

# 不明原因根尖周炎为首诊症状的 低血磷性佝偻病 1 例

史远 苏吉梅 吕丽华 吴鼎文

浙江大学医学院附属儿童医院口腔科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052

**[摘要]** 低血磷性佝偻病是一种罕见病, 分为遗传性与获得性两类。主要临床表现有生长障碍、四肢弯曲畸形及功能障碍, 以及成人甲状旁腺功能亢进、骨关节炎、骨软化症、多发性骨折等, 口腔表现为非龋坏、非外伤牙齿出现反复根尖周炎、根尖周脓肿甚至蜂窝织炎、牙周炎、牙齿早失等。X连锁性低血磷性佝偻病 (XLHR) 占有低血磷性佝偻病的 80%。本文报告 1 例以多个非龋坏、非外伤牙根尖周炎为首诊症状的 3 岁 XLHR 患儿, 通过病史、体格检查、实验室检查、影像学检查、基因型检测, 结合文献分析其临床表现、影像学特征、诊断、鉴别诊断、治疗以及随访, 为临床诊治提供参考, 减少口腔科医生漏诊和误诊。

**[关键词]** X连锁性低血磷性佝偻病; 非龋坏牙; 根尖周炎

**[中图分类号]** R788 **[文献标志码]** B **[doi]** 10.7518/hxkq.2024.2024175



本文链接 开放科学标识码

## A case of hypophosphatemia rickets with unidentified apical periodontitis as the initial symptom of diagnosis

Shi Yuan, Su Jimei, Lü Lihua, Wu Dingwen

Dept. of Stomatology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China

Correspondence: Su Jimei, E-mail: 6198003@zju.edu.cn

**[Abstract]** Hypophosphatemia rickets is a rare disease that is divided into two categories, namely, hereditary and acquirability. Its clinical manifestations include growth disorders, limb deformities and dysfunction, poor mineralization of the teeth, and growth retardation in children as well as hyperparathyroidism, osteoarthritis, osteomalacia, and pseudofracture in adults. Oral manifestations include non-carious teeth with recurrent apical periodontitis, periapical abscess and even cellulitis, periodontitis, and early tooth loss. X-linked hypophosphatemia rickets (XLHR) accounts for approximately 80% of all hypophosphatemia rickets. We report a 3-year-old child with XLHR whose first diagnosis was apical periodontitis of multiple non-carious and non-traumatic teeth. Through medical history, clinical examination, laboratory examination, radiographic findings, genotype testing, and literature analysis, we analyze the pathogenesis, clinical manifestations, radiographic features, diagnosis and differential diagnosis, treatment, and follow-up. This work provides reference for clinical diagnosis and treatment and reduces missed diagnosis and misdiagnosis by dentists.

**[Key words]** X-linked hypophosphatemia rickets; non-carious teeth; apical periodontitis

遗传性低血磷性佝偻病是一组由 X-连锁调节磷酸盐的内肽酶同源物 (phosphate-regulating neutral endopeptidase X-linked, PHEX)、成纤维细胞

生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23)、牙本质基质蛋白 1 (dentin matrix protein 1, DMP-1) 等基因突变引起的疾病<sup>[1]</sup>, 分为 X 连锁性低血磷性佝偻病 (X-linked hypophosphatemia rickets, XLHR)、常染色体显性低血磷性软骨病、常染色体隐性低血磷性软骨病、伴有甲状旁腺功能亢进的低磷血症软骨病、颅面骨发育不良和 McCune-

**[收稿日期]** 2024-05-06; **[修回日期]** 2024-09-26

**[作者简介]** 史远, 住院医师, 硕士, E-mail: 21818483@zju.edu.cn

**[通信作者]** 苏吉梅, 主任医师, 硕士, E-mail: 6198003@zju.edu.cn

cn

Albright 综合征, 其中 XLHR 最为常见。低血磷性佝偻病的发病率约为 3.9/100 000, 患病率约为 1/21 000<sup>[2]</sup>, 被纳入我国《第一批罕见病目录》<sup>[3]</sup>。根据《中国低血磷性佝偻病患者生存报告》数据显示, 患者容易面临误诊、漏诊问题, 误诊率达 63.8%<sup>[4]</sup>。非龋坏、非外伤牙无明显诱因出现反复根尖周炎、根尖周脓肿甚至蜂窝织炎, 是多数 XLHR 口腔临床特点<sup>[5]</sup>, 但是口腔科医生对这一特点认识不足, 在临床上容易造成漏诊、误诊。本文报道 1 例首诊于儿童口腔科, 多个非龋坏、非外伤牙反复根尖周炎, 由儿童口腔科联合内分泌科诊断并随访 3 年的 XLHR 患儿, 并进行文献回顾, 分析总结 XLHR 的疾病特点、临床诊治过程等。

## 1 病例报告

### 1.1 一般资料

患儿, 女, 3 岁, 2020 年 9 月 1 日因“左下后

牙不适伴牙龈鼓包 2 月余”于浙江大学医学院附属儿童医院口腔科就诊。现病史: 患儿 2 个月前左下后牙不适, 牙龈出现鼓包, 近几日左下后牙疼痛加剧, 肿胀明显, 上下前牙否认外伤史。既往史: 患儿足月剖腹产, 有佝偻病史, 否认过敏史。患儿父亲多颗牙已拔除, 身高 145 cm, 关节畸形; 患儿奶奶 19 岁时牙齿已全部脱落, 现全口义齿修复。

### 1.2 体格检查

全身检查 (图 1A~C): 患儿双乳 B1 期, 鸡胸, 手镯征, 脚镯征, 轻微 O 型腿, 身高 89.2 cm, 体重 15.2 kg。

口腔专科检查: 面部对称, 未见明显异常。开口度、开口型未见明显异常。口内检查 (图 1D、E): 乳牙列, 51、61、81 牙冠完整, 未见龋坏, 唇侧牙龈瘻管, 无松动, 叩痛 (-)。74 牙冠完整, 未见龋坏, 牙冠舌向倾斜, 无松动, 叩痛 (+), 颊侧牙龈红肿膨隆。余牙未见明显异常。



A、B: 手镯征; C: 脚镯征, 轻微 O 型腿; D: 51、61、81 牙冠完整, 唇侧牙龈瘻管; E: 74 牙冠完整, 舌倾, 颊侧牙龈红肿膨隆。

图 1 患儿 3 岁时全身及口腔临床表现

Fig 1 Systematic and oral manifestation of the child at 3 years old

### 1.3 实验室检查

钙磷代谢指标: 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, AKP) 1 083 U/L (正常值 42~362 U/L), 磷 0.84 mmol/L (正常值 1.29~2.26 mmol/L), 钙 2.35 mmol/L (正常值 2.2~2.65 mmol/L), 维生素 D 35.7 nmol/L (正常值 35~150 nmol/L), 骨源性碱性磷酸酶活性  $\leq 200$  U/L (正常值  $< 200$  U/L); 甲状

腺功能未见异常, 甲状旁腺激素 47.80 pg/mL (正常值 12.0~65.0 pg/mL)。

### 1.4 影像学检查

全身骨密度 Z 评分 -1.4, AM (年龄匹配) 91 (同年龄段 Z 值正常范围在 -1~1)。Z 值 = (受检者骨密度 - 同龄人骨密度平均值) / 同龄人骨密度标准差。

双下肢正位X线片(图2左): 双侧股骨远端及胫骨两端干骺端毛糙, 欠光整, 呈杯口状、毛刷状改变, 骨小梁稀疏, 骨质密度偏低, 双膝关节在位, 软组织改变不明显。左手腕骨片(图2

右): 左手腕骨化中心出现5/10颗。各掌指骨骨骺骨化, 骺板未闭。左侧尺桡骨远端干骺端骨皮质毛糙, 呈毛刷样改变, 桡骨远端少许骨膜反应。



图2 双下肢正位X线片(左)和左手腕骨片(右)

Fig 2 X-ray image of bilateral lower extremities (left) and left wrist bone (right)

全口曲面体层片(3岁)可见, 全口乳牙牙体硬组织薄、髓腔大、髓角高、牙根较细、乳磨牙根尖孔未闭合, 51、61牙根尖区以及74牙根分叉区和远中根尖见低密度影, 未见14、15、24、25、34、35、44、45恒牙胚(图3A)。全口曲面体层片(6岁5月)可见, 11、21牙胚发育Nolla6期; 62牙无龋坏, 根尖低密度影; 22牙胚发育Nolla5期, 牙囊白线完整; 31、41牙胚发育Nolla7期, 31牙胚近中扭转; 74牙近中根充吸收, 根尖未见明显低密度影; 34牙胚发育Nolla4期, 牙囊白线完整, 与44牙发育基本同步; 14、24牙胚发育Nolla4期, 15、25、35、45牙胚发育Nolla2~3期(图3B)。

3岁时, 下前牙根尖片示: 71、81牙根尖低密度影(图3C)。3岁9月时, 上前牙根管治疗9个月复查再次出现根尖瘘管, 上前牙根尖片示: 51牙根充可, 根尖低密度影(图3D)。4岁时, 51牙根管再治疗3个月复查, 上前牙根尖片示: 51牙根充可, 根尖低密度影减小, 61牙根充远中吸收, 根尖未见低密度影(图3E); 74牙根管治疗1年复查, 左下后牙根尖片示: 74牙近中根吸收, 根尖低密度影减小, 34牙开始发育(图3F)。5岁6月时, 51牙瘘管, 上前牙根尖片示: 51牙根尖低密度影, 11牙囊白线不完整(图3G)。5岁9月时, 下前牙根尖片示: 71、81牙根尖低密度影, 31、41牙囊白线不完整, 牙胚近中扭转(图3H)。

### 1.5 遗传学检测

采集患儿及其父亲和母亲外周血2 mL, 采用液相捕获技术靶向捕获2 742个遗传性疾病相关基因, 进一步行二代测序(next generation sequen-

cing, NGS)、生物信息学分析和家系遗传学解读。患儿PHEX基因13~22号外显子杂合缺失, 其父亲PHEX基因13~22号外显子半合子缺失变异, 母亲未检出, 该PHEX基因变异遗传自其父亲(图4)。

### 1.6 初步诊断

根据临床表现、实验室检查、影像学检查和基因检查结果, 内分泌科专家会诊初步诊断为: 1) XLHR; 2) 51、61、74、71、81牙慢性根尖周炎。

### 1.7 治疗经过及随访

本例患者经口腔科、内分泌科、骨科等多学科联合会诊明确诊断。内分泌科给予磷酸二氢钠、无水磷酸氢二钠合剂、骨化三醇口服治疗, 定期复查测定血钙、磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺素等, 拍摄骨骼X线片及肾脏超声, 根据复查指标调整药物剂量, 观察身高变化及患者生长发育情况。因该患儿骨骼畸形不是很明显, 骨科未给予特殊处理, 嘱定期复查。患儿于2020年9月—2024年1月期间在口腔科治疗及随访情况见表1。

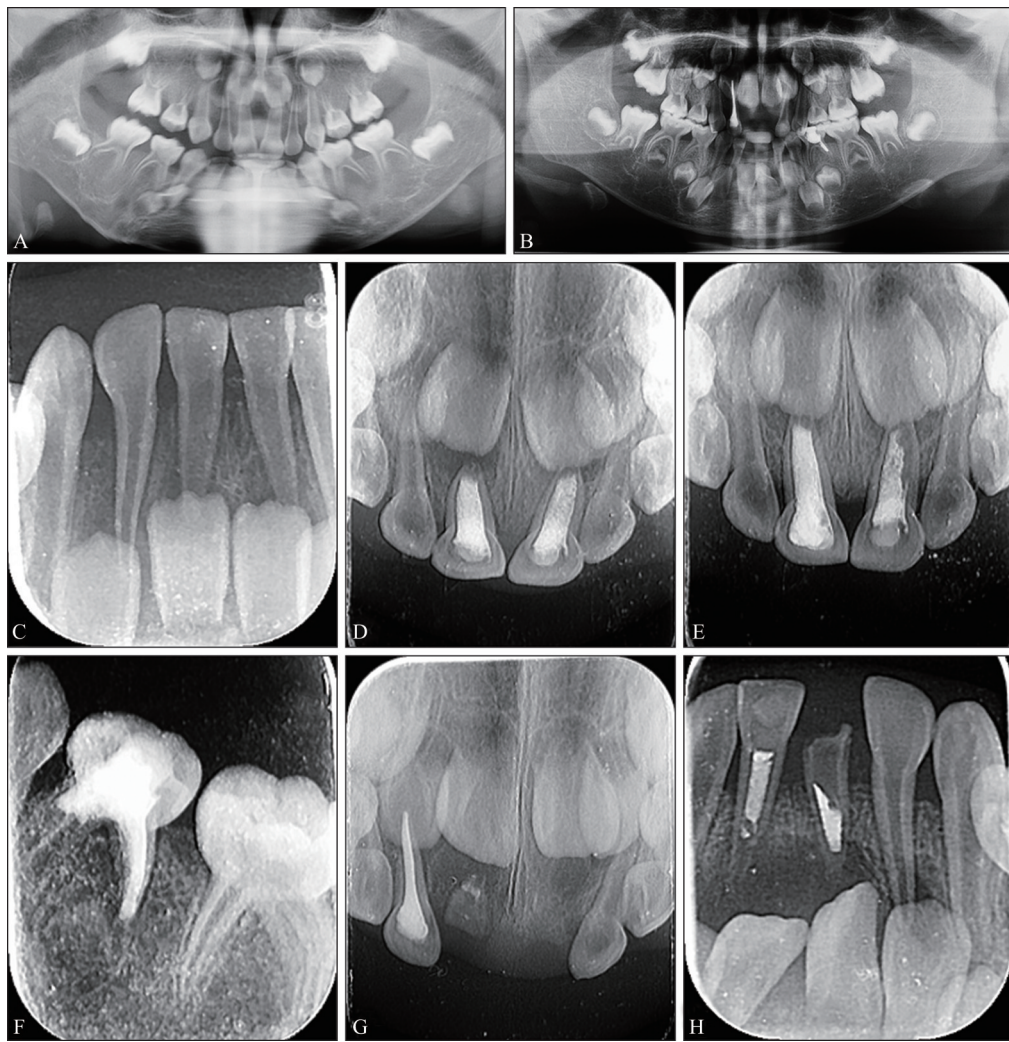
本例患者以多发性非龋坏、非外伤牙根尖周炎为首诊症状, 后续通过辅助检查及遗传学检测确诊为XLHR。通过多学科治疗, 患者目前全身状况稳定。

## 2 讨论

XLHR是一种罕见的X连锁显性遗传性疾病, 临床表现具有多样性, 通常表现为生长缓慢, 走路后步态异常, 进行性加重的下肢畸形(膝内翻或膝外翻), 身材矮小以及方颅、鸡胸、串珠肋、

手镯征、足镯征、亨利式沟等佝偻病症状,成人表现为身材矮小、骨软化、骨痛、骨关节炎、假性骨折等<sup>[6]</sup>。影像学表现为长骨干骺端增宽,呈杯口状、喇叭形或毛刷样改变<sup>[7]</sup>。实验室检查:血磷降低,血碱性磷酸酶水平升高,血钙正常或降低,肾磷阈降低,甲状旁腺激素正常或轻度升高,维生素D正常或偏低<sup>[8]</sup>。根据临床、影像和生化检测指标以及是否有家族遗传史,基本可以明确XLHR诊断,但对于临床上无法明确诊断的患者,需采取基因检测。XLHR的致病机制尚不明确,目前认为PHEX为XLHR的致病基因,基因突变导致其在成骨细胞、骨细胞、成牙本质细胞和成骨质细胞

表面的功能受损,在骨骼、牙齿中均有表达<sup>[9]</sup>。PHEX位于Xp22.1,由22个外显子组成,点变异占70%以上,包括无义变异、错义变异、移码变异和剪切变异,此外还有少部分外显子水平的缺失或重复变异,也存在整个PHEX基因的拷贝数变异<sup>[10]</sup>。本例患儿PHEX基因13~22外显子缺失变异,该变异为多个外显子缺失的致病变异,多个外显子缺失约占PHEX基因变异类型的10%<sup>[11]</sup>。查阅ClinVar数据库未检索到本次检出变异型相关的文献报道(ClinVar数据库, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>)。



A: 全口曲面体层片 (3岁); B: 全口曲面体层片 (6岁5月); C: 下前牙根尖片 (3岁); D: 上前牙根尖片 (3岁9月); E: 上前牙根尖片 (4岁); F: 左下后牙根尖片 (4岁); G: 上前牙根尖片 (5岁6月); H: 下前牙根尖片 (5岁9月)。

图3 口腔X线检查

Fig 3 Oral X-ray examination

临床上XLHR需与维生素D缺乏性佝偻病相鉴别,维生素D缺乏性佝偻病是临床上最常见的佝偻病,常见于2岁以下婴幼儿,临床症状与XL-

HR相似。维生素D缺乏性佝偻病较XLHR发病稍晚,有营养不良或缺少阳光照射史,有消化道疾病引起的吸收障碍史;实验室检查血磷正常,血

钙降低，碱性磷酸酶正常，维生素D低于正常<sup>[12]</sup>。本病例患儿身高较同龄儿童低，生长缓慢，步态轻微异常，双下肢畸形不明显，有较明显的手镯征和脚镯征，双下肢及左手腕X线有明显的佝偻病症状，在口腔出现症状之前患儿于当地医院儿科就诊，仅根据临床表现诊断为维生素D缺乏性佝偻病，一直补充维生素D、钙，治疗效果不佳。

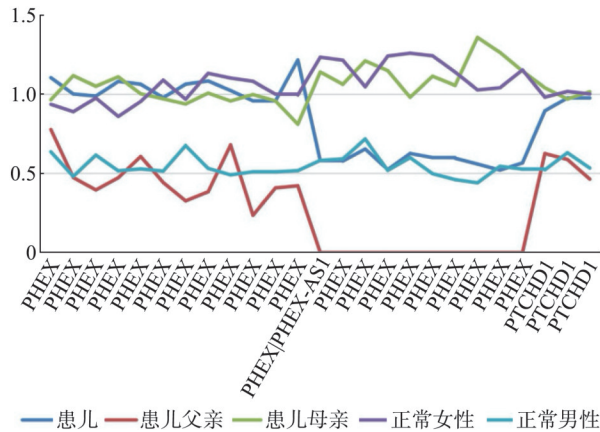


图 4 遗传学检测结果  
Fig 4 Genetic test results

目前 XLHR 患者无公认的标准化治疗方法，以多学科对症治疗为主，全身给予活性维生素D和磷酸盐合剂常规治疗，合并严重骨骼畸形患者，可选择外科手术治疗。本例患儿2020年9月至今持续给予活性维生素D和磷酸盐合剂治疗，患儿

的身高从 89.2 cm 缓慢增长至 106.4 cm，碱性磷酸酶水平呈下降趋势，血磷水平不稳定，大部分时候仍低于正常值。大多数患者在治疗2年后，生长速度略恢复<sup>[13]</sup>，但由于常规治疗没有降低患者体内 FGF23 的活性，因此血磷无法完全恢复到正常水平。2018年一种全人源性 FGF23 抗体布罗索尤 (Burosumab) 单抗上市，Burosumab 是一种重组的 IgG1 单克隆抗体，可抑制 FGF23 活性，用于治疗 1 岁及以上儿童和成人 XLHR，接受治疗的患者血磷水平上升，骨骼畸形减少<sup>[14]</sup>，但目前该药价格昂贵，还不能普及到大部分患者。全身补充活性维生素D以及磷酸盐对牙齿疾病的改善取决于治疗的开始时间、持续时间以及患者的依从性，越早接受治疗患儿身高及佝偻病症状的改善越明显<sup>[15]</sup>。全身治疗无法预防乳牙结构性牙本质缺陷，也不能减少乳牙根尖周炎的发生，但恒牙的牙本质在出生后开始矿化，早期治疗有利于恒牙牙本质的矿化<sup>[16]</sup>。Biosse Duplan 等<sup>[17]</sup>发现早期及持续接受全身治疗的 XLHR 患者牙骨质的形成改善，牙周附着丧失减少，牙周炎发生率降低。本病例患儿3岁时开始接受全身治疗，全身治疗后乳牙仍有多颗非龋坏、非外伤牙根尖周炎，这可能与乳牙在胚胎期钙化、乳牙发育异常在出生时已经存在有关。目前该病例没有发现严重的牙周炎和乳牙过早脱落，后续将继续关注恒牙情况。

表 1 患儿基本情况及口腔随访

Tab 1 Basic information and oral follow-up of the child

治疗日期 (年龄)	身高/ cm	磷/ (mmol/L)	碱性磷酸酶/ (U/L)	口腔检查	口腔诊断	口腔治疗
2020年9月9日 (3岁)	89.2	0.84	1 083	51、61、81牙无龋坏，唇侧牙龈瘻管；74牙舌倾，无龋坏，颊侧牙龈瘻管	51、61、74、81牙慢性根尖周炎	51、61、74、81牙根管治疗，涂氟
2020年12月21日 (3岁3月)	89.2	0.77	946	71牙无龋坏，唇侧牙龈瘻管	71牙慢性根尖周炎	71牙根管治疗，涂氟
2021年5月21日 (3岁8月)	94.2	1.45	871	51牙充填物存，唇侧牙龈瘻管；55牙胎面龋洞	51牙慢性根尖周炎，55牙乳牙中龋	51牙根管再治疗，55牙充填，涂氟
2021年9月9日 (4岁)	97.9	0.76	869	65牙胎面龋洞	65牙乳牙中龋	65牙充填，75、85牙窝沟封闭，涂氟
2022年3月3日 (4岁6月)	100.0	0.74	743	无特殊，未见牙龈瘻管	无特殊	涂氟
2023年2月20日 (5岁6月)	102.0	0.86	694	52牙无龋坏，唇侧瘻管；51牙唇侧陈旧瘻管	51、52牙慢性根尖周炎	52牙根管治疗，51牙拔除，涂氟
2023年5月19日 (5岁9月)	106.4	1.26	647	71牙残根，71、81牙松动Ⅲ度	71、81牙慢性根尖周炎	71、81牙拔除，全口涂氟
2024年1月12日 (6岁5月)	106.4	1.05	708	62牙无龋，唇侧牙龈瘻管	62牙慢性根尖周炎	62牙根管治疗，涂氟

乳牙慢性根尖周炎通常是由于龋病或者牙外伤引起的<sup>[18]</sup>，但是多发的没有龋病、没有外伤的

不明原因乳牙慢性根尖周炎、根尖瘻管是 XLHR 患儿最常见的口腔表现，此外也有少部分患者表

现为乳牙不明原因的过早脱落,以及乳恒牙严重的牙周炎症<sup>[19]</sup>。XLHR患者口腔X线表现为牙体硬组织薄,髓腔大,髓角高延伸至釉质牙本质交界处,牙根较细,乳磨牙根尖孔未闭合,牙周硬骨膜丧失,牙槽骨吸收<sup>[20]</sup>。XLHR患儿牙齿组织病理学表现为釉质出现许多环形凹陷、微裂,前期牙本质层增宽,牙本质小管减少,可见大量未矿化的球间牙本质,所以认为XLHR患者牙齿容易磨损,细菌很容易从牙齿表面微隙侵入牙髓,导致无龋坏、无外伤的牙齿牙髓坏死<sup>[21]</sup>。同时组织病理学也观察到牙骨质层较薄,呈颗粒状,小叶间牙骨质矿化程度较低,有的牙根表面甚至出现牙骨质缺失,所以导致乳牙的过早脱落或恒牙较严重的牙周炎症<sup>[7]</sup>。对于不明原因的多发性乳牙慢性根尖周炎,儿童口腔科医生应该引起足够的重视,注意检查患儿的全身情况,关注是否有步态异常、身材矮小等佝偻病症状,并及时做骨代谢及放射学检查以帮助儿科医生早诊断、早治疗。本病例通过口腔的异常表现,发现了患儿的临床症状体征与维生素D缺乏性佝偻病不相符合,及时儿科医生会诊,结合实验室、放射学、遗传学检查,作出了XLHR诊断。

根管治疗仍是慢性根尖周炎的首选治疗方法,乳牙根管治疗后应做好严密的冠方封闭如制作金属预成冠等,但是对于髓底遭破坏、牙根吸收超过根长1/2、根尖周骨组织破坏严重、继承恒牙胚牙囊破坏的病变乳牙,治疗则不宜过度保守,可拔除患牙,观察间隙变化或制作间隙保持器<sup>[22]</sup>。由于XLHR患儿牙齿本身发育特点,无法彻底地根管预备、消毒和封闭,可能会导致根管治疗无法取得良好的效果,但目前尚无证据表明XLHR患儿根管治疗成功率低于正常儿童<sup>[23]</sup>。本病例患儿3岁时51、61、71、74、81牙因根尖周炎陆续行根管治疗,74牙根管治疗后建议预成冠修复,因牙冠美观问题家长拒绝,结合家长意愿先行充填治疗,定期复查;复查过程中51牙在3岁8月时再次出现瘘管,给予根管再治疗,其余牙齿未出现新瘘管,但是上下恒中切牙牙胚分别在5岁6月和5岁9月拍片复查时出现了一定程度的扭转,故及时拔除51、71、81牙;74牙多次复查充填物完好,根尖炎症减小,无牙龈瘘管,继承恒牙胚与对侧同名牙发育基本同步,故继续随访复查。乳牙根管治疗后需定期复查,一般3~6月复查为宜,本病例患儿上下前牙4岁复查时根尖炎症控制良好,继承恒牙胚未见异常,4岁6月至5岁6月期

间因患儿在外地,无法及时复查,1年后复查时出现了恒牙胚的扭转,及时拔除后恒牙胚有一定的回正,31牙仍有一定的扭转,故复查时及时拍片很重要,炎症可能波及恒牙胚时应及早拔除。

对于XLHR患儿做好口腔预防也非常重要,包括定期牙科检查,对所有牙齿进行敏感性检测及放射学检查,定期涂氟、窝沟封闭等。窝沟封闭可以防止细菌通过釉质裂纹侵入牙本质和牙髓,建议封闭时使用自酸蚀粘接剂,减少酸性刺激所导致的根尖周炎症的发生<sup>[24]</sup>。对于高风险的牙齿,也有学者<sup>[25]</sup>认为对乳磨牙进行金属预成冠修复,可以预防慢性根尖周炎的发生。

综上所述,XLHR患者通常会因无明显诱因出现反复的慢性根尖周炎,或乳牙的过早脱落首诊于儿童口腔科,通过本病例及文献回顾希望能帮助儿童口腔科医生更好地了解XLHR患儿口腔表现、全身表现、诊断、治疗等,避免这类患者的漏诊、误诊。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Huang J, Bao X, Xia W, et al. Functional analysis of a de novo mutation c.1692 del A of the PHEX gene in a Chinese family with X-linked hypophosphataemic rickets[J]. *Bone Joint Res*, 2019, 8(8): 405-413.
- [2] Abdullah A, Wuerschling SN, Kollmuss M, et al. X-linked hypophosphatemia: does targeted therapy modify dental impairment[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(24): 7546.
- [3] 国家卫生健康委员会,科学技术部,工业和信息化部,等.关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL]. [2018-05-11]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content\\_5435167.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm). National Health Commission, Ministry of Science and Technology, Ministry of Industry and Information Technology, et al. Notice on publishing the first batch of rare disease catalogue[EB/OL]. [2018-05-11]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content\\_5435167.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm).
- [4] 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,等.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. The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chi-

- nese Medical Association, China Alliance of Rare Diseases, the Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics, et al. Expert consensus on diagnosis, treatment and management on X-linked hypophosphatemic rickets in children[J]. *Chin J Pediatr*, 2022, 60(6): 501-506.
- [5] Souza AP, Kobayashi TY, Lourenço Neto N, et al. Dental manifestations of patient with vitamin D-resistant rickets[J]. *J Appl Oral Sci*, 2013, 21(6): 601-606.
- [6] Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, et al. X-linked hypophosphatemia: a new era in management[J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(12): bvaa151.
- [7] Robinson ME, AlQuorain H, Murshed M, et al. Mineralized tissues in hypophosphatemic rickets[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(10): 1843-1854.
- [8] 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.
- [9] Su PH, Yu JS, Wu YZ, et al. Spectrum of PHEX mutations and FGF23 profiles in a Taiwanese cohort with X-linked hypophosphatemia including 102 patients[J]. *In Vivo*, 2024, 38(1): 341-350.
- [10] Zhang C, Zhao Z, Sun Y, et al. Clinical and genetic analysis in a large Chinese cohort of patients with X-linked hypophosphatemia[J]. *Bone*, 2019, 121: 212-220.
- [11] Ma X, Pang Q, Zhang Q, et al. A novel synonymous variant of *pheX* in a patient with X-linked hypophosphatemia[J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 111(6): 634-640.
- [12] AlJuraibah F, Al Amiri E, Al Dubayee M, et al. Diagnosis and management of X-Linked hypophosphatemia in children and adolescent in the Gulf Cooperation Council countries[J]. *Arch Osteoporos*, 2021, 16(1): 52.
- [13] Zheng B, Wang C, Chen Q, et al. Functional characterization of *pheX* gene variants in children with X-linked hypophosphatemic rickets shows no evidence of genotype-phenotype correlation[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(9): 1718-1725.
- [14] Abebe L, Phung K, Robinson ME, et al. Burosumab for the treatment of cutaneous-skeletal hypophosphatemia syndrome[J]. *Bone Rep*, 2023, 20: 101725.
- [15] Senoo S, Fujimoto M, Yamaguchi Y, et al. Switching to burosumab from conventional therapy in siblings with relatively well-controlled X-linked hypophosphatemia[J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2024, 33(1): 27-34.
- [16] Zhang H, Chavez MB, Kolli TN, et al. Dentoalveolar defects in the hyp mouse model of X-linked hypophosphatemia[J]. *J Dent Res*, 2020, 99(4): 419-428.
- [17] Biosse Duplan M, Coyac BR, Bardet C, et al. Phosphate and vitamin D prevent periodontitis in X-linked hypophosphatemia[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(4): 388-395.
- [18] 葛立宏. 儿童口腔医学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- Ge LH. Pediatric dentistry[M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
- [19] Rabbani A, Rahmani P, Ziaee V, et al. Dental problems in hypophosphatemic rickets, a cross sectional study[J]. *Iran J Pediatr*, 2012, 22(4): 531-534.
- [20] Lira Dos Santos EJ, Nakajima K, Po J, et al. Dental impact of anti-fibroblast growth factor 23 therapy in X-linked hypophosphatemia[J]. *Int J Oral Sci*, 2023, 15(1): 53.
- [21] Jin X, Xu Y, Liu W, et al. Dental manifestations and treatment of hypophosphatemic rickets: a case report and review of literature[J]. *BDJ Open*, 2023, 9(1): 2.
- [22] Steur J, Bohner L, Jackowski J, et al. Oral health and oral-health-related quality of life in people with X-linked hypophosphatemia[J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 259.
- [23] Sabandal MM, Robotta P, Bürklein S, et al. Review of the dental implications of X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR)[J]. *Clin Oral Investig*, 2015, 19(4): 759-768.
- [24] Marin A, Morales P, Jiménez M, et al. Characterization of oral health status in Chilean patients with X-linked hypophosphatemia[J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 109(2): 132-138.
- [25] Andersen MG, Beck-Nielsen SS, Haubek D, et al. Periapical and endodontic status of permanent teeth in patients with hypophosphatemic rickets[J]. *J Oral Rehabil*, 2012, 39(2): 144-150.

(本文编辑 杜冰)