

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2312013

论著·临床研究

## 85例低血磷性佝偻病患儿诊断、治疗与随访的回顾性研究

李海琦<sup>1</sup> 陈秋霞<sup>1</sup> 车若琛<sup>1</sup> 郑必霞<sup>2</sup> 张爱华<sup>1</sup> 陈颖<sup>1</sup>

(1.南京医科大学附属儿童医院, 江苏南京 210000;  
2.南京医科大学附属儿童医院儿科学重点实验室, 江苏南京 210000)

**[摘要]** **目的** 了解低血磷性佝偻病(hypophosphatemic rickets, HR)患儿的诊断、治疗及并发症情况, 探讨疾病疗效评价指标, 了解患儿身高增长规律。**方法** 回顾性分析2008年1月—2022年12月于南京医科大学附属儿童医院诊治的85例HR患儿的首诊临床资料及5年随访资料。**结果** 85例HR患儿中, 男性46例(54%), 女性39例(46%); 首诊年龄范围为6个月至13岁9个月, 中位年龄为2.75岁; 平均身高标准差数值为 $-2.0 \pm 1.1$ 。首诊时患儿血磷降低, 血碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)升高, 99%(84/85)患儿存在下肢畸形, *PHEX*基因突变阳性率为93%(55/59)。患儿治疗1年后ALP水平及双下肢间距较前明显减低( $P < 0.05$ )。患儿身高在治疗后第1年增长最快, 为8.23 cm/年; 存在青春期身高突增峰速度(peak height velocity, PHV)阶段, 持续约2年, 男性患儿PHV阶段身高共增长9~20 cm, 女性患儿PHV阶段身高共增长10~15 cm。患儿主要并发症为肾钙质沉着及甲状旁腺功能亢进。肾钙质沉着治疗第1年发生率为55%(22/40), 其发生率随病程延长而增加( $P < 0.001$ ); 尿磷/尿肌酐比值升高与肾钙质沉着的风险升高呈正性关联( $OR=1.740, P < 0.001$ )。甲状旁腺功能亢进治疗第1年发生率为64%(27/42)。**结论** 对存在下肢畸形、身材矮小、生长缓慢的儿童, 及早进行血磷、血钙、ALP检测及下肢影像学检查有助HR的早期诊断, 必要时可结合基因检测确诊。ALP结合骨骼畸形改善及身高年增长情况可作为HR治疗疗效的评价指标。患儿青春期PHV阶段身高总增长小于正常儿童, 需密切随访, 及时调整治疗方案。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26(7): 677-682]

**[关键词]** 低血磷性佝偻病; 诊断; 治疗; 随访; 身高; 儿童

### Retrospective study on the diagnosis, treatment, and follow-up of 85 cases of hypophosphatemic rickets in children

LI Hai-Qi, CHEN Qiu-Xia, CHE Ruo-Chen, ZHENG Bi-Xia, ZHANG Ai-Hua, CHEN Ying. Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China (Chen Y, Email: xych0929@sina.com)

**Abstract: Objective** To study the diagnosis, treatment, and complications of hypophosphatemic rickets (HR) in children, explore effectiveness evaluation indicators for the disease, and understand the pattern in height growth among these patients. **Methods** A retrospective analysis of the initial clinical data and five-year follow-up data of 85 children with HR treated at Children's Hospital of Nanjing Medical University from January 2008 to December 2022. **Results** Among the 85 children with HR, there were 46 males (54%) and 39 females (46%). The age at initial diagnosis ranged from 6 months to 13 years and 9 months, with a median age of 2.75 years. The average height standard deviation score was  $-2.0 \pm 1.1$ . At initial diagnosis, children exhibited reduced blood phosphate levels and elevated alkaline phosphatase (ALP), with 99% (84/85) presenting with lower limb deformities. The positive rate for *PHEX* gene mutations was 93% (55/59). One year post-treatment, there was a significant reduction in ALP levels and the gap between the lower limbs ( $P < 0.05$ ). The fastest height growth occurred in the first year after treatment, at 8.23 cm/year, with a peak height velocity (PHV) phase lasting about two years during puberty. The height increased by 9-20 cm in male children during the PHV stage and 10-15 cm in female children. Major complications included nephrocalcinosis

[收稿日期] 2023-12-04; [接受日期] 2024-05-21

[作者简介] 李海琦, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 陈颖, 女, 主任医师。Email: xych0929@sina.com。

and hyperparathyroidism. The incidence rate of nephrocalcinosis in the first year after treatment was 55% (22/40), which increased with the duration of the disease ( $P<0.001$ ); an increased urinary phosphate/creatinine ratio was positively associated with a higher risk of nephrocalcinosis ( $OR=1.740, P<0.001$ ). The incidence of hyperparathyroidism in the first year after treatment was 64% (27/42). **Conclusions** For children presenting with lower limb deformities, short stature, and slow growth, early testing for blood levels of phosphate, calcium, and ALP, along with imaging examinations of the lower limbs, can aid in the early diagnosis of HR. Genetic testing may be utilized for definitive confirmation when necessary. ALP combined with improvements in skeletal deformities and annual height growth can serve as indicators of therapeutic effectiveness for HR. Compared to normal children, children with HR demonstrate a lower height increase during the PHV phase, necessitating close follow-up and timely adjustment of treatment plans

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(7): 677-682]

**Key words:** Hypophosphatemic rickets; Diagnosis; Treatment; Follow-up; Height; Child

低血磷性佝偻病 (hypophosphatemic rickets, HR) 是一组由低磷血症及活性维生素D生成不足引起骨骼矿化异常的罕见病, 其中最常见的是由 *PHEX* 基因突变引起的X连锁显性低血磷性佝偻病 (X-linked hypophosphatemic rickets, XLHR), 发病率约为1/20 000, 占遗传性低血磷性佝偻病的80%以上<sup>[1]</sup>。HR的临床表现主要为身材矮小、骨骼畸形、步态异常等; 血生化改变包括血磷降低、活性维生素D生成不足以及肾性失磷等<sup>[2]</sup>。由于患儿在疾病初期即可出现生长发育迟缓、骨骼畸形、运动能力下降等表现, 患儿心理健康及生活质量常受到影响, 早诊早治对延缓疾病进展十分重要。本研究对南京医科大学附属儿童医院收治的85例HR患儿的临床资料进行回顾性分析, 了解该病诊疗及并发症发生情况, 以期提高该病的早期诊断率, 进一步完善治疗方案, 改善患儿的生存质量。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入2008年1月—2022年12月在我院诊治的HR患儿共85例。

纳入标准: (1) 临床诊断标准参考《中国低血磷性佝偻病/骨软化症诊疗指南》<sup>[3]</sup>。儿童期主要为佝偻病表现。血磷水平显著降低, 尿磷增加, 肾磷阈, 即肾小管最大磷吸收/肾小球滤过率 (renal tubules absorbed maximum phosphorus/glomerular filtration rate, TMP/GFR) 降低, 血钙正常或偏低, 血碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 升高, 血甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 轻度升高或正常, 血25-羟维生素D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 正常或偏低<sup>[2-3]</sup>。(2) 年龄0~18岁。(3) 患儿家属知情同意。

排除标准: (1) 伴有其他慢性肾脏病、肿瘤、代谢性疾病等严重影响生存质量的疾病; (2) 排

除维生素D营养缺乏性佝偻病、维生素D依赖性佝偻病及其他继发性HR。

### 1.2 资料收集

对纳入的85例HR患儿首诊及随访5年的资料进行回顾性收集, 包括患儿一般情况、体格检查、生化指标、影像学检查结果、基因检测结果、治疗及随访情况等资料。

(1) 一般情况: 性别、年龄、身高 ( $\leq 3$ 岁测量身长,  $>3$ 岁测量站立身高)、体重、家族史。计算身高增速 (即身高年增速) 和体重指数 [体重指数 (body mass index, BMI) = 体重/身高<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)], 并根据中国0~18岁儿童及青少年身高标准差单位数值表<sup>[4]</sup>将患儿身高转换为身高标准差 (height standard deviation score, HSD)。

(2) 体格检查: 方颅、佝偻病串珠、手足镯、肋骨外翻、赫氏沟、鸡胸样畸形、牙齿情况、下肢畸形及双下肢间距 (即膝或踝间距), 并对患儿下肢畸形程度进行分度, 根据所测得的双下肢间距分为: 轻度,  $<3$  cm; 中度, 3~6 cm; 重度,  $>6$  cm<sup>[5]</sup>。

(3) 生化指标: 空腹血磷、平均血磷 (以两次服用磷酸盐制剂中点时间血磷水平代表平均血磷)、血钙、血肌酐、ALP、25(OH)D、PTH、随机尿磷、尿钙、尿肌酐、24 h尿磷。计算患儿血磷波动比值 [(平均血磷-空腹血磷) / 空腹血磷]<sup>[5]</sup>。儿童不同年龄段血磷、血钙、ALP等指标正常范围参照2021年我国卫生健康委员会颁布的儿童临床常用生化检验项目参考区间<sup>[6]</sup>。

(4) 影像学检查: 包括泌尿系彩超和骨骼X线检查结果。

(5) 基因检测: 收集整理患儿基因检测结果中的突变基因、突变位点、突变类型。

(6) 治疗及随访情况: 患儿首诊后普遍接受中性磷酸盐制剂和活性维生素D联用的对症药物治疗, 完整记录服用的具体药物名称和服药剂量及

手术治疗情况。治疗后每 3 个月复查一次，若患儿病情控制佳，可延长至半年，患儿年龄小于 3 岁或病情出现变化则需要增加随访频次。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。采用 Shapiro-Wilk 检验进行连续变量的正态分布检验。正态分布计量资料采用均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，非正态分布计量资料采用中位数 (四分位数间距) [ $P_{50}$  ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )] 表示。正态分布计量资料组间比较采用单因素重复测量方差分析或配对样本  $t$  检验，非正态分布计量资料采用 Friedman 检验或 Wilcoxon 符号秩和检验。两计量资料间的相关分析采用 Spearman 秩相关法，二分类变量与计量资料间的相关分析采用二元 logistic 回归分析。计数资料采用例数和百分率 (%) 表示，组间比较采用卡方检验或卡方趋势检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 GraphPad Prism 9 软件进行图像分析。

## 2 结果

### 2.1 首诊临床特征

**2.1.1 首诊临床表现** 85 例 HR 患儿中，男 46 例 (54%)，女 39 例 (46%)。患儿临床表现多样，其中方颅 4 例，佝偻病串珠 1 例，手足镯 30 例，肋骨外翻 18 例，赫氏沟 2 例，鸡胸样畸形 5 例，牙齿脱落或龋齿 20 例。此外，2 例并发 Chiari I 畸形。除 1 例患儿首诊时无下肢畸形表现外，余 84 例 (99%) 患儿均有下肢畸形表现，其中“O”型腿 75 例，“X”型腿 8 例，“K”型腿 1 例。患儿双下肢间距为 0.5 ~ 18 cm。下肢畸形严重程度分布为：轻度 10% (8/77)，中度 77% (59/77)，重度 13% (10/77) (部分患儿双下肢间距数据缺失，故总病例数为 77 例)。将患儿下肢畸形严重程度与血 ALP 水平行 Spearman 秩相关分析，显示二者无相关性 ( $r_s = 0.013$ ,  $P = 0.911$ )。

患儿首诊年龄中位数为 2.75 岁 (范围：6 个月至 13 岁 9 个月)。患儿的平均 HSD 为  $-2.0 \pm 1.1$ ，其中 45 位患儿身高在同年龄同性别儿童  $-2 SD$  以下，符合身材矮小的诊断标准 [7]。将患儿体重指数对照中国儿童青少年超重、肥胖筛查 BMI 分类标准 [8] 进行分析，发现患儿超重比例为 41%，肥胖比例为 23%。将患儿首诊月龄与 HSD 行 Spearman 秩相关分析，显示二者呈负相关 ( $r_s = -0.234$ ,  $P =$

0.031)，即首诊月龄越大，相应的 HSD 越低 (即身高增长较同龄儿童落后越明显)。

**2.1.2 首诊实验室检验及影像学检查结果** 与正常参考值 [6] 相比，首诊时患儿空腹血磷下降 [ $(0.82 \pm 0.12)$  mmol/L]，尿磷升高 [12.5 (10.6, 26.6) mmol/L]，TMP/GFR 降低 [ $(0.81 \pm 0.23)$  mmol/L]，血 ALP 升高 [625.5 (499, 742) U/L]，血钙 [2.36 (2.26, 2.45) mmol/L]、血 25(OH)D [ $(64 \pm 21)$  nmol/L] 等未见明显异常。

首诊时 20% (15/76) 患儿肾脏 B 超显示有钙质沉着 (肾脏回声增强)。97% (57/59) 患儿骨骼 X 线检查有骨干弯曲畸形表现或活动性佝偻病征象 (干骺端钙化带消失，呈杯口状、毛刷状改变，骨骺软骨带增宽，骨质疏松，骨皮质变薄)。

**2.1.3 基因检测** 85 例患儿中，有 38 例 (45%) 父母身材矮小和/或下肢畸形。共 59 例患儿及其父母进行了基因检测，56 例 (95%) 显示存在基因突变：1 例检出 *DMP1* 基因突变，突变类型为剪接突变；55 例检出 *PHEX* 基因突变，错义突变、剪接突变、缺失突变、无义突变、移码突变分别有 14 例、9 例、8 例、11 例、13 例。

### 2.2 临床表现随访情况

患儿首诊后随访时间分布情况为：0~<1 年 26 例；1~<2 年 6 例；2~<3 年 15 例；3~<4 年 12 例；4~<5 年 7 例； $\geq 5$  年 19 例。

**2.2.1 临床症状随访情况** 单因素重复测量方差分析显示，患儿 HSD 各时间点比较差异无统计学意义 ( $F = 2.198$ ,  $P = 0.069$ )；患儿双下肢间距随治疗进展较治疗前减小，差异有统计学意义 ( $F = 27.341$ ,  $P < 0.001$ ) (表 1)。

表 1 双下肢间距及 HSD 随治疗时间变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	双下肢间距 (cm)	HSD
首诊	4.8 $\pm$ 1.7	-2.5 $\pm$ 1.1
治疗 1 年后	2.9 $\pm$ 1.0 <sup>a</sup>	-2.1 $\pm$ 1.0
治疗 2 年后	2.5 $\pm$ 0.9 <sup>a,b</sup>	-2.2 $\pm$ 1.3
治疗 3 年后	2.2 $\pm$ 1.1 <sup>a</sup>	-2.0 $\pm$ 1.2
治疗 4 年后	1.9 $\pm$ 1.2 <sup>a</sup>	-2.1 $\pm$ 1.2
治疗 5 年后	1.5 $\pm$ 1.1 <sup>a,b</sup>	-2.1 $\pm$ 1.2
F 值	27.341	2.198
P 值	<0.001	0.069

注：[HSD] 身高标准差。a 示与首诊相比， $P < 0.05$ ；b 示与治疗 1 年后相比， $P < 0.05$ 。双下肢间距检测病例数为 12 例，HSD 检测病例数为 11 例。

**2.2.2 身高增长规律** 随访过程中，患儿身高随年龄的增长而增长，治疗后 1~5 年，平均身高增速分别为 8.23、5.96、5.97、4.19、5.08 cm/年，可见患儿治疗第 1 年身高增速最快，随后身高增速减缓(图 1)。

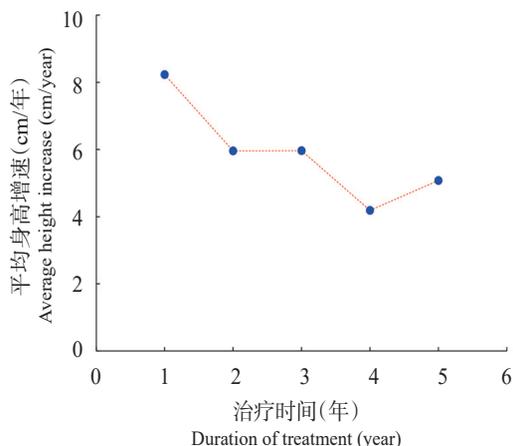


图 1 HR 患儿平均身高增速随治疗时间变化曲线图

正常女孩在乳房发育后(9~11岁)，男孩在睾丸增大后(11~13岁)进入身高突增峰速度(peak height velocity, PHV)阶段，持续 1~3 年，此阶段女孩身高平均年增加 7~8 cm，共增长 23~25 cm；男孩身高年增加 9~11 cm，共增长 25~28 cm<sup>[7]</sup>。而本研究中经治疗的男性患儿 10 岁进入 PHV 阶段，持续约 2 年，身高平均年增长 6.07 cm，该阶段共增长 9~20 cm；女性患儿 9 岁进入 PHV 阶段，持续约 2 年，平均身高年增长 6.31 cm，该阶段共增长 10~15 cm。

**2.2.3 生化指标及并发症随访情况** 与治疗前(首诊)比较，治疗 1 年后和 3 年后空腹血磷均无明显改善 ( $P>0.05$ )；ALP 水平治疗 1 年后和 3 年后均明显降低，差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2~3。

患儿主要并发症为肾钙质沉着及甲状旁腺功能亢进(表 4)。将患儿平均血磷浓度与 PTH 水平行 Spearman 秩相关分析，显示二者无相关性 ( $r_s=-0.08$ ,  $P=0.288$ )，即平均血磷浓度与甲状旁腺功能亢进无相关性。计算患儿血磷波动比值，将血磷波动比值与 PTH 水平作 Spearman 秩相关分析，显示二者无相关性 ( $r_s=0.037$ ,  $P=0.800$ )，即血磷波动比值与甲状旁腺功能亢进无相关性。

表 2 患儿治疗 1 年后 ALP 及空腹血磷的变化 [ $P_{50}$  ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) ]

时间	ALP (U/L)	空腹血磷 (mmol/L)
首诊	590(492, 722)	0.77(0.70, 0.86)
治疗 1 年后	464(411, 611)	0.82(0.71, 0.88)
Z 值	-3.182	-0.296
P 值	0.001	0.767

注：[ALP] 碱性磷酸酶。ALP 检测病例数为 51 例，空腹血磷为 10 例。

表 3 患儿治疗 3 年后 ALP 及空腹血磷的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	ALP (U/L)	空腹血磷 (mmol/L)
首诊	645 ± 138	0.79 ± 0.10
治疗 3 年后	509 ± 184	0.81 ± 0.12
t 值	3.753	-0.048
P 值	0.001	0.928

注：[ALP] 碱性磷酸酶。ALP 检测病例数为 37 例，空腹血磷为 6 例。

表 4 患儿部分并发症发生率随治疗变化情况 [ $n/N^{\#}$  (%) ]

时间	肾钙质沉着	甲状旁腺功能亢进
首诊	15/76(20)	20/45(44)
治疗 1 年后	22/40(55)	27/42(64)
治疗 2 年后	27/46(59)	32/45(71)
治疗 3 年后	22/33(67)	22/45(49)
治疗 4 年后	16/22(73)	17/24(71)
治疗 5 年后	14/19(74)	13/19(68)
$\chi^2$ 值	42.053	11.163
P 值	<0.001	0.048

注： $^{\#}$  [ $n/N$ ] 表示阳性病例数/总病例数。

卡方趋势检验显示，肾钙质沉着的发生率随病程延长而增加 ( $\chi^2=42.053$ ,  $P<0.001$ )，见表 4。

二元 logistic 回归分析显示，尿磷/尿肌酐比值升高与肾钙质沉着的风险升高呈正性关联 ( $OR=1.740$ ,  $P<0.001$ )；而口服磷酸盐日剂量(以磷元素计算)、PTH 水平、尿钙/尿肌酐比值与肾钙质沉着的风险均无相关性(均  $P>0.05$ )。见表 5。

表 5 肾钙质沉着与口服磷酸盐日剂量、PTH 水平、尿钙/尿肌酐比值、尿磷/尿肌酐比值的相关性分析

指标	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
磷酸盐日剂量	0.004	0.003	1.618	0.203	1.004	0.998~1.011
PTH 水平	0.001	0.001	0.593	0.441	1.001	0.999~1.003
尿钙/尿肌酐比值	-1.548	1.843	0.705	0.401	0.213	0.006~7.886
尿磷/尿肌酐比值	0.554	0.114	23.471	<0.001	1.740	1.391~2.176
常量	-1.227	0.276	19.800	<0.001	0.293	

注: [PTH] 甲状旁腺激素。

### 3 讨论

本研究显示, 患儿首诊月龄越大, HSD 越低, 身高增长较同龄儿童落后越明显, 提示早期诊断的重要性。99% 患儿首诊时有 HR 典型三联征表现 (低磷血症、下肢畸形、生长缓慢)<sup>[3]</sup> 及 TMP/GFR 比值下降, 患儿基因突变阳性率为 95%, 其中 PHEX 基因突变阳性率为 93%, 提示基因检测, 尤其是 PHEX 基因突变的检测, 可明确疾病诊断。首诊时患儿肥胖及超重比例较高, 这可能与患儿的骨骼畸形、运动能力下降导致活动减少、能量消耗少有关。磷是各种酶的主要成分, 可协助糖、脂肪和蛋白质代谢, HR 患儿体内磷元素缺乏, 可导致三大营养物质代谢失衡、脂肪在体内沉积过多<sup>[9]</sup>, 加之患儿骨代谢异常, 患儿大多身材矮小, 最终导致患儿 BMI 较大。因此, 对于具有典型佝偻病临床表现的患儿, 除考虑营养缺乏 (维生素 D 缺乏) 或维生素 D 代谢异常所导致的佝偻病, 还需要结合血磷、TMP/GFR, 考虑 HR<sup>[3]</sup>, 对于身材矮小且同时超重或肥胖的患儿也需警惕是否罹患 HR。

HR 的治疗目标是改善或纠正下肢畸形, 改善增长速率, 提高最终身高, 减少并发症<sup>[3]</sup>。我院中性磷酸盐制剂给药剂量 (以磷元素计算) 为 40~80 mg/(kg·d), 根据患儿血磷波动情况, 每日分 4~5 次口服, 不超过 6 次/d。治疗过程中磷酸盐制剂逐渐加量, 以免因不耐受而引起腹泻、腹痛、腹胀等消化道症状<sup>[10]</sup>。骨化三醇给药剂量为 20~40 ng/(kg·d), 每日分 2 次口服。本研究中患儿药物治疗 1 年后双下肢间距明显缩小, 提示骨科的手术治疗时机建议选择在内科充分治疗 1 年后仍有明显畸形时。而患儿空腹血磷治疗前后无明显改善, ALP 水平治疗 1 年后明显降低, 提示传统药物治疗并不能改善患儿空腹血磷情况, ALP 水平可以作为患儿疗效的评价指标。

相关文献指出, 患儿甲状旁腺功能亢进与血

磷波动比值之间呈正相关, 血磷波动比值越大, PTH 也越高<sup>[5]</sup>。为了维持平均血磷的稳定, 当患儿血磷波动比值>0.4 时, 我院在保证磷元素总量不变的基础上, 增加服用磷酸盐制剂次数, 以控制血磷波动。而本研究中患儿血磷波动比值与甲状旁腺功能亢进之间无相关性, 说明控制好血磷波动比值能有效控制甲状旁腺功能亢进的发生发展。本研究中肾钙质沉着与尿磷/尿肌酐比值呈正相关, 说明尿磷酸盐排出越多, 肾钙质沉着发病风险越高。此外, 肾钙质沉着与病程长短呈正相关, 亦提示长期尿磷排泄增多是导致肾钙质沉着的原因之一。这是因为尿磷酸盐排出增加可导致患儿血磷降低, 引起肠道钙吸收继发性增加、血钙浓度过高, 降钙素参与调节, 使钙沉积于骨与其他器官组织, 从而导致肾钙质沉着<sup>[3]</sup>。本研究中肾钙质沉着与患儿口服磷酸盐日剂量无相关性, 与既往研究发现肾钙质沉着发病风险与口服磷酸盐日剂量呈正相关<sup>[11-12]</sup> 相悖, 本研究表明补充磷元素 40~80 mg/(kg·d) 未明显增加肾钙质沉着的发病风险。

HR 患儿也存在青春期 PHV 阶段, 但增长速率较正常青春发育期儿童慢, 身高总增长小于正常儿童, 最终身高可能仍较正常儿童偏矮。分析其原因, 传统药物治疗虽能升高患儿血磷浓度, 但并不以血磷纠正为目标, 且磷酸盐进入人体后无法储存, 口服磷酸盐制剂并不能使患儿空腹磷酸盐水平达到正常, 生长板软骨细胞的终末分化和矿化所需的磷酸盐仍不足<sup>[13]</sup>, 这可能使得患儿生长速率虽然有改善, 但较正常儿童仍落后, 进入青春期后由于患儿生长发育需求增大, 这种落后更加明显。

综上所述, 对存在下肢畸形、身材矮小、生长缓慢的儿童, 及早进行血磷、钙、ALP 检测及下肢影像学检查有助于 HR 的早期诊断, 必要时结合基因检测结果予以确诊。ALP 结合骨骼畸形改善及身高年增长情况可作为 HR 治疗疗效的评价指标。

HR患儿同样具有PHV阶段,但该阶段身高总增长小于正常儿童,故需密切随访,及时调整治疗方案,以增加身高。尽早诊断,个体化治疗,规律随访,控制中性磷酸盐剂量于40~80 mg/(kg·d)及血磷波动比值<0.4,把握青春期PHV阶段的管理,可明显改善患儿临床表现,减少并发症,增加终身高,提高生存质量。

本研究尚存在一定局限性:HR为罕见病,本研究样本量小且为单中心研究,加之部分患儿因新型冠状病毒感染疫情影响无法规律随访,使数据可能存在一定的偏倚,导致研究结果可能存在一定的局限性,未来我们需要进行样本量更大的多中心研究。

作者贡献声明:李海琦负责数据收集、整理、分析以及论文撰写;郑必霞负责基因检测及其结果分析;陈颖、陈秋霞负责临床诊治、随访以及论文的设计、修改;车若琛、张爱华负责临床诊治、随访。

利益冲突声明:作者声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] Michalus I, Rusińska A. Rare, genetically conditioned forms of rickets: differential diagnosis and advances in diagnostics and treatment[J]. *Clin Genet*, 2018, 94(1): 103-114. PMID: 29417983. DOI: 10.1111/cge.13229.
- [2] 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-R30. PMID: 24550322. PMCID: PMC3959730. DOI: 10.1530/EC-13-0103.
- [3] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,徐潮,等.中国低血磷性佝偻病/骨软化症诊疗指南[J].*中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(4): 267-281. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20211211-00789.
- [4] 李辉,季成叶,宗心南,等.中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J].*中华儿科杂志*, 2009, 47(7): 487-492. PMID: 19951507. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.07.003.
- [5] 吴磊,郑必霞,陈颖,等.低血磷性佝偻病20例患儿诊断与治疗分析[J].*中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(20): 1541-1544. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.20.005.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.儿童临床常用生化检验项目参考区间:WS/T 780-2021[S].北京:中国标准出版社, 2021.
- [7] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华医学会儿科学分会儿童保健学组,中华儿科杂志编辑委员会.儿童体格发育评估与管理临床实践专家共识[J].*中华儿科杂志*, 2021, 59(3): 169-174. PMID: 33657689. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210116-00050.
- [8] 中国肥胖问题工作组.中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数分类标准[J].*中华流行病学杂志*, 2004, 25(2): 97-102. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2004.02.003.
- [9] Connor J, Olear EA, Insogna KL, et al. Conventional therapy in adults with X-linked hypophosphatemia: effects on enthesopathy and dental disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(10): 3625-3632. PMID: 26176801. PMCID: PMC4596038. DOI: 10.1210/JC.2015-2199.
- [10] 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. PMID: 35658353. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220223-00141.
- [11] Keskin M, Savaş -Erdeve Ş, Sağsak E, et al. Risk factors affecting the development of nephrocalcinosis, the most common complication of hypophosphatemic rickets[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(11/12): 1333-1337. PMID: 26203600. DOI: 10.1515/jpem-2014-0447.
- [12] Vaisbich MH, Koch VH. Hypophosphatemic rickets: results of a long-term follow-up[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(2): 230-234. PMID: 16252097. DOI: 10.1007/s00467-005-2077-4.
- [13] Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, et al. Rickets guidance: part I—diagnostic workup[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(9): 2013-2036. PMID: 34910242. PMCID: PMC9307538. DOI: 10.1007/s00467-021-05328-w.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)