

· 综述 ·

肿瘤相关低磷骨软化症掌骨溶解：1例报告和综述[△]

黄川洪, 陈跃平*, 董盼锋, 陈尚桐

(广西中医药大学附属瑞康医院创伤骨科及手外科, 广西南宁 530011)

摘要: 肿瘤相关性低磷骨软化症 (tumor-induced osteomalacia, TIO) 是一种罕见疾病, 磷酸盐尿间质肿瘤 (phosphaturic mesenchymal tumor, PMT) 是大多数 TIO 患者的病理基础, PMT 会异常过量分泌成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23), 导致肾脏磷酸盐异常消耗, 引发血磷下降、四肢无力、骨骼肌肉疼痛等症状。通过手术切除肿瘤可以根治 TIO, 但其肿瘤往往体积小、位置隐匿, 因而诊治困难。作者团队于 2021 年通过手术方法治疗了 1 例肿瘤直接侵蚀导致第 3 掌骨完全溶解的患者, 术后进行了 28 个月的随访, 最终获得痊愈。现进行报道并对相关文献进行回顾, 总结该疾病的发病机理与特点、临床表现及治疗方案。

关键词: 肿瘤相关性骨软化症, 骨溶解, 成纤维细胞生长因子 23, 磷酸盐尿间质肿瘤

中图分类号: R738.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 23-2164-07

Metacarpal osteolysis in tumor-induced osteomalacia: a case report and literature review // HUANG Chuan-hong, CHEN Yue-ping, DONG Pan-feng, CHEN Shang-tong. Department of Traumatic Orthopedics and Hand Surgery, Ruikang Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, 530011, China

Abstract: Tumor-induced osteomalacia (TIO) is a rare disease and the phosphaturic mesenchymal tumor (PMT) is the pathological basis of most TIO. PMT has abnormal oversecretion of fibroblast growth factor 23 (FGF-23), which leads abnormal depletion of kidney phosphate, decline of blood phosphorus, limb weakness, skeletal muscle pain and other symptoms. TIO can be cured by surgical resection of the tumor, but the tumor is often small in size and hidden in location, which makes diagnosis and treatment difficult. In 2021, the author's team surgically treated a patient who had complete osteolysis of the third metacarpal bone caused by direct tumor erosion, and finally recovered 28 months after surgery. This paper reports and reviews relevant literature to summarize the pathogenesis, characteristics, clinical manifestations and treatment of this disease.

Key words: tumor-induced osteomalacia, osteolysis, fibroblast growth factor 23, phosphaturic mesenchymal tumor

肿瘤相关性低磷骨软化症 (tumor-induced osteomalacia, TIO) 是一种由肿瘤异常过量分泌成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor 23, FGF-23) 而引起的副肿瘤综合征, 在全球范围内属于罕见疾病, 由于病例稀少, 且 TIO 患者常见的症状通常是非特异性的, 导致诊断存在困难, 一期诊断正确率很低^[1, 2]。此外, 引起 TIO 的肿瘤往往很小, 生长缓慢, 且可以发生在全身任何部位, 难以发现, 患者确诊时往往已经伴有多发性骨折^[3]。本文报道 1 例以右手第三掌骨溶解、多发性肋骨骨折及全身多处疼痛为特征的 TIO 病例, 作者团队对其进行了手术治疗,

术后 28 个月随访时患者手部功能基本恢复正常, 各处疼痛消除, 劳动能力恢复, 现报告如下, 并进行文献回顾, 对 TIO 的发病机制、临床表现和治疗方案进行综述。

1 病例报告

患者男性, 53 岁, 因“反复胸部、双下肢疼痛 4 年余, 加重 5 个月”于 2021 年 4 月来本院就诊。2017 年 1 月患者劳作时突发双侧胸部疼痛, 呈阵发性、束带样疼痛, 翻身、按压胸部时疼痛加

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110039

[△]基金项目: 广西临床重点专科(创伤外科)建设项目(编号: 桂卫医发[2021]17号); 广西中医药多学科交叉创新团队(编号: 桂中医药科发[2023]7号)

作者简介: 黄川洪, 副主任医师, 在读研究生, 研究方向: 脊柱与四肢退行性疾病, (电子信箱) huangchuanhong01@126.com

* 通信作者: 陈跃平, (电子信箱) chen Yueping007@126.com

重,伴腰部、双下肢疼痛,症状进行性加重,发病2年后站立行走困难,严重驼背,需使用轮椅,曾在多家医院治疗,效果不佳。

入院时患者呈驼背弯腰跛行步态,自行行走距离不足100 m,两侧肋骨广泛性压痛,脊柱间接叩击痛(+),右手背侧第3、4掌骨处可见一皮下肿物,大小约为3 cm×5 cm,无压痛,位置固定,边界清楚,右手第2~5指呈掌指关节伸直状态,屈曲受限。入院时血钙1.92 mmol/L(参考范围2.11~2.52 mmol/L),血磷0.26 mmol/L(参考范围0.85~1.51 mmol/L);白蛋白36 g/L(参考范围40~55 g/L),碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)338 U/L(参考范围45~125 U/L);甲状旁腺(parathyroid hormone, PTH)素测定:10.01 pmol/L(参考范围1.27~9.33 pmol/L);FGF23测定86.77 pg/ml(第三方实验室,ELISA法,参考范围3.62~44.57 pg/ml);血常规淋巴细胞计数 $0.88 \times 10^9/L$ (参考范围 $1.1 \times 10^9/L \sim 3.2 \times 10^9/L$),C-反应蛋白15.5 mg/L(参考范围<10 mg/L);骨碱性磷酸酶200 U/L(参考范围0~150 U/L)。超声检查:距皮肤下2.4 mm处软组织内可探及一大约67 mm×29 mm×26 mm混合回声实质性团块,形态欠规则,边界清,回声不均匀。X线片检查:右手第3掌骨骨质吸收破坏并软组织肿块(图1a),考虑良性病变可能性大,良性肿瘤性病变?代谢性骨病(甲状旁腺亢进)?CT扫描:骨质疏松,多发肋骨骨折(图1b)。MRI检查:(1)右手第3掌骨骨质破坏并软组织肿块,骨巨细胞瘤?内生性软骨瘤?血管瘤?(2)右手第2掌骨基底部骨髓水肿,右手第4掌骨远端、腕骨多发小囊变。既往曾因甲状腺功能亢进行手术切除治疗,否认冠心病、糖尿病病史。入院诊断:低磷骨软化症(肿瘤相关性?)。

术前予镇痛、骨化三醇0.25 μg口服抗骨质疏松,2次/d,并予中性磷溶液(磷酸氢二钠73.1 g+磷酸二氢钾6.4 g+纯净水1 000 ml)每次20 ml口服,4次/d。患者疼痛症状反复,血磷波动范围为0.26~0.5 mmol/L,相关准备完毕后进行手术治疗,术中见肿物位于中指伸肌腱与屈肌腱之间,包膜完整,外观灰白,夹杂红色,质地紧密,第3掌骨仅存掌骨头关节面下少量骨质,中指指向近侧移位,手掌横弓结构破坏严重。对肿瘤进行清扫、去除第3掌骨残存骨质及关节面后测量剩余空间,取实际剩余空间与健侧第3掌骨长度的中间值(因挛缩不能完全恢复)作为假体长度,塑造远近两端与腕掌关节、掌指关节相匹配的假体,使用尼龙线在假体的头部、中段、基底部分别

进行2道环形捆扎,内外侧留置线尾,将韧带及其他软组织缝合于假体上,确认位置稳固后闭合术处,术后复查正位X线片示:假体长度适中,位置稳固(图1c)。术后继续口服中性磷溶液,术后第6 d血磷1.02 mmol/L,血钙1.73 mmol/L,甲状旁腺素8.44 pmol/L;FGF23 46.74 pg/ml,碱性磷酸酶322 U/L。病理检查报告:梭形细胞肿瘤,病灶内可见少量多核细胞,局灶可见陈旧性出血及散在钙化;免疫组化:Vimentin(+),CD34(+),ERG(+),D2-40(-),Bcl-2(+),CD99(+),CD56部分(+),CD68部分(+),P53(-),NSE(-),Desmin(-),SMA(-),S-100(-),Ki-67约2%(+);本例较符合磷酸盐尿性间叶性肿瘤(图1d)。出院后继续口服中性磷溶液、阿法骨化醇软胶囊、碳酸钙D3片6周。患者疼痛症状逐步改善,术后6个月时,全身各处疼痛基本消失,胸腰椎生理曲度较术前明显恢复,可自行行走,劳动能力部分恢复。术后28个月时,患者步态已基本恢复至患病前状态,劳动能力基本恢复,全身各处无明显疼痛,身高部分恢复,右手功能基本恢复正常,仅在握拳活动时中指掌指关节屈曲轻微受限(左侧中指掌指关节活动范围为 $-2^{\circ} \sim 90^{\circ}$,右侧中指掌指关节活动范围 $5^{\circ} \sim 80^{\circ}$)。术后28个月X线片示:假体位置稳定,与术后早期复查时对比无明显改变(图1e)。第三方实验室检测:血磷1.24 mmol/L(参考范围0.90~1.34 mmol/L),血钙2.38 mmol/L(参考范围2.00~2.50 mmol/L),ALP:70 IU/L(参考范围40~150 IU/L);PTH:4.61 pmol/L(参考范围1.27~9.33 pmol/L);尿常规、尿气相色谱检查均未见尿磷、尿氨基酸、尿糖等;FGF23 3.88 pg/ml(ELISA法,参考范围3.62~44.57 pg/ml)。

2 讨论及文献综述

2.1 发病机理与特点

TIO属于低磷骨软化症(hypophosphoric osteomalacia, HO)中的一种,是世界范围内的罕见疾病,通常无明确的家族遗传性。Rendina等^[4]对1 725例TIO患者进行系统性回顾后发现,男性患病率多于女性(55% vs 45%),但总体差别不大,且在18岁之前发病是非常罕见的。骨骼和牙齿的矿化是通过在成骨细胞产生的类骨蛋白上沉积羟基磷灰石晶体来进行的,底物的可用性,即肠道中存在的钙和磷,被足够的活性维生素D主动吸收(1,25-羟基维生素D, [1,25(OH)2D]),继而在肾脏中由甲状旁腺激素(parathy-

roid hormone, PTH) 通过刺激 1- α 羟基酶产生, 是调节矿化过程的基础, 这些激素和代谢物在一个复杂的网络中相互联系和反向调节, 以维持矿物质的动态平衡及响应生理或病理刺激^[5]。钙和(或)磷缺乏、矿化抑制剂过量或激素过剩(或缺陷)都可能导致矿化改变^[9]。钙磷平衡的内分泌因素和主要调节因子包括 PTH、1,25-羟基维生素 D 和一组称为磷脂素的蛋白质, 破坏磷稳态可降低血清磷水平, 最终导致慢性低

磷血症, 骨基质由于缺少必须的材料而无法完成正常的矿化, 导致骨骼和肌肉功能受损, 继而引发骨软化症^[6, 7]。肾脏对磷酸盐的处理是慢性状态下血清磷酸盐水平的主要决定因素, 数种类型的钠-磷酸协同转运蛋白在近端小管的刷状缘膜中进行, 大部分通过肾小球过滤的磷酸盐被近端小管重新吸收, PTH 和 FGF23 可以抑制这些钠-磷酸共转运体的表达, 并抑制近端肾小管磷酸盐的重吸收^[1]。

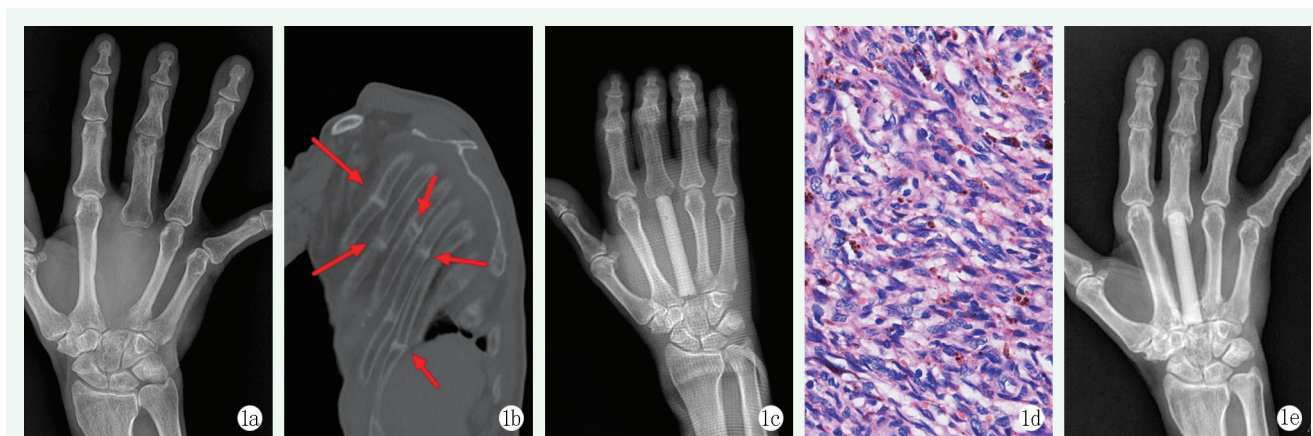


图 1. 患者男性, 53 岁。1a: 术前右手正位 X 线片示第 3 掌骨溶解; 1b: 术前胸部 CT, 可见多发骨折(红色箭头处); 1c: 术后正位 X 线片示假体长度适中, 位置稳固; 1d: 瘤体切片 HE 染色, 可见大量梭形细胞, 放大倍数 400 \times ; 1e: 术后 28 个月随访正位 X 线片示假体稳定。

Figure 1. A 53-year-old male. 1a: Preoperative anteroposterior (AP) X-ray revealed complete osteolysis of the third metacarpal; 1b: Thorax CT scan preoperatively presented multiple rib fractures (red arrows); 1c: AP X-ray after operation showed a prosthesis made by bone cement in proper length and stable position for the repair; 1d: Pathological slice with HE staining presented a large number of spindle cells in amplification of 400 \times ; 1e: AP X-ray 28 months after surgery demonstrated the prosthesis remained in stable condition.

磷酸盐尿间质肿瘤 (phosphaturic mesenchymal tumor, PMT) 是大多数 TIO 患者的病理基础, 绝大部分 PMT 是良性的, 只有极少数的恶变病例^[8]。PMT 可造成 FGF23 过度分泌^[9], 而 FGF23 是磷酸盐稳态的重要激素调节因子, 能抑制近端肾小管上皮细胞 1- α (OH)酶的转录, 从而影响维生素 D 的代谢^[10], FGF23 与靶组织中成纤维细胞生长因子受体 1 (fibroblast growth factor receptor, fGFR1) 复合体结合并激活信号转导系统, 下调磷酸钠共转运体 napi-2a 和 napi-2c, 导致磷酸盐在近端肾小管中的重吸收减少, 并且可以通过抑制肾脏近端小管的 1 α -羟基化和 24-羟基化, 降低 1,25(OH)₂D 水平, 进一步减少肾小管对磷酸盐的重新收^[11-13], 其结果是肾脏磷酸盐异常消耗和低磷血症; 与此同时, 还通过增加 24-羟基酶的活性促进 1,25(OH)₂D 的分解代谢, 使得 1,25(OH)₂D 在体内的水平进一步降低, 进而导致胃肠道磷酸盐吸收减少, 随之而来的是骨矿化的减少、骨密度降低、骨小梁微结构破坏和成骨不足, 继而演化为骨软化症和肌肉系统疾病^[6, 7]。值得一提的是,

FGF23 除了影响肾脏及胃肠道对磷酸盐的重新收之外, 还可以对骨骼肌肉直接造成损伤(如本例病例)^[14]。引起 TIO 的肿瘤可以很小, 生长缓慢, 且有可能在身体的各个部位, 缺乏特异性的表现^[15], 由 PMT 引起的局部症状通常被 TIO 相关骨异常综合征的严重全身症状所掩盖^[16], 且 TIO 的症状与 PMT 瘤体大小并不成比例, 很多时候, 隐匿部位很小的瘤体即能引起很明显的症状, 因此给诊断带来相当大的难度, 常引起误诊和漏诊^[12, 17-19]。

2.2 临床表现、诊断与鉴别诊断

TIO 的发病率很低, 在日本的调查中发病率约为 0.04/10 万^[20], 在丹麦的调查中, TIO 患病率在总人口中不超过 0.7/10 万^[14], 而在德国的调查中患病率为 0.187/10 万^[21]。对目前的相关文献进行总结后发现, TIO 患者从出现症状到最终确诊需要 2.5~28 年不等, 误诊率可高达 95.1%, 常被误诊为骨关节炎、强直性脊柱炎、腰椎间盘突出症、甲状旁腺功能减退症、骨质疏松症等, 甚至被误诊为精神病^[12, 22, 23]。早期最常见的临床表现为较严重的四肢

疼痛无力（以下肢负重关节为主）、行走困难、骨骼肌肉疼痛并进行性加重，容易合并骨折和牙齿脱落，中后期往往出现行走活动困难、身高短缩、驼背畸形等症状^[24]，常规镇痛药疗效不佳，确诊时多数已产生严重的残疾症状，部分患者表现为范可尼综合征（Fanconi Syndrome）样表现，但与范可尼综合征不同的是，TIO 几乎不出现肾小管酸中毒的表现^[9, 25-27]。这些症状缺乏特异性，往往与肿瘤本身无直接关系，而是肿瘤分泌 FGF23 引起的副肿瘤综合征^[7]。在一些病例中，肿瘤可引发局部症状，这取决于肿瘤所在的部位^[7]。TIO 患者的血磷水平明显下降，血钙正常或偏低，血 ALP 水平升高，PTH 可正常或轻度升高，1,25(OH)2D 常降低，25(OH)D 可正常或偏低，FGF23 水平升高，可伴有尿氨基酸、尿蛋白阳性或尿糖阳性，尿磷升高^[6, 9, 28]。但在合并低磷血症时，仅凭 FGF23 水平正常不能排除低磷骨软化症，应该解释为“不适当之正常”^[9]，因为一些其他的因素可以对 FGF23 产生影响，如使用磷酸盐和维生素 D 制剂进行治疗后，因此，FGF23 水平对于未经治疗的患者具有非常重要的价值^[29]。FGF23 的正常范围目前无统一标准，各个实验室使用的检测方法和标准都不一致，因此只能以各实验室给出的参考范围作为参照^[30]，在临床中，FGF23 检测的应用受到不同程度的限制，因此更多的是以血磷、血钙、ALP 的监测配合 CT 及 MRI 扫描为主^[31]。影像学检查通常可见骨质稀疏模糊，呈毛玻璃状，容易出现骨骼畸形，可伴有膝内翻或膝外翻，髌臼内凹陷骨盆呈三叶状，椎体上下缘呈双凹变形。骨软化症相关骨折并不少见，常可见到假性骨折，呈现一种条状透明区域，称为“Looser”区，通常呈对称性分布^[32]。

文献报道，TIO 最常见的肿瘤定位是下肢（59.6%），其次是头颈部（24.0%）、躯干（9.4%）和上肢（6.9%）^[33, 34]。定位肿瘤是 TIO 诊治的难点，目前功能定位常用骨扫描、18F-FDGPET/CT 扫描，99Tcm-奥曲肽 SPECT/CT 检查、68Ga-DOTATATE PET/CT 检查、68Ga-DOTANOC PET/CT 检查、68Ga-DOTATOC PET/CT 检查、68Ga-DOTA SSTR PET/CT 等^[34-36]。尽管 99Tcm-奥曲肽 SPECT/CT 被认为是相关技术中定位最不精准的一种，但目前仍是应用最广泛的检查，68Ga-DOTA SSTR PET/CT 在检测 TIO 的根源性肿瘤方面具有更好的敏感性，有成为首选检查方式的趋势^[9, 35]。

既然 TIO 属于 HO 的一种，因此在诊断上首先应根据临床症状及相应检验、检查明确 HO 的诊断，继

而排除其他的 HO 分型，寻找 TIO 的病灶。是否存在家族史可作为诊断的倾向性考虑，但要考虑到新发基因突变存在的可能性。TIO 应该与其他能够引起低磷血症的疾病相鉴别，如范可尼综合征，区别在于肾脏受累的程度不同，TIO 患者肾脏排磷增多为高选择性，肾脏只漏磷，其他物质排泄均正常，而 TIO 患者肾脏排磷增多为非选择性，肾脏除漏磷外，糖、氨基酸、蛋白质、尿酸和碳酸氢盐均排出增多^[27]。维生素 D 缺乏或代谢异常的患者以低血钙为主要特征，血磷降低较血钙降低的程度轻，TIO 患者以血磷明显降低、血钙伴随下降为特征，但是需要注意的是部分 TIO 患者可能同时存在维生素 D 缺乏^[6, 9]。同时要与其他类型的与 FGF23 介导的低磷骨软化症相鉴别，如 X 连锁遗传（X-link hypophosphatemia, XLH）、常染色体显性遗传（autosomal dominant hypophosphatemic ricket, ADHR）、常染色体隐性遗传（autosomal recessive hypophosphatemic, ARHR）、伴高钙尿症遗传性低血磷性佝偻病（hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, HHRH）^[37, 38]，XLH、ADHR、ARHR 及 HHRH 可以进行分子遗传学检测明确致病基因。病理检查是金标准，也是确诊的关键，PMT 肿瘤常由卵圆形、梭形或星状细胞组成，通常会产生烟熏样基质，但细胞形态及排列方式缺乏特异性，与此形态相似的肿瘤很多，甚至需要进行多批次的免疫组化检测才能确诊，在免疫组化中，Bcl-2、CD56、CD99、SATB2 是相对特异性的诊断指标^[39-41]。

2.3 治疗

TIO 在大多数情况下是可以治愈的，完全切除肿瘤是目前唯一确定有效的治疗方法，需要积极寻找责任肿瘤病灶，一旦定位明确，应首选手术治疗^[12, 23]。最理想的方法是尽可能大范围地、完全地切除肿瘤^[42]，而对于部分位置隐匿、难以切除骨内致肿瘤体、切除瘤体将导致骨骼稳定性和功能严重受损的患者，可考虑施行瘤体刮除或骨水泥骨内注射术；对于节段切除后的残余缺损，可使用人工关节假体、同种异体骨来重建、稳定解剖结构，也可以使用射频消融术和冷冻消融术进行治疗，但射频消融术和冷冻消融术与骨水泥注射一样，成功率尚不确定，仍处于尝试阶段，远期效果有待观察^[23, 42]。通过 3D 打印技术可以制定模型、导板、假体等，可提高肿瘤切除范围、精确度及置钉的准确性，大大提高外科手术的精确定性和安全性，且使用磷酸三钙作为材料进行 3D 打印生物支架更有利于骨骼的生长^[43]，有望成为

治疗 TIO 的重要技术。瘤体切除后 FGF23 水平通常可以在 24 h 内恢复到正常水平,但由于骨骼进行重新矿化,患者可能会出现饥饿骨综合征 (hungry bone syndrome, HBS),特征是继发性甲状旁腺功能亢进,伴有或不伴有低钙血症、低磷血症和/或低镁血症,推荐的治疗方法包括补充钙和维生素 D^[44]。术后应对血磷、血钙、PTH 和 ALP 进行长期监测,直到正常化,之后每年进行一次监测^[45]。

综合以上文献研究,成年人出现原因不明的多处骨骼、肌肉疼痛,伴乏力、症状进行性加重时,应及时进行血磷、尿磷、血钙的检测,充分考虑 TIO 的可能性,及时诊断,及早治疗,避免严重后果的发生。本病例发病过程与目前的文献报道相符,经手术完全切除 PMT 瘤体后血磷、血钙得到恢复,远期随访效果满意,术中使用骨水泥制作假体,费用相对低廉,材料易于获得,可在各级医院中推广。

参考文献

- [1] Minisola S, Fukumoto S, Xia W, et al. Tumor-induced osteomalacia: a comprehensive review [J]. *Endocr Rev*, 2023, 44 (2) : 323-353. DOI: 10.1210/edrv/bnac026.
- [2] Feng J, Jiang Y, Wang O, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases [J]. *Endocr J*, 2017, 64 (7) : 675-683. DOI: 10.1507/endocrj. EJ16-0587.
- [3] Tiefenbach M, Scheel M, Maier A, et al. Osteomalazie - klinik, diagnostik und therapie [J]. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2018, 77 (8) : 703-718. DOI: 10.1007/s00393-018-0510-x.
- [4] Rendina D, Abate V, Cacace G, et al. Tumor-induced osteomalacia: A systematic review and individual patient's data analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (8) : e3428-e3436. DOI: 10.1210/clinem/dgac253.
- [5] Cianferotti L. Osteomalacia is not a single disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (23) : 14896. DOI: 10.3390/ijms232314896.
- [6] 付梦菲,孙晖.肿瘤相关性低磷性骨软化症的研究进展 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2022, 51 (4) : 556-561. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2022.04.020.
Fu MF, Sun H, Research progress on tumorinduced osteomalacia [J]. *Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong (Medical Edition)*, 2022, 51 (4) : 556-561. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2022.04.020.
- [7] Brandi ML, Clunie GP, Houillier P, et al. Challenges in the management of tumor-induced osteomalacia (TIO) [J]. *Bone*, 2021, 152: 116064. DOI: 10.1016/j.bone.2021.116064.
- [8] Peacock M. Phosphate metabolism in health and disease [J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 108 (1) : 3-15. DOI: 10.1007/s00223-020-00686-3.
- [9] 中华医学会内分泌学会与中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.中国低血磷性佝偻病/骨软化症诊疗指南 [J]. *中华骨*
- 质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15 (2) : 107-125. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2022.02.001.
- Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guideline for the diagnosis and management of hypophosphatemic rickets/osteomalacia [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2022, 15 (2) : 107-125. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2022.02.001.
- [10] Razzaque MS. Interactions between FGF23 and vitamin D [J]. *Endocr Connect*, 2022, 11 (10) : e220239. DOI: 10.1530/EC-22-0239.
- [11] Imel EA, Biggin A, Schindeler A, et al. FGF23, hypophosphatemia, and emerging treatments [J]. *JBMR Plus*, 2019, 3 (8) : e10190. DOI: 10.1002/jbm4.10190.
- [12] Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, et al. Tumor-induced osteomalacia [J]. *Calc Tissue Int*, 2021, 108 (1) : 128-142. DOI: 10.1007/s00223-020-00691-6.
- [13] Simic P, Babbitt LB. Regulation of FGF23: beyond bone [J]. *Curr Osteop Rep*, 2021, 19 (6) : 563-573. DOI: 10.1007/s11914-021-00703-w.
- [14] Abrahamsen B, Smith CD, Minisola S. Epidemiology of tumor-induced osteomalacia in Denmark [J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 109 (2) : 147-156. DOI: 10.1007/s00223-021-00843-2.
- [15] Colangelo L, Sonato C, Cipriani C, et al., Occipital bone and tumor-induced osteomalacia: a rare tumor site for an uncommon paraneoplastic syndrome [J]. *Arch Osteoporos*, 2023, 18 (1) : 94. DOI: 10.1007/s11657-023-01305-y.
- [16] 王磊琼,周洁,黄耀华.磷酸盐尿性间叶肿瘤误诊分析(附7例) [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31 (8) : 1496-1501. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.08.020.
Wang LQ, Zhou J, Huang YH. Misdiagnosis analysis of phosphaturic mesenchymal tumor (7 cases) [J]. *Modern Oncology*, 2023, 31 (08) : 1496-1501. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.08.020.
- [17] 吴露露,裴育,陈予龙,等.多灶性肿瘤性骨软化症一例报告 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2023, 16 (1) : 60-66. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2023.01.008.
Wu LL, Pei Y, Chen YL, et al. Multiple phosphaturic mesenchymal tumors: a case report [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2023, 16 (1) : 60-66. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2023.01.008.
- [18] 周熹,夏维波,刘勇.腹股沟区肿瘤性骨软化症 12 例临床特征及手术治疗效果 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12 (6) : 449-453. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2019.06.10.
Zhou X, Xia WB, Liu Y. Clinical features of 12 patients with tumor-induced osteomalacia in inguinal region and effect of surgical treatment [J]. *Chinese Journal of Bone and Joint Surgery*, 2019, 12 (6) : 449-453. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2019.06.10.
- [19] Ashouri D, Kastoon T. Phosphaturic tumor-induced osteomalacia [J]. *Cureus*, 2024, 16 (2) : e54712. DOI: 10.7759/cureus.54712.
- [20] Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment [J]. *Endo-*

- crine J, 2015, 62 (9) : 811–816. DOI: 10.1507/endo crj.EJ15–0275.
- [21] May M, Oheim R, Bovy L, et al. Epidemiology of tumor-induced osteomalacia in germany based on real world data [J]. *Calcif Tissue Int*, 2023, 113 (6) : 630–639. DOI: 10.1007/s00223–023–01148–2.
- [22] 李楠, 吴露露, 裴育, 等. 肿瘤源性骨软化症的临床特征 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13 (1) : 1–7. DOI: 10.3969/j.issn.1674–2591.2020.01.001.
- Li N, Wu LL, Pei Y, et al. Clinical features of tumor-induced osteomalacia [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2020, 13 (1) : 1–7. DOI: 10.3969/j.issn.1674–2591.2020.01.001.
- [23] Jan De Beur SM, Minisola S, Xia WB, et al. Global guidance for the recognition, diagnosis, and management of tumor induced osteomalacia [J]. *J Intern Med*, 2023, 293 (3) : 309–328. DOI: 10.1111/joim.13593.
- [24] 吴子领, 付梦菲, 陈璐璐, 等. 1 例肿瘤相关性低磷性骨软化症的追踪报道 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28 (3) : 252–254. DOI: 10.11768/nkjwzzz20220319.
- Wu ZL, Fu MF, Chen LL, et al. Follow-up report of 1 case of tumor-associated hypophosphorous osteomalacia [J]. *Journal of Internal Intensive Medicine*, 2022, 28 (3) : 252–254. DOI: 10.11768/nkjwzzz20220319.
- [25] 王蕾, 郭志新, 杜时晶, 等. 低血磷性佝偻病/软骨病和范可尼综合征 6 例临床分析 [J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46 (5) : 456–458. DOI: 10.13753/j.issn.1007–6611.2015.05.018.
- Wang L, Guo ZX, Du SJ, et al. Clinical analysis of 6 cases of hypophosphatemic rickets/osteomalacia and Fanconi syndrome [J]. *Journal of Shanxi Medical University*, 2015, 46 (5) : 456–458. DOI: 10.13753/j.issn.1007–6611.2015.05.018.
- [26] 杨建业, 秦磊磊, 李飞龙, 等. 肿瘤相关性骨软化症 1 例报告并文献回顾 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (13) : 1239–1245. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2018.13.18.
- Yang JY, Qin LL, Li FL, et al. A case report of tumor-associated osteomalacia and literature review [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2018, 26 (13) : 1239–1245. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2018.13.18.
- [27] Foreman JW. Fanconi syndrome [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66 (1) : 159–167. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.09.002.
- [28] 曹亮, 张寿, 陈文远. 海绵状血管瘤诱发低磷性骨软化症 1 例并文献复习 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24 (7) : 666–668. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2016.07.20.
- Cao L, Zhang S, Chen WY. Hypophosphorus osteomalacia induced by cavernous hemangioma: a case report and literature review [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2016, 24 (7) : 666–668. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2016.07.20.
- [29] Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients [J]. *Bone*, 2008, 42 (6) : 1235–1239. DOI: 10.1016/j.bone.2008.02.014.
- [30] Carpenter TO, Insogna K, Zhang JH, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (11) : E352–7. DOI: 10.1210/jc.2010–0589.
- [31] Jadhav SS, Shah R, Patil V. Tumor-induced osteomalacia: an overview [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*, 2024, 38 (2) : 101834. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101834.
- [32] Cheshier D, Oddy M, Darbar U, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations [J]. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41 (5) : 865–876. DOI: 10.1007/s10545–018–0147–6.
- [33] Bosman A, Palermo A, Vanderhulst J, et al. Tumor-induced osteomalacia: a systematic clinical review of 895 cases [J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 111 (4) : 367–379. DOI: 10.1007/s00223–022–01005–8.
- [34] Jiang YY, Hou GZ, Cheng WY. Performance of 68Ga-DOTA-SST PET/CT, octreoscan SPECT/CT and 18F-FDG PET/CT in the detection of culprit tumors causing osteomalacia: a meta-analysis [J]. *Nucl Med Commun*, 2020, 41 (4) : 370–376. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001163.
- [35] Agrawal K, Padhy BM, Meher BR, et al. Diagnostic utility of Ga-68 DOTA-SSTR and F-18 FDG PET/CT in the detection of culprit tumours causing osteomalacia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nucl Med Commun*, 2021, 42 (6) : 646–655. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001379.
- [36] 孙珂, 李彦鹏, 刘小婷, 等. 生长抑素受体显像术前定位诊断导致肿瘤诱发低磷骨软化症的原发肿瘤病灶 [J]. *中国医学影像技术*, 2024, 40 (1) : 143–145. DOI: 10.13929/j.issn.1003–3289.2024.01.029.
- Sun K, Li YP, Liu XT, et al. Somatostatin receptor imaging for preoperative localization of primary lesion of tumor induced hypophosphatemic osteomalacia [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2024, 40 (1) : 143–145. DOI: 10.13929/j.issn.1003–3289.2024.01.029.
- [37] Fukumoto S. FGF23-related hypophosphatemic rickets/osteomalacia: diagnosis and new treatment [J]. *J Mol Endocrinol*, 2021, 66 (2) : 57–65. DOI: 10.1530/JME–20–0089.
- [38] 岳梦情, 张家雄. 磷酸盐尿性间叶性肿瘤影像学表现及文献回顾 [J]. *放射学实践*, 2022, 37 (7) : 874–879. DOI: 10.13690/j.cnki.1000–0313.2022.07.014.
- Yue MQ, Zhang JX. Imaging manifestations and literature review of phosphateurial mesenchymal tumors [J]. *Radiological Practice*, 2022, 37 (7) : 874–879. DOI: 10.13690/j.cnki.1000–0313.2022.07.014.
- [39] 宋春红, 吴亮, 殷薇薇, 等. 3 例不同部位磷酸盐尿性间叶性肿瘤临床病理特征分析 [J]. *温州医科大学学报*, 2022, 52 (2) : 153–157. DOI: 10.3969/j.issn.2095–9400.2022.02.013.
- Song CH, Wu L, Yin WW, et al. Three different sites of phosphateurial mesenchymal tumor: a clinicopathologic analysis [J]. *Journal of Wenzhou Medical University*, 2022, 52 (2) : 153–157. DOI: 10.3969/j.issn.2095–9400.2022.02.013.

- [40] Benson JC, Trejo-Lopez JA, Nassiri AM, et al. Phosphaturic mesenchymal tumor [J]. *Am J Neuroradiol*, 2022, 43 (6) : 817-822. DOI: 10.3174/ajnr.A7513.
- [41] 张旭静, 程天明, 关舒元, 等. 骨磷酸盐尿性间叶组织肿瘤2例临床分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37 (9) : 962-965. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2023.09.021.
Zhang XJ, Cheng TM, Guan SY, et al. Clinical analysis of bone phosphaturic mesenchymal tumors in 2 cases [J]. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*, 2023, 37 (9) : 962-965. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2023.09.021.
- [42] 刘书中, 李响, 周熹, 等. 肿瘤诱发低磷骨软化症骨科手术治疗策略的临床探讨 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2021, 14 (5) : 448-451. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2021.05.25.
Liu SZ, Li X, Zhou X, et al. Clinical review of orthopedic surgery strategy for tumor-induced osteomalacia [J]. *Chinese Journal of Bone and Joint Surgery*, 2021, 14 (5) : 448-451. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2021.05.25.
- [43] 鲍立杰, 张志平, 吴培斌. 3D打印技术在骨科的研究及应用进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23 (4) : 325-327. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.04.09.
Bao LJ, Zhang ZP, Wu PB. Application and development of 3D printing in orthopaedic [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2015, 23 (4) : 325-327. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.04.09.
- [44] Dahir K, Zanchetta MB, Stanciu I, et al. Diagnosis and management of tumor-induced osteomalacia: perspectives from clinical experience [J]. *J Endocr Soc*, 2021, 5 (9) : bvab099. DOI: 10.1210/jendso/bvab099.
- [45] Hidaka N, Koga M, Kimura S, et al. Clinical challenges in diagnosis, tumor localization and treatment of tumor-induced osteomalacia: outcome of a retrospective surveillance [J]. *J Bone Mine Res*, 2022, 37 (8) : 1479-1488. DOI: 10.1002/jbmr.4620.

(收稿:2024-01-20 修回:2024-07-31)

(同行评议专家: 于秀淳, 张开亮, 詹新立)

(本文编辑: 宁桦)

读者·作者·编者

本刊网站新增继续医学教育版块

本刊网站作为杂志的重要传播平台, 一直致力于为广大读者提供多元化的内容和服务。近期, 本刊网站将新增继续医学教育版块, 以更好地满足广大读者, 特别是青年医生的学习需求。

继续医学教育版块将陆续设立专家论坛、演示文稿、教学视频、病例讨论等栏目, 旨在为专业人员提供持续的专业培训和知识更新。专家论坛栏目分享专家们各自的研究成果、观点和见解, 通过讨论和交流, 达到共同学习、共同进步的目的。演示文稿主要分享具有创新性的高水平演讲稿, 图文并茂、重点突出、短小精悍, 让阅读更轻松。此外, 我们还将推出教学视频, 以直观展示骨科相关局部解剖、手术操作等。我们相信, 这个平台将为骨科医生专业的发展注入新的活力, 帮助临床医师不断提升专业水平。

我们诚挚邀请各位骨科同仁积极参与此版块的建设, 贡献您的智慧与经验, 只有广大同行专家的热心参与, 新版块才有活力。我们也诚挚期待广大读者提出宝贵的意见和建议, 只有读者的参与和支持, 才能引起更多的关注和共鸣, 使这个新的版块真正发挥其价值和意义, 起到更好的传播效果。

未来本刊网站将继续着力于为广大读者提供更多优质的内容和服务, 感谢您的关注和支持, 让我们一起为健康中国贡献力量。

敬请关注《中国矫形外科杂志》网站, <http://jxwk.ijournal.cn>

特此公告!

《中国矫形外科杂志》编辑部

2024年2月4日