

肾磷阈在儿童 X-连锁低磷性佝偻病诊治中的临床价值

陶佳琪 陈颖

(南京医科大学附属儿童医院肾脏科, 江苏南京 210008)

[摘要] **目的** 探讨肾磷阈, 即肾小管最大磷重吸收率与肾小球滤过率的比值 (ratio of tubular maximum reabsorption of phosphate to glomerular filtration rate, TmP/GFR) 在 X-连锁低磷性佝偻病 (X-linked hypophosphatemic rickets, XLH) 患儿诊治中的临床价值。**方法** 回顾性纳入 2010 年 1 月—2023 年 1 月在南京医科大学附属儿童医院初诊为 XLH 的 83 例患儿, 收集初诊及随访数据, 探讨 TmP/GFR 与佝偻病严重程度、钙磷代谢指标及磷酸盐治疗量的相关性。根据是否发生肾钙质沉着症将患儿分为肾钙质沉着组 ($n=47$) 和非肾钙质沉着组 ($n=36$), 比较两组患儿的临床资料。采用多因素 logistic 回归分析探讨 XLH 患儿并发肾钙质沉着症的影响因素。使用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 评估 TmP/GFR 对 XLH 患儿并发肾钙质沉着症的预测价值。**结果** 83 例 XLH 患儿初诊时 TmP/GFR 为 (0.78 ± 0.21) mmol/L, 个体差异很大 (范围: 0.28~1.24 mmol/L)。TmP/GFR 与 XLH 患儿佝偻病严重程度无显著相关性 ($P>0.05$)。甲状旁腺激素与 TmP/GFR 呈负相关 ($r_s=-0.020$, $P=0.008$), 血磷 ($r_s=0.384$, $P<0.001$)、血钙 ($r_s=0.251$, $P<0.001$) 及 25 羟维生素 D ($r_s=0.179$, $P<0.001$) 与 TmP/GFR 呈正相关, TmP/GFR 与碱性磷酸酶 ($r_s=-0.002$, $P=0.960$) 及磷元素治疗剂量 ($r_s=0.012$, $P=0.800$) 无显著相关性。肾钙质沉着组的血钙和 TmP/GFR 均明显低于非肾钙质沉着组 ($P<0.05$), 而甲状旁腺激素和尿钙浓度均明显高于非肾钙质沉着组 ($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, TmP/GFR 和尿钙浓度与 XLH 患儿并发肾钙质沉着症密切相关 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, TmP/GFR、尿钙浓度以及两者联合检测预测 XLH 患儿并发肾钙质沉着症的曲线下面积分别为 0.696、0.679、0.761。**结论** TmP/GFR 可以作为诊断儿童 XLH 的一项重要指标, 然而它并不具备反映佝偻病严重程度及活动性的能力, 无法作为判断传统治疗疗效的指标。尿钙浓度和 TmP/GFR 对 XLH 患儿并发肾钙质沉着症具有良好的预测价值, 可为临床评估 XLH 患儿发生肾钙质沉着症的风险提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (9): 926-932]

[关键词] X-连锁低磷性佝偻病; 肾磷阈; 肾钙质沉着症; 儿童

Clinical value of renal phosphorus threshold in the diagnosis and treatment X-linked hypophosphatemic rickets in children

TAO Jia-Qi, CHEN Ying. Department of Nephrology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Chen Y, Email: xych0929@sina.com)

Abstract: Objective To explore the clinical value of the renal phosphorus threshold (ratio of tubular maximum reabsorption of phosphate to glomerular filtration rate, TmP/GFR) in the diagnosis and treatment of children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). **Methods** A retrospective study was conducted, including 83 children diagnosed with XLH at Children's Hospital of Nanjing Medical University from January 2010 to January 2023. Initial diagnosis and follow-up data were collected to investigate the correlation of TmP/GFR with the severity of rickets, calcium and phosphorus metabolism indicators, and the dosage of phosphate treatment. Children were divided into two groups based on the occurrence of renal calcification: the renal calcification group ($n=47$) and the non-renal calcification group ($n=36$). Clinical data between the two groups were compared. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing renal calcification in XLH children. The predictive value of TmP/GFR for renal calcification in XLH children was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** In the 83 XLH children,

[收稿日期] 2024-01-15; [接受日期] 2024-06-17

[作者简介] 陶佳琪, 女, 硕士研究生。

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

the initial TmP/GFR was (0.78 ± 0.21) mmol/L, with significant individual variation (range: 0.28-1.24 mmol/L). TmP/GFR showed no significant correlation with the severity of rickets ($P > 0.05$). Parathyroid hormone was negatively correlated with TmP/GFR ($r_s = -0.020$, $P = 0.008$), while blood phosphorus ($r_s = 0.384$, $P < 0.001$), blood calcium ($r_s = 0.251$, $P < 0.001$), and 25-hydroxyvitamin D ($r_s = 0.179$, $P < 0.001$) were positively correlated with TmP/GFR. No significant correlation was found between TmP/GFR and alkaline phosphatase ($r_s = -0.002$, $P = 0.960$) or phosphate treatment dosage ($r_s = 0.012$, $P = 0.800$). Blood calcium and TmP/GFR levels were significantly lower in the renal calcification group than in the non-renal calcification group ($P < 0.05$), while parathyroid hormone and urine calcium levels were significantly higher in the renal calcification group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that TmP/GFR and urine calcium levels were closely associated with renal calcification in XLH children ($P < 0.05$). ROC curve analysis revealed that the areas under the curve for TmP/GFR, urine calcium, and their combined detection predicting renal calcification in XLH children were 0.696, 0.679, and 0.761, respectively. **Conclusions** TmP/GFR may serve as an important diagnostic indicator for pediatric XLH; however, it does not reflect the severity or activity of rickets and cannot be used to judge the efficacy of traditional treatment. Urine calcium and TmP/GFR are valuable predictors for renal calcification in XLH children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(9): 926-932]

Key words: X-linked hypophosphatemic rickets; Renal phosphorus threshold; Renal calcification; Child

X-连锁低磷性佝偻病(X-linked hypophosphatemic rickets, XLH)是一种罕见的遗传性磷酸盐代谢紊乱疾病,是由定位在X染色体p22.1上的内肽酶同源的磷酸盐调节基因(phosphate regulating endopeptidase on the X chromosome, *PHEX*)发生致病突变引起,导致成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor, FGF23)水平升高,抑制肾脏对磷酸盐的重吸收,进而引起以低磷血症为特征的骨骼矿化障碍性疾病^[1]。在儿童中主要表现为不同程度的下肢畸形、生长速度减缓、骨骼和关节疼痛,以及自发性牙齿脓肿^[2]。目前传统治疗方案是口服骨化三醇与磷酸盐合剂联合治疗,近年来也引入了新型治疗药物burosumab^[3]。

肾小管对磷的重吸收随着滤过的增加而增加,但存在饱和,即肾小管最大磷重吸收率(tubular maximum reabsorption of phosphate, TmP)。当血磷升高时,肾小球滤过的磷增加,但当达到一定水平时,肾小管上皮细胞对磷的重吸收能力达到饱和,不能再重吸收更多的磷,导致出现尿磷^[4]。当血磷浓度高于TmP与肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的比值,即TmP/GFR时,肾小管对磷的重吸收达到极限,出现尿磷,此时的血磷浓度即为肾磷阈——每100 mL肾小球滤液最大的肾小管磷重吸收量^[5]。当血磷浓度高于TmP/GFR时,出现尿磷;当血磷浓度低于TmP/GFR时,滤过的磷大部分被肾小管重吸收。因此,TmP/GFR可被用于评估肾脏对磷酸盐的处理^[5],即TmP/GFR越低,尿磷越高,TmP/GFR下降是诊断XLH的指标之一^[6]。由于XLH临床表现多样,严重程度不一,致残率高,对患者生活质量及社会价值造成严重影响。因此,早期预测疾

病严重程度以及并发症的发生对减轻疾病负担、提高生活质量至关重要^[7]。本研究旨在探讨儿童XLH患者的TmP/GFR水平,分析其与XLH患儿佝偻病严重程度、钙磷代谢指标、磷酸盐治疗剂量的相关性,以及对于XLH治疗过程中并发肾钙质沉着症的预测价值,为早期判断病情程度及预后提供参考依据,从而提高治疗效益,减少社会和家庭负担。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2010年1月—2023年1月在南京医科大学附属儿童医院确诊为XLH并规律随访 ≥ 2 次(包括线上问诊)的83例患儿为研究对象。XLH的诊断均符合《儿童X连锁低磷性佝偻病诊治与管理专家共识》^[6]。

纳入标准:(1)有身材矮小或生长迟缓、骨骼畸形、佝偻病家族史;(2)生化指标提示低磷血症、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)在活动期升高、血钙正常或稍低,甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)正常或偏高;(3)影像学提示佝偻病表现;(4)肾小管疾病相关的基因检测明确提示*PHEX*基因突变;(5)定期规律门诊随访,随访资料完整。

排除标准:(1)根据血气分析、尿常规及电解质等检测结果考虑为肾小管酸中毒、范可尼综合征等疾病;(2)其他类型低磷血症性佝偻病。

为排除治疗对患儿生化指标及疾病严重程度评估可能带来的影响,以及为更好地描述疾病自然状态,在评估XLH患儿TmP/GFR水平时,纳入

的是未接受药物治疗患儿的初诊临床资料。根据是否发生肾钙质沉着症分为肾钙质沉着组 ($n=47$) 和非肾钙质沉着组 ($n=36$)。

本研究经南京医科大学附属儿童医院伦理委员会批准 (202103041-1)。

1.2 方法

回顾性收集XLH患儿的初诊及随访临床资料,记录患儿的身高、体重、膝间距等数值。所有患儿身高测量值均依照中国0~18岁儿童青少年身高体重标准化曲线转换为标准差值 (standard deviation, SD)^[8],并计算体重指数。按《诸福棠实用儿科学》关于佝偻病双下肢畸形严重程度分度 (膝间距 <3 cm为轻度;3~6 cm为中度; >6 cm为重度)^[9]。隔夜空腹8 h以上采集血标本。实验室检测指标包括血磷、血钙、血肌酐、ALP、25-羟维生素D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]、PTH、尿磷、尿肌酐及尿钙浓度,参照健康儿童生化参考区间进行对比^[10],并根据Walton等^[11]的列线图计算TmP/GFR。记录患儿肾脏B超、X线检查结果以及磷元素治疗剂量。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料用中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分率 (%)表示,组间比较采用卡方检验。偏态分布或等级变量的相关性分析采用Spearman秩相关。采用多因素logistic回归分析探讨XLH患儿并发肾钙质沉着症的影响因素,并对XLH患儿并发肾钙质沉着症的影响因素进行受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC曲线)分析。对各指标ROC曲线的曲线下面积 (area under the curve, AUC)进行Delong检验,分析各指标间AUC的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

纳入83例XLH患儿,其中男性46例,女性37例;初诊中位年龄为2.6 (1.8, 5.2)岁;初诊身高 SD 为-5.38~1.5,其中46例 (55%)身高 $\leq -2 SD$,21例 (25%)身高位于 $-2 SD \sim -1 SD$ 之间;22例

(27%)初诊时体重指数处于超重或肥胖范围;83例XLH患儿初诊时血磷水平均低于该年龄段正常血磷水平参考范围,74例 (89%)初诊时ALP高于该年龄段正常参考范围上限。

2.2 XLH患儿初诊TmP/GFR水平特征

83例XLH患儿初诊时TmP/GFR水平为 (0.78 ± 0.21) mmol/L,个体差异较大 (范围:0.28~1.24 mmol/L)。46例男性患儿TmP/GFR水平为 (0.77 ± 0.20) mmol/L,37例女性患儿为 (0.79 ± 0.22) mmol/L,男女差异无统计学意义 ($P=0.561$)。XLH患儿TmP/GFR水平与初诊年龄亦无显著相关性 ($r_s=0.050$, $P=0.658$)。

2.3 TmP/GFR水平与XLH患儿佝偻病严重程度的相关性

Spearman相关分析显示,XLH患儿TmP/GFR水平与患儿身高 SD ($r_s=-0.023$, $P=0.611$)及骨骼畸形程度 ($r_s=-0.020$, $P=0.662$)均无显著相关性。

2.4 TmP/GFR与钙磷代谢指标及磷元素治疗剂量的相关性

Spearman相关分析显示,XLH患儿血磷、血钙、PTH、25(OH)D与TmP/GFR显著相关 (图1),ALP和磷元素治疗剂量与TmP/GFR无显著相关性 (分别 $r_s=-0.002$ 、0.012, $P=0.960$ 、0.800)。

2.5 影响XLH患儿并发肾钙质沉着症的相关因素

2.5.1 两组临床资料的比较 肾钙质沉着组和非肾钙质沉着组的性别、初诊年龄、血磷、ALP、25(OH)D差异无统计学意义 ($P>0.05$)。肾钙质沉着组的血钙和TmP/GFR均明显低于非肾钙质沉着组 ($P<0.05$),而PTH和尿钙浓度均明显高于非肾钙质沉着组 (均 $P<0.05$)。见表1。

2.5.2 XLH患儿并发肾钙质沉着症的影响因素 以是否发生肾钙质沉着症为因变量,以上述肾钙质沉着组和非肾钙质沉着组单因素分析显示差异有统计学意义的指标为自变量,应用多因素logistic回归方程分析XLH患儿并发肾钙质沉着症的影响因素,结果显示,TmP/GFR和尿钙浓度与XLH患儿并发肾钙质沉着症密切相关 ($P<0.05$),见表2。

2.6 TmP/GFR和尿钙浓度对XLH患儿并发肾钙质沉着症的预测价值

ROC曲线分析显示,TmP/GFR和尿钙浓度以及两指标联合检测对XLH患儿并发肾钙质沉着症均有良好的预测价值 (均AUC >0.5 ,均 $P<0.05$),且两指标联合预测XLH患儿并发肾钙质沉着症的AUC高于两个指标单独预测,但Delong检验显示,

两指标联合预测 XLH 患儿并发肾钙质沉着症的 AUC 与 TmP/GFR 和尿钙浓度单独预测比较差异均无统计学意义（分别 $Z=1.436$ 、 1.483 ， $P=0.151$ 、 0.138 ）。见表 3 和图 2。

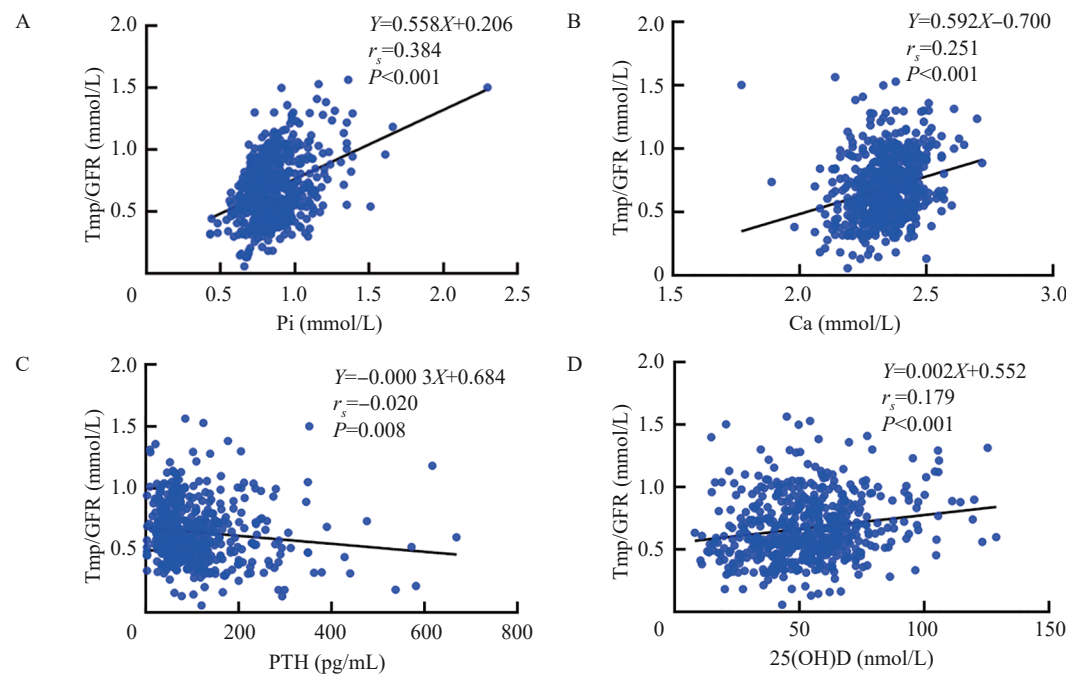


图 1 XLH 患儿 TmP/GFR 与钙磷代谢指标的相关性 [Pi] 血磷；[Ca] 血钙；[TmP/GFR] 肾磷阈；[PTH] 甲状旁腺激素；[25(OH)D] 25-羟维生素 D。A：血磷与 TmP/GFR 呈显著正相关；B：血钙与 TmP/GFR 呈显著正相关；C：PTH 与 TmP/GFR 呈显著负相关；D：25(OH)D 与 TmP/GFR 呈显著正相关。

表 1 肾钙质沉着组和非肾钙质沉着组临床资料的比较

项目	非肾钙质沉着组 (n=36)	肾钙质沉着组 (n=47)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男性 [例(%)]	17(47)	29(62)	1.730	0.188
初诊年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	32.5(23.3, 63.8)	29.0(22.0, 58.0)	-0.951	0.341
血磷 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.85 $\pm$ 0.09	0.86 $\pm$ 0.09	-0.561	0.577
血钙 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.36 $\pm$ 0.08	2.32 $\pm$ 0.06	2.286	0.025
尿钙 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.6 $\pm$ 0.5	1.0 $\pm$ 0.6	-3.028	0.003
ALP [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	595(472, 705)	519(435, 659)	-1.866	0.060
PTH [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	79(55, 132)	109(66, 161)	-2.208	0.027
25(OH)D ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	51 $\pm$ 15	52 $\pm$ 14	-0.371	0.712
TmP/GFR ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.76 $\pm$ 0.19	0.63 $\pm$ 0.14	3.518	0.001

注：[ALP] 碱性磷酸酶；[PTH] 甲状旁腺激素；[25(OH)D] 25-羟维生素 D；[TmP/GFR] 肾磷阈。

表 2 XLH 患儿并发肾钙质沉着的多因素 logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
血钙	-3.500	3.941	0.788	0.375	0.030	0.000~68.401
尿钙	1.156	0.533	4.704	0.030	3.177	1.118~9.029
PTH	0.002	0.005	0.219	0.640	1.002	0.993~1.012
TmP/GFR	-4.559	1.731	6.936	0.008	0.010	0.000~0.312
常数项	10.525	9.463	1.237	0.266		

注：[PTH] 甲状旁腺激素；[TmP/GFR] 肾磷阈；[XLH] X-连锁低磷性佝偻病。血钙、尿钙、PTH、TmP/GFR 均为连续变量。

表 3 TmP/GFR 和尿钙浓度对 XLH 患儿并发肾钙质沉着症的预测价值

指标	临界值	约登指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	P
尿钙	0.275 mmol/L	0.290	95.7	33.3	0.679	0.563~0.795	0.005
TmP/GFR	0.832 mmol/L	0.368	97.9	38.9	0.696	0.581~0.811	0.002
联合检测		0.444	63.8	80.6	0.761	0.658~0.863	<0.001

注：[TmP/GFR] 肾磷阈；[XLH] X-连锁低磷性佝偻病；[AUC] 曲线下面积。

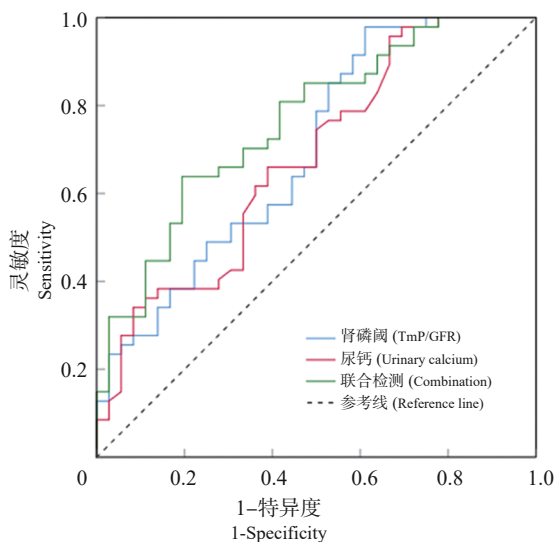


图 2 TmP/GFR 和尿钙浓度以及两者联合检测预测 XLH 患儿并发肾钙质沉着症的 ROC 曲线

3 讨论

XLH 是一种罕见的遗传性磷酸盐代谢紊乱疾病，其病因是 *PHEX* 基因失活突变引起 FGF23 表达上调，导致肾脏磷酸盐消耗和低磷血症，进而引起骨矿化缺陷，主要临床表现包括身材矮小、下肢弯曲畸形、骨关节疼痛等^[12]。目前，XLH 的诊断主要依据临床表现、实验室指标、佝偻病的放射学变化、符合 X-连锁遗传模式的家族史以及 *PHEX* 基因突变的综合判断。然而，仍有部分 XLH 患儿存在延迟诊断的问题，这可能是由于临床医生对 XLH 的认知不足，或者 *PHEX* 基因突变存在假阴性等因素所致^[13-14]。因此，开发更多的生物诊断标志物是非常必要的。TmP/GFR 是评价肾脏磷酸盐消耗的指标，2019 年 Haffner 等^[15] 在 *Nature Reviews Nephrology* 发布的 XLH 诊治建议中将 TmP/GFR 作为诊断 XLH 以及监测 burosumab 疗效的标准之一（证据等级 B，中等推荐）。2022 年我国发布的《儿童 X 连锁低磷性佝偻病诊治与管理专家共识》^[6] 将 TmP/GFR 下降作为诊断 XLH 的实验室指标之一，1998 年 Payne 等^[16] 总结出不同年龄段

正常儿童 TmP/GFR 参考范围，但目前我国尚无健康儿童 TmP/GFR 参考标准。本研究通过分析 XLH 患儿的实验室数据，计算出 TmP/GFR 值，根据 Payne 等^[16] 总结出的不同年龄段正常儿童 TmP/GFR 作为参考，我们得知 1 岁以上健康儿童 TmP/GFR 值不低于 1.15 mmol/L。在本研究中，大多数 XLH 患儿初诊时 TmP/GFR 都呈现出不同程度的下降，当采用 1.15 mmol/L 作为诊断界值时，检测的灵敏度高达 96%，这进一步说明了 Payne 等^[16] 总结的正常人群 TmP/GFR 参考范围在临床实践中具有重要的指导意义。本研究中 XLH 患儿的 TmP/GFR 个体差异较大。Wang 等^[17] 对 195 例 XLH 患者的一项 Meta 分析也指出，XLH 患者 TmP/GFR 水平具有高度异质性，但该研究中研究对象包括儿童和成人，不能代表儿童 XLH 患者的 TmP/GFR 水平。XLH 患儿 TmP/GFR 个体差异较大的原因可能包括以下几个方面。（1）遗传因素：不同个体的遗传背景可能导致肾小管对磷的重吸收速率不同，从而影响 TmP/GFR 的大小。（2）生理状态：个体的生理状态可能影响 TmP/GFR，例如年龄、性别、激素水平等生理状态的变化都可能影响肾脏对磷的处理能力。（3）营养状况：饮食中磷的摄入量和磷与其他营养素的比例可能会影响肾脏对磷的重吸收程度，从而影响 TmP/GFR。（4）药物使用：使用某些药物可能影响肾脏对磷的重吸收，进而影响 TmP/GFR 的大小，例如补充钙剂或维生素 D 类的儿童保健品。（5）测定偶然性：如仪器的精度、操作人员的技术水平、环境条件的变化等因素可能造成测量误差。

由于 XLH 为 X 连锁显性遗传疾病，男性为半合子，因此是否存在剂量效应而导致 XLH 患者 TmP/GFR 水平存在性别差异，本研究对该问题进行了进一步探究，结果显示 XLH 患儿 TmP/GFR 水平并无性别差异。Derain Dubourg 等^[18] 对 2 051 例肾功能、血清磷酸盐和血清钙离子水平均正常的受试者（年龄 1.9~73.4 岁）进行回顾性研究，分析得出从儿童到成人不同年龄段的 TmP/GFR 参考范

围,显示TmP/GFR在青春期呈逐渐下降趋势,并且女性TmP/GFR下降时间点略早于男性,男性的TmP/GFR水平略低于女性,但差异无统计学意义。本研究中所有XLH患儿在初次诊断时TmP/GFR均低于Derain Dubourg等^[18]报告的同年齡段儿童TmP/GFR的参考值下限,并且XLH患儿TmP/GFR水平并无性别差异,这与Derain Dubourg等^[18]的研究结果一致。

目前对于XLH患者疾病严重程度的研究主要涉及PHEX基因突变位置、类型及FGF23水平。Holm等^[19]报道了低血磷性佝偻病患者的疾病严重程度与突变类型(截短突变与非截短突变)和突变位置(5'端和3'端)的关联无统计学意义,但发现具有截短突变的家系性患者有更严重的骨骼表型趋势。Igaki等^[20]探讨了XLH患者FGF23水平与疾病严重程度的相关性,得出FGF23与XLH严重程度的任何指标均无相关性的结论,但样本量较小。张丛等^[21]在一篇中国XLH人群大样本文献报道中指出,中国XLH患者人群血清FGF23水平与患者年龄、PHEX基因突变类型或位置、患者疾病严重程度无显著相关性。本研究分析了TmP/GFR水平与XLH患儿疾病严重程度的相关性,观察指标包括身高SD及骨骼畸形程度。结果发现,XLH患儿TmP/GFR水平与身高SD及骨骼畸形严重程度均无明显相关性,考虑可能原因为TmP/GFR个体异质性较大,并且在XLH疾病发生过程中还有其他因子,如FGF23、细胞外基质磷酸化糖蛋白、分泌型卷曲相关蛋白4等对疾病的发生发展具有一定调控作用^[20]。本研究中TmP/GFR与钙磷代谢指标的相关性分析结果显示,血磷、血钙、PTH、25(OH)D与TmP/GFR显著相关,而ALP与TmP/GFR无显著相关性,这说明虽然TmP/GFR可以作为诊断XLH的一项重要指标,但是它并不具备反映佝偻病活动性或者判断传统治疗疗效的能力。

目前XLH的传统治疗方案为磷酸盐制剂和活性维生素D联合治疗。本研究探究了XLH患儿TmP/GFR水平与口服磷酸盐制剂中磷元素含量的相关性,显示二者无显著相关性,这提示我们在临床实践中,不能简单地根据尿磷的排泄程度去增加磷酸盐的补充量。虽然传统疗法在改善骨骼畸形及生长发育方面有一定积极影响,但磷摄入过多可能会引起肾钙质沉着症,尤其是当患者接受强化和/或长期磷酸盐治疗时,推测可能与磷酸盐治疗后继发的高尿钙浓度以及草酸钙晶体的形

成有关,并且钙质沉着主要在肾髓质^[22]。甲状旁腺功能亢进也是常规治疗过程中比较常见的并发症,可能与高水平FGF23抑制了1,25-二羟基维生素D水平以及长期补充磷酸盐刺激甲状旁腺细胞有关^[15, 23-24]。Dhayat等^[25]对555例肾钙质结石患者进行的一项横断面分析中,发现PTH与TmP/GFR呈负相关,25(OH)D与TmP/GFR呈正相关,而FGF23与TmP/GFR无显著关联。本研究中XLH患儿PTH与TmP/GFR呈负相关,25(OH)D与TmP/GFR呈正相关,与Dhayat等^[25]的研究结果一致。

本研究中肾钙质沉着组中血钙和TmP/GFR均明显低于非肾钙质沉着组,PTH和尿钙浓度明显高于非肾钙质沉着组。多因素logistic回归分析显示,TmP/GFR和尿钙浓度与XLH患儿并发肾钙质沉着症密切相关。ROC曲线分析显示,TmP/GFR和尿钙浓度及两者联合检测预测XLH患儿并发肾钙质沉着症的AUC分别为0.696、0.679、0.761,单一指标及二者联合对预测XLH患儿并发肾钙质沉着症的效能相似。这提示,TmP/GFR和尿钙浓度均可作为临床预测XLH患儿并发肾钙质沉着症的简易实验室指标。

本研究是目前国内少有的关于XLH儿童患者TmP/GFR水平的群体研究。本研究显示TmP/GFR是儿童XLH诊断及治疗过程中的重要指标,它不仅与多种辅助诊断的生化标志物显著相关,同时也可作为监测XLH患儿并发肾钙质沉着症的指标。但本研究存在一定的局限性,如研究对象样本量较小且为单中心研究,可能导致统计分析存在偏差,有待后续采用多中心、大样本、前瞻性研究予以证实,且影响TmP/GFR的因素较多,未来可进行多重线性回归分析,减少其他混杂因素带来的偏倚。

作者贡献声明:陶佳琪负责论文设计、起草、论文撰写;陈颖对文章整体负责,监督管理。

利益冲突声明:所有作者声明不存在利益冲突。

[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. PMID: 21538511. PMCID: PMC3157040.

- 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. PMID: 29381780. DOI: 10.1210/er.2017-00220.
- [3] Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10189): 2416-2427. PMID: 31104833. PMCID: PMC7179969. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3.
- [4] Bijvoet OL. Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate[J]. *Clin Sci*, 1969, 37(1): 23-36. PMID: 5822530.
- [5] 邱明才, 戴晨琳. 代谢性骨病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 356-357.
- [6] 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.
- [7] Kruse K, Hinkel GK, Griefahn B. Calcium metabolism and growth during early treatment of children with X-linked hypophosphataemic rickets[J]. *Eur J Pediatr*, 1998, 157(11): 894-900. PMID: 9835432. DOI: 10.1007/s004310050962.
- [8] 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.
- [9] 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 561-562.
- [10] 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.
- [11] Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration[J]. *Lancet*, 1975, 2(7929): 309-310. PMID: 50513. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)92736-1.
- [12] Hamdy NAT, Harvengt P, Usardi A. X-linked hypophosphatemia: the medical expert's challenges and the patient's concerns on their journey with the disease[J]. *Arch Pediatr*, 2021, 28(7): 612-618. PMID: 34593293. DOI: 10.1016/j.arcped.2021.09.005.
- [13] 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. PMID: 28383812. DOI: 10.1111/cen.13347.
- [14] 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. PMID: 22695891. DOI: 10.1038/jhg.2012.56.
- [15] 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. PMID: 31068690. PMCID: PMC7136170. DOI: 10.1038/s41581-019-0152-5.
- [16] Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation[J]. *Ann Clin Biochem*, 1998, 35(Pt 2): 201-206. PMID: 9547891. DOI: 10.1177/000456329803500203.
- [17] Wang S, Wang X, He M, et al. Efficacy and safety of burosumab in X-linked hypophosphatemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 109(1): 293-302. PMID: 37497620. DOI: 10.1210/clinem/dgad440.
- [18] Derain Dubourg L, Aurelle M, Chardon L, et al. Tubular phosphate handling: references from child to adulthood in the era of standardized serum creatinine[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(11): 2150-2156. PMID: 34850142. DOI: 10.1093/ndt/gfab331.
- [19] 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. PMID: 11502829. DOI: 10.1210/jcem.86.8.7761.
- [20] Igaki JM, Yamada M, Yamazaki Y, et al. High iFGF23 level despite hypophosphatemia is one of the clinical indicators to make diagnosis of XLH[J]. *Endocr J*, 2011, 58(8): 647-655. PMID: 21597229. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-257.
- [21] 张丛, 赵真, 许莉军, 等. X-连锁显性低血磷性佝偻病/骨质疏松症患者血清成纤维细胞生长因子23水平[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(1): 24-31. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2019.01.003.
- [22] 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.
- [23] 汪伶俐, 吴光驰. 低磷酸盐性佝偻病30例[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(14): 929-930, 932. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2006.14.022.
- [24] Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets[J]. *Pediatr Clin North Am*, 1997, 44(2): 443-466. PMID: 9130929. DOI: 10.1016/s0031-3955(05)70485-5.
- [25] Dhayat NA, Lüthi D, Schneider L, et al. Distinct phenotype of kidney stone formers with renal phosphate leak[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(1): 129-137. PMID: 29939320. DOI: 10.1093/ndt/gfy170.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)