

· 论著 · 罕见病 ·

软骨发育不全的文献计量学研究：基于Citespace的可视化分析

李靖娜¹ 姜宏卫^{2,*} 姜朝晖¹ 董丹¹ 陈璐璐³ 刘征¹

1.河南科技大学第一附属医院药学部(河南 洛阳 471003)

2.河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心, 河南省罕见病重点实验室, 洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室(河南 洛阳 471003)

3.河南科技大学第一附属医院检验科(河南 洛阳 471003)

【摘要】目的 运用文献计量学, 分析软骨发育不全研究现状。**方法** 以Web of Science数据库为数据来源, 应用CiteSpace软件进行可视化分析, 采用文献计量学方法进行发文趋势、研究国家、研究机构、研究作者、关键词共现、关键词聚类及关键词突现分析。**结果** 软骨发育不全发文量呈明显上升趋势; 发文量前五的国家有美国、英格兰、日本、法国和德国; 发文量前十的研究机构有JohnsHopkinsUniv、UnivMelbourne和KoreaUniv等; 全球有1407名作者进行软骨发育不全相关研究, 作者研究内容包括软骨发育不全指导原则制定、软骨发育不全机制及并发症研究三大聚类; 比较活跃的研究作者有BoberMichaelB、KitohHiroshi、Matsushita,Masaki及Hoover-fongJulie等。研究主要内容有软骨发育不全并发症、治疗药物研究及生活质量管理等。**结论** 疾病软骨发育不全及并发症严重影响患者的生活质量, 治疗药物研发和患者及家庭的管理是目前软骨发育不全研究的热点和难点。

【关键词】 软骨发育不全; 文献计量学; 可视化分析; 研究现状**【中图分类号】** R681**【文献标识码】** A**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2025.12.003

Bibliometric Studies of Achondroplasia: Citespace Based Visual Analysis

LI Jing-na¹, JIANG Hong-wei^{2,*}, LOU Chao-xuan¹, DONG Dan¹, CHEN Lu-lu³, LIU Zheng¹.

1.Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science & Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China

2.Luoyang Key Laboratory of Clinical Multiomics and Translational Medicine,Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, Secretary Metabolic Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science & Technology, School of Clinical Medicine of Henan University of Science & Technology, Henan Province, Luoyang 471003, China

3.Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science & Technology, Henan Province, Luoyang 471003, China

Abstract: Objective To analyze the research status of achondroplasia by literature metrology. **Methods** Using Web of Science core collection as data source, CiteSpace software was used for visual analysis of the data, and bibliometrics was used to analyze the trend, country, institution, author, keyword co-occurrence, keyword clustering and keyword emergence of articles related to achondroplasia. **Results** With the development of the research on achondroplasia, the number of achondroplasia post increased obviously. The United States, England, Japan, France and Germany are the top five countries in terms of research output. The top 10 are Johns Hopkins Univ, Univ Melbourne and Korea Univ. There are 1,407 authors worldwide who have conducted achondroplasia related studies. The authors' research content can be summarized into three clusters: the formulation of guidelines for achondroplasia and the study of mechanisms and complications of achondroplasia.In recent years, active authors include Bober Michael B, Kitoh Hiroshi, Matsushita, Masaki and Hoover- Fong Julie.The main contents of the research on achondroplasia include complications of achondroplasia, therapeutic drugs and quality of life management. **Conclusion** Achondroplasia and its complications seriously affect the quality of life of patients with achondroplasia. The development of therapeutic drugs for achondroplasia and the management of patients and families with achondroplasia are the hotspots and difficulties in the research of achondroplasia.

Keywords: Achondroplasia; Bibliometrics; Visual Analysis; Research Status

软骨发育不全(achondroplasia, ACH)是最常见的骨骼发育不良疾病, 出生率估计为4.6~5.3/10万^[1-2]。自1878年Jules Parrot首次提出其概念后, 研究已明确ACH主要由FGFR3基因的Gly380Arg等致病性错义变异引起^[3-5]。其典型临床特征包括不成比例的身材矮小、巨头、面中部发育不全和四肢短小等, 严重影响患者生活质量并带来显著的疾病负担^[6-7]。

随着对其发病机制的深入认识, 相关药物治疗研究近年来快速增长。本研究旨在通过文献计量学分析, 梳理ACH领域的研究趋势与热点, 为未来研究提供基础。

1 资料与方法

1.1 文献来源和检索策略 以Web of Science数据库为数据来源, 检索建库以来关于软骨不全的研究成果分析, 检索主题词 = “Achondroplasia” 及扩展词。

1.2 文献纳入和排除标准 本研究纳入1900年到2023年发表的ACH相关文献, 纳入文献类型为“Article”和“Review”, 排除掉“Book Review”和“Conference Paper”等其他类型的文献。

1.3 文献分析方法 筛选后纳入的文献导出格式为“纯文

【第一作者】李靖娜, 女, 主管药师, 主要研究方向: 合理用药和罕见病药物基础研究。E-mail: ljingna1987@163.com

【通讯作者】姜宏卫, 男, 主任医师, 主要研究方向: 罕见病及内分泌和代谢疾病研究。E-mail: jianghw@haust.edu.cn

本”，记录内容为“全记录与引用的参考文献”。将文件导入CiteSpace软件进行网络可视化分析。

2 结果

2.1 发文趋势分析 从1900年至2023年，以“Achondroplasia”为主题的文献共发表1811篇。1990年之前相关报道较少；此后发文量呈上升趋势，表明研究逐步从认识疾病特征深入到探索其发病机制与药物治疗。见图1。

2.2 研究国家 本研究对全球ACH研究状况的分析显示，共有79个国家开展相关研究(图2)，但国家间的合作网络较为松散(Density=0.1444)(图3)。美国、英格兰、日本、法国和德国的发文量位居前五。中国发文量排名第八，这可能与其研究起步较晚(始于1998年)有关。

2.3 研究机构及研究者分析 1902至2023年，全球共860个机构参与ACH研究，机构间合作较为松散(图4)。约翰霍普金斯大学以99篇的发文量位居前列，墨尔本大学、韩国大学等也位列前十。

全球共有1407名研究者发表ACH相关文献，但合作网络稀疏(密度=0.0039)(图5)。其中，Irving Melita在2020~2023年间发文26篇，聚焦于伏索利肽临床研究、诊断与管理等领域。

作者聚类分析可归纳为三大方向：指南制定、发病机制及并发症研究(图6)。突现分析显示(图7)，近年活跃的研究者包括Bober Michael B、Kitoh Hiroshi、Matsushita, Masaki等。

2.4 关键词分析

2.4.1 关键词共现分析 以关键词为网络节点，绘制共现图谱(图8)，其中achondroplasia、growth factor receptor 3、skeletal dysplasia、children、thanatophoric dysplasia、dwarfism、complication具有高中心性(>0.1)(见表2)。

2.4.2 关键词聚类分析 对关键词进行聚类分析，共形成10个聚类(图9，表3)，图谱中模块值(Modularity Q，简称Q值)=0.4577>0.3，平均轮廓值(Mean Silhouette，简称S值)=0.7303>0.7，表明此聚类结构显著且结果令人信服。从聚类结果分析可以看出，关于软骨发育不全的研究集中在ACH的并发症、机制研究及药物治疗等方面。

2.4.3 关键词突现分析 对关键词进行突现分析(图10)，ACH的研究可以分为三个阶段，2000年之前为ACH发病特征的研究；随着研究的深入，2000年更多的集中在ACH发病机制研究；现在比较热门的研究主要有ACH治疗药物的研发及ACH患者管理等内容。

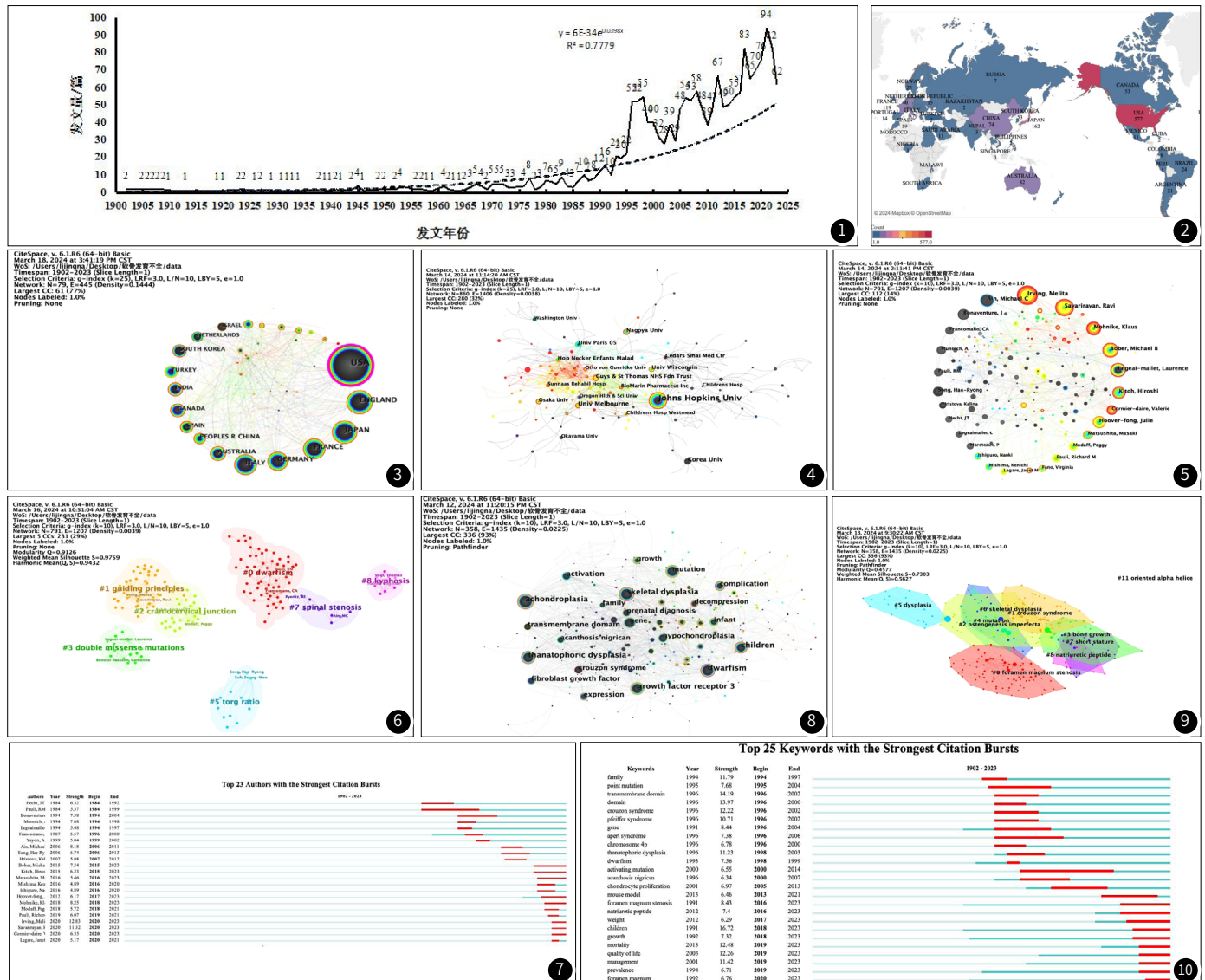


图1 ACH研究发文趋势图。图2 各国文献出版分布图。图3 国家合作网络可视化分析图。图4 发文机构可视化图谱。图5 研究作者可视化分析。图6 研究作者聚类分析。图7 研究作者突现分析。图8 关键词共现图谱。图9 关键词聚类图谱。图10 关键词突现分析。

表1 发文量前十的研究机构

序号	机构	发文量/篇	中心性
1	Johns Hopkins Univ	99	0.10
2	Univ Melbourne	28	0.02
3	Korea Univ	25	0.01
4	Univ Wisconsin	21	0
5	Guys & St Thomas NHS Fdn Trust	18	0.03
6	Cedars Sinai Med Ctr	18	0.02
7	Nagoya Univ	18	0
8	UNIV TEXAS	18	0.01
9	Univ Paris	17	0.03
10	Hop Necker Enfants Malad	17	0.02

表2 高频关键词

标签	关键词	频次	中心性	年份
1	achondroplasia	494	0.19	1991
2	growth factor receptor3	343	0.1	1996
3	mutation	308	0.06	1996
4	skeletal dysplasia	242	0.14	1991
5	children	204	0.2	1991
6	thanatophoric dysplasia	170	0.14	1996
7	dwarfism	152	0.15	1994
8	gene	142	0.04	1996
9	complication	83	0.1	1991
10	transmembrane domain	78	0.07	1996

表3 关键词聚类列表(前5)

聚类标识	年份	关键词
0# foraman magnum stenosis	2007	foramen magnum stenosis、spinal stenosis、bony abnormalities、thoracolumbar stenosis、hydrocephalus
1# crouzon syndrome	2001	fibroblast growth factor receptor; thanatophoric dysplasia; platyspondylic lethal skeletal dysplasia; thanatophoric variant; inclusion body
2# osteogenesis imperfecta	2006	thanatophoric dysplasia; three-dimensional ultrasound; chondrodysplasia punctata; aperts syndrome; prenatal-onset skeletal dysplasias
3# bone growth	2000	growth factor receptor; tooth development; binding protein-3 osteocalcin; limb development; transcription factor
4# mutation	2000	skeletal dysplasia; fibroblast growth factor receptor; missense mutation; transcription factor; growth plate cartilage
5# dysplasia	1993	achondroplasia; mutation; normal parent; gonadal mosaicism; tuberous sclerosis
6# skeletal dysplasia	2008	skeletal dysplasia; fibroblast growth factor receptor; missense mutation; growth hormone treatment; prenatal sonography
7# short stature	2001	short stature; recurrent mutation; spinal stenosis; operative treatment; delayed puberty
8# natriuretic peptide	2013	Skeletal dysplasia; endochondral ossification; natriuretic peptide receptor-b; mesenchymal stem cells; mouse models
11# oriented alphahelice	2006	resonance energy transfer; oriented alpha helice; circular dichroism; acanthosis nigrican; membrane interface

3 讨 论

ACH是一种损害软骨内成骨的遗传性疾病^[8]。美国在该领域研究最为活跃(发文639篇)，其中心性最高(0.34)，表明其国际合作紧密。关键奠基性研究包括1994年发现ACH由FGFR3基因突变引起^[9]以及1996年阐明FGFR3是骨骼生长的负调节因子^[10]；这些发现得到了后续动物实验的验证^[11]；中国被引量最高的文献侧重于无创产前检测技术，为遗传咨询提供了重要方法^[12-13]。发文量最高的约翰霍普金斯大学开展了深入研究，其高被引文献报道了父系年龄与FGFR3精子突变频率的显著关联^[14]。

ACH最明显的临床特征是身材矮小，对ACH儿童长达7年的多国前瞻性随访观察研究发现ACH患儿平均生长速率随着年龄的增长快速下降，并出现身材比例不协调^[15]。

2020年美国儿科学会修订了ACH健康监督管理建议，目的为医务人员提供指导，以帮助识别发生严重后遗症的高风险个体患者，在并发症发生之前进行干预^[16]。

ACH患者并发症普遍且多样。一项纳入186例患者的回顾性研究显示，94.6%的患者至少发生过一次并发症，以肌肉骨骼、神经系统及感染性疾病最为常见，耳鼻喉问题、脊柱畸形与枕骨大孔狭窄也较普遍^[17]。另一项英国调查则列出了最常见五大并发症：疼痛、中耳炎、高血压、抑郁/焦虑和肥胖，突出了重要的非骨骼系统问题^[18]。一项为期9年的随访研究进一步量化了主要并发症的发生率：颅颈狭窄(48%)、听力障碍(61.1%)、睡眠呼吸障碍(40.7%)和下肢错位(42.6%)等，其中有两名儿童在研究期间死亡^[19]。

ACH患者常伴有慢性疼痛，该疼痛与骨组织和神经系统问题密切相关。在儿童中，膝关节是主要受影响的部位；在成人中，以与椎管狭窄相关的背部疼痛为主^[20]。疼痛可能是骨骼并发的继发影响，但可导致生活质量下降和严重心理健康状况。

症的继发影响，但可导致生活质量下降和严重心理健康状况。

关于ACH患儿是否需常规进行MRI筛查以预防枕骨大孔狭窄导致的脊髓压迫及呼吸暂停，目前存在争议。有研究认为，体格检查与睡眠监测可能漏诊，建议所有ACH婴儿在出生6个月内接受MRI筛查，若结果正常则在2岁时复查，以便早期发现并干预^[21]。也有研究认为，应在出现呼吸暂停等症状后再行MRI检查，无需作为常规^[22]。一名男婴在4个月出现打鼾，5个月出现身材矮小和头颅畸形，基因检测诊断为ACH，在10个月进行MRI检查发现枕骨大孔狭窄伴脊髓压迫^[23]。MRI是检测ACH并发症神经系统症状发生发展的有用工具，成人患者如果管腔狭窄大于60%有可能出现神经系统发作症状^[24]。

在ACH患者神经系统并发症的监测与预测方面，首尔儿童医院的研究为幼儿脊髓型颈椎病和脑积水识别提供了重要预测因子^[19]。欧洲小儿放射学会也发布了针对性的影像学方案与随访策略，以系统评估神经解剖结构，有效识别如枕骨大孔狭窄等潜在并发症^[25]。

ACH患者25~35岁间的死亡率较常人增高，传统认为与肥胖、心血管风险相关^[26]。但2021年一项对照研究显示，其心血管风险因素与健康人群无显著差异，提示高死亡率可能由其他因素导致^[27]。ACH严重影响患者的生活质量及生命周期，因此有效治疗尤为重要。

1994年发现ACH由FGFR3基因突变引起，是其病因研究的重大突破^[28]，约95%的患者在FGFR3同一突变位点^[29]。FGFR3作为跨膜受体酪氨酸激酶，其信号异常会直接扰乱软骨细胞分化，并影响生长板的其他关键通路，如STAT1、PI3K-AKT和ERK-MAPK等^[30]。随着对ACH发病机制的深入了解，越

来越多的ACH治疗用药被研发出来。

目前ACH的治疗药物主要包括激酶抑制剂、可溶性FGFR3分子及B型利钠肽受体激活剂等^[31-32]。

激酶抑制剂：如FGFR特异性酪氨酸激酶抑制剂英菲格拉替尼，已于2021年获批上市(主要用于癌症)，其治疗ACH的适应症尚处于临床研究阶段^[33]。

可溶性FGFR3分子：例如Recifercept (TA-46)，可通过结合突变FGFR3受体，阻断配体激活^[34]；亦有研究使用中和FGF2的核酸适配体，在 小鼠模型中有效抑制FGFR3信号通路，促进骨骼生长^[30,35]。

B型利钠肽受体激活剂：代表药物为C型利钠肽类似物伏索利肽。它通过结合NPR-B受体，抑制MAPK/ERK1/2通路，从而拮抗FGFR3下游信号并刺激骨骼生长。临床研究显示其能有效促进患儿生长(如年增高增加约1.57cm)，且安全性良好，已于2021年被批准用于治疗2岁以上ACH患儿^[36-39]。截至目前，尚无关于伏索利肽的管理实践指南，2024年Oliver Semler等研究者举办两次会议讨论伏索利肽的用药实践和注意事项，包括管理实用性、评估以及如何管理期望^[40]。此外，长效或前药形式的CNP类似物也在研发中，有望减少给药频率^[41-44]，显著提高患者的用药依从性。

对于ACH儿童及家庭的管理日益受到重视。自1995年美国儿科学会发布首部健康监督指南以来，相关指南已多次更新^[16,45]。2021年，国际专家形成了首个终身多学科管理共识^[46]。近年来的指南与研究表明，应为ACH患者提供终生的、多学科的专业护理，这已成为国际共识^[47]。来自拉丁美洲、澳大利亚等地区的实践也提供了具体建议^[2,48]。调查显示，多数患者家庭和医生对积极治疗支持态度^[49]。

综上所述，ACH的研究呈上升趋势，其关于治疗的研究值得被进一步的研究开发，对于ACH患者及家庭管理应持续关注。

参考文献

- [1]Foreman PK,Kessel FV,Hoorn RV,et al.Birth prevalence of achondroplasia:a systematic literature review and meta-analysis[J].American Journal of Medical Genetics,2020,182(10):2297-2316.
- [2]Tofts LJ,Armstrong JA,Broley S,et al.Australian guidelines for the management of children with achondroplasia [J].J Paediatr Child Health,2023,59(2):229-241.
- [3]孙文文,刘晶,孔德先,等.《关于软骨发育不全患者的诊断,多学科管理和终身护理的国际共识声明》要点解读[J].中国全科医学,2023,26(10):8.
- [4]王尧,崔亚洲,周小燕,等.软骨发育不全患者FGFR3突变基因分析[J].罕少疾病杂志,2014,21(1):1-5.
- [5]尹小丽,鲁艳芹,代运章,等.4例软骨发育不全患者FGFR3基因突变检测[J].罕少疾病杂志,2018,25(2):1-3.
- [6]Baujat G,Legeai-Mallet L,Finidori G,et al.Achondroplasia[J].Best Pract Res Clin Rheumatol,2008,22(1):3-18.
- [7]Murton MC,Drane ELA,Goff-Leggett DM,et al.Burden and treatment of achondroplasia:a systematic literature review[J].Advances in therapy,2023,40(9):3639-3680.
- [8]Savarirayan R,Ireland P,Irving M,et al.International consensus statement on the diagnosis,multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia [J].Nat Rev Endocrinol,2022,18(3):173-189.
- [9]Shiang R,Thompson L,Zhu Y,et al.Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism,achondroplasia [J].Cell,1994,78(2):335-342.
- [10]Deng C,Wynshaw-Boris A,Zhou F,et al.Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth[J].Cell,1996,84(6)(0092-8674(Print)):911-921.
- [11]Colvin JS,Bohne BA,Harding GW,et al.Skeletal overgrowth and deafness in mice lacking fibroblast growth factor receptor 3 [J].Nat Genet,1996,12(4):390-397.
- [12]Zhang J,Li J,Saucier JB,et al.Non-invasive prenatal sequencing for multiple Mendelian monogenic disorders using circulating cell-free fetal DNA[J].Nat Med,2019,25(3):447.
- [13]Vivanti AJ,Costa JM,Rosefort A,et al.Optimal non-invasive diagnosis of fetal achondroplasia combining ultrasonography with circulating cell-free fetal DNA analysis [J].Ultrasound Obstet Gynecol,2019,53(1):87-94.
- [14]Wyrobek AJ,Eskenazi B,Young S,et al.Advancing age has differential effects on DNA damage,chromatin integrity,gene mutations,and aneuploidies in sperm[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2006,103(25):9601-9606.
- [15]Savarirayan R,Irving M,Harmatz P,et al.Growth parameters in children with achondroplasia: A 7-year,prospective,multinational,observational study [J].Genet Med,2022,24(12):2444-2452.
- [16]Fong JH,Scott CI,Jones MC,et al.Health supervision for people with

- achondroplasia[J].Pediatrics,2020,145(6):20201010.
- [17]Maghnie M,Semler O,Guillen-Navarro E,et al.Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE):findings from a multinational observational study[J].Orphanet J Rare Dis,2023,18(1):56.
- [18]Pimenta JM,Irving M,Cheung M,et al.Higher rates of non-skeletal complications and greater healthcare needs in achondroplasia compared to the general UK population: a matched cohort study using the CPRD database[J].Orphanet J Rare Dis,2023,18(1):211.
- [19]Armstrong JA,Pacey V,Tofts LJ.Medical complications in children with achondroplasia[J].Dev Med Child Neurol,2022,64(8):989-997.
- [20]Wrobel W,Pach E,Ben-Skowronek I.Advantages and disadvantages of different treatment methods in achondroplasia:a review[J].Int J Mol Sci,2021,22(11):55-73.
- [21]Sanders VR,Sheldon SH,Charrow J.Cervical spinal cord compression in infants with achondroplasia: should neuroimaging be routine?[J].Genetics in Medicine Official Journal of the American College of Medical Genetics,2018,21(2):459-463.
- [22]Michale SO,Usha DN,Mohamed M.Foramen magnum stenosis and spinal cord compression in achondroplasia[J].Anesthesiology,2019,131(2):396.
- [23]Malhotra A,Parker W,Dirks P.Foramen magnum stenosis in a 5-month-old boy with achondroplasia[J].CMAJ,2022,194(34):E1172.
- [24]Calandrelli R,Pilato F,Massimi L,et al.Thoracolumbar stenosis and neurologic symptoms: Quantitative MRI in achondroplasia[J].J Neuroimaging,2022,32(5):884-893.
- [25]Wright J,Cheung M,Siddiqui A,et al.Recommendations for neuroradiological examinations in children living with achondroplasia:a European Society of Pediatric Radiology and European Society of Neuroradiology opinion paper[J].Pediatr Radiol,2023,53(12):2323-2344.
- [26]Wynn J,King TM,Gambello MJ,et al.Mortality in achondroplasia study:a 42-year follow-up[J].Am J Med Genet A,2007,143A(21):2502-2511.
- [27]Fredwall SO,Linge J,Leinhard OD,et al.Cardiovascular risk factors and body composition in adults with achondroplasia[J].Genet Med,2021,23(4):732-739.
- [28]R S,LM T,YZ Z,et al.Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism,achondroplasia[J].Cell,1994,78(2)(0092-8674(Print)):335-342.
- [29]Horton WA,Hall JG,Hecht JT.Achondroplasia[J].Lancet,2007,370(9582):162-172.
- [30]Fafilek B,Bosakova M,Krejci P.Expanding horizons of achondroplasia treatment:current options and future developments[J].Osteoarthritis Cartilage,2022,30(4):535-544.
- [31]Savarirayan R.Emerging drug targets for achondroplasia[J].Expert Opin Ther Targets,2022,26(5):389-391.
- [32]Savarirayan R,Hoover-Fong J,Yap P,et al.New treatments for children with achondroplasia[J].Lancet Child Adolesc Health,2024,8(4):301-310.
- [33]Savarirayan R,Bergua JMD,Arundel P,et al.Infigratinib in children with achondroplasia: the PROPEL and PROPEL 2 studies[J].Ther Adv Musculoskelet Dis,2022,14:1759720X221084848.
- [34]Gonçalves D,Rignol G,Dellugat P,et al.In vitro and in vivo characterization of Recifercept,a soluble fibroblast growth factor receptor 3,as treatment for achondroplasia[J].PLoS One,2020,15(12):e0244368.
- [35]Kimura T,Bosakova M,Nonaka O,et al.An RNA aptamer restores defective bone growth in FGFR3-related skeletal dysplasia in mice[J].Science Translational Medicine,2021,13(592):eaba4226.
- [36]Savarirayan R,Wilcox WR,Harmatz P,et al.C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia[J].The New England Journal of Medicine,2019,381(1):25-35.
- [37]Savarirayan R,Tofts L,Irving M,et al.Once-daily,subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised,double-blind,phase 3,placebo-controlled,multicentre trial[J].Lancet,2020,396(10252):684-692.
- [38]Savarirayan R,Tofts L,Irving M,et al.Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia:2-year results from an open-label,phase 3 extension study[J].Lippincott Williams and Wilkins,2021(12).
- [39]Duggan S.Vosoritide: First Approval [J].Drugs,2021,81(17):2057-2062.
- [40]Semler O,Cormier-Daire V,Lausch E,et al.Vosoritide therapy in children with achondroplasia:early experience and practical considerations for clinical practice[J].Adv Ther,2024,41(1):198-214.
- [41]Savarirayan R,Hoernschemeyer DG,Ljungberg M,et al.Once-weekly TransCon CNP (navepegitide) in children with achondroplasia (ACcomplish):a phase 2,multicentre,randomised,double-blind,placebo-controlled,dose-escalation trial[J].EClinicalMedicine,2023,65:102258.
- [42]Breinholt VM,Rasmussen CE,Mygind PH,et al.TransCon CNP,a sustained-release C-type natriuretic peptide prodrug,a potentially safe and efficacious new therapeutic modality for the treatment of comorbidities associated with fibroblast growth factor receptor 3-related skeletal dysplasias[J].J Pharmacol Exp Ther,2019,370(3):459-471.
- [43]Breinholt VM,Mygind PH,Christoffersen ED,et al.Phase 1 safety,tolerability,pharmacokinetics and pharmacodynamics results of a long-acting C-type natriuretic peptide prodrug,TransCon CNP [J].Clinical Trial,2022,88(11):4763-4772.
- [44]Schneider EL,Carreras CW,Reid R,et al.A long-acting C-natriuretic peptide for achondroplasia[J].Proc Natl Acad Sci 2022,119(30):e2201067119.
- [45]Trotter T,Hall J.Health supervision for children with achondroplasia[J].Pediatrics,2005,116(3):771-783.
- [46]Savarirayan R,Ireland P,Irving M,et al.International consensus statement on the diagnosis,multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia[J].Nat Rev Endocrinol,2022,18(3):173-189.
- [47]Fredwall S,Allum Y,AlSayed M,et al.Optimising care and follow-up of adults with achondroplasia[J].Orphanet J Rare Dis,2022,17(1):318.
- [48]Llerena J,Kim CA,Fano V,et al.Achondroplasia in Latin America:practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients[J].BMC Pediatr,2022,22(1):492.
- [49]Bedeschi MF,Mora S,Antoniazzi F,et al.The clinical management of children with achondroplasia in Italy: results of clinician and parent/caregiver surveys[J].J Endocrinol Invest,2024,47(2):345-356.

(收稿日期: 2024-08-13) (校对编辑: 翁佳鸿)