

Prader-Willi 综合征的临床实践指南

中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组

执笔:李川 谢波波 沈亦平 罗飞宏

【摘要】 Prader-Willi 综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)是首个被阐明的以基因组印记异常为致病机理的多系统遗传病。PWS 的临床表现因年龄而异。胎儿期表现为胎动少;新生儿期主要表现为肌张力低下、哭声弱、吸吮无力、喂养困难等;婴幼儿期表现为生长发育及语言运动发育迟缓;儿童期表现为矮胖、小手足和认知功能障碍等;青春期以身高明显不足、肥胖、性腺发育不良、异常行为、学习困难等为主要特征。患者因饮食过度导致的病态肥胖是影响预后的主要因素。早期诊断、早期干预,对于改善其生活质量、预防严重的并发症和延长寿命具有重要的意义。本指南主要介绍 PWS 的临床症状、疾病发展过程、发病机制、分子诊断以及遗传咨询等内容,为临床医师对该病进行早期识别、合理干预和遗传咨询提供参考。

【关键词】 Prader-Willi 综合征; 印记遗传病; 实践指南

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.016

Clinical practice guidelines for Prader-Willi syndrome Writing Group for Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Genetic Diseases, Medical Genetics Branch of Chinese Medical Association, Li Chuan, Xie Bobo, Shen Yiping, Luo Feihong

【Abstract】 Prader-Willi syndrome (PWS) is the first multi-systemic genetic disorder known to be caused by imprinting defect. The clinical manifestations of PWS vary with age. At the prenatal stage, decreased fetal movements are frequent. The major clinical manifestations during neonatal period include hypotonia, weak cry, poor suck and feeding difficulties. Growth retardation and delayed language and motor development are observed during infancy. Short stature, small hands and feet, cognitive deficiency are noticed in the childhood. At adolescence, prominent growth retardation, obesity, gonadal dysplasia, abnormal behavior and learning difficulties are the major issues. Morbid obesity caused by insatiable appetite is the major factor for prognosis. Early diagnosis and intervention play a significance role in improving the quality of life, preventing serious complications and prolonging survival. This guideline covers the clinical manifestations, developmental process, pathogenesis, molecular diagnosis and genetic counseling of PWS, with an aim to provide reference for clinicians for early identification, proper intervention and genetic counseling for this disease.

【Key words】 Prader-Willi syndrome; Imprinting disorder; Practice guideline

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.016

1 简介

1.1 遗传方式及流行病学 Prader-Willi 综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)由 Prader 和 Willi 于 1956 年首次报道^[1]。Ledbetter 等^[2]于 1981 年揭示染色体 15q11.2-q13 区缺失是导致 PWS 的原因。Nicholls 等^[3]1989 年进一步报道了非缺失性 PWS,首次阐明 PWS 为印记基因缺陷所致的遗传病。绝大多数 PWS 为散发(也可以被视为一种常染色体显性遗传病),发病率介于 1/30 000~1/10 000,无明显种族差异^[4-5]。我国目前对该病尚缺乏完整的流行病学资料。

1.2 临床表型 PWS 的临床症状及疾病发展详述如下^[4-10]:

(1) 营养分期

胎儿期:绝大部分胎动减少,部分存在宫内生长受限;

0~9 个月:饥饿感弱,吸吮无力、喂养困难,可致生长迟缓或停滞;

9~25 个月:食欲改善,喂养正常,生长速度恢复;

2.1~4.5 岁:体重增长,但食欲和摄入热卡无显著增多;

4.5~8 岁:逐渐出现食欲旺盛,热卡摄入高于同龄人。若饮食不加控制,体重呈直线上升,但仍可有饱

腹感;

8岁~成年:食欲过盛,无饱腹感,可因觅食出现脾气暴躁及偷盗等行为;

成人:食欲可增强、正常或减弱,对食物的专注减弱,可有饱腹感。上述过程中体重进行性增加,体脂成分变化,出现肥胖及相关并发症,为致死的主要原因。

(2)肌张力障碍

肌张力低下是PWS的普遍特点,在胎儿期表现为胎动减少,可导致胎位异常,增加分娩意外及剖宫产率。出生后表现为活动少、嗜睡、哭声弱、反应差。因吮吸无力,在新生儿及婴儿期喂养困难,常需要特殊辅助喂养。肌张力低下可随年龄增长有所改善,但至成人期仍可遗留肌肉容积及结实度减少。

(3)生长障碍

早产者较多,占26%~31.7%。婴儿早期因喂养困难可致生长迟缓或停滞。大部分患儿生长激素缺乏,学龄期身高增长缓慢,加之青春期无身高突增,普遍存在身材矮小。国外文献报道,未接受生长激素治疗的PWS患者成年终身高男性为155~162 cm,女性为148~150 cm。国内小样本资料显示女性平均成年身高为149.3±11.2 cm,男性为146.2±9.8 cm。

(4)体貌特征

出生时或随年龄增长逐渐显现的特殊面容包括长颅、窄前额、杏仁眼、小嘴、薄上唇、嘴角下斜、高腭弓、窄鼻梁、低耳位,部分有手足偏小,幼儿可有手掌、手背肿胀及锥形手指。与家族成员相比,患儿皮肤白皙、菲薄、无弹性,眼睛巩膜、毛发颜色偏淡。

(5)性腺发育异常

PWS患者同时存在低促性腺激素性腺功能低下和原发性性腺缺陷,表现为出生时外生殖器发育不良,男婴阴囊发育不全(小、褶皱少、着色浅)、隐睾(80%~90%)、小阴茎,女婴阴唇、阴蒂缺如或严重发育不良;部分出现肾上腺功能早现(15%~20%),如阴毛早现(14%)、腋毛早现等,还有少部分出现性早熟(3.6%~4%);青春期则出现发育延迟、不完全;成年期可出现性腺功能减退如不孕不育、原发性闭经(56%)、月经稀发等。

(6)其他内分泌及代谢紊乱

下丘脑垂体功能异常十分常见。除生长激素及促性腺激素释放激素缺乏外,部分患者还可合并中枢性甲状腺以及肾上腺皮质功能减退。甲状腺功能检测多提示正常的促甲状腺激素和游离甲状腺素减低。隔夜地塞米松试验提示约60%的PWS患者存在中枢性肾

上腺功能不全,考虑可能与患者较高的猝死率有关。儿童期约4%存在糖耐量异常,未发现合并非胰岛素依赖性糖尿病,至成年期,糖耐量及糖尿病发生率增加,后者约占25%,起病中位年龄为20岁。PWS成人中有约38%存在高血压,但在儿童中不常见。

(7)睡眠障碍

睡眠障碍常见,严重者有中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停,其余包括嗜睡、快速眼动睡眠减少、睡眠结构改变、氧气饱和度下降等。

(8)神经系统异常

温感觉异常,痛阈高,呕吐反射减弱。10%~20%的患者有癫痫,常规治疗效果良好。

(9)精神运动发育异常

学龄期可有严重的学习困难,智力评估提示智商多为中等落后(60~70分)。语言发育落后,构音欠清。典型的行为问题包括脾气暴躁、固执、刻板行为、偷盗、说谎、皮肤搔抓等强迫行为,部分行为类似于自闭症。

(10)骨骼系统异常

40%~80%的患者存在脊柱侧弯,起病年龄和严重程度各有不同,且与重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗无关。61.5%的患儿存在骨质疏松,骨折发生增加。髋关节发育不良可占30%。

(11)其他

60%~70%的患者存在斜视。50%存在反复呼吸道感染,但无免疫缺陷的报道,考虑与呼吸肌肌无力致咳嗽减少有关。唾液减少且粘稠,牙釉质异常,反复龋齿。下肢水肿及溃疡形成增加。

(12)死亡风险

PWS死亡率较高,每年约3%,死亡风险是其他发育性残疾的6倍。呼吸系统及发热性疾病是儿童期最常见的死因,成年期则为肥胖相关的心血管、胃病或睡眠呼吸障碍,其他的死因包括慢性水肿及皮肤搔抓引起的感染等。

2 发病机制^[4]

2.1 致病染色体区域及基因^[11-14] PWS是由于染色体15q11.2-q13区印记基因的功能缺陷所致。该区域范围约6 Mb,根据3个常见的缺失断裂点BP1、BP2和BP3,可大致将其分为4个区域(图1):(1)近着丝粒的断裂点BP1和BP2之间;共包含4个非印记表达的基因;(2)PWS印记区;包含5个父源表达的蛋白质编

码基因 (*MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *NPAP1* (又称 *C15orf2*), 双顺反子 *SNURF-SNRPN*、6 个父源表达的小分子 RNA 基因 (*snoRNAs*)、1 个长非编码 RNA (*IPW*) 以及多个反义转录本; (3) Angelman 综合征印记区, 包含 *UBE3A* 和 *ATP10A* 两个母源优先表达的基因; (4) 远端非印记区域, 包含 3 个 GABA 受体基因、*OCA2* 以及 *HERC2*。

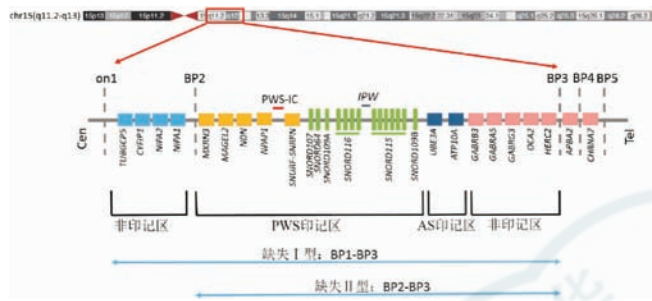


图 1 15q11.2-q13 区 PWS/AS 相关基因示意图 BP: 断裂点 (break point); PWS-IC: Prader-Willi 综合征印记中心; AS: Angelman 综合征

PWS 常见的基因型主要包括以下几种:

(1) 父源染色体 15q11.2-q13 片段缺失

父源染色体 15q11.2-q13 片段缺失是 PWS 最常见的遗传学类型, 在西方患者人群中占 65%~75%, 在亚洲人群中更高, 约为 80%。这些缺失主要分为两类: 缺失 I 型, 其断裂点为 BP1 和 BP3, 缺失范围约为 5.69 Mb。缺失 II 型, 其断裂点为 BP2 和 BP3, 缺失范围约 4.82 Mb (图 1)。

(2) 母源单亲二倍体 (maternal uniparental disomy, mUPD)

20%~30% 的 PWS 是由于母源性 15 号染色体 UPD 所致, 即患者的两条 15 号染色体均来自母亲, 等同于 15q11.2-q13 区域父源性等位基因缺失, 因而表现为 PWS。

(3) 印记中心缺陷

PWS 印记中心主要包含 *SNRPN* 基因的启动子区和第 1 外显子, 范围约 4.3 kb。1%~3% 的 PWS 是由印记中心缺陷所致, 主要包括 3 类: (1) 涉及该印记中心的微缺失, 其缺失范围差别不大, 主要涉及 *SNRPN* 基因的启动子区和第 1~10 外显子。这类缺失有一半遗传自表型正常的父亲, 因此其再发风险为 50%; (2) 15q11.2-q13 区发生倒位或易位, 干扰了 *SNURF-SNRPN* 转录子 *SNURF* 的部分活性, 从而导致 PWS 表型; (3) 父源表达的 *snoRNA* 基因簇 *SNORD116* 的缺失也可能表现为经典的 PWS。

2.2 基因型与表型的对应关系^[15-17] PWS 的基因型与临床表型之间的缺乏对应关系, 不同的基因型所对

应的症状的比例和严重程度有所不同。UPD 导致的 PWS 在胎儿期更容易出现过期产。出生后的 UPD 患者非典型精神病症状和孤独症样症状的发生率远高于缺失型患者, 但面部畸形、睡眠障碍、拼图困难、语言功能、生长发育迟缓以及行为异常等症状在 UPD 患者中的出现率较低且症状较轻。因缺失区域包含色素 (*OCA2*) 基因, 较多的缺失型患者存在皮肤、头发和眼睛的色素减退。目前对于 I 型和 II 型缺失的患者的临床表现差异尚未形成统一的认识。已报道的印记中心缺陷患者通常具有典型的 PWS 症状, 同时具有较高比例的非典型性精神病和孤独症发生率, 与母源性 UPD 患者类似。

3 疾病诊断

3.1 临床诊断^[4,18-19] PWS 的临床诊断主要以症状学为主。近年来, 国内对于 PWS 患者的报道逐渐增多, 但仍缺乏足够大样本的研究对中国 PWS 患者的临床诊断评分标准进行探讨, 因此现阶段 PWS 的临床评分标准仍建议参考国际标准 (表 1)。对于年龄 < 3 岁的患儿, 总评分 > 5 分, 主要标准 > 4 分即可确诊; 对

表 1 PWS 临床评分标准

项目	临床表现
主要标准 (1 分/项)	新生儿和婴儿期中枢性肌张力低下, 吸吮力差, 随年龄增长而逐渐改善
	婴儿期喂养、存活困难 1~6 岁向体重快速的增加, 肥胖、贪食 特征性面容: 婴儿期长颅、窄脸、杏仁眼、小嘴、薄上唇、嘴角向下 (3 种及以上) 外生殖器小、青春期发育延迟或发育不良、青春周期性发育异常 发育迟缓、智力障碍
次要标准 (0.5 分/项)	胎动减少, 婴儿期嗜睡、少动
	特征性行为问题: 易怒、情感爆发和强迫性行为等 睡眠呼吸暂停 15 岁时仍矮小 (无家族遗传) 皮肤色素减少 (与家庭成员相比) 与同身高人相比, 小手 (< 第 25 百分位) 和小脚 (< 第 10 百分位) 手窄、双尺骨边缘缺乏弧度 内斜视、近视 唾液黏稠, 可在嘴角结痂 语言清晰度异常 自我皮肤损伤 (抓、抓、挠等)
支持证据	痛阈高
	生病时少呕吐
	婴儿期体温不稳定或较大儿童及成年人的体温敏感性改变
	脊柱侧凸或后凸
	早期肾上腺皮质机能早现
	骨质疏松
对智力拼图游戏等有不寻常的技能	
神经肌肉检查正常	

于 > 3 岁的疑似患儿,总评分 > 8 分,主要标准 > 5 分即可确诊。

3.2 基因诊断^[4-5,7] PWS 的临床评分诊断系统易受年龄、病程、种族等因素的影响,导致漏诊或延误诊断。此外,不同遗传学机制所导致的 PWS 的再发风险并不一致。因此,进行基因诊断并确定其遗传机制很有必要。

甲基化分析可以同时检出缺失、UPD 和印记中心缺陷,对 PWS 的检出率达 99% 以上,因此是诊断 PWS 的首选策略。甲基化特异性 PCR (methylation-specific PCR, MS-PCR) 是应用最为广泛的诊断技术,具有高效、特异、敏感、快速、价格低廉的优点,其缺点是无配套试剂、操作繁琐,且无法区分具体的基因型。甲基化特异性多重连接探针扩增 (methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification, MS-MLPA) 是标准化试剂盒,借助设计好的特异性探针可同时检测染色体多个位点的基因缺失、重复突变和甲基化状态,具有很高的灵敏度和特异性,已逐步取代 MS-PCR 应用于 PWS 的基因诊断。

染色体微阵列分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 可以明确缺失型 PWS 的缺失大小和断点,也可以检测同源单亲二倍体 (isodisomy) 的 PWS 病例。

如果以上检测结果均为阴性时,可考虑检测印记区域缺陷。

3.3 产前诊断 由于胎盘绒毛组织的低甲基化状态,不适合用来做甲基化检测。若确实存在产前诊断的需要,可以在孕 16~20 周进行羊水脱落细胞的 DNA 甲基化分析。对于明确为印记中心缺陷导致的 PWS 家系,可直接检测印记中心变异。绝大多数 PWS 为散发病例,无法特异地检测某种基因变异进行产前诊断。目前一般通过 B 超提示 (当胎儿腹围 < 第 10 百分位,且伴随着羊水过多以及胎动减少和 (或) 胎位不正时),联合基因诊断技术对 PWS 进行产前诊断。

4 治疗^[4-5,7,20-25]

PWS 患者的症状涉及多个系统,其治疗亦需要多个学科共同参与。应根据不同年龄阶段的表型特征,针对性地进行干预,以提高生活质量、预防并发症并延长生存期。

4.1 饮食行为与营养管理 早期的饮食治疗对于肌张力低下伴喂养困难的 PWS 患儿尤为重要,应尽力保证足够的热量摄入,避免营养不良。对于吮吸无力

者,可给予鼻饲或特殊奶嘴喂养。长期进行营养监测及饮食控制,主要是为了预防体重过度增长,改善远期预后。对于年长儿,需严格控制进食量及培养饮食规律,制定三餐计划,避免计划外加餐,预防肥胖及代谢紊乱。目前尚无药物可以帮助控制食欲,胃减容手术用于 PWS 亦尚存争议,目前不推荐将该手术用于常规治疗,可在出现危及生命的并发症时考虑。

4.2 性腺发育及青春期发育的处理 欧美国家的共识均推荐对出生 6 个月睾丸仍未自行下降者,应在接下来的 1 年内、最晚不超过 18 个月进行睾丸固定术。目前国内观点,近端型隐睾仍以手术治疗为宜,因 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,推荐可先尝试激素诱导隐睾下降,同时尚可促进阴囊增大及阴茎增长。特定的激素治疗方案需根据患者确诊年龄及地方实践选择。如果采用人类绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, 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,建议总量不宜超过 15 000 IU/L,疗效不佳时仍应尽快考虑手术治疗。

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。但目前还没有关于最合适的激素治疗方案的共识。

4.3 基因重组人生长激素治疗 rhGH 治疗可以促进婴幼儿头围、体重、BMI 的增长,语言能力及精神、运动发育;促进儿童身高增长加速,改善身材比例及成年终身高,使异常行为获益,但对认知的改善尚有争议。对体脂成分的改善作用自婴幼儿期持续至成人。因此,即使骨骺闭合,至成人期仍推荐持续 rhGH 治疗,以提高生活质量。

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)。文献提示 PWS 患儿生后 4~6 月开始 rhGH 治疗是有益的,甚至有专家认为更早可以在生后 3 个月开始。婴儿期越早使用生长激素,长远的适应能力就越好。

推荐 PWS 婴儿及儿童期 rhGH 起始剂量为 0.5 mg/(m² · d),并每 3~6 个月根据临床疗效及 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 水平 (维持在健康人群同年龄同性别参考值的 +1~+2 SD 范围内调节剂量,后期可逐渐增加至 1.0 mg/(m² · d) 或 0.035 mg/(kg · d),不建议高于 3.0 mg/(m² · d),每日总剂量不超过 2.7 mg。成人期根据年龄、有无水肿、有无

表 2 PWS 的再发风险与遗传机制的关系

分子遗传学类型	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	约 50%
II a	20%~30%	母源性 UPD	<1%
II b	<0.5%	母源性 UPD 伴易位或标记染色体	近 100%, 若存在母亲 15 号染色体同源罗伯逊易位
III a	<0.5%	印记中心微缺失	可达 50%, 若存在父亲印记中心微缺失
III b	2%	印记中心甲基化	<1%

前期 rhGH 暴露及其对 rhGH 的敏感性, 在 0.1~0.2 mg/d 范围内决定 rhGH 起始治疗剂量, 后期则根据临床疗效、年龄及 IGF-1 水平(维持在健康人群同性别参考值的 0~+2 SD 范围内)调整, 若治疗期间血 IGF-1 水平持续高于 +2.5 SD, 可考虑减量或停药。

PWS 儿童 rhGH 治疗的有效指标包括第一年身高标准差增加 > 0.3 SD, 身高增长速度增加 > 3 cm/y, 或身高增长速度标准差 ≥ 1 SD。一旦开始 rhGH 的治疗, 建议在实际获益大于风险的情况下持续、长期治疗。但需排除 rhGH 用药的禁忌症, 如急危重病、严重肥胖、严重呼吸道损伤、未控制的糖尿病、非增生性糖尿病视网膜病变、严重的阻塞性睡眠呼吸暂停、活动期的癌症和活动期的精神病、对 rhGH 药物过敏。生长激素激发试验也不作为婴儿及儿童 PWS 患者治疗决策的要求, 但建议成年人在治疗前进行生长激素/IGF-1 轴及垂体-肾上腺轴功能的评估, 如果存在肾上腺功能不全, 建议先补充糖皮质激素。治疗期间遵循 rhGH 临床规范应用建议, 动态监测生长发育指标、不良反应及评估 rhGH 治疗的安全性及有效性。

4.4 PWS 患者随访监测 各年龄段的 PWS 患者均需定期随访。未成年前主要包括精神运动和体格生长发育、体成分的随访评估, 除参与我国儿童保健常规的随访外, 建议每 3~6 个月评估一次。内分泌功能方面, 甲状腺、肾上腺皮质功能建议在确诊时进行首次评估, 以后按临床症状酌情评估, 在急性疾病或外科手术等重大应激时, 建议额外评估肾上腺皮质功能。在开始 rhGH 治疗后, 可参照生长激素治疗随访流程每 6 个月评估一次或按需要评估甲状腺功能。肝肾功能、血脂、血糖等代谢指标建议在初诊或开始 rhGH 治疗时首次评估, 以后在 rhGH 开始治疗后每 3~6 个月评估一次。重度肥胖、年龄大于 12 岁、有黑棘皮症或有糖尿病家族史、空腹血糖异常时, 需及时行糖耐量试验, 以了解有无糖尿病发生。PWS 患者可同时存在中枢性睡眠呼吸暂停、阻塞性睡眠呼吸暂停, 建议初诊时进行睡眠血氧、多导睡眠图测定, 以后根据测定情况每 6~12 个月或更频繁地测定。脊柱侧弯建议在初诊或

开始 rhGH 治疗时首次测定, 判别是否需要干预, 随后 6 个月或按需测定。上述代谢、体成分、睡眠呼吸等监测指标建议成年后每年至少筛查 1 次, 或根据实际情况更频繁地随访。

5 遗传咨询^[4-5]

PWS 患儿极少能够生育。目前仅有少数女性患者有妊娠的个案, 还未有男性 PWS 生育后代的报道。因此 PWS 基本为散发病例, 再发风险较低, 但具体的风险与其分子遗传学机制有关, 见表 2。

参与本指南撰写的专家名单: 李川、谢波波、沈亦平(广西壮族自治区妇幼保健院遗传代谢中心实验室); 沈亦平(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心内分泌代谢科、医学遗传科; 美国波士顿儿童医院遗传及基因组部); 罗飞宏(复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科)

参与本指南审定的专家名单: 郭廷巍(美国医学遗传学与基因组学认证实验室); 王伟(美国耶鲁大学医学院遗传系); 魏赛男(美国肯塔基大学病理和实验医学系); 李巍(国家儿童医学中心; 首都医科大学附属北京儿童医院遗传与出生缺陷防治中心; 北京市儿科研究所出生缺陷遗传学研究北京市重点实验室; 儿科重大疾病研究教育部重点实验室); 邱正庆(北京协和医院儿科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrome von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myotonierartigem zustand im neugeborenenalter [J]. Schweiz Med Wochen, 1956, 86: 1260-1261.
- [2] Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, et al. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome [J]. N Engl J Med, 1981, 304 (6): 325-329. DOI: 10.1056/NEJM198102053040604.
- [3] Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, et al. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome [J]. Nature, 1989, 342 (6247): 281-285. DOI: 10.1038/342281a0.
- [4] Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al. Prader-Willi syndrome [J]. Genet Med, 2012, 14(1): 10-26. DOI: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.
- [5] Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, et al. Prader-Willi syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, ed. GeneReviews? [Internet]. Seattle (WA): University of

- Washington, Seattle; 1998-2017.
- [6] Miller JL, Lynn CH, Driscoll C, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(5): 1040-1049. DOI: 10.1002/ajmg.a.33951.
- [7] Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Consensus on the diagnosis and treatment of Prader-Willi syndrome (2015)[J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53(6): 419-424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.06.005.
- [8] Yang H, Zhang M, Song H, et al. Growth patterns of Chinese patients with Prader-Willi syndrome [J]. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2015, 55(4): 173-177. DOI: 10.1111/cga.12111.
- [9] Irizarry KA, Miller M, Freemark M, et al. Prader-Willi syndrome: genetics, metabolomics, hormonal function, and new approaches to therapy[J]. *Pediatr*, 2016, 63(1): 47-77. DOI: 10.1016/j.yapd.2016.04.005.
- [10] Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings [J]. *J Endocrinol Invest*. 2015, 38(12): 1249-1263. DOI: 10.1007/s40618-015-0312-9.
- [11] 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. DOI: 10.1007/s00431-013-2124-2.
- [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. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00284.x.
- [13] 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. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2004.00323.x.
- [14] Smith A, Hung D. The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome[J]. *Transl Pediatr*, 2017, 6(1): 46-56. DOI: 10.21037/tp.2016.07.04.
- [15] Milner KM, Craig EE, Thompson RJ, et al. Prader-Willi syndrome: intellectual abilities and behavioural features by genetic subtype[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2005, 10: 1089-1096. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2005.01520.x.
- [16] Veltman MW, Thompson RJ, Roberts SE, et al. Prader-Willi syndrome - a study comparing deletion and uniparental disomy cases with reference to autism spectrum disorders [J]. *European J Psychiatry*, 2004, 13(1): 42-50. DOI: 10.1007/s00787-004-0354-6.
- [17] Ogata H, Ihara H, Murakami N, et al. Autism spectrum disorders and hyperactive/impulsive behaviors in Japanese patients with Prader-Willi syndrome: a comparison between maternal uniparental disomy and deletion cases[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164(9): 2180-2186. DOI: 10.1002/ajmg.a.36615.
- [18] Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria[J]. *Pediatrics*, 1993, 91(2): 398-402. DOI: 10.1007/BF00184219.
- [19] Coldstone AP, Holland AJ, Hanffa BP, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(11): 4183-4197. DOI: 10.1210/jc.2008-0649.
- [20] Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): E1072-1087. DOI: 10.1210/jc.2012-3888.
- [21] Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. The Editorial board of Chinese Journal of Pediatrics. Recommendations for the clinical use of recombinant human growth hormone in children[J]. *Chin J Pediatr*, 2013, 51(6): 426-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.007.
- [22] Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, et al. Growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: three years of longitudinal data in prepubertal children and adult height data from the KIGS database[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5): 1702-1711. DOI: 10.1210/jc.2016-2962.
- [23] Lo ST, Festen DA, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, et al. Beneficial effects of long-term growth hormone treatment on adaptive functioning in infants with Prader-Willi syndrome[J]. *Am J Intellect Dev Disabil*, 2015, 120(4): 315-327. DOI: 10.1352/1944-7558-120.4.315.
- [24] Crinò A, Fintini D, Bocchini S, et al. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2018, 11: 579-593. DOI: 10.2147/DMSDS141352.
- [25] Ho AY, Dimitropoulos A. Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2010, 6: 107-118. DOI: 10.2147/NDT.S5560.

(收稿日期:2019-01-21)

(本文编辑 李岭)