



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.014

· 论著 ·

低磷性骨软化症 30 例临床分析

付梦菲 李欢 曾仁丽 张欢 李裕明

[摘要] 目的 分析低磷性骨软化症(HO)的临床特点,提高临床医生对该疾病的认识。

方法 根据血磷水平将我院 30 例 HO 患者分为血磷 ≥ 0.6 mmol/L 组(13 例)与血磷 < 0.6 mmol/L 组(17 例),回顾性分析其一般资料、首发表现、血电解质、24h 尿液及影像学检查结果、治疗方法并比较。**结果** 30 例患者中男 21 例,女 9 例,病程 1 个月~20 年,平均年龄 (44.27 ± 15.29) 岁。大部分患者(25 例,83.33%)因不同部位疼痛就诊,实验室检查结果可见血磷水平较低,血钙水平多正常或轻度降低,甲状旁腺激素大多正常,碱性磷酸酶及 I 型前胶原氨基端前肽升高。X 线检查结果可见骨质疏松(8 例)、退行性病变(5 例)及不同部位骨折(3 例);骨密度检查结果可见不同程度骨密度降低;全身骨显像提示不同部位代谢活跃灶。正电子发射计算机断层显像(PET)/CT 及生长抑素受体显像检查可帮助发现肿瘤病灶。明确病因后,通过手术切除肿瘤、通过停药及改用其他药物并辅以补磷、补钙等治疗。**结论** 临床上遇到不明原因骨痛伴明显低磷血症及骨转化指标升高者应注意考虑 HO 的诊断。

[关键词] 低磷骨软化症; 阿德福韦酯;磷酸盐尿性间叶瘤; 成纤维细胞生长因子-23

低磷性骨软化症(HO)是由于低磷血症和(或)维生素 D 活性不足引起的以骨基质矿化障碍为主要特征的代谢性疾病^[1]。其临床表现多不典型,患者多因骨痛、肌无力及活动障碍就诊。由于该病为罕见代谢性疾病,且临床表现不具有明显特异性,临床上误诊、误治较多。为提高临床医生对该病的认识,现将我院 30 例诊断为 HO 患者的临床资料进行总结和分析。

对象与方法

1. 对象:2003 年 8 月~2019 年 4 月于我院确诊的 HO 患者 30 例,其中男 21 例(70%),女 9 例(30%),年龄 13~66 岁,平均年龄 (44.27 ± 15.29) 岁,病程 1 个月~20 年。排除标准:既往有骨质疏松症、甲状旁腺功能亢进症、肿瘤、肾脏及免疫系统等疾病患者。根据血磷水平将患者分为血磷 ≥ 0.6 mmol/L 组(13 例)与血磷 < 0.6 mmol/L 组(17 例),血磷 ≥ 0.6 mmol/L 组男 7 例,女 6 例,年龄 17~66 岁,平均年龄 (43.85 ± 15.73) 岁;血磷 < 0.6 mmol/L 组男 14 例,女 3 例,年

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科

通讯作者:李裕明,E-mail:lym.1020@163.com

- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of Incidence and mortality worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [3] 房静远,陈紫暄,高琴琰. 重视慢性萎缩性胃炎癌变的预警,早诊与预防[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(3):145-148.
- [4] Mere RM, Bravo LE, Camargo MC, et al. Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial[J]. Gut, 2018, 67(7):1239-1246.
- [5] 谢亦乐,房静远. 幽门螺杆菌与慢性萎缩性胃炎的新认识[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(12):800-801.
- [6] Plummer M, Martel DC, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis[J]. Lancet Glob Health, 2016, 4(9):609-616.
- [7] Kamangar F, Qiao YL, Blaser MJ, et al. Helicobacter pylori and oesophageal and gastric cancer in a prospective study in China[J]. Br J cancer, 2007, 96(1):172-176.
- [8] 周炜涛,金木兰. 慢性胃炎及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(5):289-293.

- [9] Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis[J]. Biomed J, 2016, 39(1):14-23.
- [10] 周丽雅,肖士渝. 幽门螺杆菌与胃癌的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(12):797-799.
- [11] 刘文忠. 重视根除幽门螺杆菌预防胃癌[J]. 胃肠病学, 2017, 22(12):705-710.
- [12] 伍丹丹,董卫国. TNF- α 在胃癌发生发展中的作用及治疗研究进展[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4):428-432.
- [13] Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2016, 150(5):1113-1124.
- [14] 袁淑芳,张嘉斌,梅焕明,等. 幽门螺旋杆菌感染与肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的关系[J]. 世界中医药, 2010, 5(4):241-242.
- [15] Levi F, Lucchini F, Vecchia CL. Trends in cancer mortality in Switzerland, 1980-2001[J]. Eur J cancer pre, 2006, 15(1):1-9.

(收稿日期:2020-03-03)

(本文编辑:张一冰)

龄 13 ~ 65 岁,平均年龄(44.59 ± 15.43)岁。

2. 方法:收集患者的病历资料,记录其一般资料、首发表现、血电解质(血磷、血钙)、甲状旁腺激素(PTH)、碱性磷酸酶(ALP)、I 型前胶原氨基端前肽(PINP)、24h 尿液[24h 尿磷(24h UP)、24h 尿钙(24h UCa)]及影像学[X 线、甲状旁腺显像检查、双能 X 线吸收测定法(DEXA)、正电子发射计算机断层显像(PET)/CT、生长抑素受体显像检查(SRS)]检查结果、治疗方法。正常参考值范围:血 P 0.96 ~ 1.62 mmol/L,血 Ca 2.03 ~ 2.54 mmol/L,PTH 15 ~ 65 pg/ml,ALP 40 ~ 150 U/L,24h UP 22 ~ 48 mmol/24h。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数和百分比表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床表现:30 例 HO 患者中,25 例以不同部位疼痛为首表现,其中全身多部位疼痛 14 例,髋部疼痛 6 例(2 例伴肋骨疼痛,1 例伴双足疼痛),足背疼痛 3 例,双下肢疼痛 2 例;此外,双下肢畸形 2 例,身材矮小伴全身乏力、双下肢乏力、因发现骨质疏松而就诊者各 1 例。病程中 2 例患者新发骨骼畸形(胸椎、肋骨)。

2. 实验室检查结果:30 例患者入院后首次电解质检查结果显示,其血磷水平降低,平均值为(0.60 ± 0.16)mmol/L;4 例血钙水平轻度降低,中位值为 1.99 (1.73, 2.00)mmol/L;26 例处于正常范围之内,平均值为(2.25 ± 1.20)mmol/L;27 例检测 PTH 水平,10 例升高,中位值为 127.70 (77.30, 155.83)pg/ml,17 例处于正常范围内,平均值为(41.09 ± 12.03)pg/ml。26 例 ALP 水平升高,中位值为 242.00 (188.50, 298.00)U/L,4 例正常,中位值为 102.00 (89.25, 140.25)U/L;25 例患者检测 PINP,其中 20 例升高,5 例正常。28 例完善 24h 尿液检查,其中 27 例可见 24h UP 降低,平均值为(11.84 ± 4.74)mmol/24h,1 例正常(22.40 mmol/24h)。

3. 两组患者一般资料及实验室检查结果比较:两

组患者年龄、性别、血钙、PTH、ALP、24h UP、24h UCa 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

4. 影像学检查结果:13 例患者完善 X 线检查,8 例可见骨质疏松,3 例可见不同部位骨折(肋骨、腰椎、骨盆),5 例可见退行性病变,1 例未见明显异常。10 例 PTH 异常患者完善甲状旁腺显像检查,结果均未见明显异常。20 例患者行双能 X 线吸收测定法(DEXA)检查骨密度,结果均提示骨质疏松。16 例患者完善全身骨显像检查,15 例显示不同部位代谢活跃灶。4 例患者行 PET/CT(若发现代谢异常活跃灶并提示 HO 可能为阳性结果,反之为阴性结果)检查结果显示:2 例阳性,1 例可疑阳性,1 例阴性。2 例患者行生长抑素受体显像检查(SRS),1 例生长抑素受体阳性(左侧股骨头外侧臀中肌与臀小肌肌间隙),1 例阴性。此外,4 例患者完善两种检查,3 例 PET/CT 结果阴性,1 例可疑阳性;SRS 结果显示分别于左侧大腿根部、枕骨左侧及左侧髌臼外缘、肝肾间隙发现显像剂分布异常浓聚灶。

5. 治疗方法:30 例患者中,4 例确诊为肿瘤相关性低磷骨软化(TIO),4 例确诊为阿德福韦酯(ADV)相关性低磷骨软化(ADVO),1 例确诊为 X 连锁显性遗传性低磷骨软化(XLH),其余 21 例仅诊断为 HO,未具体分型。4 例 TIO 患者中,1 例保守治疗,1 例于手外科、2 例于骨科行手术治疗,且病理检查结果均为磷酸盐尿性间质肿瘤(PMTMCT)。4 例 ADVO 患者均停用 ADVO 并换用恩替卡韦(ETV)抗病毒治疗。此外,所有患者均补充钙剂、活性维生素 D 及中性磷溶液。在治疗过程中,2 例患者继发甲状旁腺功能亢进症。

讨 论

HO 好发于成年人,偶发于青少年^[2]。本研究 30 例患者平均年龄为(44.27 ± 15.29)岁,以 41 ~ 60 岁年龄层患者最多(15 例,50%)。此外,男女性别比为 2.33:1,考虑可能与男性乙型肝炎发病率高于女性有一定关系,但男性较女性是否更易患该病有待进一步研究^[3-4]。

HO 发病初期患者多表现为不同程度骨痛,以全身负重部位多见,如髋关节、腰椎、双下肢等。实验室检查

表 1 两组患者一般资料及实验室检查结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女)	血钙 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	PTH (pg/ml)	ALP (U/L)	24h UP (mmol/24h, $\bar{x} \pm s$)	24h UCa (mmol/24h)
血磷 ≥ 0.6 mmol/L 组	13	43.85 ± 15.73	7/6	2.20 ± 0.19	45.15 (32.27, 58.60)	239.00 (156.50, 286.00)	11.52 ± 5.00	3.62 (1.80, 7.39)
血磷 < 0.6 mmol/L 组	17	44.59 ± 15.43	14/3	2.20 ± 0.16	76.40 (44.30, 128.60)	224.00 (188.00, 299.00)	12.83 ± 5.21	2.64 (2.29, 3.96)
<i>P</i> 值		0.898	0.123	0.957	0.093	0.483	0.508	0.496

结果可见血磷降低,血钙水平多正常或轻度降低,PTH 水平多正常;反映成骨细胞活性的指标如 ALP 及 P I NP 可见升高;24h UP 排泄增加,但血磷过低时可不增加甚至减少^[5]。本研究中 27 例患者尿磷水平降低,最低为 4.52 mmol/24h,仅 1 例正常(22.4 mmol/24h)。两组患者 PTH 水平比较差异无统计学意义,可能与病例数较少有关,还有待进一步研究探讨。此外,有研究表明,肾小管对磷的最大重吸收率与 ALP 相关性最强,且血磷降低程度与 ALP 显著相关。而本研究结果发现,两组患者 ALP 比较差异无统计学意义,可能是由于病例数量较少所致。

HO 患者 X 线典型表现为骨密度减少、骨小梁模糊及骨折线形成;DEXA 多见骨质疏松;全身骨显像检查结果可显示不同部位代谢活跃灶,进而提示临床医生考虑代谢性骨病的诊断;PET/CT 及 SRS 检查则有助于发现实质性病灶(肿瘤)。

HO 根据病因不同可分为遗传性 HO、获得性 HO 及散发性 HO,遗传性 HO 常见的类型为 X 连锁显性遗传性低磷骨软化(XLH)及常显遗传性低磷骨软化(ADHR),此外,还有 X 连锁隐性及常隐遗传性低磷骨软化(ARHR),这二者较少见;获得性 HO 主要包括 TIO 和 ADVO。排除以上原因后方可考虑散发性 HO 的诊断。本研究的患者中,4 例确诊 TIO,4 例确诊 ADVO,1 例确诊 XLH,其余 21 例仅诊断为 HO,未具体分型,考虑与技术水平限制及患者原因(如经济困难)未能完善相关检查有关。

引起 HO 常见药物是抗病毒药物 ADV,发病机制主要与肾小管阴离子转运蛋白(OAT)-1 和多药耐药相关蛋白(MRP)有关。前者对药物有很高的亲和力,后者为促进近端肾小管上皮细胞排泄药物;前者高表达和(或)后者低表达会导致药物在近曲小管上皮细胞内蓄积,抑制线粒体功能,使肾小管功能障碍,最终导致体内磷代谢异常^[6]。相关研究发现,高龄、男性、服药时间等均是此类患者低磷血症发生的危险因素^[7]。本研究中两组患者年龄、性别比较差异均无统计学意义,考虑与收集病例数较少且未明确全部疾病分型有一定关系。

引起 HO 的肿瘤多为良性肿瘤,大多来源于间叶组织,位置隐匿,生长缓慢,不易被发现,临床上易漏诊。肿瘤多见于四肢,其次为头颈部及颌面部,可位于骨骼及软组织^[8];可分泌降磷物质,如成纤维细胞生长因子(FGF)-23、细胞外基质磷酸糖蛋白(MEPE)、分泌型卷曲相关蛋白 4(SFRP4)等导致血磷降低^[9-10]。FGF-23 通过抑制肾脏 1 α -羟化酶活性导致 1,25-二羟维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]合成减少,从而抑制肾脏

对磷的重吸收。近端肾小管的钠-磷共转运蛋白(Na/Pi II a)是肾脏重吸收磷的重要载体,FGF-23 通过抑制 Na/Pi II a,导致肾脏对磷重吸收减少,排泄量增加,最终导致尿磷增加,血磷降低^[11-12]。相关研究发现,XLH、ADHR 的发病机制也与 FGF-23 水平有关^[13-14]。由此可见,检测血 FGF-23 水平对 HO 诊断意义重大。

TIO 以手术切除治疗为主,且应尽可能广泛切除病变组织,以防止复发^[13-14]。ADVO 患者应立刻停用 ADV 并改用其他抗病毒药物(如 ETV)。不论哪种原因所致的 HO,均需联合补钙及补磷治疗,治疗过程中注意监测 PTH,避免长期补磷导致继发性甲状旁腺功能亢进症及三发性甲状旁腺功能亢进症的发生。

综上所述,HO 起病隐匿,临床症状多不典型,易漏诊和误诊。临床上遇见不明原因骨痛伴明显低磷血症及骨转化指标升高者应注意考虑该疾病的诊断。血 FGF-23 水平升高可帮助诊断该病,但此技术尚未在临床广泛普及,有待今后进一步在临床推广。

参 考 文 献

- [1] 邵怡,王安平,王先令,等. 肿瘤相关性低磷骨软化症的诊疗进展[J]. 国际内分泌代谢杂志,2017,37(2):112-115.
- [2] 赵永强,田德增,金楠. 低磷骨软化症 11 例分析[J]. 疑难病杂志,2014,13(1):88-89.
- [3] 刘秀坤,董乃清,严寓均,等. 46 例阿德福韦酯致低血磷性骨软化症回顾性分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2014,14(2):162-165.
- [4] 许莉莉,田月洁,谢彦军,等. 160 例阿德福韦酯不良反应特征及骨软化的风险因素分析[J]. 中国药物警戒,2015,12(8):487-490.
- [5] 许志阳,李文波,黄子达,等. 12 例低磷性骨软化症误诊误治临床分析[J]. 中国骨与关节杂志,2019,8(5):368-373.
- [6] Eguchi H, Tsuruta M, Tani J, et al. Hypophosphatemic osteomalacia due to drug-induced Fanconi's syndrome associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B[J]. Intern Med, 2014, 53(3):233-237.
- [7] 梅栖榕,杨丽,沈毅. 慢性乙型肝炎患者长期服用阿德福韦酯与肾性低磷血症的相关性[J]. 肝脏,2020,25(3):311-313.
- [8] Wang H, Zhong D, Liu Y, et al. Surgical Treatments of Tumor-Induced Osteomalacia Lesions in Long Bones: Seventeen Cases with More Than One Year of Follow-up[J]. J Bone Joint Surg Am, 2015, 97(13):1084-1094.
- [9] 杜军,罗晓红,叶夏云. 肿瘤性低血磷性骨软化症一例[J]. 临床内科杂志,2013,30(9):642.
- [10] 夏维波,刘畅. 肿瘤性骨软化症[J]. 临床内科杂志,2016,33(9):595-597.
- [11] Goljanek-Whysall K, Tridimas A, McCormick R, et al. Identification of a novel loss-of-function PHEX mutation, Ala720Ser, in a sporadic case of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia[J]. Bone, 2018, 106:30-34.
- [12] Hautmann AH, Hautmann MG, Kolbl O, et al. Tumor-Induced Osteomalacia: an Up-to-Date Review[J]. Curr Rheumatol Rep, 2015, 17(6):512.
- [13] 龚丽森. 低磷性骨软化症 10 例临床分析并文献复习[D]. 福建医科大学,2016.
- [14] 寿纪非,吴川杰,彭静,等. 低磷性骨软化症的临床分析[J]. 临床神经病学杂志,2018,31(4):249-252.
- [15] Yu WJ, He JW, Fu WZ, et al. Reports of 17 Chinese patients with tumor-induced osteomalacia[J]. J Bone Miner Metab, 2017, 35(3):298-307.
- [16] Yavropoulou MP, Gerothanasi N, Frydas A, et al. Tumor-induced osteomalacia due to a recurrent mesenchymal tumor overexpressing several growth factor receptors[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2015, 2015:150025.

(收稿日期:2020-05-26)

(本文编辑:余晓曼)