因突变的检测是诊断 MSD 的重要手段,目前,在 MSD 患者中已经发现的 SUMF1 突变有 30 余种,其中大部分为错义突变^[22]。生化酶学检测是确诊 MSD 的主要方法,通常 MSD 患者血浆、白细胞或成纤维细胞中的 ARSA、ARSB、ARSC、IDS、GALNS 这几种酶的水平 and 活性均明显降低,如果检测到 3 种以上硫酸酯酶活性明显降低可确诊 MSD^[23]。MSD 患者需要面对一系列复杂的健康问题,但不幸的是 MSD 尚无有效的医治方法,迄今为止,还未建立 MSD 患者预防保健和生活质量的综合护理计划。

值得注意的是,MSD 等类固醇硫酸酯酶代谢异常的患者往往比健康人群更易患过敏性疾病,如过敏性鼻炎和过敏性哮喘^[24]。

3 硫酸酯酶家族与过敏性哮喘的关系

哮喘是一种以慢性气道炎性反应为特征,同时伴有频率和强度随时间变化的呼吸道症状病史(如喘息、气短、胸闷和咳嗽),以及可变性呼气气流受限的一种异质性疾病。目前,根据病理特征和临床表现将哮喘分为过敏性哮喘、非过敏性哮喘、迟发性哮喘、哮喘伴持续性气流受限和肥胖性哮喘,其中以过敏性哮喘最为常见。过敏性哮喘以尘螨、真菌、花粉等过敏原诱导的 II 型变态反应及其导致的嗜酸性粒细胞炎性反应和气道高反应性为主要病理特征^[25]。

有研究发现,哮喘动物模型的气道上皮细胞中 SUMF2 表达下降,且通过酵母双杂交技术筛选时发现,SUMF2 是与白细胞介素(IL)-13 相互作用的蛋白质^[26]。KANDHARE 等^[27]发现抗过敏药物莫林可以通过激活 SUMF2 抑制 IL-13 的表达,下调 Th2-细胞因子、白三烯 B4 受体 2(BLT2)、NF- κ B 和 IgE 水平,进而起到治疗过敏性哮喘的作用,且 SUMF2、IL-13 在哮喘好转后可以恢复到接近正常水平。说明 SUMF2 可能通过 IL-13 而发挥抑制 Th2 型炎性反应的作用,且随着炎性反应的进展而变化。WEIDNER 等^[28]发现 SUMF1 的多态性与以 Th1 型炎性反应为主的慢性阻塞性肺疾病(COPD)有关,且 SUMF1 的 SNPs 会增加 COPD 的患病风险。SUMF 在这两种疾病中截然不同的两种变化可能成为区分二者的潜

在靶点。

4 展 望

硫酸酯酶代谢障碍所致的疾病极为罕见,一般累及多个系统,临床表现复杂。虽然此类疾病的治疗目前仍是医学界的难题,但酶替代治疗和基因治疗颇具前景,最近有研究通过联合应用依泽替米贝和普仑司特可以提高 GALNS 的活性,从而起到治疗 Morquio A 综合征的效果^[29]。目前,在欧洲多个国家和美国已经开展了由 AAV 介导的 MPS 体内基因治疗的研究,并于 2019 年 1 月启动了 I / II 期临床实验^[30]。相信随着对硫酸酯酶代谢途径的深入研究,会挖掘出更多有前景的治疗方法。此外,硫酸酯酶家族的成员在生长发育和信号转导中发挥着重要作用,并且在许多癌症中都发生失调。硫酸酯酶家族与恶性肿瘤的发生、发展密切相关,并希望成为新的治疗靶点和肿瘤标志物。在以 Th2 炎性反应为主要表现的过敏性哮喘中发现气道中 SUMF2 表达下降,SUMF1/SUMF2 表达比例的变化可能会改变气道上皮细胞 Th2 炎性反应相关特征的状态。SUMF2 可能是哮喘的一个潜在保护因子,是连接哮喘代谢变化与炎性反应变化的一个桥梁。目前,对于 SUMF2 是如何调控 Th2 反应的具体机制尚不明确,SUMF2 能否成为未来治疗哮喘的靶点,是未来进一步研究的重点。虽然传统意义上讲,过敏性哮喘并非硫酸酯酶代谢性疾病,但可以看出过敏性哮喘患者体内的硫酸酯酶代谢出现了异常,继续深入研究哮喘发病过程中硫酸酯酶的代谢情况,可为哮喘的病因学研究和治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] LANDGREBE J, DIERKS T, SCHMIDT B, et al. The human SUMF1 gene, required for posttranslational sulfatase modification, defines a new gene family which is conserved from pro-to eukaryotes[J]. Gene, 2003, 316: 47-56.
- [2] BUONO M, COSMA M P. Sulfatase activities towards the regulation of cell metabolism and signaling in mammals[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(5): 769-780.
- [3] COSMA M P, PEPE S, ANNUNZIATA I, et al. The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatase[J]. Cell, 2003, 113(4): 445-456.
- [4] ZITO E, BUONO M, PEPE S, et al. Sulfatase modifying factor 1 trafficking through the cells: from endoplasmic reticulum to the endoplasmic reticulum[J]. EMBO J, 2007, 26(10): 2443-2453.
- [5] ZITO E, FRALDI A, PEPE S, et al. Sulphatase activities are regulated by the interaction of sulphatase-modifying factor 1 with SUMF2[J]. EMBO Rep, 2005, 6(7): 655-660.

- [6] DOHERTY K, FRAZIER S B, CLARK M, et al. A closer look at ARSA activity in a patient with metachromatic leukodystrophy[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2019, 19:100460.
- [7] CESANI M, LORIOLI L, GROSSI S, et al. Mutation update of ARSA and PSAP genes causing Metachromatic Leukodystrophy[J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(1):16-27.
- [8] DIOICIAUTI A, ANGIONI A, PISANESCHI E, et al. X-linked ichthyosis: Clinical and molecular findings in 35 Italian patients [J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(10):1156-1163.
- [9] TRAUPE H. Revealing the mysteries of X-linked recessive ichthyosis[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(4):821-822.
- [10] SANCHEZ-GUIJO A, OJI V, HARTMANN M F, et al. High levels of oxysterol sulfates in serum of patients with steroid sulfatase deficiency[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(2):403-412.
- [11] GROH H, SCHADE K, HORHOLD-SCHUBERT C. Steroid metabolism with intestinal microorganisms[J]. *J Basic Microbiol*, 1993, 33(1):59-72.
- [12] SANCHEZ-GUIJO A, OJI V, HARTMANN M F, et al. Simultaneous quantification of cholesterol sulfate, androgen sulfates, and progestagen sulfates in human serum by LC-MS/MS[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(9):1843-1851.
- [13] VRECAR I, RUDOLF G, PETERLIN B, et al. Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata caused by new small hemizygous deletion in a boy presenting with hearing loss[J]. *Mol Cytogenet*, 2015, 8:83-91.
- [14] BALLABIO A, GIESELMANN V. Lysosomal disorders: from storage to cellular damage[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(4):684-696.
- [15] ZANETTI A, D'AVANZO F, RIGON L, et al. Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study[J]. *Eur J Pediatr*, 2019, 178(5):739-753.
- [16] LIN H Y, LEE C L, LO Y T, et al. An at-risk population screening program for mucopolysaccharidoses by measuring urinary glycosaminoglycans in Taiwan[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(4):140-149.
- [17] LANGEREIS E J, WAGEMANS T, KULIK W, et al. A multiplex assay for the diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidoses[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138622.
- [18] CHRISTENSEN C L, ASHMEAD R E, CHOY F Y. Cell and gene therapies for Mucopolysaccharidoses: base editing and therapeutic delivery to the CNS[J]. *Diseases*, 2019, 7(3):47-53.
- [19] DIEZ-ROUX G, BALLABIO A. Sulfatases and human disease[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2005, 6:355-379.
- [20] HIJAZI L, KASHGARI A, ALFADHEL M. Multiple sulfatase deficiency: a case series with a novel mutation [J]. *J Child Neurol*, 2018, 33(13):820-824.
- [21] SARDIELLO M, ANNUNZIATA I, ROMA G, et al. Sulfatases and sulfatase modifying factors: an exclusive and promiscuous relationship[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(21):3203-3217.
- [22] ASHRAFZADEH F, ZABOLINEJAD N, GHAYOOR K E, et al. The report of two cases with multiple sulfatase deficiency resulting from a rare similar gene mutation [J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(10):1242-1245.
- [23] SCHLOTAWA L, DIERKS T, CHRISTOPH S, et al. Severe neonatal multiple sulfatase deficiency presenting with hydrops fetalis in a preterm birth patient[J]. *JIMD Rep*, 2019, 49(1):48-52.
- [24] ZHANG Q, SI N, LIU Y, et al. Steroid sulfatase and filaggrin mutations in a boy with severe ichthyosis, elevated serum IgE level and moyamoya syndrome [J]. *Gene*, 2017, 628:103-108.
- [25] BUSH A. Pathophysiological mechanisms of asthma[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7:68-74.
- [26] FANG C, LI X, LIANG H, et al. Downregulation of SUMF2 gene in ovalbumin-induced rat model of allergic inflammation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10):12053-12063.
- [27] KANDHARE A D, LIU Z, MUKHERJEE A A, et al. Therapeutic potential of morin in ovalbumin-induced allergic asthma via modulation of SUMF2/IL-13 and BLT2/NF- κ B signaling pathway[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2019, 12(2):122-138.
- [28] WEIDNER J, JARENBACK L, DE JONG K, et al. Sulfatase modifying factor 1 (SUMF1) is associated with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):77-81.
- [29] ALMECIGA-DIAZ C J, HIDALGO O A, OLARTE-AVELLANEDA S, et al. Identification of ezetimibe and pranlukast as pharmacological chaperones for the treatment of the rare disease mucopolysaccharidosis type IVA [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(13):6175-6189.
- [30] OHASHI T. Gene therapy for lysosomal storage diseases and peroxisomal diseases[J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(2):139-143.

(收稿日期:2019-12-16 修回日期:2020-04-05)