



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.002

· 综述与讲座 ·

解析遗传性代谢性骨病诊治进展

孙磊 李梅

[摘要] 遗传性代谢性骨病是一大类引起骨骼发育、生长障碍或骨重建失衡的复杂多样的疾病,疾病认知度十分不足,诊断率和治疗率低。近年来,疾病的分子机制不断被揭示,疾病逐渐进入基于分子诊断的精准分型和治疗时代。本文解析常见遗传性代谢性骨病的表型特点、分子诊断及治疗进展,旨在提高对这一类罕见骨骼疾病的认识。

[关键词] 遗传性代谢性骨病; 分子诊断; 精准治疗

[中图分类号] R681

[文献标识码] A

骨骼不仅具有支撑身体的重要作用,还完成运动、贮备矿盐、造血、保护内脏器官、调节能量代谢等重要功能^[1]。骨组织主要由骨基质和多种细胞构成,前者主要为钙、磷、镁等矿物质和 I 型胶原等蛋白质,后者包括成骨细胞、破骨细胞、衬细胞和骨细胞等。骨骼不停进行着时空耦联的骨吸收和骨形成的动态过程,即骨重建过程,以修复和更新骨骼;骨重建过程和骨骼细胞的活性受遗传、环境、衰老、内分泌激素和力学因素的复杂调控^[2]。

遗传性骨病是一大类引起骨骼发育、生长异常或骨重建失衡的复杂多样疾病^[3]。早在上世纪 60 年代,遗传性骨病被认为是一组具有临床和遗传异质性的疾病,当时称为“骨骼内在疾病”。直至上世纪 70 年代,McKusick 及 Scott 教授联合放射学、临床遗传学和儿科专家,对遗传性骨骼疾病、相关综合征进行了命名与分类。遗传性骨病种类繁多,目前采用二代测序技术,已发现有 400 多种基因突变导致的 400 多种遗传性骨

病^[4]。其中,遗传性代谢性骨病主要包括骨骼矿化不足性疾病、骨基质蛋白代谢异常性疾病、骨转换异常性疾病及骨质硬化性疾病几大类,包括低血磷性佝偻病(HR)、维生素 D 依赖性佝偻病(VDDR)、成骨不全症(OI)、Paget's 骨病、骨硬化症(OPT)等多种^[5]。本文旨在解析常见遗传性代谢性骨病的危害、临床和分子诊断要点、疾病治疗进展,以提高临床医生对遗传性代谢性骨病诊治的认识。

一、遗传性代谢性骨病的危害

遗传性骨病多从小发病,可累及全身或局部骨骼,导致骨骼发育异常、生长障碍、骨质疏松、骨骼畸形、骨质硬化等多种异常表现,可伴有或不伴有多种骨骼外表现。疾病可引发骨骼疼痛、轻微外力下骨折、进行性骨骼畸形、身材矮小,具有较高的致畸性和致死性^[5]。

绝大多数遗传性代谢性骨病患率低,属于罕见疾病,临床医生和患者对疾病认知度非常低,导致疾病常常被误诊或延迟诊断,多数疾病被误认为难以治疗,导致疾病治疗迟滞、病情进行性加重,引发一系列不良后果,严重影响患者的生活质量。不仅如此,由于相当多的遗传性代谢性骨病为常染色体或 X 染色体显性遗传,疾病易遗传至下一代,呈现家族性聚集,威胁人群健康。

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2501704);国家自然科学基金面上项目(82070908);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-C&T-B-007,2021-I2M-I-051)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室

通讯作者:李梅,E-mail:lmeilzh@sina.com

[18] Lambadiari V, Kountouri A, Maratou E, et al. Case Report: Metreleptin Treatment in a Patient With a Novel Mutation for Familial Partial Lipodystrophy Type 3, Presenting With Uncontrolled Diabetes and Insulin Resistance[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:684182.

[19] Kullmann S, Hummel J, Wagner R, et al. Empagliflozin Improves Insulin Sensitivity of the Hypothalamus in Humans With Prediabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial[J]. Diabetes Care, 2022, 45(2):398-406.

[20] Biancalana E, Ceccarini G, Magno S, et al. Canagliflozin on top of dual renin-angiotensin system blockade in a woman with partial acquired lipodys-

trophy, type 2 diabetes and severely proteinuric chronic kidney disease: a case report[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14:1172468.

[21] Famulla S, Hovelmann U, Fischer A, et al. Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control[J]. Diabetes Care, 2016, 39(9):1486-1492.

(收稿日期:2023-10-10)

(本文编辑:高婷)

二、遗传性代谢性骨病的临床特点

由于遗传性代谢性骨病患病率低、疾病较为罕见且种类繁多,临床医生常常对其认知不足,从而导致误诊、误治。建议临床医生,如遇到自幼起病,且常常具有疾病阳性家族史,有骨骼发育异常、反复骨折、生长障碍、骨骼畸形,伴有骨外表现或血钙磷、骨转换生化指标异常、骨骼影像学异常改变的患者,需要考虑遗传性代谢性骨病的可能。常见遗传性代谢性骨病的临床特点如下:

1. HR:是多种基因突变导致成纤维生长因子 23 (FGF23)代谢异常,血清 FGF23 水平增高,肾小管磷排泄过多,导致低磷血症、骨骼矿化障碍的疾病^[6]。主要表型特点包括近端肌肉无力、步态蹒跚、身材矮小、四肢弯曲畸形、反复骨折等,还伴有出牙延迟、牙周脓肿等表现,影像学具有特征性改变,如方颅、膝外翻/内翻、长骨远端呈杯口状或毛刷状改变等^[7]。

2. VDDR:为常染色体隐性遗传疾病,由基因突变造成肾小管上皮细胞 25-羟维生素 D(25OHD)-1 α 羟化酶的遗传缺陷,合成 1,25(OH)₂D 减少或维生素 D 受体缺陷,引发低钙血症、骨骼矿化障碍的疾病^[8]。患者常常具有近端肌肉无力、步态蹒跚、身材矮小、出汗、牙齿发育迟缓、方颅、胸骨突出、肋骨串珠、膝外翻/内翻、手足搐搦、喉痉挛、心肌病、脱发等表现。影像学具有佝偻病的特征性改变。

3. OI:也称为“脆骨病”,由多种基因突变导致骨基质蛋白——I 型胶原数量减少或结构异常,以骨脆性增加、骨密度降低、反复骨折、进行性骨骼畸形为特点的疾病^[9]。可伴有蓝巩膜、听力下降、心脏瓣膜病变、关节韧带松弛等骨骼外表现。由于 OI 致病基因已有 20 余种,疾病的基因型与表型具有明显的异质性^[9]。

4. Paget's 骨病:为多种基因突变导致局部骨组织的破骨细胞与成骨细胞活性明显增加,骨吸收与骨形成显著加快的疾病,X 线片可见病变骨骼呈膨胀样改变,骨小梁粗乱,大量编织骨形成的改变,核素显像显示病变部位骨骼异常放射性浓聚,血清骨转换生化指标水平异常升高。临床常常表现为骨痛、骨畸形变和骨折,如病变累及头颅骨骼,可出现听力下降、视网膜病变等颅神经受压表现^[10]。

5. OPT:也称为“大理石骨病”,是一组罕见的、可遗传的以破骨细胞骨吸收活性减低为特征的代谢性骨病,导致过于密集的骨骼结构,引发骨脆性增加,患者易发生骨折并出现骨骼畸形,伴有不同程度的骨髓造血功能衰竭^[11]。影像学检查结果提示骨骼密度显著高,可见骨中骨等改变、骨微结构受损等特点。

对于疑诊遗传性代谢性骨病的患者,建议进行出生情况、家族史、现病史的询问,了解患者是否有骨痛、骨折史,详细询问生长速度、活动能力,了解患者是否有巩膜颜色异常、牙齿发育异常、听力下降、心脏和肾脏受累等情况。建议完成细致体格检查,测量患者身高、体重,评估是否有骨骼畸形、蓝巩膜、听力下降等骨外表现,建议完成血尿钙磷、血清 25OHD、甲状旁腺激素、骨转换生化指标水平检测。同时,建议完善骨骼 X 线片、骨密度检查,必要时完成骨骼 CT、MRI、外周定量 CT 扫描或骨扫描,以评估骨骼受累的范围与轻重。根据以上病史采集、体格检查及辅助检查信息,医生可作出遗传性代谢性骨病的临床诊断。

三、遗传性代谢性骨病的分子诊断进展

随着分子生物学技术进展,一代 Sanger 测序、二代靶向测序、全外显子测序、全基因组测序、单细胞测序技术不断更新迭代,使得遗传性代谢性骨病的致病基因突变逐渐明晰。由于绝大多数遗传性代谢性骨病属于单基因疾病,随着其分子诊断水平提高,疾病诊断逐渐进入分子诊断时代。随着转录组学、代谢组学、蛋白组学和表观遗传学的研究不断深入,伴随细胞实验、模式动物研究不断拓展,遗传性代谢性骨病的分子机制不断被揭示。

1. HR:具有多种遗传模式,其中 X-连锁 HR 为 PHEX 基因突变所致,常染色体显性遗传 HR 为 FGF23 突变所致,常染色体隐性遗传 HR 为 DMP1、ENPP1 突变所致^[12]。

2. VDDR:致病基因为 CYP27B1(编码 1 α 羟化酶)、VDR(编码维生素 D 受体)、CYP3A4 突变^[13]。

3. OI:常染色体显性遗传的 OI 致病基因为 I 型胶原编码基因 COL1A1、COL1A2 或 IFITM5 突变所致,X 染色体连锁显性遗传的致病基因为 PLS3,常染色体隐性遗传 OI 的致病基因有多种,包括 CRTAP、LEPRE1、PPIB、BMP1、FKBP10、SERPINH1、SERINF1、WNT1 等^[14]。

4. Paget's 骨病:致病基因为 SQSTM1、TNFRSF11A(编码 RANK)、TNFRSF11B(编码 OPG)或 VCP 突变等^[15-16]。

5. OPT:分为常染色体显性遗传和隐性遗传,前者致病基因为 LRP5 和 CLCN7 基因突变,后者为 TCIRG1、CLCN7、OSTM1、SNX10、PLEKHM1、TNFSF11(编码 RANKL)或 TNFRSF11A(编码 RANK)突变所致^[17]。

明确分子诊断不仅有助于遗传性代谢性骨病的确诊,有利于疾病的精细分型、预后判断和药物个体化疗效评估,而且有助于产前遗传咨询,促进优生优育。此外,遗传性代谢性骨病的分子诊断和致病机制的解析,对于未来寻找疾病的关键治疗靶点,改变疾病为不治之症的命运具有重要意义。

四、遗传性代谢性骨病的药物治疗策略

遗传性代谢性骨病不同于其他遗传性疾病,由于其致病机制主要引发多种钙磷代谢紊乱或骨重建异常,针对这些关键病理生理改变,多数遗传性代谢性骨病目前已有针对表型的有效治疗策略。

1. HR: 研究显示补充由磷酸氢二钠和磷酸二氢钾构成的中性磷溶液,联合骨化三醇等活性维生素 D 制剂,能够有效纠正低磷血症,促进骨骼矿化,因而改善患者骨痛、乏力、骨折症状,减轻骨骼畸形的发生。

2. VDDR: 钙剂及活性维生素 D 治疗,有助于减轻患者的低钙血症,改善骨骼矿化障碍。建议依据患者血钙和骨转换生化指标水平,使用相对大剂量的活性维生素 D 治疗 VDDR。

3. OI: 尽管尚无针对骨骼 I 型胶原代谢异常的有效治疗药物,但研究显示双膦酸盐、特立帕肽等骨质疏松治疗药物能够通过抑制骨吸收或促进骨形成,增加骨密度,降低骨折风险,改善疾病症状^[18]。

4. Paget's 骨病: 研究显示双膦酸盐类药物,尤其是唑来膦酸等静脉制剂,能够显著降低破骨细胞活性,抑制骨丢失,减轻 Paget's 骨病患者的骨骼疼痛,延缓受累部位骨骼病变进展^[19]。

5. OPT: 目前 OPT 的主要治疗是多学科监测和症状管理,包括应用钙剂、维生素 D 制剂预防低钙血症,对症治疗癫痫发作、视神经压迫等症状,尚无有效药物减轻患者骨骼病变或延缓疾病进展。

五、遗传性代谢性骨病的前沿治疗进展

随着对多种遗传性代谢性骨病分子机制认识的深入,针对疾病关键靶点或信号通路的治疗策略逐渐被发现,新型治疗策略较以上常规药物治疗可能具有更好的疗效。近年来,有研究显示小分子药物或新型生物靶向治疗药物可能对多种遗传性代谢性骨病有效。例如,针对 HR 的关键机制——体内排磷因子 FGF23 过多,新近研发的 FGF23 特异性单克隆抗体——布罗索尤,能够显著升高血磷水平,改善骨骼矿化,减轻佝偻病的表现^[20]。对于 OI, 新型小分子药物硬骨抑素 LOOP3 核酸适配子能够有效增加动物模型骨形成,提高骨密度,降低骨折风险,预计不久有望用于 OI 的治疗^[21]。关于 OPT, 造血干细胞移植适用于重症伴骨髓衰竭的患者,此外,小干扰 RNA 治疗重症 OPT 已进行临床前研究,有望成为一种新型治疗策略。

遗传性代谢性骨病种类繁多,分子机制各异,由于篇幅有限,本文难以清楚阐述每种遗传性代谢性骨病的诊治进展,但仍建议深入了解每种遗传性代谢性骨

病的分子诊断和发病机制,这不仅有助于精准诊疗,而且有望寻找新的治疗靶点。此外,由于多种遗传性骨病实际上是常见骨骼疾病的天然模型,如 OI 是骨质疏松性骨折的疾病模型,探究疾病的分子机制,有望为骨质疏松症等常见代谢性骨病的诊治带来新的曙光^[22-23]。因此,我们要提高对多种遗传性代谢性骨病的认知,不断提升疾病的临床和分子诊断水平,深入研发新型治疗策略,为患者的骨骼健康保驾护航。

参考文献

- [1] Karsenty G, Khosla S. The crosstalk between bone remodeling and energy metabolism: A translational perspective [J]. *Cell Metab*, 2022, 34 (6): 805-817.
- [2] Omi M, Mishina Y. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling [J]. *Genesis*, 2022, 60 (8-9): e23490.
- [3] Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A (5): 943-968.
- [4] Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179 (12): 2393-2419.
- [5] Charoenngam N, Nasr A, Shirvani A, et al. Hereditary Metabolic Bone Diseases: A Review of Pathogenesis, Diagnosis and Management [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13 (10): 1880.
- [6] Tebben PJ. Hypophosphatemia: A Practical Guide to Evaluation and Management [J]. *Endocr Pract*, 2022, 28 (10): 1091-1099.
- [7] Ackah SA, Imel EA. Approach to Hypophosphatemic Rickets [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 108 (1): 209-220.
- [8] Levine MA. Diagnosis and Management of Vitamin-D Dependent Rickets [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 315.
- [9] Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies [J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183 (4): R95-R106.
- [10] Lombardi AF, Aihara AY, Fernandes ADRC, et al. Imaging of Paget's Disease of Bone [J]. *Radiol Clin North Am*, 2022, 60 (4): 561-573.
- [11] Pillai NR, Aggarwal A, Orchard P. Phenotype-autosomal recessive osteopetrosis [J]. *Bone*, 2022, 165: 116577.
- [12] 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.
- [13] Kato S, Yoshizawa T, Kitanaka S, et al. Molecular genetics of vitamin D-dependent hereditary rickets [J]. *Horm Res*, 2002, 57 (3-4): 73-78.
- [14] Lin X, Hu J, Zhou B, et al. Genotype-phenotype relationship and comparison between eastern and western patients with osteogenesis imperfecta [J]. *J Endocrinol Invest*, 2023. [Epub ahead of print]
- [15] Gennari L, Rendina D, Merlotti D, et al. Update on the pathogenesis and genetics of Paget's disease of bone [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 932065.
- [16] Zhang Y, Gao P, Yan S, et al. Clinical, Biochemical, Radiological, and Genetic Analyses of a Patient with VCP Gene Variant-Induced Paget's Disease of Bone [J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 110 (4): 518-528.
- [17] Turan S. Osteopetrosis: Gene-based nosology and significance Dysosteosclerosis [J]. *Bone*, 2023, 167: 116615.
- [18] Sun L, Hu J, Liu J, et al. Relationship of Pathogenic Mutations and Responses to Zoledronic Acid in a Cohort of Osteogenesis Imperfecta Children [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (9): 2571-2579.
- [19] Singer FR. The evaluation and treatment of Paget's disease of bone [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34 (3): 101506.
- [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.
- [21] Wang L, Yu Y, Ni S, et al. Therapeutic aptamer targeting sclerostin loop3 for promoting bone formation without increasing cardiovascular risk in osteogenesis imperfecta mice [J]. *Theranostics*, 2022, 12 (13): 5645-5674.
- [22] Mäkitie O, Zillikens MC. Early-Onset Osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 110 (5): 546-561.
- [23] Hu J, Zhou B, Lin X, et al. Impaired bone strength and bone microstructure in a novel early-onset osteoporotic rat model with a clinically relevant PLS3 mutation [J]. *Elife*, 2023, 12: e80365.

(收稿日期: 2023-10-06)

(本文编辑: 高婷)