

儿童 X 连锁低磷性佝偻病的诊断、治疗及随访进展

魏丽亚, 巩纯秀*

国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科 北京

【摘要】 X 连锁低磷性佝偻病 (X-linked Hypophosphatemic Rickets, XLH) 是由于 PHEX 基因失活变异所致最常见的一种遗传性低磷性佝偻病, 以身材矮小、骨骼畸形及步态异常为主要表现。早期诊断、规律治疗及定期随访可以改善患儿的预后。传统的治疗药物为口服磷酸盐制剂及活性维生素 D, 可显著改善临床症状, 但可能会发生不良反应。近些年来靶向药物 FGF23 单克隆抗体在短期的临床试验中获得了良好的疗效。本文归纳总结传统治疗方法的优点及存在的问题, 了解目前新药物的治疗进展, 为 XLH 儿童患者的治疗提供依据。

【关键词】 低磷血症性佝偻病, X 连锁显性; PHEX 磷酸调节中性内肽酶; 儿童

【基金项目】 国家重点研发计划 (2016YFC0901500)

Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of X-linked hypophosphatemic rickets in children

*Liya Wei, Chunxiu Gong**

Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

【Abstract】 X-linked Hypophosphatemic Rickets (XLH) is one of the most common hereditary hypophosphatemia caused by PHEX gene inactivation mutation, characterized by short stature, bone deformity and abnormal gait. Early diagnosis, regular treatment and follow-up can improve the prognosis of patients. Conventional treatment with phosphate supplements and vitamin D analogues can significantly improve clinical symptoms, but adverse reactions may occur. In recent years, the humanized monoclonal anti-FGF23 antibody (burosumab) has achieved good efficacy in short-term clinical trials. This paper summarizes the advantages and disadvantages of conventional treatment, understands the progress of burosumab, and provides basis for the treatment of XLH children.

【Keywords】 Hypophosphatemic Rickets, X-linked Dominant; PHEX Phosphate Regulating Neutral Endopeptidase; Child

前言

X 连锁低磷性佝偻病 (X-linked Hypophosphatemic Rickets, XLH) 是一种以肾脏磷酸盐丢失过多、维生素 D 代谢及骨钙化异常为特征的遗传性佝偻病, 占低磷性佝偻病的 80%, 发病率约为 3.9 / 100000, 患病率约为 1 / 21000^[1,2]。儿童以骨骼畸形及身材矮小为主要临床表现, 若治疗不规范其预后较差, 严重影响患儿的生活质量。传统治疗方式磷酸盐制剂及活性维生素 D 使用已 40 余年, 根

据有限的临床研究表明可显著改善患者的症状, 但不良反应发生率高。随着对发病机制的深入研究, 靶向药物 Burosumab (FGF23 单克隆抗体) 被批准用于 XLH 患儿, 但其在儿童中的长期疗效及花费比仍需更多的研究。本篇综述的目的是总结 XLH 的诊治进展, 强调早期诊断和规范管理的重要性, 提高 XLH 儿童的生存质量。

1 发病机制

1995 年国际合作研究组证实位于 X 染色体上

*通讯作者: 巩纯秀

的内肽酶同源磷调节基因 (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidase on the X chromosome, PHEX) 是 XLH 的致病基因, 其定位于 Xp22.1, 包含 225kb 的基因组序列, 有 22 个外显子, 编码 749 个氨基酸, 主要在骨骼、牙齿和甲状旁腺中表达。PHEX 蛋白属于水解酶, 其直接作用底物尚不清楚^[3], 但最终引起重要的磷调节因子成纤维细胞生长因子 23 (Fibroblast growth factor-23, FGF23) 水平升高^[4]。有研究发现, XLH 动物模型 Hyp 小鼠骨中 Sgnel (7B2) 和前蛋白转化酶 2 (PC2) 活性下降, Sgnel (7B2) 是前蛋白转化酶 2 (PC2) 的一种伴侣蛋白, 二者促进 FGF23 的裂解; 在小鼠成骨细胞中转染 Pcsk2 (PC2) 和 Sgnel (7B2) 增加了 PC2 的表达水平, 促进 FGF23 的裂解^[5]。然而 PHEX 基因变异导致 7B2 表达水平下降的机制尚不清楚。也有研究发现 PHEX 蛋白在 FGF23 的转录及翻译后调控中发挥重要作用^[6]。目前, 需要更多的研究来明确 PHEX 蛋白功能丧失导致 FGF23 表达水平升高的机制。

FGF23 是骨细胞和成骨细胞分泌的, 与其受体结合后作用于肾脏、甲状旁腺、骨等组织, 在多种低磷性佝偻病的发病机制中起着重要作用。XLH 患者 FGF23 水平较正常人群升高 3-5 倍^[7,8], 但个体差异较大, 部分患者的 FGF23 水平正常^[2,9]。FGF23 在肾小管基底外侧膜上以高亲和力的方式与其受体成纤维细胞生长因子受体 1c (FGFR1c) 及 α -klotho 结合, 形成 FGF23-KL-FGFR 复合物, 进一步激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径, 诱导 ERK1/2 磷酸化, 从而发挥激素效应^[10]: (1) 抑制近端肾小管上皮细胞的钠-磷协同转运体 IIa (NaPi-IIa 转运体) 和 IIc (NaPi-IIc 转运体) 的表达, 减少肾脏对磷的重吸收; (2) 通过下调肾脏 1 α -羟化酶 (CYP27b1) 并上调 24-羟化酶 (CYP24a1) 的表达, 降低 1,25-二羟维生素 D (1,25 dihydroxyvitamin D, 1, 25-(OH)₂D) 水平, 减少肠道对磷的吸收; 最终导致低磷性佝偻病的发生。

到目前为止, 在人类基因变异数据库 (HGMD 数据库, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=PHEX&accession=CD012700>) 已有 588 余个 PHEX 基因致病变异位点被报道, 其中 208 个错义或无义, 98 个剪切, 4 个调节区域, 118 个小片段缺失, 72 个小片段插入, 12 个小片段缺失插入, 60 个大片段

缺失, 12 个大片段插入, 4 个复杂变异, 未发现热点突变。不同地区、种族的病例数报道及变异类型存在差异。中国最大样本量的研究显示无义变异占 21.7%、微小缺失变异 18.7%、剪接位点变异 15.7%、错义变异 15.1%、微小插入变异 14.5%、大片段插入/缺失变异 14.5%, 并发现了 P534L, G579R, R747X 和 c.1654+1G>A 是中国人热点突变位点^[11]。

关于变异类型、变异位置与临床表型的相关性结论尚不一致。有研究显示截短变异患者较非截短变异者的临床表现更重, 或靠近 5'端的基因变异较靠近 3'端的患者临床表型更重^[9,12,13], Song 等研究者反而发现位于 3'端的变异患者临床表型更严重^[14]。相反的, 也有一些研究并未发现 PHEX 基因的变异类型和变异位置与疾病严重程度之间有任何相关性^[12,15,16]。所以, 需要更大样本量的调查来研究基因型与表型的关系。此外, 明确 PHEX 蛋白的结构及重要功能域也有利于对临床表现的严重程度进行预判。

2 临床特点

XLH 患儿的临床表现异质性很大, 通常在 6 个月大时骨骼畸形变得显著, 1 岁后双下肢开始负重后逐渐出现弯曲 (膝内翻或膝外翻)、无力、行走迟缓、步态异常, 常伴有胫骨扭转、胫骨股骨弯曲, 腕关节及踝关节干骺端增宽形成手镯征、脚镯征, 肋软骨连接处增厚形成肋串珠。XLH 儿童患者肢体发育受损, 躯干生长速度相对正常, 故表现为身材比例不对称的矮小^[17,18]。也可出现颅缝早闭和其他颅面部发育异常^[19], 伴有颅内压升高、Chiari I 畸形、脊髓空洞、视乳头水肿或神经症状^[20]。由于牙质矿化缺陷, 可导致牙龈脓肿、牙釉质发育不良、牙周骨软化症、牙骨质减少, 3 岁后常合并牙周脓肿, 部分年轻人患者牙齿过早脱落。成年后可能有轻度至中度听力受损, 是由于耳囊的骨软化症迁延所致。

XLH 的生化特点为由于肾脏排磷增多引起的血磷降低, 肾小管磷重吸收率 (TRP) 减少 (<85%), 肾小管最大磷吸收/肾小球滤过率 (renal tubules absorbed maximum phosphorus/glomerular filtration rate, TMP/GFR) 降低; 血钙正常或稍低, 尿钙正常或偏低; 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 高于正常年龄上限。25-羟维生素 D 正常, 1,25(OH)₂D 水平降低或正常, 甲状旁腺激素 (parathyroidho-

rmone, PTH) 在治疗前就可能升高。

XLH 的影像学特点为活动性佝偻病改变, 骨质稀疏, 长骨干骺端呈杯口状, 临时钙化带消失, 边缘毛刷状改变。与维生素 D 或钙缺乏引起的佝偻病不同, XLH 患儿的骨皮质常增厚, 缺乏骨吸收的特征。这些异常优先发生在快速生长的部位, 尤其是股骨远端、胫骨近端和桡骨远端。建议由有经验的影像科医生根据 Thacher 等提出的佝偻病严重程度评分 (Rickets Severity Score, RSS) 系统进行评分 (0 分为正常骨骼, 10 分为最严重)^[21], 以利于评估疾病严重程度及治疗效果。

3 诊断

对具有佝偻病的临床和 (或) 影像学表现、生长速度受损以及血清磷酸盐水平降低, 伴有肾脏磷酸盐消耗增多, 且没有维生素 D 或钙缺乏, 排除近端或远端肾小管功能障碍性疾病, 即可诊断低磷性佝偻病。建议进一步行基因检测, 在家族史阳性的患者中 PHEX 基因阳性率占 85-90%, 家族史阴性的阳性率为 70%^[22,23]。因为 PHEX 基因变异有不同类型, 包括点突变、剪接位点变异、小缺失、大片段缺失、假外显子和嵌合体, 所以需要几种技术和检测策略来行基因确诊^[24,25]。

4 治疗

治疗方法主要包括传统的口服磷酸盐制剂联合活性维生素 D 及靶向药物 FGF23 单克隆抗体两种, 但其管理方法、监测指标不同, 尤其需要注意。

4.1 传统治疗: 磷酸盐制剂及活性维生素 D

自 20 世纪 70 年代以来, 口服磷酸盐制剂及活性维生素 D 作为传统治疗方法已广泛应用于 XLH 患者, 治疗方法成熟。元素磷的起始剂量为 20 - 60 mg/kg/d (0.7 - 2.0mmol/kg/d), 每日 4-6 次口服, 最大量不超过 80mg/kg/d (我院制剂: 元素磷 20mg/ml, 即 1-4ml/Kg/d, 最大量 120ml/d)。活性维生素 D 包括两种: 骨化三醇、阿法骨化醇。骨化三醇的起始剂量为 20-30ng/kg/d, 每天服用 1-2 次; 阿法骨化醇的起始剂量为 30-50ng/kg/d, 每天服用 1 次。每 3 个月复诊, 评估佝偻病症状及体征的改善情况, 监测血清钙、磷、ALP、PTH 和肌酐水平, 以及随机尿钙/肌酐比值。每年接受一次肾脏超声检查以评估肾钙质沉着, 每 2 年进行一次骨骼 X 线片检查 (膝关节及腕关节)。根据患者的症状改善及实验室指标调整剂量, 其目标是维持正常的 ALP、

PTH 和尿钙/肌酐水平。需要强调的是, 由于传统治疗只是额外补充过量磷酸盐, 增加肠道的吸收, 并没有解决原发的肾脏排磷增加的问题, 口服磷酸盐制剂后血清磷短暂的升高, 但 1.5 小时后则会降至基线水平, 故不以血清磷水平作为药物调整指标。

传统治疗的不良反应肾脏钙质沉积症发生率达 30-80%, 其成分为磷酸钙^[26-28]。分析原因与大剂量的活性维生素 D 及磷酸盐制剂有关^[28-30]。尽管 XLH 患者长期存在肾脏髓质钙质沉着, 但肾脏功能一直维持正常, 肌酐浓度正常, 尚不清楚其对肾功能的远期影响。另一个不良副作用是继发性甲状旁腺功能亢进症。在开始治疗前 59.2%-66.7% 的 XLH 患儿即存在 PTH 水平升高^[11,31], 而磷酸盐和骨化三醇治疗可能加剧继发性甲旁亢^[32], 甚至比例可高达 83.3%^[33]。分析原因是即使给予活性维生素 D、钙剂与磷酸盐制剂结合治疗仍可导致间歇性低钙血症, 并持续刺激 PTH 释放; 另外, 正常情况下 1,25 (OH)₂D 会抑制 PTH 的分泌, 而 XLH 患者 1,25 (OH)₂D 本身功能有缺陷, 对 PTH 的抑制作用降低。

根据既往报道, 虽然传统治疗会引起继发甲旁亢及肾脏钙质沉积症的不良反应, 但确实可改善骨骼畸形及矿化不足、促进身高增长、缓解骨痛, 减少未来可能需要的手术治疗^[34-36]。但是, 在另外一些研究中却发现其未能改善患儿的终身高^[17,26-28,32,33,37,38]。但上述报道多为 10 年前甚至 20 年前的研究, 且多为小样本量研究, 随访周期短, 并不能准确评估疗效。随着临床医生对疾病的认识加深, 早期开始治疗, 且对传统治疗方法的熟练掌握, 可能会影响患儿的结局及不良反应发生率。但近 20 年对于传统治疗方法的研究较少。2021 年我院随访 25 例 XLH 传统治疗的患儿, 结果发现除身高未实现追赶外其他临床症状均得到了显著改善^[39], 而 2016 年挪威的研究未得到相同的结论^[31], 进一步说明需要更大样本量的长期随访研究。

4.2 FGF23 单克隆抗体

FGF23 单克隆抗体是一种针对 FGF23 的重组人 IgG1 抗体, 能够特异地与 FGF23 结合并阻断 FGF23 的生物学作用, 直接增加肾脏磷重吸收, 同时增加 1,25 (OH)₂D 的水平, 从而促进肠道对磷的吸收。2018 年, 美国食品及药物管理局 (Food and Drug administration, FDA) 和欧洲药品管理局批准

其用于 1 岁以上儿童及成人 XLH 患者^[40], 2019 年 FDA 将适应症人群调整至 6 个月以上儿童 XLH 患者^[41]。该药于 2021 年 1 月在我国上市。治疗的起始剂量为 0.4mg/kg, 皮下注射, 每 2 周 1 次。与传统治疗不同, 对于 FGF23 单克隆抗体治疗的患者而言, 血清磷水平是一个重要的评估疗效的生物学指标。每次药物剂量增加 0.4mg/kg, 使血清磷达到正常水平, 最大量为 2mg/kg 或 90mg^[42]。其不可与磷酸盐制剂和活性维生素 D 联用, 也不能用于重度肾功能障碍者。

自 2018 年以来共有 4 篇文章报道了儿童应用 FGF23 单克隆抗体治疗的研究, 均为临床试验, 显示了其治疗儿童患者的有效性及安全性^[43-46]。其中仅有一项研究比较了与传统治疗的差异, 该研究共纳入了 61 例传统药物治疗至少 6 个月的 XLH 患儿^[43], 对照组 32 例继续口服传统药物治疗, 试验组 29 例使用 FGF23 单克隆抗体, 结果显示虽然对照组佝偻病症状及体征也有所改善, 但试验组患儿 TmP/GFR 显著增加, 血清磷水平升高至正常范围的下限, ALP 也显著下降, 1,25 (OH)₂D 水平升高, 佝偻病的严重程度、线性生长速度和功能活动度改善均优于对照组。但试验组的不良反应发生率明显高于对照组 (59% VS 22%), 主要是注射部位反应, 其程度轻微且在数日内消退, 其他不良反应包括头痛、呕吐、发热、四肢疼痛和 25 羟维生素 D 水平下降, 研究者认为与药物无关。值得注意的是并未发现 FGF23 单克隆抗体对 PTH 水平及肾脏钙质沉积症的获益, 经过 64 周的治疗, 两组的 PTH 水平无差异, 也无新发肾脏钙质沉积症发生, 原有肾脏钙质沉积症的患儿无病情进展, 较治疗前影像学评分均有所下降 (对照组 78%: 试验组 60%)。

目前专家共识推荐超过 1 岁的 XLH 患儿和骨骼正在生长的青少年、影像学证据表明骨骼畸形明显, 以及磷酸盐和活性维生素 D 疗效欠佳、难以依从口服药物治疗和 (或) 出现严重副作用的患儿使用 FGF23 单克隆抗体治疗^[42]。虽然该药已上市, 但其可及性及高额费用限制了其普及, 何种患儿选择此药可获得更大的获益, 需要权衡花费-效益比。而且, 此药缺乏长期随访研究, 临床经验有限, 药物的最佳有效剂量, 如何进行药物剂量调整, 以及其安全性等需要更多的研究。

4.3 生长激素

如上所述, 即使接受规律的传统药物治疗约 25%-57.7% 患者的身高仍在 -2SDS 以下^[17,37,38,47,48]。Rothenbuhler A 等发现使用生长激素治疗 3 年可改善患儿身高增长速度, 且青春期前开始治疗的患者较青春期开始者获益更显著^[49]。但其可能增加 XLH 患者原有的身材比例失调^[50]。在长期使用 GH 治疗的患者中, 有些终身高得到了改善, 但部分患者终身高与单纯使用传统药物治疗的患者无差异^[51,52]。因目前关于 GH 治疗的报道均为小样本队列研究, 且结论不统一, 临床指导意义不足, 故现有指南不常规推荐 GH 治疗, 但如果 ALP 和 PTH 水平得到良好控制, 仍存在矮小的患者可以考虑使用 GH 治疗。

4.4 外科治疗

经规律的磷酸盐及活性维生素 D 药物治疗仍有少部分患者会遗留严重的双下肢畸形^[36,53-55], 必要时需要手术治疗。或者, 严重的骨骼畸形影响了骨骼功能则也要考虑手术治疗。有两种手术方法, 一种是采用截骨术来纠正胫骨扭转; 另一种是骺板阻滞术, 即通过引导生长的方式机械性矫正下肢, 该方法仅对有生长潜力的儿童有效^[56]。对于 XLH 儿童患者需要进行择期手术者至少口服药物治疗 12 个月以上^[42]。

5 结论

XLH 是一种罕见的慢性疾病, 可严重影响患者的生活质量, 早期诊断和治疗可改善患者的预后。尽管磷酸盐制剂和活性维生素 D 的传统治疗方法并不能从根本上解决 FGF23 介导的肾脏磷消耗过多及 1,25 (OH)₂D 代谢异常问题, 且存在较高的不良反应发生率, 但其可显著改善患者的症状, 且该种治疗方式较为成熟, 目前我国仍为 XLH 患儿治疗的首选药物。作为一种新的靶向药物, FGF23 单克隆抗体为 XLH 患者带来了希望, 但需合理选择适用人群, 且需要更多的研究评估其长期疗效、安全性以及效益-花费比等情况。

参考文献

- [1] Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in Southern Denmark [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160: 491-497.

- [2] Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets[J]. *J Hum Genet*, 2012,57:453-458.
- [3] Sun Y, Wang O, Xia W, et al. FGF23 analysis of a Chinese family with autosomal dominant hypophosphatemic rickets[J]. *J Bone Miner Metab*,2012,30(1):78-84.
- [4] Xia W, Meng X, Jiang Y, et al. Three novel mutations of the PHEX gene in three Chinese families with X-linked dominant hypophosphatemic rickets[J]. *Calcif Tissue Int*, 2007, 81(6): 415-420.
- [5] Yuan B, Feng JQ, Bowman S, et al. Hexa-D-arginine treatment increases 7B2•PC2 activity in hyp-mouse osteoblasts and rescues the HYP phenotype[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(1): 56–72.
- [6] Miyagawa K, Yamazaki M, Kawai M, et al. Dysregulated gene expression in the primary osteoblasts and osteocytes isolated from hypophosphatemic Hyp mice[J]. *PloS One*, 2014, 9(4): e93840.
- [7] Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2002,87(11):4957-4960.
- [8] Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, et al. Circulating level of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010,95:E352-E357.
- [9] Morey M, Castro-Feijoo L, Barreiro J, et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant Hypophosphatemic Rickets in a cohort study: tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)₂D serum levels are associated with PHEX mutation type[J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12:116.
- [10] Ranch D, Zhang MYH, Portale AA, et al. Fibroblast growth factor 23 regulates renal 1,25-dihydroxyvitamin D and phosphate metabolism via the MAP kinase signaling pathway in Hyp mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(8): 1883-1890.
- [11] Cong Zhang, Zhen Zhao, Yue Sun, et al. Clinical and genetic analysis in a large Chinese cohort of patients with X-linked hypophosphatemia[J]. *Bone*, 2019,121:212-220.
- [12] 宋莹, 麻宏伟, 黎芳, 等. X-连锁低磷性佝偻病的基因突变分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013,15(11):928-931.
- [13] Capelli S, Donghi V, Maruca K, et al. Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets [J].*Bone*,2015,79:143-149.
- [14] Song HR, Park JW, Cho DY, et al. PHEX gene mutations and genotype-phenotype analysis of Korean patients with hypophosphatemic rickets[J]. *J Korean Med Sci*, 2007, 22(6): 981-986.
- [15] Yue H, Yu JB, He JW, et al. Identification of two novel mutation in the PHEX gene in Chinese patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia[J]. *Plos One*, 2014, 9(5): e97830.
- [16] CHO HY, LEE BH, KANG JH, et al. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children[J]. *Pediatr Res*, 2005,58(2):329-333.
- [17] Agnès Linglart, Martin Biosse-Duplan, Karine Briot, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood[J]. *Endocr Connect*, 2014, 14, 3(1): R13-30.
- [18] H el ene Che, Christian Roux, Adrien Etcheto, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(3):325-333.
- [19] Rafael A Vega, Charles Opalak, Raymond J Harshbarger, et al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2016, 17(6): 694-700.
- [20] Rothenbuhler A, Fadel N, Debza Y, et al. High Incidence of Cranial Synostosis and Chiari I point mutations and detection of large deletions by MLPA in patients with X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *Calcif Tissue Int*, 2009, 85(3):211–220.
- [21] Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets[J]. *J Trop Pediatr*,2000,46(3):132-139.

- [22] Guven A, Al-Rijjal RA, BinEssa HA, et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and CLCN5 in patients with hypophosphataemic rickets[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017,87(1):103–112.
- [23] Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS, et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011,74(3):312–318.
- [24] Ma SL, Vega-Warner V, Gillies C, et al. Whole Exome Sequencing Reveals Novel PHEX Splice Site Mutations in Patients with Hypophosphatemic Rickets[J]. *PloS One*, 2015,10(6):e0130729.
- [25] Zou M, Buluş D, Al-Rijjal RA, et al. Hypophosphatemic rickets caused by a novel splice donor site mutation and activation of two cryptic splice donor sites in the PHEX gene[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(1–2): 211–216.
- [26] Verge CF, Lam A, Simpson JM, et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325:1843.
- [27] Seikaly M, Browne R, Baum M. Nephrocalcinosis is associated with renal tubular acidosis in children with X-linked hypophosphatemia[J]. *Pediatrics*, 1996,97:91.
- [28] Alon U, Donaldson DL, Hellerstein S, et al. Metabolic and histologic investigation of the nature of nephrocalcinosis in children with hypophosphatemic rickets and in the hypmouse[J]. *J Pediatr*, 1992,120:899.
- [29] Tieder M, Blonder J, Strauss S, et al. Hyperoxaluria is not a cause of nephrocalcinosis in phosphate-treated patients with hereditary hypophosphatemic rickets[J]. *Nephron*, 1993, 64:526.
- [30] Nielsen LH, Rahbek ET, Beck-Nielsen SS, Christesen HT. Treatment of hypophosphataemic rickets in children remains a challenge[J]. *Dan Med J*, 2014, 61(7):A4874.
- [31] Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, et al. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(2): 125-136.
- [32] Carpenter TO, Mitnick MA, Ellison A, et al. Nocturnal hyperparathyroidism: a frequent feature of X-linked hypophosphatemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78:1378.
- [33] DeLacey S, Liu Z, Broyles A, et al. Hyperparathyroidism and parathyroidectomy in X-linked hypophosphatemia patients[J]. *Bone*, 2019, 127:386-392.
- [34] Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia[J]. *J Bone Miner Res*, 2011,26(7):1381-1388.
- [35] Makitie O, Doria A, Kooh W, et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003,88(8):3591-3597.
- [36] Quinlan C, Guegan K, Offiah A, et al. Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(4): 581-588.
- [37] NIELSEN LH, RAHBEK ET, BECK-HIELSEN SS, et al. Treatment of hypophosphatemic rickets in children remains a challenge[J]. *Dan Med J*, 2014,61(7): A4874.
- [38] JEHAN F, GAUCHER C, HGUYEN TM, et al. Vitamin D receptor genotype in hypophosphatemic rickets as a predictor of growth and response to treatment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008,93(12):4672-4682.
- [39] 魏丽亚, 巩纯秀, 曹冰燕, 等. 儿童 X 连锁显性遗传性低磷血症性佝偻病临床及基因分析. *中华儿科杂志*, 2021,59(8): 678-683.
- [40] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761068s000lbl.pdf
- [41] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761068s004lbl.pdf
- [42] Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(7): 435-455.
- [43] Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab Versus conventional therapy in children with X-linked

- hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393 (10189): 2416.
- [44] Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia[J]. *N Engl J Med*, 2018,378:1987-1998.
- [45] Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphatemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7: 189-199.
- [46] Martin Ramos S, Cil-Calvo M, Roldan V, et al. Positive response to one-year treatment with burosumab in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia[J]. *Front Pediatr*, 2020,8:48.
- [47] PETERSEN DJ, BONIFACE AM, SCHRANCK FW, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: a study(with literature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy[J]. *J Bone Miner Res*, 1992, 7(6): 583-597.
- [48] AHFFNER D, WEINFURTH A, MANZ F, et al. Long-term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders[J]. *Nephron*, 1999,83(3):250-260.
- [49] Anya Rothenbuhler, Laure Esterle, Iva Gueorguieva, et al. Two-year recombinant human growth hormone (rhGH) treatment is more effective in pre-pubertal compared to pubertal short children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR)[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2017, 36: 11-15.
- [50] Haffner D, Nissel R, Wühl E, et al. Effects of growth hormone treatment on body proportions and final height among small children with X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *Pediatrics*, 2004,113(6):e593.
- [51] Nadine Meyerhoff, Dieter Haffner, Hagen Staude, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *PediatrNephrol*,2018, 33: 447-456.
- [52] G I Baroncelli, S Bertelloni, C Ceccarelli, et al. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *J Pediatr*, 2001,138(2):236-243.
- [53] A Gizard, A Rothenbuhler, Z Pejcin, et al. Outcomes of orthopedic surgery in a cohort of 49 patients with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR)[J]. *Endocr Connect*, 2017,6(8):566-573.
- [54] M Kocaoglu, F E Bilen, C Sen, et al. Combined technique for the correction of lower-limb deformities resulting from metabolic bone disease[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2011, 93(1): 52-56.
- [55] A Horn, J Wright, D Bockenbauer, et al. The orthopaedic management of lower limb deformity in hypophosphatemic rickets[J]. *J Child Orthop*, 2017, 11(4): 298-305.
- [56] Horn A, Wright J, Bockenbauer D, et al. The orthopaedic management of lower deformity in hypophosphatemic rickets[J]. *J Child Orthop*,2017,11(4): 298-305.

收稿日期: 2021年9月23日

出刊日期: 2021年11月12日

引用本文: 魏丽亚, 巩纯秀, 儿童 X 连锁低磷性佝偻病的诊断、治疗及随访进展[J]. *国际临床研究杂志*, 2021, 5(4): 32-38.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20210035

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2021 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS