



CHINA-DOLLS
CENTER FOR RARE DISORDERS
瓷娃娃罕见病关爱中心

OSTEOGENESIS IMPERFECTA GUIDELINES

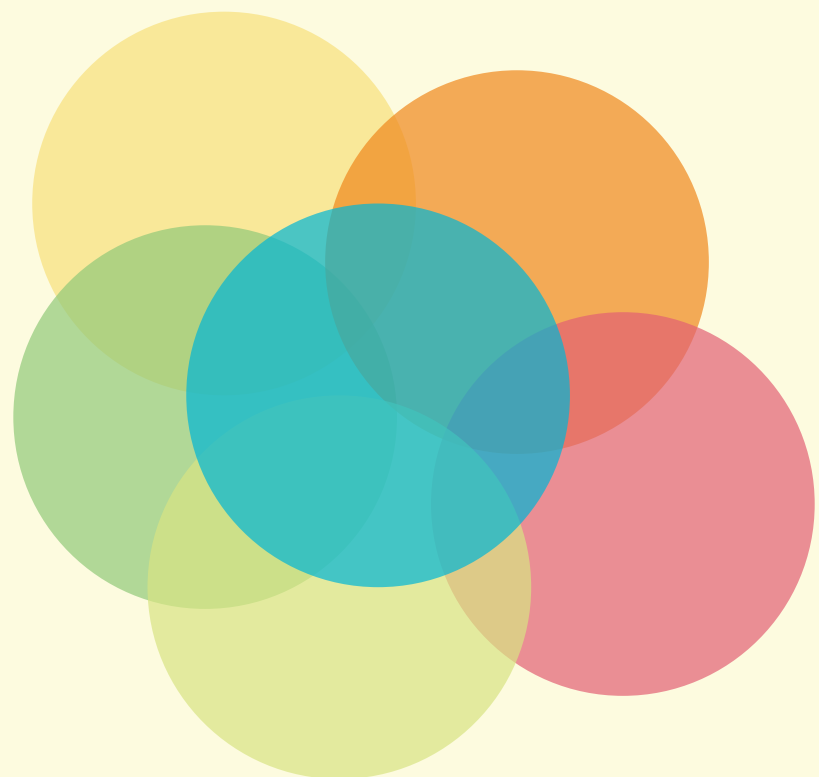
成骨不全症指南

本项目获得欧盟资助
本项目由意大利OVCI我们的家园
联合北京瓷娃娃罕见病关爱中心共同实施



E
ZFK
3MU
430

目录



前言	
北京瓷娃娃罕见病关爱中心.....	2
OVC1 我们的家园.....	3
成骨不全症指南	
定义.....	5
纳入标准.....	6
诊断标准.....	8
治疗标准.....	11
遗传咨询.....	22
产前诊断.....	22
监测.....	23
附录	
附录I.....	25
附录II.....	27
附录III.....	28
附录IV.....	28
重要参考文献	29
专家目录	31



北京瓷娃娃罕见病关爱中心
发起人、主任 王奕鸥



OVICI LA NOSTRA FAMIGLIA 我们的家园
驻中方总代表、项目协调人：孟彩霞 Monica Mongodi

前言

成骨不全症，发病率万分之一，在中国大约有十万人。2008年，瓷娃娃罕见病关爱中心建立的缘起，便是因为一个个成骨不全症患者患病过程中得不到任何医疗支持。

协和医院、天津医院、山东省立医院，这些最早开始关注成骨不全症治疗的医院，逐渐摸索着药物治疗、手术治疗的方案。而渐渐的，因为专家们的推动，病友们的需求，也有更多医院的更多医生开始关注成骨不全症这样一种不受重视的罕见病。

然而，在我们的日常工作中，经常还是会接到病友们的电话，说跑了很多地方、去了很多医院，却无法得知孩子得了什么病；还是会看到寄过来的x光片，那大大的钢板已经从身体穿出；还是会听到，家长说当地的医院说没有任何药物可以治疗；还是会有很多病友咨询，自己还有没有可能生下健康的宝宝。

在2008年，瓷娃娃罕见病关爱中心曾经招募志愿者团队翻译过OI指南，那本针对家庭照护人员看的册子，引导了一些瓷娃娃家属，从一开始的毫无所知，到逐步意识到该如何面对家庭中有这样一个成员。

现在大家看到的这本册子，凝聚了意大利Fraschini教授、Monica和Celestina等专家、孙丽佳等伙伴、志愿者陈蓉蓉，以及孟岩、任秀智、王延宙和杨建平长期研究和治疗成骨不全症的国内医学专家们的努力。感谢为这本手册辛苦付出的志愿者、专业机构，感谢OVICI整个过程中的协调。我想这本手册，将通过向更多医生发放，而发挥更重要的作用。

希望有一天，不会再有成骨不全症患者得到错误治疗，每个家庭不再因为有一个家庭成员而承受精神和身体的压力，更多的专业医院和医生可以加入到医治成骨不全症的行列当中。

感谢为此而付出的每个人。

于2011年一次非营利组织大会上“OVICI我们的家园”与“北京瓷娃娃罕见病关爱中心”的王奕鸥女士相识。当其知悉“OVICI我们的家园”与一个由专业人士组成的中国团队共同提供评估和康复指导服务时，便与其同事前来中心访问。

在访问中，王奕鸥女士分享了目前成骨不全患者面临的主要问题和挑战，成骨不全症是一种需要整体性及多学科干预的疾病。事实上，除了药物治疗（特殊药品）和外科手术外，康复干预是一个在病理管理上的不可或缺的一部分，与其它干预措施达到自主的目标并完成社会融合是一致的。在这次访问后，明确了我们的核心工作就是整体方法的实践应用，为满足成骨不全症患者的特殊需要，王奕鸥女士希望我们能为成骨不全症患者提供康复指导服务。

“我们的家园协会”，致力于残疾人康复工作有着70年的历史，是意大利成骨不全症定点单位之一，源此支持，与北京瓷娃娃罕见病关爱中心的携手合作，旨在提高成骨不全症整体分析管理需求的意识，引入康复工作是一个不可或缺的部分。

我们与“北京瓷娃娃罕见病关爱中心”分享我们的愿景，希望为此建立一家本地的非营利组织，作为整体性康复理念推广和应用的工作单位。“北京瓷娃娃罕见病关爱中心”成为我们最值得信赖的合作伙伴和支持

者，精诚合作共同参与在欧盟资助的项目中(DCI/NSAPVD/2012/283-263)。

“OVICI我们的家园”与“北京瓷娃娃罕见病关爱中心”的合作，源起于对于康复干预措施的共识。康复干预措施不仅针对人的健康状况和症状，而且也针对他们的活动、参与和环境因素，可以影响他们的生活质量及社会融合。

在2011年8月北京第二届瓷娃娃全国病人大会上，我们分享了整体性的康复工作经验。在2013年8月北京第三届瓷娃娃全国病人大会上，“北京瓷娃娃罕见病关爱中心”与“OVICI我们的家园”（在欧盟资助下）组织了不同学科专业人士的研讨会和成骨不全症指南的圆桌会议。期间，来自意大利“我们的家园协会” 科研中心 (IRCCS “E.Medea”) 的教授Paolo Frascini, 介绍了意大利在成骨不全症方面管理的相关经验和成骨不全症指南的背景。

我们诚谢长久以来建立合作并给与支持的意大利同仁，使我们有幸在2015年8月济南第四届瓷娃娃全国病人大会上呈现“成骨不全指南”的中文版。我们特别由衷感谢所有中国专家和业内同仁，大力支持帮助翻译和修订此指南所给予的宝贵建议。

通过我们的共同努力，希望此指南能为成骨不全症患者和为其家庭服务的专业人士及服务人员提供有效资源。

定义

根 据国际疾病分类ICD-10-CM (International Classification of Disease 国际疾病分类第十次修订本), 成骨不全症 (Osteogenesis Imperfecta, OI) 的编号为Q78。

成骨不全症 (OI), 或“脆骨病”, 是一种具有临床异质性的遗传性结缔组织病, I型胶原的异常是导致该病的直接原因, I型胶原的异常包括胶原一级结构的异常, 胶原数量不足, 胶原翻译后修饰异常、折叠异常, 细胞内转运或基质整合异常等。常见的成骨不全患者的临床特点包括骨量减少以及骨密度、骨强度降低, 导致骨骼脆性增加, 容易发生骨折、骨骼变形、生长发育受限等。其他有时出现的临床表现包括: 蓝巩膜、牙本质发育不全、关节松弛、肌无力、耳聋、颅底凹陷、疝、多汗。并发症可能包括: 脊柱后凸畸形、脊柱侧弯合并呼吸功能不全, 心功能不全, 活动受限相关的体重超标, 情绪以及行为方面的异常。大约每15000-20000个新生儿中会有一个成骨不全症患者。成骨不全有多种类型, 大部分是以常染色体显性遗传方式进行遗传。在编码I型胶原的 α 链($\alpha 1(I)$ 和 $\alpha 2(I)$)的COL1A1和COL1A2基因上, 已经发现了超过1500个显性致病突变。这些致病突变通过改变I型胶原的结构或数量使得骨骼出现不同程度的从亚临床型到致命性的异常。

由于新的振奋人心的研究成果不断出现, 成骨不全症已被纳入胶原相关疾

病的范畴。隐性遗传的成骨不全症是由于与I型胶原相互作用的蛋白对应的基因存在缺陷。大多数隐性遗传相关基因的突变会导致某些重要蛋白缺失, 比如胶原脯氨酰3-羟基化相关蛋白 (CRTAP, LEPRE1和PPIB), 或胶原螺旋折叠相关蛋白 (FKBP10和SERPINH1)。

成骨不全临床表现个体差异极大, 有的可能因为严重的畸形、骨折以及呼吸功能不全在胎儿期致死, 有的可以平稳度过孕期, 出生后也只有轻到中度的骨骼脆性增加或骨密度降低。但是, 在大多数情况下, 如果下肢的异常没有得到早期手术纠正, 则会导致终身不可逆的畸形和残疾。近十年来, 根据医学遗传学的研究成果将成骨不全症分成了更多的类型: 目前已经报导了13个亚型。

其中一些常染色体隐性遗传的亚型, 畸形的临床表现通常更加严重, 有时会在胎儿期致死, 就像II型和III型, 但一些临床表现趋于II型和III型之间。另外一些, 婴儿出生时没有异常的临床表现, 但逐渐地会发展为类似于IV型的临床表现。

成骨不全症多系统受累的特点使得通常需要多个学科合作才能处理好患者的各种问题。治疗的主要目标是: 使可能致死的患者得以生存, 使症状轻的患者得以正常生活, 使症状中或重的患者能够独立生活。

附录I的表格总结了成骨不全各种亚型的影像学, 临床特点以及对应的致病基因。

成骨不全症指南

诊断、治疗、护理路径

- 一、定义
- 二、纳入标准
- 三、诊断标准
- 四、治疗标准
- 五、遗传咨询
- 六、产前诊断
- 七、监测

纳入标准

下面的成骨不全纳入标准按照年龄进行区别，有助于让可疑病人进入合适的诊断流程。

产前 纳入标准

- 家族史
- 超声发现长骨、脊椎、和/或肋骨的骨折

主要纳入标准

(若符合下述几点中1条, 应将其纳入诊断流程):

- 家族史
- 在同一部位反复出现创伤性骨折
- 非创伤性或不明原因骨折
- 明显的进展性骨骼畸形
- 椎体压缩或骨折
- 鳕鱼样椎骨(双凹椎骨)
- 放射学检查证实骨质疏松
- 相对于同龄人骨密度降低 (Z值 \leq -2)
- 牙本质发育不良

次要纳入标准

(若至少符合下述几点中2条, 应将其纳入诊断流程):

- 身材矮小
- 关节过度松弛
- 蓝巩膜
- 鸡胸
- 椎体扁平

青少年期 纳入标准

主要纳入标准 (若符合下述几点中1条, 应将其纳入诊断流程):

- 家族史
- 在同一部位反复出现创伤性骨折
- 非创伤性或不明原因骨折
- 明显的进展性骨骼畸形
- 椎骨压缩或骨折
- 鳕鱼样椎骨(双凹椎骨)
- 放射学检查证实骨质疏松
- 相对于同龄人骨密度降低 (Z值 \leq -2)
- 牙本质发育不良
- 听力丧失

次要纳入标准 (若至少符合下述几点中2条, 则需要进入诊断流程):

- 身材矮小
- 关节过度松弛
- 蓝巩膜
- 鸡胸
- 椎体扁平
- 脊柱后凸

成年期 纳入标准

主要纳入标准:

- 家族中一级亲属有患者
- 非严重创伤导致的多发性骨折

次要纳入标准

(与下面2个临床因素相关):

- 因骨密度减少而就诊 (如年轻成年人T值 \leq -2.5, 绝经后女性或50岁以上男性T值 \leq -3, 或相对于同龄人骨密度不成比例地降低, 并且并非由其他代谢性骨病所导致 (如甲状旁腺功能亢进, 激素性骨质疏松等)
- 听力丧失
- 关节过度松弛 (尤其在女性)
- 牙本质发育不良
- 髌白凹陷

诊断标准

由于成骨不全症表型的多样性以及越来越多的隐性遗传的亚型被发现，很难制定一个明确的诊断标准。如果有明确的阳性基因检测结果或生化检测结果，则可以确诊。当基因检测或生化检测不可行或者结果为阴性时，则需要通过临床及影像学标准进行诊断。

基因诊断标准：阳性的基因检测结果。

生化诊断标准：例如从皮肤成纤维细胞分离的胶原生化检验或定量研究发现同正常对照存在差异。

临床标准：如果基因检测为阴性结果或没有进行基因检测，可以按照影像学片子的变化进行临床诊断。通常前3年需要每6个月进行一次临床及影像学的评估，此后每年一次。

仪器检查

- X线检查发现长骨进行性弯曲，在先前骨折区域更加明显
- X线检查发现多处骨折，并且骨折数目增多

影像学检查报告

多种影像学检查可以提示成骨不全。影像学的变化可能随着年龄，疾病亚型及严重程度有所不同。

处于儿童期的患者可能有如下发现：

- 身体多个部分发生骨折，尤其在长骨和脊椎骨常见，偶尔可见于肋骨，少见的情况下可能见于其他扁骨。通常骨折会伴随骨骼畸形。处于不同愈合时期的多发骨折会同时存在。
- 股骨纤细并且弯曲。长骨通常纤细，以横径相对于长度比值较短为特征（过度管化）。
- 骨皮质厚度通常减小，而在骨松质部分骨小梁之间的距离增大。
- 成骨不全症另一个非常具有提示性，但不是病理名称的特点是出现沃姆氏骨（缝间骨）。这些骨的骨缝常大于6x4毫米，主要见于头颅的骨骼，就如同在上面镶嵌了马赛克一样。非成骨不全症患者，缝间骨只见于人字缝。
- 脊柱骨的X线片通常会呈现典型的椎体上下双侧凹陷的特点。形态学上用“双凹透镜”来描述，英文里用“鳕鱼codfish”来描述，这种形态是严重的骨质疏松症以及骨软化症的特征之一。

DXA检测（双能X线骨密度检查）

这是一种骨密度的检查方法（BMD，骨密度，bone mineral density）。儿童多检查脊柱及全身，青年人检查脊柱及股骨，而在成年人，DXA的检查可以作为成骨不全的诊断性检查。

必须记住的一点是，某些亚型的成骨不全症的骨密度是正常的。骨密度的检查有助于在诊断时判断骨骼的脆性，在治疗过程中评估对药物的反应性。

骨密度的检查必须在审查合格的仪器上进行（如Hologic, Norland, GeLunar系统等），如果是复查还需要之前的结果作为对照。

重要的一点是，儿童的骨密度检查必须按照严格的标准进行，要计算Z值或根据合适的参照人群进行评估。

临床要素



- 在同一部位的反复发生的创伤性骨折
- 非创伤性、不明原因发生的骨折
- 出现牙本质发育不良
- 身高或躯干高度整体减少
- 出生几个月后蓝色巩膜持续存在或加重
- 骨骼明显的持续性畸形

实验室数据

总体而言并没有特异针对成骨不全症的实验室检查，但实验室检查有助于和其它疾病的鉴别诊断以及明确患者骨代谢变化的全貌。

成骨不全VI型，PEDF（色素上皮衍生因子，Pigment Epithelium-derived Factor）的缺失可能具有诊断价值。

成骨不全I型，CTX（I型原胶原羧末端肽）含量减少。

较严重的亚型通常尿钙会升高。

维生素D通常会降低。

与其他骨代谢疾病不同，碱性磷酸酶通常在正常范围内。

生化检查

生化检查目前只有在一些专业的实验室才能进行。生化检查是通过皮肤活检获取并培养其中的成纤维细胞，随后分析细胞中的胶原。

这项检查属于中度有创检查，但可以对成骨不全症大部分的亚型（除Osterix基因突变外）进行准确的确诊。

从受检者中分离得到的胶原会在电镜下进行定性和定量的分析，并且同正常的成纤维细胞来源的胶原进行比较。

遗传学及分子生物学相关检查

根据基因缺陷可以直接诊断成骨不全症的亚型，也有助于可能存在基因突变的一级亲属的产前诊断，尽管大部分成骨不全症是新发突变。

对于那些致病基因已经明确的亚型，几乎都可以通过分子生物学的方法进行诊断。对于那些致病基因尚不明确的亚型，生化检测方法仍是近乎唯一的诊断方法。

基因检测通常先检测编码I型胶原蛋白的基因(COL1A1和COL1A2)，如果为阴性结果再检测SERPINF1, CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, BMP1 和Osterix等基因。

由于需要检测的基因数目多，以及部分基因大(如COL1A1和COL1A2)，基因检测常相对耗时且昂贵。

在附件II中罗列了各个亚型的成骨不全症的致病基因及遗传方式。

其他特点(并非诊断所必须)

以下临床症状在成骨不全症患者中也较常见:

- 脊柱侧凸
- 脊柱后凸
- 脊椎滑脱
- 颅底凹陷
- 髌白内陷
- 三角脸
- 多汗
- 增生性瘢痕

鉴别诊断

以下是最常见的需要和成骨不全症进行鉴别诊断的疾病:

- 儿童虐待综合症
- 青少年隐源性骨质疏松
- 继发性骨质疏松(继发于其他疾病或药物治疗)
- 佝偻病
- Silver-Russell综合症
- McCune-Albright综合症
- Ehlers-Danlos综合症
- 低磷血症
- Hajdu-Cheney综合症

治疗标准

药物治疗不能治愈成骨不全症。但某些亚型的成骨不全症患者可以通过药物治疗增加骨密度。然而，药物治疗应与康复和护理治疗计划相结合，通常这需要多学科协助才能完成。



药物治疗

儿童的药物治疗(0-18岁)

目前双磷酸盐是中到重度成骨不全症儿童及青少年患者的“金标准”治疗。事实上，这些药物已经被证实可以有效地增加骨密度(脊柱，股骨颈和胫骨)，有助于儿童脊柱骨骼的塑形(形态和大小的控制)。同时，这些药物可以减轻疼痛，尤其是减少脊柱的骨折，并且没有明显的副作用。

静脉给药比口服给药更能有效减轻疼痛及减少再骨折。

没有明确的证据表明双磷酸盐可以防止长骨变形或者延缓脊柱侧凸的发生。隐性遗传的成骨不全症患者对于双磷酸盐的治疗反应个体差别很大，很多可能没有效果。通常需要在治疗开始后6, 12, 18个月进行疗效评估。帕米磷酸二钠(pamidronate)被应用于治疗。唑来磷酸(zoledronate)也被应用于治疗，但仅有少量患者应用。

由于双磷酸盐对于骨骼的长期作用尚不明确，在儿童患者使用双磷酸盐需要谨慎，最好有监督治疗的经验。在轻型(成骨不全I型)的患者，通常在脊柱出现变形或者反复骨折的情况下使用双磷酸盐。

患者需要检测维生素D和钙的水平，如果缺乏需要及时补充。一些专科医学中心的数据提示生长激素(GH)可能对一些亚型的成骨不全有一定的作用。

治疗急性或慢性的疼痛要采用非甾体类解热镇痛药或者鸦片类药物，根据疼痛程度不同所采用治疗方法以及治疗时间需要进行评估，评估可以在医院或者家中进行。

成年患者的药物治疗(19岁以上)

双磷酸盐对于成年成骨不全症患者的治疗效果已经被证实。尽管如此，口服双磷酸盐的效果要差一些。

针对患有成骨不全症的绝经期妇女，因为激素水平的下降使得骨折的风险增加，应该考虑使用双磷酸盐进行个体化治疗。

目前其他常见用于骨质疏松的药物，如合成代谢类药物(如teriparatide特立帕肽)和抗肾小管重吸收类药物(如denosumab地诺塞麦)对于成骨不全的治疗作用还鲜有数据支持。但是，考虑到这些药物对于骨细胞的作用，可能在治疗成年成骨不全患者中也会有一定的作用。

所有成骨不全的患者都必须保证摄入足够的钙。钙的摄入量需要按照年龄，食谱以及出现高尿钙的风险进行调整。维生素D缺陷也需要避免。

手术干预



生长发育期患者长骨的手术干预

早期通过手术稳定变形的骨骼有助于防止由于反复骨折、制动以及骨质疏松或者由于担心恐惧而带来的运动发育滞后或缺陷。

手术治疗的目的在于帮助患者获得病情严重程度相匹配的最大的自主运动能力。恢复直立体态或者依靠助行器独立行走是很好的结果，但并不是所有患者都能达到这个效果。

对于那些最终不能行走，手术干预也会对患者带来一定的益处：如增强下肢力量可能可以使患者借助特制的自行车进行活动，可以防止骨折（尤其是那些错位的骨骼），避免石膏固定等带来的疼痛。通常对下肢进行手术干预，因为其承重作用使其骨折的风险增加。

如下多种髓内钉可供选择：

1. 经典的不可延长髓内钉所需要的手术技术相对简单。但是，这种钉子不会随着骨骼生长而延伸，因此需要更多的手术置换。另外，如果植入的钉子短，那没有钉子那部分的骨骼并不能受到保护而免于骨折或者变形。

2. 可伸缩髓内钉可以伸长到初始长度的2倍左右，因此使用时间相对长。由

于这种髓内钉的头部会穿过并且固定到另一端的骨骼，因此需要两个手术切口，手术的创伤更大，手术技术要求也更高。这种髓内钉通常需要大的管状空间才能植入（大部分骨骼内部没有如此大的空间），因此股骨和胫骨相对适合选用该髓内钉。

3. 经典的Rush或者Kirschner髓内钉可以和可伸缩装置一起植入。近端的骨骼和钩子端锚定，远端骨骼也用类似的方法进行锚定。骨骼生长过程中，髓内钉会随之延伸移动，起到持续保护骨骼的作用。

4. 弹性钉多被用于治疗骨折或者增强因之前髓内钉治疗而残留有空腔的骨骼的强度。目前的弹性钉在一端还有可放置尾帽，以防松弛脱落。

5. 可伸缩的Fassier-Duval钉近来被引进使用，多用于股骨。钉子从同一个骨骼逆行传入，因此手术创伤相对小。

那些骨骼生长已经接近尾声的患者可以选择髓内钉1或者3。可伸缩的2，3，5髓内钉更加适用于年幼的儿童，因为这几类髓内钉所需要置换的次数少。

外固定支架治疗骨折及矫正畸形

由于固定困难且外固定去除后不能有效预防再骨折的发生，成骨不全患者通常不用外固定支架来治疗骨折及畸形。然而，也有一些研究者建议在植入髓内钉同时使用外固定用来早期加固骨折部位，以补偿髓内钉有限的抗旋转能力。

双下肢长度不一致或者由于反复骨折导致的继发性畸形（尤其是轻微的畸

形），可以在青少年期通过Ilizarov技术（牵引术）外固定进行矫正。

需要根据骨骼的形态及质量选用合适的外固定技术和支架（环形外固定支架，大小适合的金属配件，钛或羟基磷灰石涂层的半钉）。缓慢的进行牵拉，延迟去除外固定支架并用石膏固定保护一段时间。

成年患者长骨的手术技术

成年的成骨不全症患者在发生新的骨折，存在肢体严重畸形，或者由于严重畸形合并肌腱退行性变而导致的骨关节炎时需要骨科手术，以纠正恢复相关功能。

即使在成年患者，手术也可能遇到多个问题：

- 配件材料稳定性不足，螺钉周围的骨质吸收和钢板的末端骨折
- 难以合成与骨折部位形状和大小合适的配件
- 骨骼和金属接触面骨折的风险增加
- 固化不足的风险
- 一些亚型还具有出血的风险
- 胸廓畸形患者的麻醉风险增加
- 脊柱畸形患者进行局部麻醉困难

这些问题通常可以通过不同的策略得到解决。

接骨术前应进行详尽周密的计划，可使用改良方法或与儿童方法相结合，采用有足够稳定性的髓内固定。如果稳定性不足，还可以联合应用外固定支架。

如果稳定性严重不足，还可以类似于骨质疏松症一样采用粘合剂。对于畸形矫正或具有很高风险的开放性手术，可以采用固定器。

在关节成型术中，首先要考虑选择合适的内置物，无论何种尺寸。当需要的时候，选择丙烯酸粘合剂或同种来源的骨移植植物（避免行半膝以及半髌关节置换术）。

肌腱修复通常需要移植或加固技术。目前使用自体干细胞或者生长因子进行肌腱修复都尚缺乏证据。使用非自身干细胞的做法更是连开展实验的前提都尚未达到。

一个重要的建议是：纠正畸形的过程中要尽量避免使用不必要的干预或者那些疗效甚微功能改善不明确的方法。

如果出现急性创伤，最好尽快联系相应诊疗中心或者诊治成骨不全症患者有经验的专家。

长骨骨折骨科保守疗法

由于成骨不全患者骨骼脆弱，长骨容易变形。有时变形是由于骨折愈合中出现了“恶性循环式骨固化”，出现小的成角畸形。在这个弯曲的顶点骨骼的韧性强度较差，因此再次发生骨折的机会更多。

比较合适的做法是尽量减少石膏固定制动的治疗，尽可能采用牵引或支具，尽早开始康复训练。

即使没有骨折，骨组织本身的可塑性也可能导致变形的发生。相对于正常体重而言，患者骨密度降低，这使得肌肉张力、运动的牵引力以及一些特殊姿势或长期因褥疮被动制动均有可能导致患者骨骼畸形。最典型的骨折部位是近端股骨，这个部位常出现骨骼破碎或者弯曲，引起严重的畸形以及反复出现的骨折。

相对少见的是由于外伤导致的远端骨干骨折。胫骨通常由于肌肉的长期作用，会出现进展性弯曲，导致更加容易发生骨折。

脊柱问题的手术治疗

成骨不全症患者脊柱侧凸的发生率介于26%到80%之间。

一般Sillence I型成骨不全的发生率是16%，III型则是79%。26%的患者在5岁前发病，80%的患者在12岁之后发病。

脊柱侧凸发生的位置包括：43%有两个生理弯曲受累，28%发生在胸曲，26%发生在胸腰曲，3%发生在颈胸部。

导致脊柱侧凸有如下几个病理生理基础：韧带松弛，骨骼脆弱导致多发的微小骨折，椎体的变形（研究表明如果在青春期前出现6个以上双凹形锥体会导致脊柱侧凸的角度大于50度）。

身体质量指数（BMI, Body Mass Index）降低，骨密度（BMD, Bone Mineral Density）减低，以及神经运动发育的滞后都在这个病理生理过程中起一定作用。

严重的脊柱侧凸会影响运动能力，自身照顾能力，坐下时的平衡能力，呼吸功能，也

会引起后背疼痛。

当脊柱侧凸大于50度时，呼吸功能降低50%以上。

脊柱的畸形可能导致限制性通气功能障碍，进而影响生活质量及功能康复的预后。

限制性通气功能障碍可能由于肌肉无力，肺发育不全以及脊柱骨折而加重。

肺活量的减少，呼吸肌的无力导致不能有效的咳嗽，同时肺换气不足，几方面共同作用增加肺部感染的几率。

50%以上的患者存在角度大于45度的脊柱后凸畸形。

当脊柱后凸引起呼吸功能障碍或影响坐姿时，通常需要手术治疗。通常这发生在胸腰椎或者腰椎的后凸角度大于70度时。此时，肋骨包围的胸腔的畸形可能会影响胸腔，并且，也可能导致腹腔脏器的梗阻。

脊柱融合术是唯一可以有效纠正畸形并稳定畸形的术方法。

轻型的成骨不全症患者如果脊柱侧凸大于45度，重型的成骨不全症患者如果脊柱侧凸大于35度，建议在青春期前（10-14岁）进行手术，以避免呼吸功能开始受到严重损害。此时脊柱尚未变得过于僵硬。

但不幸的是，由于骨骼内在的缺陷，单纯脊柱融合术并不足以解决所有问题。因此，可延长的钉棒禁用于成骨不全症患者。通常在手术前患者会通过Halo氏架逐步的牵引增加脊柱的长度，可置入多枚钉固定以减少松动。但患者需要良好的照顾避免感染。

脊柱延伸之后进行彻底关节融合，并且不放入内置物应该是首选方法，但这通常不能有效地纠正畸形。另一方面，除了采用椎板下钢丝的非螺钉固定，准确使用椎板钩，椎弓根螺丝，金属棒等可能可以有效纠正脊柱侧凸和后凸，改善其姿势和呼吸功能。脊柱关节融合可能的副作用之一是腰骶关节超负荷以及过早的退行性改变。

手术技术包括：

- 术前头环体位牵引
- 后路脊体融合术（大多数情况）
- 后路和前路脊体融合术（除了脊柱侧凸，还有脊柱后凸等重要畸形）

颅底凹陷也是值得手术关注的一个症状，尤其是当压迫大脑重要区域导致头痛，呕吐复视等症状时。在严重的情况下，由于植入物和成骨不全的骨骼不能在生物力学上实现很好地融合，因此通常采用寰枕关节融合术。枕骨大孔减压术通常是首选方案，除非颅颈连接处病变过于严重以至于即使采用枕骨大孔减压术亦不能使得脑干重新得到足够的空间。

脊椎滑脱通常见于下腰部，由于通常

没有症状，因此很少被报导。在成骨不全患者中可能为两种原因所致：最常见的是峡部断裂，其次是峡部延长。除非引起了相应的神经压迫症状或者整个脊柱变形，脊椎滑脱一般不进行治疗。需要手术时，通常采用原位关节融合手术（但不进行纠正），可以采用前路或后路的方法，也可以使用或不使用脊柱内固定。但是对于某些少见的畸形，比如压迫了神经脊结构，则需要准确地进行神经减压，同时内固定以恢复该区段的活动及稳定性。

在成年患者中，如果同时有胸腰椎脊柱骨折，并且需要手术纠正脊柱后凸，则需要广泛的脊椎关节融合，同时还需要在骨折近端及远端使用相应的内固定（可能的话，还需要在骨折部位也使用）。

由于增加上部和下部椎体骨折的风险，成骨不全患者一般不采用椎体成型术/椎体后凸成型术或经皮融合等治疗方法。

手术前准备阶段，患者通常需要准确评估其心肺功能。

如果发现上述功能降低，或者无效咳嗽，则需要事先进行辅助呼吸器使用训练。

手术之后需要注意如下几点：

- 手术伤口监控
- 疼痛管理
- 暂时的饮食问题
- 可能的话维持头环牵引0-3周
- 使用束腹6到12周，使骨骼融合良好（通常在6个月内）
- 预防压疮及呼吸系统感染
- 教育患者及照顾者科学合理地处理患者体位变换，转运事宜，防止因为躯体或臀部不正确运动而影响脊柱手术的效果。



康复计划

处于发育期患者的康复目标

成骨不全症患者不同亚型，不同年龄阶段有不同的康复目标。

II型成骨不全症患者，在致命的围生期（妊娠28周至出生一周）或出生后第一年，需要密切关注其呼吸问题，营养摄入是否合理，如何抱及何种体位抱患儿，如何协助患儿坐立行等各个方面。所有与患者相关的专业医护人员，父母等均需要经过培训。

III型成骨不全或其他严重的隐性遗传的亚型，康复治疗的目的包括达到运动发育的各个里程碑，获得独立坐或运动的能力，可能的情况下合理使用轮椅或三轮车实现独立行走。

对于儿童期的患者，我们必须教会患者的监护人/照顾者各种正确的技能，如给患儿洗澡，换尿布，搬运，使用缓冲垫或模具化的座位以减少患儿四肢的运动，使用正确的体位，通过夜间使用夹板防止关节挛缩或结构变形等。

需要加强对感觉神经元以及抗重力肌肉的锻炼，使患儿可以控制头部、躯干，上肢有良好的功能。在上学的年龄，需要加强对孩子独立能力以及快速运动能力的培养，使其适应学校环境，因此此时是选择轮椅的好

时机。从儿童期到青少年期的成长过程中，可能频频发生骨折，而且骨折后通常需要一段时间的制动以及康复。建议早期开始在水中进行康复训练，一方面可以增强肌肉力量，另一方面水中的康复可以保护骨骼避免再次损伤。通过闭气和呼吸锻炼还可以增加肺功能。同时也需要注意热量摄入以及蛋白营养的均衡，防止出现体重超标或肌肉消耗过大。对于患者父母可能需要一定的心理精神上的支持。对于十多岁的患者，尤其是逐步步入青春期的患者，可能也需要心理精神上的支持帮助他们解决感情、性以及社会交往中可能出现的问题。

对于I型及轻—中度的IV型成骨不全症患者，康复治疗的目的融入社会，拥有正常的工作生活。部分患者可能有必要进行肌肉的强化训练，对过度活动的关节使用适宜的矫形器，处理骨折以及骨折后的功能康复，防治骨质疏松，使用合适的辅具，监控脊柱侧凸或者后凸的发生，在饮食及个人支持方面早期接受培训教育。尤其是青春期，孕期，哺乳期以及绝经期妇女都有可能病情加重。

评估标准

儿童和青少年康复中的关节和肌肉的物理评估和功能评估可以从下面几个方面进行：

- 检查肌肉长度和力量
- 检查关节活动度
- 分级系统：粗大运动功能评估

(Gross Motor Function Measure-GMFM)

- 分级系统：功能性独立量表（成年人Functional Independence Measure, WeeFIM儿童）

矫形器和辅助器具

髌—膝—踝矫正（膝—踝—足矫正KAFO）有时被用于手术后的患者。而踝—足矫形器（AFO）通过使用前板用于矫正儿童胫骨的弯曲。

患者需要使用加拿大助行器或其他助行器，以实现行走安全，手术前肌肉及骨骼的维护，骨折后的康复，或更加复杂形态的维持以及正常活动任务。

大部分中度到重度成骨不全的儿童，需要使用轮椅或者三轮车实现长距离的活动或者在崎岖地形上的活动。当他们准备物理治疗或者手术治疗时也需要轮椅或三轮

车。显然，对于所有的成骨不全症患者而言，当他们不可避免发生骨折或者手术后，都需要轮椅。

成骨不全患儿的轮椅必须由专业的人士进行适配，由于成骨不全症患者可能体态比较特殊，因此常用的轮椅的型号、范围以及辅助设备可能并不适合这些患者。

三轮车是成骨不全症儿童进行独立活动的一个有趣的选择。对于学步期的儿童，三轮车不像轮椅那样容易招来异样的眼光，但可以帮助儿童跟上其同龄人的步伐，同时增加其下肢肌肉力量。

肺功能康复

III型成骨不全症患者常出现呼吸系统并发症。急性心肺功能不全，或者呼吸系统感染（支气管炎，细支气管炎，肺炎）等急慢性并发症带来的死亡率比其他要高。成骨不全症还可以并发：

- 由于颅底凹陷压迫中枢神经系统导致呼吸衰竭
- 胸外气道受阻（喉软骨软化症，声门狭窄）可能的梗阻性呼吸睡眠暂停
- 气管支气管软化症
- 肺膨胀不全

成骨不全患者的呼吸功能受损情况目前还很少有文献记载。最近一篇文章详细分析了III型和IV型成骨不全症患者的呼吸状况，认为III型成骨不全症患者由于胸部畸形（鸡胸）改变了肋间肌的正常活动，增加了作为代偿机制的膈肌工作强度。

作者还同时描述了患者在平卧时出现

的反常呼吸是由膈肌功能保守以及伴随的吸气时肋间肌的运动所共同决定的。

膈肌的部分功能被用于对抗肋骨包围的胸腔的扭转，而并不是全部用于增大胸部和肺内容积。最终导致患者呼吸时胸部不同部位的运动存在不同步性。

III型成骨不全症患者由于以上变化导致无效呼吸，临床上表现为低潮气量和呼吸频率加快。

脊柱的畸形可以加重限制性通气功能障碍的发生。因此，患者在咳嗽前肺容量已经降低，使得在往外咳的阶段没有足够的力量和气流将气管和支气管内的废物排出，导致咳嗽的清理作用低下。部分成骨不全症患者还有气管支气管软化的问题，这个病理改变可以使得在呼气过程中中心气道受到动态的压迫，这也是导致无效咳嗽的一个可能原因。

肺功能的随访

目前还没有任何科学报导可以作为肺功能随访的指南。基于其他胸廓畸形疾病（脊柱后侧凸，神经肌肉病）导致限制性通气功能障碍的患者，对于III型成骨不全症患者，或者至少是那些有明显胸廓形态异常的的患者，每6个月或至少一年一次进行临床肺功能评估是合理的。肺功能的评估对于那些拟进行全麻下手术的患者也是必须的，这是术前风险评估不可或缺的一部分，有时手术过程中或术后患者可能需要进行无创通气。

肺功能的临床评估主要包括如下几点：

- 呼吸系统炎症相关的病史：频率，肺泡通气不足的症状（晨起头痛，睡眠质量差，梦魇，注意力难以集中，疲劳，气短）
- 通过对吸气肌的运动、呼吸频率及有无发绀等客观检查，关注是否存在反常呼吸
- 夜间脉搏血氧监测（可能可以同步监测经皮二氧化碳分压）

- 肺活量测定，尤其关注绝对肺活量（VC）
- 测定最大吸气压（MIP）和最大呼气压（MEP）
- 测定咳嗽过程中最大呼气流量（PCF）
- 动脉血气

附录III罗列了一些提示出现呼吸并发症高风险的功能测试值。

需要强调的是，由于患者四肢和躯干的比例有别于其他人，常规肺活量测定的正常值并不适用于成骨不全症患者。如果使用根据身高、体重、年龄等得到的数值可能会低估限制性通气功能障碍的严重程度。

患者白天二氧化碳分压如果大于45毫米汞柱（ $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ），通常提示患者需要进行夜间无创通气支持。患者夜间出现低氧分压提示患者睡眠中存在肺泡通气不足。

进一步仪器检查



如果怀疑存在夜间呼吸功能障碍综合征（如睡眠呼吸暂停）则提示至少需要进行多导睡眠检测或一个晚上以上的心脏呼吸功能监测。

在随访的初期需要进行胸部X线检查，以便与将来进行比较，当怀疑存在肺不张或呼吸系统炎性反应时也需要此检查。如果胸廓畸形严重导致解读X线胸片困难，则需要进行胸部CT的检查。

呼吸功能康复

潜在的呼吸系统病变包括如下：

1. 急性或慢性呼吸衰竭
2. 支气管自清能力不足（存在肺不张倾向）
3. 无效咳嗽
4. 脊柱融合术前或后的呼吸功能康复训练

1. 呼吸衰竭

急性呼吸衰竭需要机械通气。最新的一项研究提示应尽可能的将无创性机械通气作为首选措施。

对于其他原因所致胸廓畸形导致的急性呼吸衰竭患者，也应采用相同原则。即使对于成骨不全症患者，无创机械通气有助于提高患者生活质量，延长生存期。目前已有多种形状和型号的鼻导管以及口鼻导管供选择，以提高患者的舒适性。即使仅减小导管尺寸及降低风扇的噪音，都可提高患者舒适度。

急性呼吸衰竭时通常需要在机械通气的基础上同步使用氧疗。必须强调的是，这可能会加重高碳酸血症。成骨不全患者继发慢性呼吸衰竭时，这不作为首要选择。

2. 支气管自清能力不足

由于肋骨骨折风险以及原有胸廓畸形，对于成骨不全患者不适合应用常规的解除气管梗阻的仪器/方法（变换体位，人工或机械拍背，高频胸腔震动系统）。文献中也没有使用呼气末正压通气面罩（PEEP（Positive Expiratory Pressure-Mask））或持续正压通气CPAP（Continuous Positive Airway Pressure）作为解除梗阻的描述，但这两种技

术可能不会增加肋骨骨折的风险。

曾经有一个成功使用肺内震动通气（Intrapulmonary Percussive Ventilation / IPV）+面罩的模式治疗成骨不全症III/IV型儿童肺不张的案例。这个案例中患者没有出现并发症，尤其是肋骨骨折或者面部骨折的情况。这个患者此后长期在家使用该模式改善支气管自清能力，成功地降低了呼吸系统炎症的发生频率。

3. 无效咳嗽

如前文所述，常规用于其他患者的咳嗽辅助手法（手动胸廓按压和/或腹部按压）并不适用于成骨不全患者。

目前尚无数据证明，借助所谓的肺内注气、抽气原理，可成功改善其他患者（如神经肌肉疾病）咳嗽功能的仪器，应用于成骨不全患者是安全的。

该仪器可以通过面罩或者口导管通气，模拟咳嗽的生理机制（强力吸气后发出高速呼气气流），可连续提供正压（大约为35/45厘米水柱）、负压（大约-35/45厘米水柱）气流。

必须良好地评估风险/受益比，获得患者的知情同意后谨慎使用这类仪器。

预防

与其他原因导致的慢性呼吸功能不全患者一样，规律接种流感以及肺炎球菌疫苗（每5年重复一次）是有道理的。

成骨不全症成年患者的康复

成年成骨不全患者的康复内容包括：

1. 防止骨质疏松，尤其是绝经期妇女和骨折后制动的患者
2. 维持已有的独立运动能力
3. 监测和治疗脊柱侧凸
4. 监测骨关节炎以及下背部疼痛问题

我们可能因此发现两种需要康复干预的情况：

1. 病情稳定的成年患者

合理的营养，避免吸烟是很重要的。在摄入足够的热量的同时要注意避免体重超标。同时还需要合理补充钙和维生素D以防止肺功能的恶化和骨质疏松。

康复性锻炼的目标包括：

- a. 维持肌肉力量和活动度
- b. 控制体态
- c. 维持良好的呼吸功能
- d. 维持运动方面的自理能力

基于上述目标我们推荐：

使用助行器但没有其他关节问题的患者：每天至少行走半个小时，一周至少3天坚持锻炼，以保证对成骨细胞和心脏循环系统有足够的刺激。

有关节问题的患者：在健身房保持脊柱无压力，用弹性绷带维持活动和肌肉力量，注意不要过度增加关节的负荷。不推荐举重和/或举杠铃等项目，可以进行肌肉张力练习，收缩和舒张脊柱相关肌肉，游泳或水中运动，使用轻腹带以降低腰椎压力（每天大约6小时）等练习。

2. 骨折后的康复

如果出现脊柱骨折，推荐在急性期使用三点支具，骨折后2个星期内每天24小时佩戴，随后到3个月内每天佩戴12个小时。随后通过逐步的对脊柱伸展肌肉的物理治疗实现康复。如果出现四肢骨折，制动期结束后需要尽快康复治疗以恢复肌肉张力，力量以及制动区域的关节功能，随后逐步恢复负重及行走。水中治疗有助于加快负重能力的恢复。

辅助器具

即使是成年人也需要评估辅具的必要性及适宜性。

有的患者可能需要行走辅具：加拿大拐杖，步行器等对于骨折恢复过程中的患者经常是必须的。对于那些行动能力有限的患者，使用轮椅也通常是必须的，因为他们没有辅具的帮助，单独行走在室外环境中是不安全的，也易疲惫。

其他一些辅具常用于支持足弓以及使用关节支具保护松弛的关节或者长骨骨折后支具的固定。需要特别注意的是，如果因为脊柱侧凸使用任何支具之前都需要评估由此可能对呼吸系统产生的影响。

水中活动 (水疗)

水中活动尤其对于那些严重亚型的患者是必不可少的，因为水可以协助患者完成自身无法完成的动作。

水中活动通常在康复中心进行，池子大小不同，也有辅助设施帮助活动障碍患者进入水中。

水中活动拉近了治疗师和患者之间的关系，在增强肌肉力量的同时避免了接触性锻炼可能导致的创伤。对于儿童，需要一个循序渐进的过程，在游戏中完成训练。孩子在水中可体验到自由的活动，家长也无需担心孩子会不小心跌倒。从这个角度讲，有多种水中辅助工具（如浮圈，浮臂，漂浮板等）可帮助治疗师远程监控患者。小龄病人在水中可逐渐获得自我认识，并树立自信，认识到自身的潜能，提高自我认同感，进而更加积极的参与到治疗师的治疗中。

在深水区开始训练往往更加有效，因为深水区可以大大降低重力的作用。经过第一阶段之后，孩子们通常已经认识到自身能力了，则可以开始第二阶段的治疗：在浅水区进行合适的康复训练。

事实上在浅水区的活动更接近于现实（高重力），在这里可以帮助孩子进行行走锻炼，平衡的控制等一系列难度逐渐增加的活动。

经过这一阶段之后，可以进行呼吸练习。这可以通过学习游泳的简单呼吸和闭气进行锻炼。

许多研究结果都证实了水中锻炼可以增强患者的自理能力和心理素质，这可能使得某些患者重新开始之前无法进行的活动，有效改善其生活质量。

推荐的 体育运动

体育运动不仅可以增加骨量和肌群质量的正面影响，而且是增强社会交往与克服身心障碍的重要因素。

户外活动可以接受很多阳光，这对于儿童患者尤其重要，是最值得推荐的。

从文献中得到的信息必须根据每位患者的临床特点以及个体的体质进行重新分析。

附件IV提供了一些推荐的体育运动以及一些个体化的运动项目和一些成骨不全症患者禁忌的体育运动。

遗传咨询



遗传咨询是对患者及其家属针对其特异的疾病, 临床数据进行风险评估, 进展演变, 遗传模式, 治疗和预防等咨询的医学行为。遗传咨询需要对医学, 生物学, 心理精神, 社会等多方面进行考虑, 并且不仅仅是针对患者, 而是针对整个家庭。遗传咨询师需要同各个专科的医生互动才能对患者及家庭进行全面的评估。

成骨不全症有多种遗传方式。有12种以上的亚型被证实可以通过显性或隐性遗传。大多数COLA1和COLA2基因突变导致的成骨不全症通过显性遗传的方式进行遗传。大约60%轻型以及100%II型或III型成骨不全症是新发突变。

对于显性遗传的案例, 再发概率需要通过对患者父母进行临床评估后才能得到。如果父母其中之一被确认是患者, 那么患者遗传给下一代的概率是50%, 如果父母均不能诊断成骨不全, 则这对父母再生成骨不全患者的几率大约是5%。

对于隐性遗传的案例, 如果父母双亲均无临床亚型, 这对父母再生育患儿的几率是25%。

产前诊断



通过羊水穿刺提取胎儿DNA进行产前诊断的前提是孩子父母的致病基因已经明确。否则只能在特殊的诊断中心通过超声观察胎儿是否有股骨缩短, 脊椎骨折, 骨质减少或生长发育迟缓(严重的亚型), 但是那些轻型的亚型通常在胎儿期看不到骨折。

监测

患者医疗随访建议清单:

检查 / 操作	适应征
站立位脊柱正侧位X线片	诊断时 3岁以内每年随访一次 必要时遵专科医生医嘱
长骨X线检查	遵专科医生医嘱
DXA检查	3岁以后每12-18个月一次
维生素D-25OH	诊断时 随诊过程中遵专科医生医嘱
血钙、肌酐、血磷、尿钙、尿肌酐	诊断时 随诊过程中
骨代谢标记物 (CTX, 碱性磷酸酶……)	遵专科医生医嘱
X线脊柱正侧位	遵专科医生医嘱 10岁以后如果有脊柱侧凸, 则每年复查1次
MRN检查脑干和脊髓	如果有神经症状, 遵专科医生医嘱 准备脊柱融合手术时
牙齿X线检查	准备脊柱融合手术时
脑干听觉反射ABR (Auditory Brainstem Responses) 诱发电位检查	诊断时, 随诊过程中 如果发现异常则每年复查
听力检查	诊断时, 随诊过程中 10岁以后每2年复查一次
夜间血氧饱和度	诊断时, 随诊过程中 如果发现异常则每年复查
肺活量测定	诊断时, 随诊过程中 如果发现异常则每年复查, 未发现异常则每3年复查一次
动脉血气	诊断时, 随诊过程中 如果发现异常则每年复查

需要的专科医生列表：

专科医生	适应征
基因医生	诊断时或需要时
儿科医生	两年或每年一次
风湿免疫科 / 内科医生	每年一次
矫形外科医生	两年或每年一次
康复医生	两年或每年一次
呼吸科和心脏科医生	两年一次
口腔科医生	每年一次或重要手术前
耳鼻喉科医生	两年一次
神经内科, 神经外科, 麻醉科, 精神科医生	需要时
妇产科医生	怀孕或生育时

整理病史简要数据

回顾性和基础性数据	单个临床症状控制相关数据
<p>诊断, 家族史, 家族谱系图, 近亲婚配史, 孕史, 超声检查结果, 骨折频率和次数, 牙齿状况, 出生状况, 影像学检查结果, 巩膜, 运动发育情况, 生化, 分子生物学检查结果, 治疗方法, 是否髓内固定, 自理能力。</p>	<p>骨折治疗史, 长骨畸形状况, 脊柱后凸, 脊柱侧凸, 生长参数, 皮肤及关节松弛度, 面部, 牙齿, 眼睛, 头部, 耳朵, 听力状况, 心脏问题, 呼吸肌和腹部肌肉的力量, 自发或诱发性疼痛, 骨骼脆性, 使用的助行设备, 药物使用情况, 康复及手术情况, 自理能力评估。</p>

评估预后的指标	参数	指标
<ul style="list-style-type: none"> 脊柱X线侧位片 DXA 	<ul style="list-style-type: none"> 椎体形态 骨密度 	<ul style="list-style-type: none"> 大运动功能评估结果(GMFM) WeeFIM和FIM 运动能力 自理能力
	<ul style="list-style-type: none"> 皮质骨厚度, 椎体压缩或变形 腰椎, 股骨, 腕及全身Z值 仰卧, 翻滚, 坐下, 爬行和四肢爬, 直立, 走路和跑步 照顾, 运动能力, 认知及人际交往能力 	

附录

附录 I

成骨不全症各个亚型影像学, 临床特点及对应致病基因

分型	遗传方式	基因	骨折等骨骼情况	身高	牙齿	巩膜	听力	行走	其他
成骨不全症 I 型	常染色体显性	COL1A1	骨骼脆性增加或轻或重 长骨多发骨折 脊柱可能有压缩性骨折	正常或略低	IA 没有牙质发育不良 IB 有牙本质发育不良	蓝色	听力障碍	正常行走 不需要辅助	所有成骨不全的50%
成骨不全症 II 型	常染色体显性	COL1A1 和 COL1A2	严重骨骼脆性增加 椎体压缩性骨折 长骨变形	身高很小	/	IIA 和 IIB 亚型正常 IIC 蓝色巩膜	/	病人不会走路	致死亚型 常伴有低出生体重 许多有呼吸问题 部分可有心脏问题
成骨不全症 III 型	常染色体显性 (大部分案例) 常染色体隐性 (罕见)	COL1A1 和 COL1A2	骨骼脆性增加程度不一 通常严重 进展性骨骼畸形 长骨骨骺爆裂花样改变	身高很小	个体差异大, 牙齿有异常	个体差异大, 出生可见蓝巩膜	听力丧失	不能行走 或者在帮助下少量依赖 于助行工具, 可变换位置和转变位置 能步行, 可能还需要助行工具	儿童期胸廓骨折 可能导致呼吸问题, 脊柱侧凸会随着年龄增加, 像脊柱侧凸, 三角脸以及关节韧带松弛等症状可能随着年龄增大而加重, 青春前期三角脸, 青春前期多次骨折。
成骨不全症 IV 型	常染色体显性	COL1A1 和 COL1A2	骨骼脆性增加 畸形程度不一	身高减小	正常或牙本质发育不良	正常	个体差异大	不能行走 或者在帮助下少量依赖 于助行工具, 可变换位置和转变位置 能步行, 可能还需要助行工具	个体差异大

续表

分型	遗传方式	基因	骨折等骨骼情况	身高	牙齿	巩膜	听力	行走	其他
成骨不全症 V型	常染色体显性	IFTM 5	中度到重度骨骼脆性增加。镜下显示网状状骨骼。	身材矮小	正常	正常	/	能步行可能还需要助行工具	约占中到重度成骨不全的5%，临床上类似于IV型
成骨不全症 VI型	常染色体隐性	Serp1nF1	中到重度骨骼脆性增加。镜下鱼鳞状，椎骨压缩骨折，各种骨骼畸形。	身材矮小	正常	正常	个体差异大	能步行可能还需要助行工具	非常罕见，临床上类似于IV型
成骨不全症 VII型	常染色体隐性	3号染色体软骨相关基因 CRTAP 突变所致	骨骼脆性增加，畸形程度不一，肱骨和股骨短，髓内翻	身材矮小	正常或牙本质发育不良	正常	个体差异大	轻型：能步行；重型：不能行走	少部分轻型的类似于IV亚型，严重的类似于II型童年期致死
成骨不全症 VIII型	常染色体隐性	脯氨酸3羟化酶缺乏或严重缺陷，可能由于LEPRE1基因突变所致	骨骼脆性增加程度不一，通常为严重	进行性骨骼畸形，可能有长骨骨骺钙化，身材十分矮小	/	正常	/	/	与致死的III亚型以及III亚型类似
成骨不全症 IX型	常染色体隐性	15号染色体 PPIB 基因突变	骨骼脆性增加，通常为严重	/	/	/	/	/	/

附录 II

成骨不全症遗传方式及对应基因缺陷

亚型	遗传方式	受累基因
成骨不全症 I 型	常染色体显性遗传	COL1A1
成骨不全症 IIA 型	常染色体显性遗传	COL1A1 或 COL1A2
成骨不全症 IIB 型	常染色体隐性遗传	CRTAP 或 P3H1
成骨不全症 III 型	常染色体显性遗传	COL1A1 或 COL1A2
成骨不全症 IV 型	常染色体显性遗传	COL1A1 或 COL1A2
成骨不全症 V 型	常染色体显性遗传	IFTM5
成骨不全症 VI 型	常染色体隐性遗传	SERPINF1
成骨不全症 VII 型	常染色体隐性遗传	CRTAP
成骨不全症 VIII 型	常染色体隐性遗传	LEPRE1
成骨不全症 IX 型	常染色体隐性遗传	PP1B
成骨不全症 X 型	常染色体隐性遗传	SERPINH1
成骨不全症 XI 型	常染色体隐性遗传	FKBP10
成骨不全症 XII 型	常染色体隐性遗传	OSTERIX/SP7

附录 III

部分提示呼吸并发症高风险的呼吸功能检测结果

- 肺活量 < 1.5 升
- 吸气末或呼气末压力 < 60 厘米水柱 (MIP & MEP < 60 CM H₂O)
- 180 < PCF < 270 L/min (急性期无效咳嗽指示值 indicative values of ineffective cough in the acute course)
- PCF < 180 L/min (无效咳嗽指示值 indicative of ineffective cough)

附录 IV

成骨不全症患者推荐的体育运动

推荐的体育运动	个性化体育运动 (根据病情实际情况决定)	禁止的体育运动
钓鱼	自行车	曲棍球
传统曲棍球	轮椅	对抗性运动
射击	骑马 (禁止跳跃)	业余英式足球
箭术	俱乐部足球	/
击剑	滑冰	/
划独木舟	轮滑	/
手动自行车	潜水	/
帆船	高尔夫	/
越野滑雪	山坡滑雪	/
乒乓	举重	/
轮椅网球	篮球	/
轮椅篮球	棒球	/
保龄球	轮椅足球	/
轮椅运动	/	/

重要参考文献

Venturi G, Monti E, Dalle Carbonare L, Corradi M, Gandini A, Valenti MT, et al. *A novel splicing mutation in FKBP10 causing osteogenesis imperfecta with a possible mineralization defect. Bone. 2012 Jan;50(1):343-9.*

Rauch F, Hussein A, Roughley P, Glorieux FH, Moffatt P. *Lack of Circulating Pigment Epithelium-Derived Factor Is a Marker of Osteogenesis Imperfecta Type VI. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Aug;97(8):E1550-6.*

Kim RH, Scuderi GR, Dennis DA, Nakano SW. *Technical challenges of total knee arthroplasty in skeletal dysplasia. Clin Orthop Relat Res. 2011 Jan;469(1):69-75.*

Fürstenberg CH, Grieser T, Wiedenhöfer B, Gerner HJ, Putz CM. *The role of kyphoplasty in the management of osteogenesis imperfecta: risk or benefit? Eur Spine J. 2010 Jul;19 Suppl 2:S144-8.*

Monti E, Mottes M, Frascini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al. *Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. Ther Clin Risk Manag. 2010 Sep 7;6:367-81.*

Enright WJ, Noonan KJ. *Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: results and complications. Iowa Orthop J. 2006;26:37-40.*

Chen CC, Bode RK, Granger CV, Heinemann AW. *Psychometric properties and developmental differences in children's ADL item hierarchy: a study of the WeeFIM instrument. Am J Phys Med Rehabil. 2005 Sep;84(9):671-9.*

Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R, et al. *Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop. 2005 Nov-Dec;25(6):786-91.*

Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. *Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop B. 2003 Mar;12(2):77-87.*

Violas P, Fassier F, Hamdy R, Duhaime M, Glorieux FH. *Acetabular protrusion in osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop. 2002 Sep-Oct;22(5):622-5.*

Engelbert RH, Gulmans VA, Uiterwaal CS, Helders PJ. *Osteogenesis imperfecta in childhood: perceived competence in relation to impairment and disability. Arch Phys Med Rehabil. 2001 Jul;82(7):943-8.*

Kuurila K, Grénman R, Johansson R, Kaitila I. *Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. Eur J Pediatr. 2000 Jul;159(7):515-9.*

Glorieux FH.
Bisphosphonate therapy for severe osteogenesis imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000 Sep;13 Suppl 2:989-92.

Ries L, Frydman M, Barkai G, Goldman B, Friedman E.
Prenatal diagnosis of a novel COL1A1 mutation in osteogenesis imperfecta type I carried through full term pregnancy. Prenat Diagn. 2000 Nov;20(11):876-80.

Janus GJ, Finidori G, Engelbert RH, Pouliquen M, Pruijs JE.
Operative treatment of severe scoliosis in osteogenesis imperfecta: results of 20 patients after halo traction and posterior spondylodesis with instrumentation. Eur Spine J. 2000 Dec;9(6):486-91.

O'Connell AC, Marini JC.
Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999 Feb;87(2):189-96.

Kocher MS, Shapiro F. Osteogenesis imperfecta.
J Am Acad Orthop Surg. 1998 Jul-Aug;6(4):225-36.

Sawin PD, Menezes AH.
Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management. J Neurosurg. 1997 Jun;86(6):950-60.

McAllion SJ, Paterson CR.
Causes of death in osteogenesis imperfecta. J Clin Pathol. 1996 Aug;49(8):627-30.

Engelbert RH, Helders PJ, Keessen W, Pruijs HE, Gooskens RH.
Intramedullary rodding in type III osteogenesis imperfecta. Effects on neuromotor development in 10 children. Acta Orthop Scand. 1995 Aug;66(4):361-4.

Binder H, Conway A, Hason S, Gerber LH, Marini J, Berry R, et al.
Comprehensive rehabilitation of the child with osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet. 1993 Jan 15;45(2):265-9.

Hanscom DA, Winter RB, Lutter L, Lonstein JE, Bloom BA, Bradford DS.
Osteogenesis imperfecta. Radiographic classification, natural history, and treatment of spinal deformities. J Bone Joint Surg Am. 1992 Apr;74(4):598-616.

Ablin DS, Greenspan A, Reinhart M, Grix A.
Differentiation of child abuse from osteogenesis imperfecta. AJR Am J Roentgenol. 1990 May;154(5):1035-46.

Brunelli PC, Frediani P.
Surgical treatment of the deformities of the long bones in severe osteogenesis imperfecta. Ann N Y Acad Sci. 1988;543:170-9.

Sillence DO, Senn A, Danks DM.
Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979 Apr;16(2):101-16.

Russel DJ, Rosenbraun P, Gowland C, et al.
Gross motor function measure manual. ed. Hamilton (Ont): McMaster University, 1993.

专家名录

Fraschini P., Pochintesta S. - IRCCS E. Medea Scientific Institute/Association la Nostra Famiglia - Bosisio Parini

Forlino A. - Biochemistry Department - University of Pavia - Pavia

Grandi M.- "Villa Beretta" - Costamasnaga

Elena Todeschini - School of Specialty in Physical Therapy and Rehabilitation/ University of Milan - Milan

Menni F., Bedeschi M. F. - "Ospedale Maggiore" Foundation - Milan

Brunelli P. Pilotta A. - AO Spedali Civili - Brescia

De Pellegrin M., Weber G. - IRCCS San Raffaele Scientific Institute - Milan

Pietrogrande L., Cefalo G. - AO San Paolo Hospital - Milan

Selicorni A., Maitz S. - AO San Gerardo Hospital - Monza

Loviseti L. - Hospital of Lecco - Lecco

Bianchi M. L. - IRCCS Italian Institute for Auxology - Milan

Teli M. - AO Hospital of Legnano - Legnano

Tremolada C. - OVCI la Nostra Famiglia 我们的家园 - Beijing

任秀智-天津武清区人民医院-主治医师

王延宙-山东省立医院-主任医师

孟岩-北京301医院-主治医师

杨建平-天津医院-主任医师

张中礼-天津医院-主治医生

邓书贞-天津医院-住院医师

陈兆强-天津医院-住院医师

李梅-北京协和医院-主任医师

杜启峻-香港大学深圳医院-骨科副顾问医生

梅海波-湖南省儿童医院-主任医师

吴静-湖南湘雅医院-主任医师

张素华-重庆医科大学附属第一医院-主任医师

Daniel Porter-清华大学第一附属医院-主任医师

成骨不全症指南的意大利语原版由意大利伦巴第省“罕见病预防、监测、诊断、治疗网络”编制。现已将其翻译为中文并得到原版作者许可。

2015年8月9日第四届瓷娃娃全国病友大会期间，成骨不全症指南中文版本宣布发布。

译审者:

Paolo Frascini (Association la Nostra Famiglia/Scientific Institute E.Medea)

Marco Teli (Hospital of Legnano)

Antonella Forlino (University of Pavia)

Celestina Tremolada (OVCI la Nostra Famiglia)

Monica Mongodi (OVCI la Nostra Famiglia)

陈蓉蓉 (北京协和医学院)

任秀智 (天津武清区人民医院)

王延宙 (山东省立医院)

孙丽佳 (北京市西城区我们的家园残疾人服务中心)

岳洪霞 (北京市西城区我们的家园残疾人服务中心)

程媛媛 (北京市西城区我们的家园残疾人服务中心)

孟岩 (北京301医院)

张中礼 (天津医院)

杨建平 (天津医院)

邓书贞 (天津医院)

陈兆强 (天津医院)

王奕鸥 (北京瓷娃娃罕见病关爱中心)



名称: 欧盟驻华代表团
地址: 中国北京市, 东直门外大街15号
邮编: 100600
电话: (008610) 84548000
传真: (008610) 84548011
邮箱: delegation-china@eeas.europa.eu
网站: www.eu-in-china.com

“欧盟由27个成员国组成, 他们已决定逐步将各自的技术、资源和命运联系在一起。在50年的扩展过程中, 他们既保持各自的文化差异、包容度和主权自由, 又建立起了一个稳定、民主和可持续发展的区域。欧盟愿意与其境外的国家和人民分享其成就和价值。”
欧盟委员会是欧盟的执行机构。



名称: 北京瓷娃娃罕见病关爱中心
地址: 北京市丰台区南三环东路6号嘉业大厦B座603室
邮编: 100079
电话/传真: 010-63458713
邮箱: ciwawa@chinadolls.org.cn
网站: www.chinadolls.org.cn

瓷娃娃罕见病关爱中心是一家为各类罕见病人士开展基础支持、能力培养、社会融入、政策倡导等工作的民间公益组织。其前身为瓷娃娃关怀协会, 成立于2008年5月, 由成骨不全症等罕见病患者发起, 并于2011年在北京市民政局注册。多年来, 本中心致力于维护罕见病群体在医疗、生活、教育、就业等方面的平等权益, 倡导公众关注、支持罕见病群体, 推动保障罕见病群体合法权益相关制度、政策的完善。成立七年来, 瓷娃娃中心筹集善款总额2000多万元, 提供医疗康复救助1300余人次, 服务覆盖3000多个各类罕见病、残障家庭。



名称: OVCI我们的家园
地址: 中国北京市, 西城区, 赵登禹路135号
邮编: 100035
电话/传真: (008610) 66250490
邮箱: ovcichina@gmail.com
网站: www.ovci.org; www.ourfamilychina.org

OVCI我们的家园, 是由意大利外交部认可的开展国际合作项目的非政府机构, 1982年开始运行。机构的背景和专业经验来自于它的创办者——我们的家园协会。该协会70年以来, 一直致力于残疾人士康复事业方面的工作。OVCI我们的家园通过康复过程, 行业内操作者的专业培训计划和家庭干预的支持, 来推动改善残疾人士生活质量的项目。OVCI我们的家园是国际残疾和发展联盟的成员 (IDDC), 该组织协调欧洲从事残疾人士康复事业的非政府机构之间的配合。在中国, 从1996年每年两期的课程起, 到2000年开始常驻中国, 一贯致力于培养专业人员来帮助残疾人并推行全人发展的康复理念。在2012年, 由OVCI我们的家园支持, 注册了我们的家园 (Womende Jiayuan) 非盈利组织中国协会, 和OVCI我们的家园一起, 共同为残疾人士提供服务。



CHINA-DOLLS
CENTER FOR RARE DISORDERS
瓷娃娃罕见病关爱中心

瓷娃娃
成骨不全症指南
OSTEOGENESIS
IMPERFECTA
GUIDELINES

