

论著·临床研究

3例低血磷性抗维生素D佝偻病的 基因诊断及文献复习

刘霜 魏珉 肖娟 王长燕 邱正庆

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院儿科, 北京 100730)

[摘要] 对3例临床疑似X连锁低血磷抗维生素D佝偻病(XLH)患儿进行磷酸盐调节基因(PHEX)分析并确诊的临床资料进行回顾性分析及相关文献复习,探讨中国人存在的突变热点和突变类型。3例患儿均检测到PHEX基因突变,1例为无义突变(c.58C>T),2例为剪接突变(c.1645+1G>A, c.436+1G>A),其中c.436+1G>A为新突变。至2014年1月,世界上已报道的PHEX基因突变共有329个,错义突变占数量最多(24%),突变热点区域有3个。不同地区的病例总数和突变类型存在差异。中国人群中,89例XLH病人进行了PHEX基因检测,发现28种突变,其中在22外显子上发现的突变数量最多(18%),突变类型最多的为错义突变(61%)。总之,在中国人群中,XLH病人PHEX基因最常见的突变位置为第22外显子,最常见的突变类型为错义突变;c.436+1G>A为PHEX基因的新突变。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 518-523]

[关键词] 低血磷性抗维生素D佝偻病; X连锁显性; PHEX基因; 突变; 儿童

Three PHEX gene mutations in Chinese subjects with hypophosphatemic rickets and literature review

LIU Shuang, WEI Min, XIAO Juan, WANG Chang-Yan, QIU Zheng-Qing. Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China (Qiu Z-Q, Email: zhengqingqiu33@aliyun.com)

Abstract: The clinical data of three Chinese children who had been definitely diagnosed with X-link dominate hypophosphatemic rickets (XLH) by gene mutation analysis of phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX) were retrospectively studied and the relevant literature was reviewed. PHEX gene mutations were detected in all 3 XLH children; a nonsense mutation (c.58C>T) in one case and splicing mutations (c.1645+1G>A, c.436+1G>A) in the other two cases. Among these mutations, c.436+1G>A was novel. As of January 2014, a total of 329 PHEX gene mutations were reported, primarily within three mutation hot spots, throughout the world. Missense mutations accounted for the highest proportion (24%) among all mutations. There is literature showing geographic differences in the total number of XLH subjects and PHEX mutation types across the world. In the current literature, 89 cases of XLH with 28 types of PHEX mutations have been reported in the population of mainland China. Exon 22 is the most frequent mutation site (18%) and missense mutations are the most common type of mutations (61%). It is concluded that exon 22 is the mutation hot spot and missense mutation is the most common type of mutation in the PHEX gene in Chinese XLH patients and that c.436+1G>A detected in this study is a novel PHEX gene mutation in Chinese with XLH.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(5): 518-523]

Key words: Hypophosphatemic rickets; X-link dominate; PHEX; Mutation; Child

X-连锁低血磷抗D佝偻病(X-linked hypophosphatemic rickets, XLH)是一组由于肾小管磷酸盐转运异常和重吸收障碍,导致大量尿磷、

低血磷、骨质矿化缺乏和维生素D代谢异常的显性遗传性疾病^[1-3]。其发病率为1/20000,是遗传性佝偻病中最常见的一型^[4-5]。本病的临床表现在

[收稿日期] 2013-12-16; [接受日期] 2014-03-19

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAI09B04)。

[作者简介] 刘霜,女,硕士研究生。

[通信作者] 邱正庆,女,副主任医师。

儿童主要为生长发育迟缓,身材矮小,骨骼疼痛,行走无力,双下肢弯曲畸形,骨质疏松,多发性骨折以及牙釉质发育不良^[6];在成人,主要为软骨病和骨关节畸形^[7]。实验室检查可发现患者的血磷明显降低,血钙正常,甲状旁腺激素正常或增高以及血1,25-羟维生素D₃正常或轻度下降^[8]。

HYP Consortium于1995年证明磷酸盐调节基因(PHEX)为此病的致病基因^[9]。此基因(OMIM300550)定位于染色体XP22.1-22.2,全长243 kb,由22个外显子构成,其编码的跨膜蛋白含729个氨基酸,属于二型锌依赖性内肽酶家族整合蛋白的成员。研究证实人类和小鼠的PHEX序列有96%的同源性^[10]。自1986年刘向善^[11]报道了中国第1例低磷抗维生素D佝偻病以来,国内对该病的研究多为病例报道,分子遗传学研究报道数量较少。本研究报道国内3例基因诊断明确的XLH,并复习以往相关文献,探讨中国XLH患者存在的突变热点和突变类型,以提高对该疾病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为我院2011年11月至2012年6月疑诊为XLH的3例患儿,其中男1例,女2例,年龄3~9岁,1例有家族史(母亲患病),2例为散发病例。

1.2 诊断标准

由于国内外对于低磷抗维生素D佝偻病没有严格统一的标准,参考诸福棠实用儿科学^[12],XLH的临床特点为:于生后第1年出现典型的双下肢弓形腿,伴身高增长慢,无手足抽搐;在儿童期,常有颅缝晚闭,四肢大关节可发生致畸性骨痛关节炎,可有出牙晚,牙痛,牙齿易脱落;血清钙正常,血清磷明显降低合并尿磷增高(肾小管磷重吸收率降低),碱性磷酸酶升高,甲状旁腺功能可正常或轻度升高,双膝放射线检查可有典型佝偻病改变。回顾性分析了3例患儿的临床资料,患儿均有身材矮小、佝偻病、低磷血症、尿磷增高等表现,符合XLH的临床特点(表1)。

表1 3例患儿的临床资料

项目	病例1	病例2	病例3
性别	男	女	女
年龄(岁)	3	9	3
起病年龄(岁)	0.4	2	1.5
诊断年龄(岁)	3	2.5	2
身高(cm)	86(<-3 SD)	123(<-3 SD)	85(<-3 SD)
体重(kg)	12.8(<-3 SD)	30(>1 SD)	16(-3 SD)
膝内翻	+	+	+
步态不稳	+	+	+
方颅	+	+	+
手足镯	-	-	-
肋骨串珠	-	-	+
肋缘外翻	+	-	+
出牙迟	-	-	-
牙齿脱落	+	-	-
多发骨折	-	-	-
血磷(mmol/L)	0.77	0.7	0.6
血钙(mmol/L)	2.36	2.5	2.28
碱性磷酸酶(U/L)	490	949	515
甲状旁腺素(pg/mL)	47.8	未检测	30
24 h尿磷(mmol/kg)	1.43	未检测	1.05
24 h尿钙(mmol/L)	0.5	1.04	0.18
肾小管磷重吸收率(%)	32.60	未检测	未检测
25羟维生素D ₃ (ng/mL)	未检测	未检测	8.9
DNA突变	c.1645+1G>A	c.58C>T	c.436+1G>A
蛋白改变		p.R20X	
位置	内含子15	外显子1	内含子4

注:参考值:血磷0.81~1.45 mmol/L;血钙2.13~2.70 mmol/L;碱性磷酸酶42~390 U/L;甲状旁腺激素12.0~65.0 pg/mL;24 h尿磷:0.5~0.6 mmol/kg;24 h尿钙:<0.2 mmol/kg;25羟维生素D₃:8~50 ng/mL;肾小管磷重吸收率85%~100%。

1.3 DNA提取

取得患儿监护人知情同意后,留取患儿及其父母外周静脉血2 mL(肝素抗凝),用博迈德全血基因组提取试剂盒提取基因组DNA,测定浓度后-20℃留存备用。

1.4 PCR扩增

通过UCSC数据库(<http://genome.ucsc.edu/>)得到PHEX基因序列(NM_000444),应用Primer 3.0设计引物,对PHEX基因的22个编码外显子及其相邻的内含子序列进行PCR扩增。在20 μL反应体系中,含10×PCR缓冲液2 μL,2.5 mmol/L的dNTP 3 μL,5 U/μL的rTaq酶0.3 μL(大连宝生物有限公司),100 ng/μL基因组DNA 1 μL,正反向引物各1 μL,去离子水11.7 μL。

PCR 反应条件为: 95℃ 预变性 5 min, 94℃ 变性 30 s, 59℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 45 s, 共 35 个循环, 最后 72℃ 延伸 5 min。PCR 产物送北京天一辉远公司切胶纯化和基因测序。

1.5 突变的证实

针对所发现的突变首先进行反向测序, 结果与 UCSC 数据库基因组序列进行比对分析, 进一步检测患儿父母外周血 DNA, 了解是否也能发现相同位点的突变。

2 结果

2.1 临床特点

3 例患儿中, 1 例男性患儿以前额突出就诊, 2 例女性患儿以双下肢弯曲就诊。起病年龄为 5 个月至 2 岁, 诊断年龄为 2~3 岁。就诊时患儿身高均小于 -3 SD, 且均有膝内翻、步态不稳和方颅。肋骨串珠 1 例, 肋缘外翻 2 例, 牙齿脱落 1 例。3 例病例血清磷明显降低 (0.70~0.86 mmol/L), 24 h 尿磷明显增高 (1.05~1.43 mmol/kg)。血碱性磷酸酶升高 (490~949 U/L)。1 例患儿血甲状旁腺激素升高 (109 pg/mL)。3 例患儿双上肢 + 下肢 X 片显示符合佝偻病征象 (双侧肱骨、尺桡骨、胫腓骨骨干弯曲, 骨质密度减低, 干骺端呈杯口状, 毛刷样改变, 干骺端发育延迟) (图 1)。病例 3 在 1.5 岁初诊时外院曾误诊为维生素 D 缺乏性佝偻病, 此后手术矫正 O 型腿 3 次。

2.2 基因突变检测结果

将 PHEX 的 22 个编码外显子的测序结果与正常序列比对, 发现 3 例病例均存在基因突变, 包括无义突变和剪接突变 2 种类型。其中已报道的突变有 2 例: 外显子 1 上碱基序列 58 处的胞嘧啶由胸腺嘧啶代替, 从而导致终止密码的产生 (c.58C>T, p.R20X) 及在第 15 外显子和内含子连接处发生单碱基置换 (c.1645+1G>A)。新发现的突变 1 例, 为第 4 内含子起始处的剪接位点发生的改变 (c.436+1G>A)。病例 1、3 的父母均未检测到突变, 病例 2 和其母亲均检测相同突变, 其父亲未检测到突变 (图 2、3)。

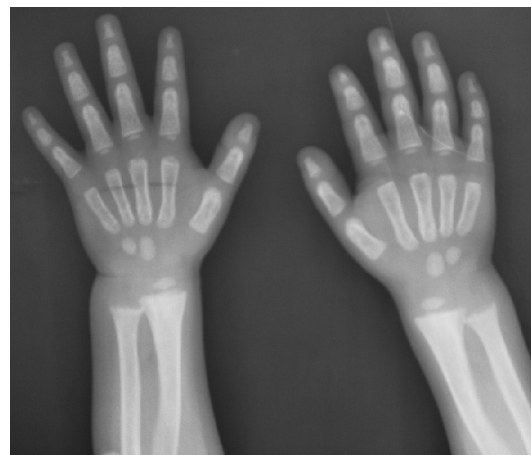


图 1 病例 1 的影像学表现 尺桡骨 X 片显示: 骨干弯曲, 骨质密度减低, 干骺端呈杯口状, 毛刷样改变, 干骺端发育延迟。

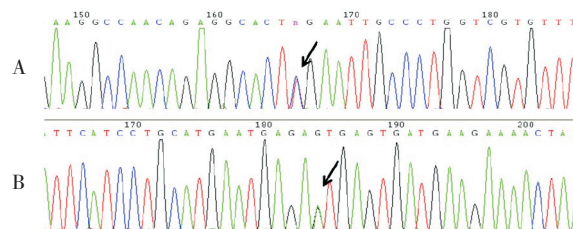


图 2 病例 1、3 的测序结果 A: 病例 1 测序图, 显示在第 15 外显子和内含子连接处发生单碱基置换 (c.1645+1G>A); B: 病例 3 测序图, 显示第 4 内含子起始处的剪接位点发生的改变 (c.436+1G>A)。此 2 例突变均为剪接突变。箭头所示为突变位点。

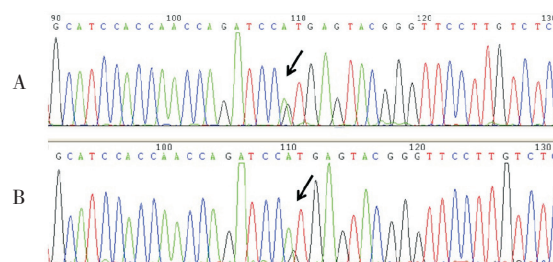


图 3 病例 2 及其母亲的测序结果 A: 病例 2 测序图, 显示在第 1 外显子上第 58 处的胞嘧啶由胸腺嘧啶代替, 从而导致无义突变 (c.58C>T, p.R20X); B: 病例 2 的母亲测序图, 显示在相同位点发现同样突变。箭头所示为突变位点。

2.3 文献复习结果

至 2014 年 1 月, 世界上已报道的 XLH 患者 PHEX 基因突变共有 329 种, 覆盖了 PHEX 基因的

全长 (<http://www.phexdb.mcgill.ca/>)。其中最常见的是错义突变 (24%)，突变热点区域有 3 个：外显子 8~10，外显子 14~17 和外显子 19~22^[13]。不同地区的病例总数和突变类型存在差异，欧洲 267 例报道中最常见的突变为框移突变 (24%)；美洲 10 例报道中最常见的为错义突变 (40%)；亚洲 51 例报道中最常见的为无义突变 (31%)^[14]。经过检索 Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 和万方 (<http://www.wanfangdata.com.cn/>) 数据库，共检索到 12 篇关于中国 XLH 患者进行 PHEX 基因检测的报道。12 篇文献共报道 89 例 XLH 病人，发现 28 种突变，其中在 22 外显子上发现的突变数量最多 (18%)，突变类型最多的为错义突变 (61%) (表 2)。文献曾报道在欧洲地区 XLH 患者中，散发病例占病人总数的 40%，而 PHEX 基因突变检出率在有家族史的病人中是

87%，在散发病例中是 73%。中国已报道的 89 例 XLH 病人中，28 例为散发病例，PHEX 基因突变检出率为 100%，61 例有家族史，PHEX 基因突变检出率为 88% (54/61)^[3,7,13-22]。本组资料的 3 例患儿中，1 例有家族史，2 例为散发病例，均检出 PHEX 基因突变。

3 讨论

病例 2 检出的无义突变 (c.58C>T, p.R20X) 位于外显子 1 上，处在 PHEX 编码的跨膜蛋白 N 端的胞质侧，使 mRNA 第 20 位的精氨酸处终止转录，从而造成蛋白的截短。Dixon 等^[23]于 1998 年曾预测大部分 (70%) 发生在 PHEX 基因上的突变会导致其蛋白功能的丧失，而并不是由于单倍剂量不足或者显性负效所导致。迄今为止，世界上发现此突变的报道共有 7 例，病例人群覆盖的地域包括了俄罗斯、芬兰、波兰、德国、比利时和韩国，在中国人群中还未见报道^[4,23-28]。2000 年 Tyynismaa 等^[26]曾推测此突变没有人种特异性，为常见的突变之一。在病例 1 和其母亲检测出的剪接突变 (c.1645+1G>A) 位于 15 外显子和内含子的 5' 剪接供体位置处。最初于 2001 年在澳大利亚被报道，迄今共报道 8 例患者^[2,29-31]。虽然此突变所导致的 RNA 剪接效应和蛋白功能研究尚不足，此位点在恒河猴、小鼠、狗等物种中都极度保守，且此处 5' 端的剪接强度根据 Neural Network 剪接预测软件 (www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html) 分析后，发现此处为 G 的剪接强度为 0.96 (正常值 0~1)，变为 A 后剪接信号极为微弱 (<0)，且根据数据分析，此处的突变也可能影响 15 内含子的 3' 剪接受体，从而导致外显子跳跃。而病例 3 检测出的剪接突变 (c.436+1G>A) 为一例新突变。在内含子 4 上剪接位点的突变共有 4 例报道，分别为 c.436+4A>C, c.436+3G>C, c.436+6C>T 和 437-3C>G^[29,32-33]。除了荷兰在 2008 年报道的 c.436+6C>T 从 RNA 水平上证实了此剪接突变导致了外显子 4 的跳跃剪接外，余报道均未做相关功能的研究^[33]。本研究报道的突变经过 Neural Network 预测后发现此处 5' 端 G 的剪接强度为 0.92，而变为 A 后强度为 0.1，所以预测此突变会导致错误剪接。

目前，PHEX 基因的基因型和表型没有发现

表 2 中国人群 PHEX 基因已知突变

序号	DNA 突变	蛋白改变	位置 *
1	c.264delG	p.W88X	E3
2	c.412delC	p.L138Ffs6X	E4
3	c.617T>G	p.L206W	E5
4	c.670C>T	p.Q224X	E6
5	c.1294A>T	p.K432X	E11
6	c.1673C>G	p.P558A	E16
7	c.1699C>T	p.P567X	E16
8	c.1735G>A	p.G579R	E17
9	c.1809G>A	p.W603X	E18
10	c.1826-1830delAAAAG	p.E609X	E18
11	c.1843delA	p.M618X	E18
12	c.1861C>T	p.A621X	E18
13	c.2033dupT	p.T679H	E20
14	c.2048T>C	p.L683P	E21
15	c.2078G>A	p.C693Y	E21
16	c.2090delGA	p.R697Tfs19X	E21
17	c.2155G>A	p.G719S	E22
18	c.2192T>C	p.F731S	E22
19	c.2197-2198insAACT	p.C733X	E22
20	c.2198G>A	p.C733Y	E22
21	c.2237G>A	p.C746Y	E22
22	c.663+2delT		I5
23	c.732+1G>T		I6
24	c.849+1G>A		I7
25	c.1483+1delAG		I14
26	c.1587-46T>C		I15
27	c.1899+2T>A		I18
28	c.1907-1G>T		I19

注：“位置”中 E 为外显子，I 为内含子。

联系^[14]。XLH 患者的临床表现多样,且严重程度差异很大,主要是靠家族史和临床表现诊断。此病在儿童期主要表现为生长发育迟缓,包括双下肢弯曲、出牙延迟和方颅^[6]。Drezer^[6]在 2000 年分析, XLH 患者的大部分症状在 6~12 个月之后才会出现,而且对于没有家族史的患者,80% 在 2~3 岁以后因为双下肢弯曲而就诊。在中国已报道的 89 例病人中,可获取资料的为 42 例,其中小于 18 岁的 22 例,平均诊断年龄为 6 岁。所有患者就诊原因均为双腿弯曲,其中有 20 例发现方颅,且起病平均从 6 个月开始,首发症状均为生长迟缓和方颅^[3,13,16,19]。本组资料中的 3 例患者诊断平均年龄为 5 岁,均发现方颅。病例 1 从 5 个月开始出现前额突出,家长未予重视,病例 2 和 3 出现方颅的时间不详。因此推测 1 岁以内 XLH 的患儿可以通过方颅等早期佝偻病的体征及时诊断,从而进行早期治疗。根据文献报道, XLH 病例的骨骼畸形随年龄增长而逐渐加重,早期及时的诊断和长期的治疗是决定患者预后的关键^[6,34]。

本研究中,病例 3 曾在 1.5 岁由外院误诊为维生素 D 缺乏性佝偻病。而国内也有多篇文献分析了 XLH 患者的误诊,主要被误诊的疾病皆为维生素 D 缺乏性佝偻病^[34-35]。XLH 是一种以低磷血症为特征导致骨发育和营养不良的遗传性骨病,有阳性的家族史,与维生素 D 缺乏性佝偻病相比,主要特点为:血磷降低显著,尿磷增高,血钙正常或稍低,罕有抽搐。佝偻病在 2 岁以后仍有活动,病情持续进展;而后者血磷正常,血钙降低显著,严重者出现婴儿手足搐搦症。1,25-(OH)D₃ 下降明显。佝偻病在 2 岁后进入后遗症期,没有活动性,病情不进展。XLH 对于常规剂量维生素 D 和钙剂治疗无效,本病需磷酸盐合剂和大剂量维生素 D 同时治疗方可有效,以上几点可作为鉴别诊断的主要方法。另外,佝偻病方面 XLH 还需要和原发性肾小管酸中毒、范可尼综合征等鉴别。

PHEX 基因作为 XLH 的致病基因,几乎所有的 PHEX 基因突变均会使 PHEX 在成骨细胞表面的功能受损。PHEX 在骨骼、牙齿、脑、肌肉、睾丸中均有表达,但在肾脏中无表达,说明 PHEX 蛋白异常不是直接作用于肾脏来影响磷的回收和维生素 D 的代谢^[36]。Shimada 等^[37]和 White 等^[38]多次在实验中证实 FGF-23 作为重要的调磷因子,

是 PHEX 蛋白的分解底物。当 XLH 患者基因突变时,其作用底物堆积,FGF-23 的浓度在患者体内显著升高,从而影响肾小管对磷的重吸收。2012 年美国内分泌协会将 XLH 与常染色体显性遗传性低磷性佝偻病(ADHR)、常染色体隐性遗传性佝偻病(ARHR)、肿瘤诱发的骨软化症(TIO)等 8 种疾病分类于 FGF-23 介导的低磷血症^[39]。可以说 FGF-23 的检测对于 XLH 的患者具有重大意义。由于技术所限,本研究并未检测患儿体内的 FGF-23 水平,以后应当开展此部分的工作,以对 XLH 进行更加深入的探索。

综上所述,本研究从临床和基因水平上确诊了 3 例 XLH 病例,此 3 例患儿 PHEX 基因突变在中国人群中均是首次报道,在国际上其中 2 例为已报突变,1 例为新突变。另外,本研究还对相关文献进行了复习和总结,发现中国 XLH 病人在 PHEX 基因报道中最常见的突变位置为第 22 外显子,最常见的突变类型为错义突变。今后,我们需要对中国 XLH 的病例进行更大样本的研究,以明确最常见的突变热点,以及在分子遗传学上面对基因型和表型的联系进行进一步的探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Hanna JD, Niimi K, Chan JM. X-linked hypophosphatemia. Genetic and clinical correlates[J]. *Am J Dis Child*, 1991, 145(8): 865-870.
- [2] Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, et al. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(8): 3889-3899.
- [3] Kang Q, Xu J, Zhang Z, et al. Three novel PHEX gene mutations in four Chinese families with X-linked dominant hypophosphatemic rickets[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(4): 793-798.
- [4] Francis F, Strom TM, Hennig S, et al. Genomic organization of the human PEX gene mutated in X-linked dominant hypophosphatemic rickets[J]. *Genome Res*, 1997, 7(6): 573-585.
- [5] Shows TB, McAlpine PJ. The catalog of human genes and chromosome assignments. A report on human genetic nomenclature and genes that have been mapped in man[J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1978, 22(1-6): 132-145.
- [6] Drezer MK. PHEX gene and hypophosphatemia[J]. *Kidney Int*, 2000, 57(1): 9-18.
- [7] 王静, 金春莲, 任梅宏, 等. 抗维生素 D 佝偻病 PHEX 基因突变分析[J]. *国际遗传学杂志*, 2008, 31(4): 251-254.
- [8] Brame LA, White KE, Econs MJ. Renal phosphate wasting disorders: clinical features and pathogenesis[J]. *Semin Nephrol*, 2004, 24(1): 39-47.

- [9] Francis F, Hennig S, Korn B, et al. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium[J]. *Nat Genet*, 1995, 11(2): 130-136.
- [10] Guo R, Quarles LD. Cloning and sequencing of human PEX from a bone cDNA library: evidence for its developmental stage-specific regulation in osteoblasts[J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(7): 1009-1017.
- [11] 刘向善. 低磷抗维生素 D 性佝偻病一家系 4 例报告 [J]. 实用内科杂志, 1986, 7(1): 56.
- [12] 倪佳臣. 肾小管运转功能障碍 [M]// 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学下册. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 2163-2164.
- [13] 曹丽华, 麻宏伟, 王述森, 等. 低磷酸盐血症性佝偻病 PHEX 基因突变分析 [J]. 国际遗传学杂志, 2011, 34 (3): 123-126.
- [14] 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.
- [15] Chou YY, Chao SC, Tsai SC, et al. Novel PHEX gene mutations in two Taiwanese patients with hypophosphatemic rickets[J]. *J Formos Med Assoc*, 2005, 104(3): 198-202.
- [16] Lo FS, Kuo MT, Wang CJ, et al. Two novel PHEX mutations in Taiwanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *Nephron Physiol*, 2006, 103(4): 157-163.
- [17] 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.
- [18] Qiu G, Liu C, Zhou J, et al. Prenatal diagnosis for a novel splice mutation of PHEX gene in a large Han Chinese family affected with X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010, 14(3): 385-391.
- [19] Jap TS, Chiu CY, Niu DM, et al. Three novel mutations in the PHEX gene in Chinese subjects with hypophosphatemic rickets extends genotypic variability[J]. *Calcif Tissue Int*, 2011, 88(5): 370-377.
- [20] 唐佳, 潘敬新, 蒋玮莹, 等. 一例抗维生素 D 佝偻病的基因诊断和新突变的致病性鉴定 [J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(5): 1226-1230.
- [21] Yang L, Yang J, Huang X. PHEX gene mutation in a Chinese family with six cases of X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 26(11-12): 1179-1183.
- [22] 马明义, 李华, 蔡延森. 一个低血磷性佝偻病家系的 PHEX 基因突变研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(5): 582-584.
- [23] Dixon PH, Christie PT. Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(10): 3615-3623.
- [24] 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.
- [25] Rowe PSN, Oudet CL, Francis F, et al. Distribution of mutations in the PEX gene in families with X-linked hypophosphatemic rickets (HYP) [J]. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(4): 539-549.
- [26] Tyynismaa H, Kaitila I, Nanto-Salonen K, et al. Identification of fifteen novel PHEX gene mutations in Finnish patients with hypophosphatemic rickets [J]. *Hum Mutat*, 2000, 15(4): 383-384.
- [27] Popowska E, Pronicka E, Sulek A, et al. X-linked hypophosphatemia in Polish patients. 1. Mutations in the PHEX gene [J]. *J Appl Genet*, 2000, 41(4): 293-302.
- [28] Popowska E, Pronicka E, Sulek A, et al. X-linked hypophosphatemia in Polish patients. 2. Analysis of clinical features and genotype-phenotype correlation [J]. *J Appl Genet*, 2001, 42(1): 73-88.
- [29] Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, et al. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets [J]. *Hum Genet*, 2009, 125(4): 401-411.
- [30] 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(7): 453-458.
- [31] Durmaz E, Zou M, Al-Rijjal RA, et al. Novel and de novo PHEX mutations in patients with hypophosphatemic rickets [J]. *Bone*, 2013, 52(1): 286-291.
- [32] Filisetti D, Ostermann G, von Bredow M, et al. Non-random distribution of mutations in the PHEX gene, and under-detected missense mutations at non-conserved residues [J]. *Eur J Hum Genet*, 1999, 7(5): 615-619.
- [33] Makras P, Hamdy NAT, Kant SG, et al. Normal growth and muscle dysfunction in X-linked hypophosphatemic rickets associated with a novel mutation in the PHEX gene[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(4): 1386-1389.
- [34] 刘丽君, 郝淑青, 刘玲, 等. 家族性低磷抗 D 佝偻病六例误诊分析 [J]. 中国全科医学, 2004, 7(2): 1434-1435.
- [35] 吕娜, 魏素芳, 乔玉巧, 等. 儿童低磷抗维生素 D 佝偻病 23 例 [J]. 临床荟萃, 2008, 23(3): 205-206.
- [36] 夏维波, 孟迅吾, 周学瀛. 调磷因子: 成纤维细胞生长因子 23[J]. 国外医学内分泌学分册, 2004, 24(6): 241-243.
- [37] Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3): 429-435.
- [38] White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23[J]. *Kidney Int*, 2001, 60(6): 2079-2086.
- [39] Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(3): 696-706.

(本文编辑: 邓芳明)