

· 标准 · 方案 · 指南 ·

# 儿童 X 连锁低磷性佝偻病诊治 与管理专家共识

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

中国罕见病联盟

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者: 罗小平, 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 武汉 430030, Email:

xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

**【摘要】** X 连锁低磷性佝偻病是一种由于 PHEX 基因变异所致的骨骼和牙齿矿化障碍性 X 连锁显性遗传病, 可累及骨骼、肌肉、牙齿等多系统多器官, 致残率高。但症状缺乏特异性, 难以与其他佝偻病鉴别。诊断需综合病史、症状和体征、生化检测、影像学检查、基因检测进行分析。本病尚无根治性治疗方法, 临床多采用传统治疗(磷酸盐制剂和活性维生素 D)、布罗索尤单抗、骨科治疗等。早期诊断、早期治疗可有效改善其预后及提高生活质量, 患者需终生坚持多学科、多团队规范化治疗和随访。

## Expert consensus on diagnosis, treatment and management on X-linked hypophosphatemic rickets in children

The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; China Alliance of Rare Diseases; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Luo Xiaoping, Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

X 连锁低磷性佝偻病(X-linked hypophosphatemic rickets, XLH)是由 PHEX 基因变异所致的骨骼和牙齿矿化障碍性疾病, 呈 X 连锁显性遗传。PHEX 基因变异引起成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factors 23, FGF23)生成增加, 导致肾脏磷酸盐丢失增多, 25-羟维生素 D 出现 1- $\alpha$  羟化障碍, 进而引起低磷血症以及全身一系列临床症状<sup>[1-2]</sup>。

XLH 是临床最常见的低磷性佝偻病, 占遗传性低磷性佝偻病的 80%<sup>[3]</sup>, 发病率 3.9/10 万~5.0/10 万<sup>[4]</sup>。在儿童期主要表现为生长障碍、骨骼畸形与功能障碍、肌力下降、牙矿化受损等, 具有较高的致残率, 而早期诊治可避免严重骨骼畸形

的发生。但因其临床以佝偻病、骨软化特征, 极易被误诊为营养性佝偻病、骨骼发育异常等而延误对症治疗。既往以口服磷酸盐制剂和活性维生素 D 等对症治疗为主。2021 年 1 月, 布罗索尤单抗在我国获批上市, 为 XLH 治疗提供了新的可能<sup>[5]</sup>。为进一步提高临床医师对 XLH 的认识, 实现早期诊治, 改善预后, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组、中国罕见病联盟、中华儿科杂志编辑委员会组织国内相关领域专家, 参考国内外指南和共识、最新临床研究, 结合专家的临床实践经验, 制定了本 XLH 诊治专家共识, 为临床医师提供诊疗指导。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220223-00141

收稿日期 2022-02-23 本文编辑 苗时雨

引用本文: 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国罕见病联盟, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童 X 连锁低磷性佝偻病诊治与管理专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(6): 501-506. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220223-00141.



中华医学会儿科学分会  
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



## 一、XLH 的诊断

### (一) 临床表现

XLH 在儿童时期主要累及骨骼、肌肉组织、牙齿等。但症状缺乏特异性,难以与其他佝偻病鉴别。

1. 骨骼系统:主要表现为骨骼异常,如佝偻病、骨软化症和生长障碍,多在 1 岁负重走路后出现双下肢畸形(如膝内翻、膝外翻)、步态异常。部分患儿可出现颅骨结构异常,如前额突出、颅缝早闭、I 型 Chiari 畸形(小脑扁桃体通过枕骨大孔疝出)等。患儿多在 9~12 月龄后出现生长障碍,表现为非匀称型矮小以及下肢畸形<sup>[1, 4, 6]</sup>。青少年及成人期还可出现骨软化,骨骼疼痛,骨关节炎,多发病理性骨折(四肢长骨、肋骨、骨盆和椎体均可发生)等<sup>[4, 6]</sup>。

2. 肌肉系统:儿童期主要表现为肌力下降<sup>[4]</sup>。青少年期可出现肢体无力,活动受限<sup>[6]</sup>。

3. 牙齿:常见牙齿发育异常(如恒牙萌出异常、齿距不规则、牙釉质发育不全、牙髓腔扩大等)、龋齿、牙周脓肿、牙周炎等<sup>[6-7]</sup>。

4. 听力:患儿可出现听力受损、发作性耳鸣、耳聋和眩晕<sup>[8-9]</sup>。

5. 神经系统:患儿一般无神经系统症状体征。少数患儿可因颅缝早闭而出现头痛、呕吐或视乳头水肿等颅内压升高的表现<sup>[10-12]</sup>;或因存在 I 型 Chiari 畸形而造成低位脑干和高位颈髓受压,引起相应的临床症状<sup>[10, 13]</sup>。

### (二) 辅助检查

1. 实验室检查:生化以低血磷和尿磷丢失过多为主,还存在碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、25(OH)D、1, 25(OH)<sub>2</sub>D 以及 FGF23 等指标的异常。(1)血磷水平低,血钙多正常。但应注意不同年龄段儿童血磷正常参考值范围不同。(2)ALP 水平升高。通常患儿 ALP>400 U/L。<6 月龄婴儿 ALP>500 U/L 时考虑异常,但需排除其他疾病影响。(3)尿磷丢失过多:肾小管最大磷酸盐重吸收率(tubular maximum reabsorption of phosphate, TmP)与肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的比值(即肾磷阈)下降。 $TmP/GFR(\text{mmol/L}) = \text{肾小管磷重吸收分数}(\text{fractional tubular reabsorption of phosphate, TRP}) \times \text{同日血清磷浓度}(\text{TRP} \leq 0.86 \text{ 时})$ ,或  $TmP/GFR = 0.3 \times \text{TRP} / [1 - (0.8 \times \text{TRP})] \times \text{同日血清磷浓度}(\text{TRP} > 0.86)$ 。TRP(mmol/mmol)=1-(空腹尿磷浓度/同日血清磷浓度)×(同日血肌酐浓度/空腹

尿肌酐浓度)。(4)PTH 正常或轻度升高。(5)25(OH)D 和 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 正常或轻度下降。(6)FGF23 大多升高,少数可正常。

2. 影像学特征:(1)骨骼 X 线主要表现为骨骺板钙化带消失或增宽、模糊,呈杯口样、毛刷状改变(杯口内可见许多细条状钙化影),骨干弯曲畸形,骨质疏松等。上述表现在股骨远端、胫骨近端和桡骨远端等快速生长的部位更为明显。与维生素 D 或者钙缺乏所致佝偻病不同,XLH 患儿 X 线通常出现皮质骨增厚、无骨吸收特征<sup>[14]</sup>。(2)牙齿 X 线可见乳牙或恒牙的牙髓腔增大,且牙髓角变长,延伸至釉质牙本质<sup>[15-16]</sup>。(3)头颅 CT 3D 重建和薄骨窗可评估颅缝线的通畅性,了解是否存在颅缝早闭。

3. 基因检测: PHEX 基因位于 Xp22.1, 含有 22 个外显子。世界范围内已报道 PHEX 基因变异逾 720 种,其中点突变占 70% 以上,主要为错义突变、剪切突变、无义突变和移码突变,可采用 Sanger 测序或二代测序方法进行检测。此外,约 15% 的 PHEX 基因变异类型为外显子水平的缺失与重复变异,也存在整个 PHEX 基因的拷贝数变异,需采用多重连接探针扩增技术等方法进行检测。XLH 基因型与表型之间的相关性尚无定论,未发现临床严重程度与基因变异的类型或位置有关<sup>[17]</sup>。

### (三) 诊断流程

XLH 的诊断需综合病史、症状和体征、生化检测、影像学检查、基因检测进行分析,诊断流程图见图 1。对有佝偻病体征或者骨骼畸形者,需先行血钙、磷、ALP、PTH 等指标的检测以及骨骼影像学检查;若存在低血磷、尿磷丢失增加,骨骼 X 线呈现长骨干骺端杯口状、毛刷样改变,考虑低磷佝偻病;进一步行 PHEX 基因检测,若存在 PHEX 基因变异,可确诊 XLH。有阳性家族史者亦可直接行基因检测分析确诊。

### (四) 鉴别诊断

因 XLH 以佝偻病的症状和体征为主要表现,并伴有血磷下降以及 ALP 升高等,与其他原因所致的低磷性佝偻病表现类似,临床须注意鉴别,必要时需行基因检测。营养性佝偻病和维生素 D 依赖性佝偻病可通过血钙、PTH 水平与 XLH 进行鉴别诊断。

## 二、XLH 的治疗

尚无根治性治疗方法。遵循早诊断、早治疗的原则。治疗目标是尽可能纠正或改善骨骼异常、缓解骨痛等临床症状、减轻功能障碍;改善生长、牙齿矿化以及肌肉功能;避免治疗相关的不良反应(继



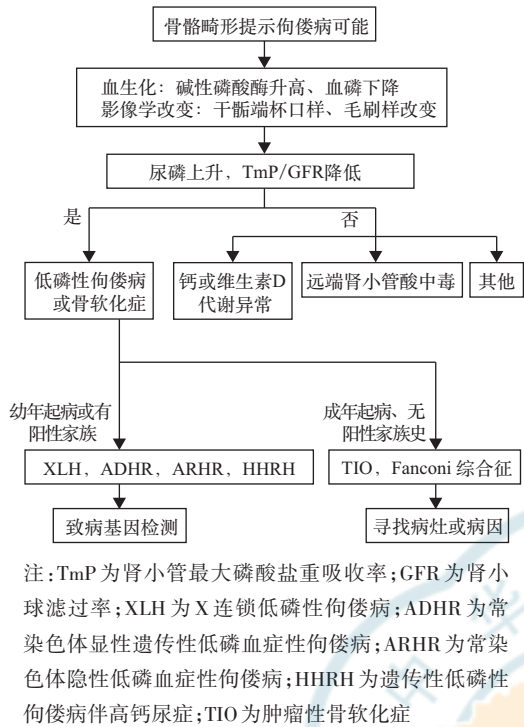


图 1 XLH 诊断流程图

发性甲状旁腺功能亢进、高钙血症、高钙尿症等)。临床多采用传统治疗、布罗索尤单抗、骨科治疗、口腔科治疗等。

(一) 传统治疗

主要指磷酸盐制剂和活性维生素 D 联合治疗。传统治疗应持续至生长发育完成(骨骺闭合)。

1. 磷酸盐: 推荐中性磷酸盐制剂, 剂量(以磷元素计算)为 20~60 mg/(kg·d), 分 4~6 次口服。国内常见磷酸盐制剂配方见表 1。治疗过程中磷酸盐宜逐渐加量, 以避免因不耐受而引起腹痛、腹胀、腹泻等消化道症状。避免磷酸盐日总剂量(以磷元素计算) > 80 mg/kg, 以防因剂量过大而致胃肠道不适、肾钙质沉积及继发性甲状旁腺功能亢进等<sup>[4]</sup>。有明显胃肠道不适者亦可适当减少用药剂量。因磷酸盐与钙可在肠道内结合沉淀, 故磷酸盐制剂不可与钙剂或含钙高的食物(如牛奶)同时服用<sup>[4]</sup>。

2. 活性维生素 D: 因 PHEX 基因变异可影响维生素 D 活化, 且单纯补充磷酸盐制剂易引起甲状旁

表 1 国内常见磷酸盐溶液配方

配方	磷酸氢二钠(g)	磷酸二氢钠(g)	溶液总量(L)	磷元素(g/L)	每天口服溶液 [ml/kg, 按 20~60 mg/(kg·d) 计算]
1	76.8	18.2	1	21.5	0.9~2.8
2	193.7	20.5	1	47.6	0.4~1.3
3	29.0	6.4 <sup>a</sup>	1	7.7	2.6~7.8

注: <sup>a</sup>为磷酸二氢钾

腺功能亢进, 加重肾性排磷, 因此 XLH 患儿除补充磷酸盐, 还需同时补充活性维生素 D<sup>[18]</sup>。临床常用的活性维生素 D 有骨化三醇和阿法骨化醇。推荐初始剂量为骨化三醇 20~30 ng/(kg·d) 或阿法骨化醇 30~50 ng/(kg·d)。随着佝偻病的逐渐恢复, 骨化三醇可从起始治疗剂量减为维持量。

3. 钙剂: 一般不推荐 XLH 患儿额外补钙, 以避免因此带来高钙尿症风险。但若患儿血钙偏低、尿钙减少, 特别在治疗早期患儿有低钙表现时, 应适当补钙。

传统治疗有效的评估指标为 ALP 正常或接近正常、生长速率增加、下肢畸形和影像学好转。传统治疗不单纯以血磷水平作为评估疗效的指标, 因磷摄入过多可致继发性甲状旁腺功能亢进及肾脏钙化。因此在传统治疗过程中, 应注意监测患者佝偻病体征、生长速率、血钙、PTH 水平、尿钙和肾脏超声等, 并根据上述情况进行药物剂量调整。若治疗过程中出现继发性甲状旁腺功能亢进, 可通过减少磷剂量或增加骨化三醇剂量进行纠正。PTH 水平升高时, 若患儿血磷水平已较高, 可考虑减少磷酸盐剂量; 若患儿血钙和尿钙水平正常, 可增加骨化三醇剂量<sup>[4]</sup>。患儿 PTH 水平正常, 但若出现高血钙和高尿钙时, 则需减少骨化三醇的剂量<sup>[18]</sup>。

(二) 布罗索尤单抗治疗

布罗索尤单抗是针对 FGF23 的重组全人源性 IgG1 单克隆抗体, 能靶向结合并抑制 FGF23 的活性, 抑制其下游信号通路, 增加肾脏重吸收磷及血清活性维生素 D 水平, 促进肠道对磷酸盐和钙的吸收, 提高血清磷水平, 改善骨骼矿化和减少骨骼疾病<sup>[19]</sup>。2021 年 1 月, 布罗索尤单抗在我国获批用于 1 岁及以上 XLH 的治疗。

布罗索尤单抗治疗儿童 XLH 的起始剂量为 0.8 mg/kg, 每 2 周 1 次皮下注射。最低起始剂量为 10 mg, 最大剂量为 90 mg。接受布罗索尤单抗治疗期间不能同时口服磷酸盐和活性维生素 D 类似物。对正在接受传统治疗的患儿, 给予布罗索尤单抗治疗前需停药 1 周。

布罗索尤单抗治疗有效的指标为血磷达到正常低限、ALP 正常或接近正常、生长速率增加、下肢畸形和影像学好转、尿磷重吸收率和 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 正常或接近正常、6 min 步行试验较治疗前提高 5%~10% 等。布罗索尤单抗治疗过程中须监测空腹血磷水平, 以调整用药剂量。一般剂量调整间隔时间不小于 4 周, 调整剂量可为每次 0.4 mg/kg。若

血磷高于各年龄段的正常上限,应停止给药。

布罗索尤单抗治疗亦存在肾钙质沉着和甲状旁腺激素升高的风险,因此治疗过程中也应定期监测血钙、PTH、尿钙、血压、肾脏和心脏超声等指标。

另外,因布罗索尤单抗是一种新型生物制剂,接受治疗的患儿可出现超敏反应、注射部位反应如皮肤瘙痒、红斑、荨麻疹、水肿、硬结、出血、疼痛等,牙齿脓肿的发生概率也高于传统磷酸盐治疗的患儿<sup>[5, 20]</sup>。若发生严重超敏反应和严重注射部位反应,则停用布罗索尤单抗,并给予适当治疗。有报道部分患儿治疗后抗药抗体阳性<sup>[5, 20]</sup>,但抗药抗体对长期疗效的影响尚缺少充分研究数据。此外尚缺乏布罗索尤单抗治疗青少年 XLH 关于生长突增的临床试验数据;药物价格相对昂贵;其长期疗效及药物效益成本分析仍有待进一步观察。

### (三)骨科治疗

适用于仅靠药物治疗难以改善的严重骨骼畸形,目的是改善下肢生物力线、改善下肢外形、减少负重行走疲劳及疼痛,以期骨骼成熟时,患者下肢长度相等,下肢力线良好(即具有接近正常的下肢机械轴和水平的膝关节和踝关节)和关节活动舒适。

进行骨科治疗前,患儿需至少坚持 12 个月内科规范治疗。术前需评估双侧膝关节 X 线正侧位片及下肢负重位全长 X 线正位片(负重状态且保持髌骨位于膝关节正前方)。完成规范的最大化药物治疗 $\geq 12$ 个月,若患儿仍存在持续加重的骨骼畸形(机械轴偏离 2 区或以上)和(或)伴有严重的步态异常、活动受限和疼痛,对尚有生长潜力的儿童,至少在骨骼成熟 2~3 年之前(女 14 岁,男 16 岁),考虑采用临时性半髌阻滞手术(又称生长调控技术或“8”字钢板半髌阻滞手术)矫形。

对骨干部位多平面、无单一顶点的复合扭曲畸形以及超过临时性半髌阻滞手术的年龄上限的大龄儿童的关节周围畸形,可考虑截骨术。固定方式可采用髓内钉、外固定支架和钢板等。但在幼儿和代谢紊乱没有纠正的患儿,截骨术可导致畸形复发和严重并发症。因此除下肢严重畸形的患儿,一般不推荐对青春期前的儿童进行截骨矫正术<sup>[3-4]</sup>,也不推荐采用支具固定或矫形鞋垫治疗下肢畸形<sup>[4, 14, 21]</sup>。另外,需在骨干部位发生弓形弯曲之前矫正下肢力线,以避免股骨、胫腓骨骨干部位的二次手术<sup>[4]</sup>。

### (四)口腔科治疗

因 XLH 患儿存在牙齿矿化异常,易出现牙周脓肿、牙周炎。故患儿需严格遵循口腔卫生规范,

定期(每 6 个月 1 次)进行口腔检查评估有无牙髓问题,必要时需行口腔全景影像检查。并发急性脓肿时,恒牙首选牙髓治疗和恒牙再治疗。乳牙的髓腔内治疗取决于感染程度、复发情况。牙列不齐时,可考虑牙科正畸治疗。

### (五)其他治疗

尽管传统治疗和布罗索尤单抗治疗均可改善患儿生长速度,纠正骨骼畸形,XLH 患儿仍大多存在成年终身高受损。有文献报道联合应用重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗可改善 XLH 患儿短期生长速率,但其改善成年终身高的证据不足<sup>[4, 22]</sup>。也有 rhGH 治疗导致下肢畸形和佝偻病加重的文献报道。不推荐 XLH 患儿常规采用 rhGH 治疗<sup>[4]</sup>。

### 三、XLH 的长期管理

XLH 患儿临床表现个体差异大,严重者可累及全身多系统,且传统治疗及布罗索尤单抗治疗均有肾钙质沉着和继发性甲状旁腺功能亢进的风险,因此患者需坚持长期规范化治疗、个体化监测与随访以及多学科(包括内分泌遗传代谢科、肾脏科、骨科、口腔科、耳鼻喉科、心理科及神经内科等)团队诊疗。长期随访监测的内容包括临床症状及体征、生化指标、影像学改变及并发症监测等,且不同年龄段患儿随访监测的侧重点各有不同(表 2),青春期后应转至成人科继续诊治,并坚持终身治疗和随访。

XLH 转至成人科前的过渡期管理对患者的生存质量具有重大影响,但尚无成熟临床路径。此期患儿常存在青春期叛逆及住校等生活环境改变而致服药不规律,患儿症状及骨骼病变可能加重,因此应加强随访,及时调整治疗方案。此外即使通过规范化治疗,XLH 患儿终身高仍低于正常,通常男孩平均终身高 160 cm,女孩 153 cm<sup>[14]</sup>。因外表及身高等原因,过渡期患儿易出现心理障碍,故在强调规律治疗的同时,尤应关注患儿的心理状况,及时给予疏导治疗。

### 四、遗传咨询和产前诊断

XLH 确诊后,需对患儿及家庭进行遗传咨询。本病为 X 连锁显性遗传病,男性 XLH 患者与健康女性结婚,男性后代正常,女性后代患病。女性患者与健康男性结婚,后代有 50% 患病概率。男女双方均为 XLH 患者时,其女性后代均患病,男性后代有 50% 患病概率。若先证者 PHEX 基因变异为自发变异(即患儿父母均正常),其父母再生育后

表 2 X 连锁低磷性佝偻病患儿随访检查项目<sup>[4]</sup>

项目	0~5 岁	>5 岁
门诊访视频率	·确诊半年内每个月 1 次 ·疾病稳定后每 3 个月 1 次	·青春期前每 3~6 个月 1 次 ·青春期后每 3 个月 1 次
体格检查		
身高、体重、踝间距、髌间距	同门诊访视频率	同门诊访视频率
头围和颅型	同门诊访视频率	必要时检查
佝偻病表现及骨痛、肌肉僵硬、肌无力症状	同门诊访视频率	同门诊访视频率
神经系统检查(是否出现颅内高压、颅缝早闭、椎管狭窄等)	同门诊访视频率	同门诊访视频率
肌肉骨骼功能、6 min 步行试验	必要时检查	每年 1 次
骨科检查	有显著下肢弯曲表现时,每年 1 次	有显著下肢弯曲表现时,每年 1 次
牙科检查	出牙后每 2 年 1 次	每年 2 次
听力检查	必要时检查	自 8 岁起,若存在听力障碍,应进行听觉评估
血压	每年 2 次	每年 2 次
生化检测		
血清碱性磷酸酶、钙、磷、甲状旁腺激素、肌酐;估算肾小球滤过率	同门诊访视频率	·确诊半年内每个月 1 次 ·疾病稳定后每 3 个月 1 次
25(OH)D	每 3~6 个月 1 次	每 3~6 个月 1 次
尿钙/尿肌酐 <sup>a</sup>	每 3~6 个月 1 次,首选随机尿检测,对于>5 岁患儿超过正常值上限则进行 24 h 尿液检测	
空腹血清磷酸盐水平和肾磷阈 <sup>a</sup>	·布罗索尤单抗治疗期间:治疗第 1 个月每 2 周 1 次;之后第 2~3 个月每 4 周 1 次;此后酌情监测 ·剂量滴定阶段:2 次注射之间,理想监测时点为末次注射后 7~11 d,以检测有无高磷血症 ·剂量达到稳态后(稳定剂量治疗 3 个月后):首选检测时点为注射给药前,以检测有无剂量不足的情况 ·剂量调整 4 周后仍需测定	
1, 25(OH) <sub>2</sub> D 水平	每 3~6 个月 1 次	每 3~6 个月 1 次
影像学检查		
肾脏超声检查 <sup>a</sup>	每年 1 次;若尿钙/尿肌酐升高或存在肾脏钙质沉着,每 6 个月 1 次;若肾脏钙质沉着程度稳定后可每 2 年检测 1 次	
左腕和(或)下肢放射学检查	·治疗后下肢弯曲未改善 ·有手术指征 ·任何部位的局部持续性骨痛 ·矮身材患儿骨龄评估	·治疗后下肢弯曲未改善 ·有手术指征 ·任何部位的局部持续性骨痛 ·矮身材患儿骨龄评估 ·向成人科转诊前仍存在持续性下肢畸形
眼底镜检查	如有头颅外观异常、头痛或神经系统症状	如伴有反复发作性头痛、学习和(或)认知能力下降或神经系统症状
心脏超声	如有持续性血压升高(>同龄同性别 P <sub>95</sub> )	如有持续性血压升高(>同龄同性别 P <sub>95</sub> )
牙齿全景片	一般不做	必要时检查

注:肾磷阈为肾小管最大磷酸盐重吸收率/肾小球滤过率;<sup>a</sup>两年龄组一致

代患病风险较低。但也有文献报道体细胞和生殖细胞嵌合 PHEX 基因变异导致 XLH,若子代出现常染色体显性遗传模式的自发变异,应考虑其父母存在生殖细胞嵌合的可能<sup>[23-25]</sup>。但 XLH 嵌合型后代患病概率尚无明确数据,可能与嵌合者性别、嵌合比例等相关。在先证者基因诊断明确的基础上,可进行产前诊断,如穿刺取绒毛膜或羊水细胞进行 PHEX 基因检测;或在胚胎植入前,进行移植前诊断。

总之, XLH 是一种罕见的骨矿化障碍性疾病,可累及骨骼、肌肉、牙齿等多系统多器官,致残率高。早期诊断、早期治疗可有效改善其预后及提高生活质量,患者需终生坚持多学科、多团队规范化治疗和随访。另外,本病为 X 连锁遗传病,需做好

遗传咨询和产前诊断。

(梁雁 陈颖 曾春华 巩纯秀  
王秀敏 吴蔚 执笔)

参与本共识制定的专家组成员(按单位和姓名首字拼音排序):安徽医科大学附属第一医院(刘晓静);安徽医科大学附属省儿童医院(陈雨青);北京大学第一医院(熊晖、杨艳玲);成都市妇女儿童中心医院(程昕然);重庆医科大学附属儿童医院(朱岷);复旦大学附属儿科医院(罗飞宏、王艺);福建医科大学附属福州儿童医院(陈瑞敏);广州市妇女儿童医疗中心(刘丽、曾春华);河北医科大学附属第二医院(张会丰);河南省儿童医院 郑州儿童医院(卫海燕);华中科技大学同济医学院附属同济医院(梁雁、罗小平);吉林大学白求恩第一医院(杜红伟);江西省儿童医院(杨玉);南方医科大学附属深圳妇幼保健院(董国庆);南京医科大学附属儿童医院(陈颖、孙祥水、张爱华);山东第一医科大学附属省立医院儿科(李桂梅、孙妍);上海交通大学医学院附属儿童医院(李斌);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(王秀敏);上海交通大学

医学院附属新华医院(邱文娟、沈品泉、张惠文);首都医科大学附属北京儿童医院(巩纯秀);四川大学华西第二医院(商慧芳、杨凡);苏州大学附属儿童医院(陈临琪);天津市儿童医院(张碧丽);天津市武清区人民医院(任秀智);温州医科大学附属第二医院(单小鸥);西安交通大学附属儿童医院(汪治华);浙江大学医学院附属儿童医院(傅君芬、吴蔚、邹朝春);郑州大学第一附属医院(徐家伟);中国医科大学附属盛京医院(麻宏伟);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(邱正庆);中南大学湘雅三医院(戴红梅、杨明华);中南大学湘雅医学院附属海口医院(逯军);中山大学附属第一医院(马华梅);中山大学孙逸仙纪念医院(梁立阳)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1002/jbmr.340.
- [2] Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked hypophosphatemia and FGF23-related hypophosphatemic diseases: prospect for new treatment[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(3):274-291. DOI: 10.1210/er.2017-00220.
- [3] Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32(4):455-476. DOI: 10.1016/j.beem.2018.05.009.
- [4] Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(7):435-455. DOI: 10.1038/s41581-019-0152-5.
- [5] 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):2416-2427. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3.
- [6] 张抒扬. 罕见病诊疗指南(2019年版) [M]. 北京:人民卫生出版社, 2019:309-314
- [7] Chaussain-Miller C, Sinding C, Septier D, et al. Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets: benefits of vitamin D and phosphate treatment[J]. *Oral Dis*, 2007, 13(5):482-489. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2006.01326.x.
- [8] Davies M, Kane R, Valentine J. Impaired hearing in X-linked hypophosphatemic (vitamin-D-resistant) osteomalacia[J]. *Ann Intern Med*, 1984, 100(2):230-232. DOI: 10.7326/0003-4819-100-2-230.
- [9] O'Malley SP, Adams JE, Davies M, et al. The petrous temporal bone and deafness in X-linked hypophosphatemic osteomalacia[J]. *Clin Radiol*, 1988, 39(5):528-530. DOI: 10.1016/s0009-9260(88)80224-1.
- [10] Rothenbuhler A, Fadel N, Debza Y, et al. High incidence of cranial synostosis and chiari I malformation in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR) [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(3):490-496. DOI: 10.1002/jbmr.3614.
- [11] Glass LR, Dagi TF, Dagi LR. Papilledema in the setting of x-linked hypophosphatemic rickets with craniosynostosis [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2011, 2(3):376-381. DOI: 10.1159/000334941.
- [12] Willis FR, Beattie TJ. Craniosynostosis in X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *J Paediatr Child Health*, 1997, 33(1):78-79. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1997.tb00997.x.
- [13] Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ, et al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2016, 17(6):694-700. DOI: 10.3171/2015.10.PEDS15273.
- [14] Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood[J]. *Endocr Connect*, 2014, 3(1):R13-30. DOI: 10.1530/EC-13-0103.
- [15] Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, et al. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D[J]. *J Pediatr*, 2003, 142(3):324-331. DOI: 10.1067/mpd.2003.119.
- [16] Opsahl Vital S, Gaucher C, Bardet C, et al. Tooth dentin defects reflect genetic disorders affecting bone mineralization[J]. *Bone*, 2012, 50(4):989-997. DOI: 10.1016/j.bone.2012.01.010.
- [17] 苏法铭, 陈晓铭. X-连锁低磷血症的诊疗进展[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(3):201-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191013-10031.
- [18] Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, 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. DOI: 10.1210/jc.2003-030036.
- [19] Lyseng-Williamson KA. Correction to: burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA [J]. *Drugs Ther Perspect*, 2018, 34(12):595. DOI: 10.1007/s40267-018-0577-0.
- [20] Linglart A, Imel EA, Whyte MP, et al. Sustained efficacy and safety of burosumab, a monoclonal antibody to FGF23, in children with X-linked hypophosphatemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(3):813-824. DOI: 10.1210/clinem/dgab729.
- [21] Sharkey MS, Grunseich K, Carpenter TO. Contemporary medical and surgical management of X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2015, 23(7):433-442. DOI: 10.5435/JAAOS-D-14-00082.
- [22] Meyerhoff N, Haffner D, Staude H, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(3):447-456. DOI: 10.1007/s00467-017-3820-3.
- [23] Broseta JJ, López-Romero LC, Cerón JA, et al. Mosaicism in 2 cases of X-linked hypophosphatemia [J]. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 2020, 67(1):70-71. DOI: 10.1016/j.endinu.2019.05.009.
- [24] Goji K, Ozaki K, Sadewa AH, et al. Somatic and germline mosaicism for a mutation of the PHEX gene can lead to genetic transmission of X-linked hypophosphatemic rickets that mimics an autosomal dominant trait[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2):365-370. DOI: 10.1210/jc.2005-1776.
- [25] Lin Y, Zhang W, Huang X, et al. Two de novo mosaic variants within the same site of PHEX gene in a girl with X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 110(2):266-271. DOI: 10.1007/s00223-021-00909-1.

