

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中国 Prader-Willi 综合征诊治专家共识(2015)

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

Prader-Willi 综合征 (PWS, OMIM 176270) 又称肌张力低下-智能障碍-性腺发育滞后-肥胖综合征、普拉德-威利综合征,由 Prader 等^[1]于 1956 年首次报道,是最早被证实涉及基因组印记的遗传性疾病^[2]。国外不同人群的发病率约为 1/10 000 ~ 1/30 000,我国缺乏流行病学资料^[3-5]。PWS 是症状性病态肥胖的重要病因之一,早期诊断和合理干预对改善患儿的生活质量、预防严重并发症和延长寿命至关重要^[2-7]。为填补我国 PWS 患儿早期识别、合理干预适宜技术的空白,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组在广泛讨论的基础上,提出以下 PWS 诊治共识以资广大临床医师借鉴。

【临床表现】

PWS 的临床表现复杂多样,自胎儿期起已有异

常表现,并呈现随年龄而异的时序化临床症候群,涵盖了生命过程中生长、发育、代谢等各方面。我国对儿童 PWS 已有临床特征研究等报道,但主要为家系或个例报道,其中相对大样本的研究提示中国 PWS 患者与国际上普遍描述的以西方人群为主体的临床表现不尽相同(表 1)。中国 PWS 患儿在胎儿期活动减少,新生儿期均存在肌张力低下,婴儿期喂养困难,但只有 12.9% 的患者身材矮小,54.8% 具有典型面容,35.5% 表现出自我皮肤损伤^[8]。婴儿期营养不良是中国 PWS 患儿突出的表现^[9]。具有广泛代表性的中国儿童 PWS 临床特征谱尚待更大样本资料总结。

【遗传机制】

PWS 为父源染色体 15q11.2-q13 区域印记基因

表 1 Prader-Willi 综合征不同年龄段的主要临床表现

年龄	体态体征	肌力和肌张力	神经精神发育	性腺发育	其他
胎儿期~3岁 ^[3,5-7,12]	出生时可不明显,随年龄增长特征性面容渐典型,包括:长颅、窄面、杏仁眼、小嘴、薄上唇、嘴角向下;与家庭成员相比皮肤白皙	胎儿期胎动少,出生时多为臀位产;新生儿期中枢性肌张力低下(松软儿)、活动少,吸吮无力	早期即可出现运动/语言发育落后	外生殖器发育不良,在新生儿期即明显并伴随一生;男婴阴囊发育不全、隐睾、小阴茎,女婴阴唇、阴蒂缺如或严重发育不良等	新生儿期生长缓慢或停滞
~10岁 ^[3,7]	小手/小足,手细长伴尺侧缘弧度缺失,手背肿胀、手指呈锥形;40%~100%患儿因生长激素缺乏导致身材矮小;因过度摄食出现超重或肥胖	肌张力低下随年龄增长不断改善但通常低于同龄正常儿童	6岁前认知、运动及语言发育落后明显,IQ 低于 70,构音障碍常见;学龄期可有严重的学习困难及系列行为问题,如固执、抓挠皮肤和脾气暴躁等	15%~20%的患儿可发生肾上腺皮质功能初现(阴毛、腋毛生长等),偶有发生性早熟者	过分贪食可引起胃穿孔;出现肥胖相关并发症,成为死亡的主要原因
~18岁 ^[3,7]	肥胖体形更显著	肌张力低下随年龄增长而改善但通常低于同龄正常儿童	行为问题随年龄增长日趋明显,可出现偷窃、囤积食物或异常摄食行为	青春期发育延迟、不完全	缺乏青春期生长突增
成人期 ^[3,6-7]	身材矮小,未予 GH 干预者的平均身高为男性 155 cm,女性 148 cm	仍有轻度肌张力低下伴肌肉容积和肌张力减低	10%~20%的年轻成年患者可有明显的精神病样症状;老年患者行为问题明显减少	性腺机能减退表现如不孕不育、原发性闭经、月经稀发等	

注:由于临床特征具有连续性,为避免重复,表中仅描述相应年龄段的特征性表现

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.06.005

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAI09B00)

通信作者:罗飞宏,201102 上海,复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科,Email:luo_fh@163.com

的功能缺陷所致。15q11.2-q13 区域长约 6Mb,从染色体长臂远端至着丝粒方向可依次分为远端非印记区域、Angelman 综合征印记区、PWS 印记区及近着丝粒处断裂点 BP1 和 BP2 间的非印记区域 4 个亚区。印记中心(imprinting center)位于 PWS 印记区内 SNURF-SNRPN 基因启动子区域,掌控印记区内父源印记与母源印记之间的转换^[2-4]。PWS 主要遗传类型包括:

1. 父源染色体 15q11.2-q13 片段缺失(西方 PWS 患者占 65%~75%),包括缺失 I 型 T1D(BP1~BP3 间)、缺失 II 型 T2D(BP2~BP3 间);中国和亚洲人群该型的比例稍高于 80%,要高于西方人群^[8,10-12]。

2. 母源同源二倍体(maternal uni-parental disomy, UPD)导致 15q11.2-q13 区域的父源等位基因缺失(占 20%~30%)。

3. 印记中心微缺失及突变(占 1%~3%)。

极少数 PWS 患儿(<1%)由于 15 号染色体发生平衡易位,尽管保留了 SNURF-SNRPN 基因的启动子和编码序列及其转录活性,但患儿仍呈 PWS 的典型表现。已有报道指出父源表达的 snoRNA 基因簇 SNORD 116 的缺失可能与 PWS 的表型关系密切^[13-14]。

【诊断】

一、临床评分诊断

中国儿童的 PWS 临床特征与国外不尽相同。制定 PWS 临床诊断评分标准时需考虑种族差异^[8]。考虑到我国此领域相关研究尚少,现阶段 PWS 临床评分标准,推荐仍以参考国际标准为宜。目前国际上通行的 PWS 临床评分标准主要根据 Holm 等^[15]于 1993 年提出、2012 年 Cassidy 等^[3]修正后的标准:包括 6 条主要标准、11 条次要标准和 8 条支持证据。年龄<3 岁总评分 5 分以上,主要诊断标准达 4 分即可诊断;年龄≥3 岁总评分 8 分以上,主要诊断标准达 5 分即可诊断(表 2)。

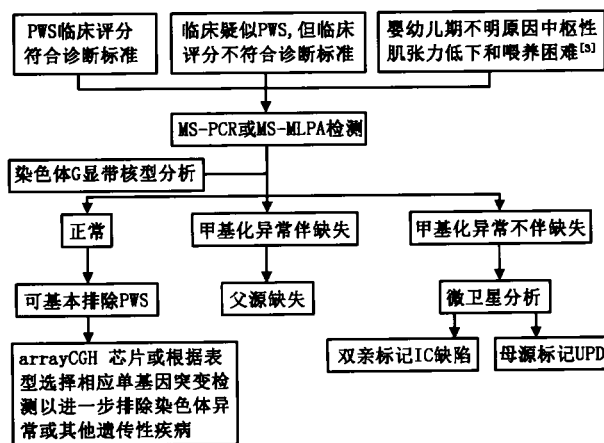
二、分子遗传诊断

PWS 临床评分诊断标准受年龄、病程、种族等多因素影响,易致漏诊或延误诊断,确诊需依据分子遗传诊断。诊断方法包括染色体核型分析技术、荧光原位杂交(FISH)、微卫星连锁分析(short tandem repeat, STR)和甲基化分析等^[16]。甲基化特异性聚合酶链反应(MS-PCR)应用早而广泛,检测符合率≥99%,但无配套试剂、操作较为繁琐,且无法区分各种缺陷类型;但其价格低廉,对于该实验条件较成

熟的单位可作为筛查手段。甲基化特异性多重连接探针扩增(MS-MLPA)通过设计好的多组特异性探针可同时检测染色体多个位点的基因缺失、重复突变,结果符合率≥99%,但无法区分 UPD 和印记中心甲基化异常,需结合 STR 分析明确诊断并分型^[17-19]。MS-MLPA 检测费用相对较贵,但有标准化配套试剂。综合国际已有经验和国情,建议根据所在实验室已有条件和经验选择相应的分子诊断方法(图 1)。

表 2 Prader-Willi 综合征的临床评分标准

标准	内容
主要标准(1分/项)	1. 新生儿和婴儿期肌张力低下、吸吮力差 2. 婴儿期喂养、存活困难 3. 1~6岁间体重过快增加,肥胖、贪食 4. 特征性面容:婴儿期头颅长、窄脸、杏仁眼、小嘴、薄上唇、嘴角向下(3种及以上) 5. 外生殖器小、青春发育延迟,或发育不良、青春期内分泌发育延迟 6. 发育迟缓、智力障碍
次要标准(0.5分/项)	1. 胎动减少,婴儿期嗜睡、少动 2. 特征性行为问题:易怒、情感爆发和强迫性行为等 3. 睡眠呼吸暂停 4. 15岁时仍矮小(无家族遗传) 5. 色素沉着减退(与家庭成员相比) 6. 与同身高人相比,小手(<正常值第25百分位数)和小足(<正常值第10百分位数) 7. 手窄、双尺骨边缘缺乏弧度 8. 内斜视、近视 9. 唾液黏稠,可在嘴角结痂 10. 语言清晰度异常 11. 自我皮肤损伤(抠、抓、挠等)



PWS: Prader-Willi 综合征; MS-PCR: 甲基化特异性聚合酶链反应; MS-MLPA: 甲基化特异性多重连接探针扩增; arrayCGH: 微阵列比较基因组杂交; IC: 印记中心; UPD: 单亲二倍体

图 1 Prader-Willi 综合征的分子诊断策略

【鉴别诊断】

不同年龄段的 PWS 表现不一,需要按照就诊相应年龄鉴别诊断。

1. 婴儿期的肌张力低下需要与以下疾病进行鉴别:(1)新生儿败血症、中枢神经系统继发性异常如缺血缺氧性脑病;(2)各类神经肌肉疾病,如先天性强直性肌营养不良 1 型、脊肌萎缩症、先天性肌营养不良、糖原累积症 2 型等;(3)其他遗传综合征如 Angleman 综合征、脆性 X 染色体综合征等。

2. 儿童期出现肥胖和智力异常的鉴别诊断:(1)心理性疾病等所致继发性肥胖;(2)伴有以上类似症状组分的遗传综合征如 Rett 综合征、Albright 遗传性骨病、Cohen 综合征、Bardet-Biedl 综合征、Alstrom 综合征、Urban-Roger 综合征、Camera 综合征、Vasquez 综合征等;(3)染色体缺失或重复类疾病如 1p36、2q37.3、6q16.2、10q26、3p25.3-26.2、Xq27.2 等。

对于经 MS-MLPA 等甲基化分析未发现阳性结果的患儿,需结合染色体 G 显带核型分析及 arrayCGH 等分析结果,明确是否存在其他原因造成的 PW 样表型^[3,20]。

【治疗】

PWS 的治疗应采用包括内分泌遗传代谢、康复治疗、心理、营养、新生儿、眼科、骨科、外科等在内的多学科参与的综合管理模式,根据不同年龄段患儿的表型特征,针对不同的内分泌代谢紊乱及相关问题进行有效干预^[3]。

一、饮食行为与营养管理

早期的饮食治疗和长期的营养监测可以改善预后。对于肌张力低下伴进食困难的婴幼儿期患儿,应尽力保证足够的热量摄入。对于吸吮无力者,可给予鼻饲管或特殊奶嘴喂养。对于年长儿,需严格管理食物,包括严格控制饮食规律,甚至将食物储存处上锁。制定三餐计划,在下一餐时间未到之前,不允许给孩子计划外的食物。尽早的饮食治疗和坚持长期的营养监测能改善预后。

对饮食行为,至今尚无一种药物可以帮助控制食欲。曾有研究应用奥曲肽(生长抑素类似物)试图降低胃饥饿素水平,结果未能改变饮食行为。胃减容手术能否用于 PWS 尚存争议,有报道该手术后既不能改变患儿的饱腹感,也不能改善过度摄食行为,而且手术的并发症发生率较高。根据我国目前的国情,不推荐该手术用于常规治疗。仅限于个别临床综合技术能力强的中心,在常规保守干预疗法失效的情况下,为挽救患儿极重度肥胖可能产生的致死性危险,谨慎开展探索性手术治疗。

二、性腺发育不良及青春期发育问题的处理

PWS 患儿同时存在下丘脑功能低下所致低促性腺激素性腺功能低下和原发性性腺缺陷。多数出生时即表现有性腺功能减退,但部分患儿可能迟至青春发育年龄才被发现。男性隐睾发生率近 100%,小睾丸 76%,阴囊发育不全 69%;女性阴唇及/或阴蒂发育不全 76%,56% 发生原发性闭经,44% 有自发性月经初潮(大多于 15 岁后才出现);14% 有阴毛早现,3.6% 发生性早熟。

1. 隐睾和外生殖器发育不良的处理和人绒毛膜促性腺激素(hCG)的应用:男性 PWS 性腺功能减退患儿在生后早期(<6 个月)经睾酮或 hCG 治疗可以改善阴茎大小,促进阴囊发育,并有可能协助睾丸下降到阴囊。2014 年美国泌尿外科学会共识倾向推荐此类患者采用手术疗法。如果采用 hCG 治疗,总量不宜超过 15 000 IU^[21]。由于 PWS 患者的手术风险高于普通儿童,为避免手术本身以及全身麻醉呼吸并发症的风险,对于远端型隐睾,推荐可先试用 hCG 治疗。12 月龄内患儿 hCG 每次 250 IU,1 岁以上患儿 hCG 每次 500 IU,每周肌注 2 次,共 6 周^[22],疗效不佳时仍应尽快考虑手术治疗。合适的手术时机为 2 岁以内^[7],近端型隐睾以手术治疗为宜。

2. 青春期内分泌替代治疗:PWS 患者常需要性激素治疗以诱导、促进或维持青春发育。性激素替代治疗还对骨骼正常的发育、肌肉量的增加有积极意义,并具改善患者性生理正常化的作用。但也存在较大争议,男性患儿雄激素替代可能产生行为问题,女性患儿雌激素替代治疗可能产生月经相关的卫生问题^[7]。因此建议 PWS 患儿的性激素替代治疗需要与患者监护人充分讨论利弊,确定监护人意见后方可实施。

3. 性早熟的处理:约有 15%~30% 的 PWS 患儿可发生肾上腺皮质功能早现,约 4% 的患儿可能出现真性性早熟。但由于此类患者的性发育往往为非持续性(可自发停滞),故一般不建议采用 GnRHa 治疗。

三、生长激素(GH)治疗

1. PWS 开始应用基因重组人生长激素(rhGH)治疗的年龄:40%~100% PWS 患儿因 GH 缺乏导致身材矮小。2000 年美国 FDA 批准 rhGH 用于治疗 PWS 儿童矮小,而欧洲批准 rhGH 治疗 PWS 主要是用于改善瘦体重,而不论是否合并矮小^[5,23]。为此,按照美国标准 PWS 患儿需要达到矮小标准方可治疗,故初治年龄会偏大,而按照欧洲标准则需要早期治疗。但对于确切的起治年龄,至今为止国际上

尚未有统一的指南,一般认为初治时间为婴幼儿早期,肥胖发生前(通常为 2 岁前)。研究发现,早期(生后 3~6 月龄)开始 rhGH 治疗还可以改善患儿精神运动发育^[24-27]。建议在不明显 GH 使用禁忌证的情况下,宜早于 2 岁开始 rhGH 治疗,以助肌肉组织发育、改善肌力,改善摄食能力并尽早纠正代谢紊乱情况。

2. rhGH 治疗的推荐剂量:考虑到 PWS 患儿在儿童期开始即可能出现超重、肥胖,因此推荐采用体表面积计算 rhGH 用量。起始剂量为 0.5 mg/(m²·d),并根据 IGF-1 水平(在同年龄同性别参考值的 +1 ~ +2 标准差范围内)调节剂量,建议每 3~6 个月调整 1 次,逐渐增加至 1.0 mg/(m²·d)^[3,6-7,28-29],每日总剂量不超过 2.7 mg。

3. rhGH 治疗的持续时间和停药指征:rhGH 治疗可一直持续至成年期,即使骨骺完全融合仍有改善体脂成分、脂代谢和认知功能的作用。推荐成年期的 rhGH 用量为 0.1~0.2 mg/d,并使 IGF-1 水平维持在成年期同性别参考值的 0~+2 标准差范围内水平,以降低不良事件发生的概率^[6-7,28-31]。当存在感染和呼吸道梗阻症状时,建议暂停 rhGH 治疗。

4. rhGH 治疗的禁忌证及相关问题:(1)禁忌证:严重肥胖、有未控制的糖尿病、未控制的严重阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)、活动性肿瘤和活动性精神病禁用 rhGH^[6-7,28-32]。(2)需注意的相关问题:①心功能:rhGH 治疗会影响心肌数量及功能,建议在治疗开始前行超声心功能检查,在长期治疗的 PWS 患儿中,视情复查。②胰岛素抵抗与糖尿病:rhGH 治疗的 PWS 患儿胰岛素水平显著升高,因此在 rhGH 治疗的患儿中应监测糖脂代谢相关指标。③脊柱侧凸:PWS 患儿的脊柱侧凸发生率较高(10 岁以前 30%,10 岁以后 80%)。尽管已有的研究未发现 rhGH 治疗组与对照组在脊柱侧凸、进行性侧凸的发生率上有明显差异,脊柱侧凸也并非 rhGH 治疗的禁忌证,但考虑到潜在的风险,推荐在 rhGH 治疗之前、治疗后每 6~12 个月进行骨科脊柱全长 X 线正侧位摄片检查,对比治疗前后脊柱变化情况,确定是否需要矫形治疗。④OSA:PWS 儿童青少年 OSA 自然发生率为 44%~100%,rhGH 治疗可能增大舌体和腺体的体积,减小本来就狭小的气道,可能加重 OSA,导致患儿在上呼吸道感染时可能猝死^[33]。对于轻、中度 OSA 多数情况下扁桃体切除术后即可消失或缓解^[34],对于 PWS 患者合并重度 OSA,扁桃体切除术

效果欠佳^[35],因此学组建议临床实践中应注意 rhGH 治疗的风险和收益之间的平衡,密切、规律监测 OSA 症状。在出现中重度 OSA 情况下应暂停 GH 治疗,首先处理 OSA 再决定是否继续使用 rhGH 治疗。

四、其他内分泌问题的处理

约 20%~30% 的 PWS 患儿合并甲状腺机能减退,建议左旋甲状腺素钠剂量为 5~6 μg/(kg·d) [<1 岁,剂量为 8 μg/(kg·d)],并根据游离甲状腺素和促甲状腺激素(TSH)水平调整药物剂量^[36]。PWS 患儿可发生下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱(中枢性肾上腺皮质功能低下,CAI),建议所有 PWS 婴幼儿在发生中重度应激事件中,都应该考虑氢化可的松替代治疗,剂量为 30~70 mg/(m²·d),分 3 次服用^[36-39]。

【遗传咨询】

PWS 的再发风险与其分子遗传机制有关,绝大多数 PWS 家庭的再发风险低于 1%,但部分情况下可高达 50%^[3](表 3)。PWS 患儿鲜有生育的报道,其子代患 PWS 的概率与先证者的遗传机制及性别有关。理论上女性缺失型患者的子代有 50% 发生 Angelman 综合征的风险,而男性缺失型患者的子代有 50% 发生 PWS 的风险。由于胎盘绒毛等组织的低甲基化状态,因此不推荐将其用于产前诊断;如确实存在产前诊断的需要,可以在孕 16~20 周通过羊水脱落细胞的 DNA 甲基化分析行产前诊断。

表 3 Prader-Willi 综合征的再发风险与遗传机制的关系

遗传类型	发生率(%)	遗传机制	再发风险
I a	65~75	5~6 Mb 缺失	<1%
I b	<1	染色体重排	可能达 50%
II a	20~30	母源 UPD	<1%
II b	<1	母源 UPD 伴易位或标记染色体	接近 100%,如存在母亲 15 号染色体同源罗伯逊易位 [t(15q;15q)]
III a	<0.5	印记中心微缺失	可高达 50%,如存在父亲印记中心微缺失
III b	2	印记中心甲基化异常	<1%

【随访】

不同年龄段 PWS 患儿的随访指标包括体格发育、营养状况、青春发育、神经精神状况等的评估,也包括血生化指标、骨龄、骨密度、脊柱 X 线片等的监测^[29],应定期进行随访观察(表 4)。

表 4 各随访监测项目在不同年龄段 Prader-Willi 综合征患者的随访要求选择和检查间隔时间

监测项目	出生~3岁	~10岁	~18岁	成人
体格发育指标评估(身高、体重、头围、体质指数)	3~4个月	6个月	6~12个月	
营养评估	6~12个月	6~12个月	6~12个月	6~12个月
血代谢及生长因子监测[糖代谢(HbA1c、血糖, OGTT 视临床表现而定), 脂代谢(TCH、HDL、TG), 甲状腺功能(TSH, 游离甲状腺素), 生长因子(IGF-1、IGFBP3), 其他检查(尿酸)]	6个月	6~12个月	6~12个月	1年
青春发育评估(性征发育评估; 基础性激素 LH、FSH, 女童雌二醇, 男童睾酮, GnRH 激发后性激素水平)		根据临床表现决定是否评估		
骨骼发育评估(骨龄)		GH 治疗者: 1年	根据临床评估	
骨代谢监测(骨矿含量评估: 骨密度; 血清骨代谢生化指标监测: 血钙、磷、镁, 蛋白电泳、PTH, 维生素 D3)		1~2年	1~2年	1~2年
阻塞性睡眠呼吸暂停监测(多导睡眠图监测)	未 GH 治疗者: 1年 GH 治疗者: 3~6个月	1年	1年	必要时
鼻咽喉畸形及狭窄情况检查(电子鼻咽喉镜)	未 GH 治疗者: 6~12个月 GH 治疗者: 3~6个月	必要时	必要时	
骨科评估(脊柱畸形)	1年	6个月	6个月	必要时
眼科评估(眼位、视力检查)	1年	必要时	必要时	
口腔科评估(牙釉质、龋齿、唾液产生情况评估)	2岁后每年1次	6个月	6个月	必要时
皮肤科评估		有皮肤损害时	有皮肤损害时	有皮肤损害时
心血管系统评估(血压监测, 超声心动图检查)				2年
神经精神及心理评估	3个月	1年	1年	1~2年

注: HbA1c 为糖化血红蛋白, TCH 为胆固醇, HDL 为高密度脂蛋白, TG 为甘油三酯, TSH 为促甲状腺素, IGF-1 为胰岛素样生长因子 1, IGFBP3 为胰岛素样生长因子结合蛋白 3, OGTT 为口服糖耐量试验, LH 为促黄体生成素, FSH 为促卵泡生成素, GnRH 为促性腺激素释放激素, PTH 为甲状旁腺激素

(陆炜 罗小平 罗飞宏 执笔)

参加本共识讨论、制定的专家(按姓氏拼音排序): 董国庆(南方医科大学深圳妇幼保健院); 董治亚(上海交通大学医学院附属瑞金医院); 杜敏联(中山大学附属第一医院); 傅君芬(浙江大学医学院附属儿童医院); 巩纯秀(首都医科大学附属北京儿童医院); 顾学范(上海交通大学医学院附属新华医院, 上海市儿科学研究所); 何玺玉(北京军区总医院附属八一儿童医院); 李桂梅(山东省立医院); 李焜(上海交通大学附属儿童医院); 李堂(青岛大学医学院附属医院); 梁黎(浙江大学附属第一医院); 梁雁(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 刘戈力(天津医科大学总医院); 马华梅(中山大学附属第一医院); 邱正庆(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院); 熊晖(北京大学第一医院); 杨帆(四川大学华西第二医院); 杨玉(江西省儿童医院); 叶军(上海交通大学医学院附属新华医院, 上海市儿科学研究所); 于宝生(南京医科大学附属第二医院); 张知新(北京中日友好医院); 张璧涛(香港大学玛丽医院)

参 考 文 献

[1] Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenia nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter [J]. Schweiz Med Wochenschr, 1956, 86: 1260-1261.
 [2] McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report- health supervision for children with Prader-Willi syndrome [J]. Pediatrics, 2011, 127 (1): 195-204.
 [3] Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al. Prader-Willi syndrome

[J]. Genet Med, 2012, 14 (1): 10-26.
 [4] Butler MG. Prader-Willi syndrome: obesity due to genomic imprinting [J]. Curr Genomics, 2011, 12 (3): 204-215.
 [5] Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93 (11): 4183-4197.
 [6] Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome- data from 142 children of the French database [J]. Horm Res Paediatr, 2010, 74 (2): 121-128.
 [7] Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome [J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2013, 2013 (1): 14.
 [8] Lu W, Qi Y, Cui B, et al. Clinical and genetic features of Prader-Willi syndrome in China [J]. Eur J Pediatr, 2014, 173 (1): 81-86.
 [9] Ma Y, Wu T, Liu Y, et al. Nutritional and metabolic findings in patients with Prader-Willi syndrome diagnosed in early infancy [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2012, 25 (11-12): 1103-1109.
 [10] Ehara H, Ohno K, Takeshita K. Frequency of the Prader-Willi syndrome in the San-in district, Japan [J]. Brain Dev, 1995, 17 (5): 324-326.
 [11] Kim HJ, Cho HJ, Jin DK, et al. Genetic basis of Prader-Willi syndrome in Korea: less uniparental disomy than has been recognized [J]. Clin Genet, 2004, 66 (4): 368-372.
 [12] Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al. Genotype and phenotype in patients with Prader-Willi syndrome in Taiwan [J]. Acta Paediatr, 2007, 96 (6): 902-905.
 [13] Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome [J]. Eur J Hum Genet, 2009, 17 (1): 3-13.
 [14] Sahoo T, del Gaudio D, German JR, et al. Prader-Willi

- phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster [J]. *Nat Genet*, 2008, 40 (6): 719-721.
- [15] Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnosis criteria [J]. *Pediatrics*, 1993, 91 (2): 398-402.
- [16] Zhang YW, Jia HY, Hong J, et al. Clinical and genetic analysis for four Chinese families with Prader-Willi syndrome [J]. *Endocr*, 2009, 36 (1): 37-44.
- [17] Rooms L, Reyniers E, van Luijk R, et al. Subtelomeric deletions detected in patients with idiopathic mental retardation using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) [J]. *Hum Mutat*, 2004, 23 (1): 17-21.
- [18] Aycan Z, Baş VN. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014, 6 (2): 62-67.
- [19] Procter M, Chou LS, Tang W, et al. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiple ligation-dependent probe amplification [J]. *Clin Chem*, 2006, 52 (7): 1276-1283.
- [20] Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2010, 154(3): 365-376.
- [21] Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline [J]. *J Urol*, 2014, 192 (2): 337-345.
- [22] Bakker NE, Wolfenbuttel KP, Looijebga LH, et al. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology [J]. *J Urol*, 2015, 193 (1): 291-298.
- [23] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51 (6): 426-432.
- [24] Grugni G, Crinò A, Pagani S, et al. Growth hormone secretory pattern in non-obese children and adolescents with Prader-Willi syndrome [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2011, 24 (7-8): 477-481.
- [25] Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, et al. Long-Term Growth Hormone Therapy Changes the Natural History of Body Composition and Motor Function in Children with Prader-Willi Syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (3): 1131-1136.
- [26] Fillion M, Deal C, Van Vliet G. Retrospective study of the potential benefits and adverse events during growth hormone treatment in children with Prader-Willis syndrome [J]. *J Pediatr*, 2009, 154 (2): 230-233.
- [27] Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (7): 2307-2314.
- [28] Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF, et al. One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: results from a randomized, placebo-controlled study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (11): 4943-4950.
- [29] Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society work shop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (6): E1072-1087.
- [30] Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, et al. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment [J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A (13): 1456-1461.
- [31] Höybye C, Hilding A, Jacobsson H, et al. Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58 (5): 653-661.
- [32] Colmenares A, Pinto G, Taupin P, et al. Effects on growth and metabolism of growth hormone treatment for 3 years in 36 children with Prader-Willi syndrome [J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 75 (2): 123-130.
- [33] Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. Prader-Willi syndrome and obstructive sleep apnea: co-occurrence in the pediatric population [J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10 (4): 403-409.
- [34] Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Pediatrics*, 2012, 130 (3): e714-755.
- [35] Meyer SL, Splaingard M, Repaske DR, et al. Outcomes of adenotonsillectomy in patients with Prader-Willi syndrome [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 138 (11): 1047-1051.
- [36] Elena G, Bruna C, Benedetta M, et al. Prader-willi syndrome: clinical aspects [J]. *J Obes*, 2012;473941. doi:10.1155/2012/473941.
- [37] Nagai T, Obata K, Tonoki H, et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment [J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 136 (1): 45-48.
- [38] Tauber M, Diene G, Molinas C, et al. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS) [J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A (7): 881-887.
- [39] de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (5): 1649-1654.

(收稿日期:2015-04-16)

(本文编辑:江澜)

更正

刊登在本刊 2015 年 53 卷第 4 期第 256 页的“中国戈谢病诊治专家共识(2015)”,补充基金项目信息如下:基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAI09B04)。特此更正。