

## · 综述 ·

## 肿瘤相关性低磷骨软化症的诊疗进展

邵怡 王安平 王先令 母义明

【摘要】 肿瘤相关性低磷骨软化症是一种由于肿瘤分泌过多的利磷因子,如成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)等,引起肾脏排磷增多造成的获得性代谢性骨病。肿瘤多来源于间叶组织,位于骨或软组织内,位置隐匿。临床表现为随病程进展逐渐加重的骨骼疼痛、活动受限、肌无力等。骨 X 线摄片可见骨密度普遍降低,骨小梁影模糊。本病为一种少见病,临床表现复杂多变,患者就诊科室分散,因此误诊、误治率高。但是通过积极的定性和定位检查,明确定位肿瘤,手术全切后可以痊愈。

【关键词】 肿瘤相关性低磷骨软化症;代谢性骨病;病理性骨折;间叶组织肿瘤;生长抑素

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81471026)

**Diagnosis and treatment of tumor induced osteomalacia** Shao Yi, Wang Anping, Wang Xianling, Mu Yiming. Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Wang Xianling, Email: wangxianling1972@sohu.com

【Abstract】 Tumor induced osteomalacia (TIO) is an acquired metabolic bone disease caused by tumors secreting high concentration of phosphatonins such as fibroblast growth factor-23 (FGF-23), resulting in renal phosphate wasting. The tumors are derived from mesenchymal tissue in bone or soft tissues, and always located in obscure tissues. Clinical manifestations include progression of bone pain, activity limitation, muscle weakness, etc. Bone X-ray films show lower bone mineral density and fuzzy bone trabecular. Patients with TIO always look for medical care in various departments because of these complex manifestations. As a result, the rates of misdiagnosis and mistreatment are high previously. With multiple qualitative and positioning inspection, this disease can be clearly diagnosed and cured after tumor complete resection.

【Key words】 Tumor induced osteomalacia; Metabolic bone disease; Pathological fractures; Mesenchymal tissue tumor; Somatostatin

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81471026)

肿瘤相关性低磷骨软化症(TIO)是一种比较罕见的代谢性骨病,迄今为止国内相关报道不足百例,其一是因为该疾病的患病率很低;其二是因为临床医生对于该疾病的认识有限,没有充分认识间叶组织肿瘤与低磷软骨病之间的关系。该疾病是由肿瘤引起的获得性低血磷性骨软化症<sup>[1]</sup>。引起 TIO 的肿瘤大多数为间充质组织起源,可来源于间叶组织、血管源性及纤维组织<sup>[2]</sup>。临床表现为不明原因的骨痛、肌肉无力、骨折甚至骨骼畸形。因其早期临床表现无特异性,且复杂多样,因此临床上误诊、漏诊率高<sup>[3]</sup>。常误诊为强直性脊柱炎、类风湿性关节炎及神经肌肉疾病等<sup>[4]</sup>。近年来,在该疾病的病因、发病机制和诊断、治疗方面有了诸多进展,现综述如下。

## 1 TIO 的病因及发病机制

低磷骨软化症是由于低磷血症和活性维生素 D 生成不足造成的以骨骼矿化不良为特征的一种疾病,其病因主要包括常染色体显性遗传性低磷佝偻病、维生素 D 摄入不足和吸收不良,维生素 D 代谢异常、肾性骨病、肾小管酸中毒、慢性肾功能不全、X 连锁-维生素 D 抵抗等。在多数情况下,这些常见的病因以及遗传因素所导致的低磷骨软化症,通过病史询问、家族史调查和一般的生化检查以及基因检查得到确诊,并且通过补充磷、维生素 D 等治疗可缓解病情。而 TIO 作为其中一种少见类型,长期以来没有得到充分的认识,因此容易被误诊、误治。

关于 TIO 的发病机制,目前的研究表明是由于某些纤维或间叶组织肿瘤细胞可以自主分泌一种或几种利磷因子如成纤维细胞生长因子(FGF)-23、FGF-7、细胞外基质磷酸糖蛋白和分泌型卷曲相关蛋白 4 等所致<sup>[5]</sup>。这些因子能够抑制近端肾小管

的钠-磷共转运蛋白 (NaPi), 促进肾小管对磷的排泄, 进而导致低血磷、高尿磷, 引起骨骼矿化障碍和骨质软化性改变。FGF-23 是重要的调磷因子, 参与肾磷酸盐代谢过程, 主要通过调节肾脏 NaPi II a 和  $1\alpha$ -羟化酶的活性而致病; FGF-23 与肾小管上皮细胞基底缘的受体结合后, 抑制肾脏 NaPi II a 的表达, 使肾脏排磷增加<sup>[6-7]</sup>。同时, FGF-23 抑制  $1\alpha$ -羟化酶的活性, 导致活性维生素 D 生成不足, 加重低磷血症<sup>[8]</sup>。所以, TIO 也可以被认为是肿瘤组织分泌过多 FGF-23 而导致的一类副肿瘤综合征。

## 2 TIO 的临床表现及实验室检查

导致 TIO 的肿瘤可分布于全身多处部位, 多见于四肢, 其次为头面部。文献分析显示, 其中分布于骨组织的约 53%, 肌肉组织约 45%, 皮下组织约 3%。肿瘤大小不一, 直径 1~7 cm。肿瘤的种类较多, 绝大多数为间充质起源, 其中较多见的病理类型是血管瘤 (如血管外皮细胞瘤) 或血管内皮瘤, 其次为软骨母细胞瘤、内生软骨瘤、软骨黏液样纤维瘤、纤维瘤、纤维肉瘤、尿磷性间叶肿瘤、巨细胞瘤、梭形细胞瘤、神经鞘瘤等<sup>[9-10]</sup>。较少见的类型是癌和淋巴造血系统肿瘤<sup>[11]</sup>。TIO 好发于 30~40 岁的成年人, 约 20% 的患者年龄小于 20 岁, 男女比例为 1.2:1<sup>[12]</sup>。

2.1 临床症状和体征 患者早期表现为腰腿疼痛、骨痛逐渐加重, 多开始于负重关节及四肢长骨, 其次为头面部及躯干骨 (如胸骨、肋骨); 肌无力, 严重时行走困难; 容易发生病理性骨折。后期表现为身高减少, 步态异常, 多发骨折或假骨折; 胸廓畸形, 脊柱侧弯、前凸等骨骼畸形; 心、肺功能严重受影响。

2.2 生化检查 TIO 的实验室检查包括对磷酸盐、钙、碱性磷酸酶 (ALP)、肌酐、甲状旁腺激素 (PTH) 和  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  的血清学检测和空腹 2 h 尿磷酸盐、肌酐、钙、氨基酸和葡萄糖的测定。此外, 应计算肾小管磷重吸收率: 尿磷  $\times$  血清肌酐 / 尿肌酐  $\times$  血磷 (所有测量单位为 mg/dl)。TIO 的生化检查结果一般为明显低血磷、尿磷排泄显著增加, 血钙水平一般正常或轻度降低, ALP 升高, 血  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  降低或正常, 少数患者可伴有继发性甲状旁腺功能亢进症<sup>[13]</sup>。目前建议, 静脉血 FGF-23 的测定可以作为定性诊断的可靠血清学标志物。并且在致病肿瘤切除后监测其血清浓度的变化, 有助于判定肿瘤是否被彻底清除。

2.3 影像学检查 骨骼 X 线常提示存在骨质脱钙的表现如胸、腰椎椎体及骨盆的骨小梁模糊, 骨纹理不清, 骨密度降低及骨皮质变薄等骨质疏松和软骨病的表现; 假性骨折, 四肢长骨畸形; 肋骨骨折, 胸廓

变形等表现<sup>[14]</sup>。双能 X 线吸收测量法即骨密度检测可见有骨质疏松<sup>[5]</sup>。B 超可以检查出体表的一些小肿瘤, 但价值有限<sup>[15]</sup>。核医学影像检查 ECT 全身骨扫描常提示全身一处或多处骨骼放射性异常浓聚灶。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 利用肿瘤对葡萄糖 (PET 显像剂为  $^{18}\text{F}$  标记的 FDG) 代谢加快的特点用于 TIO 肿瘤的定位、定性诊断<sup>[16]</sup>。行  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -OCT 检查, 常提示身体某一部位或某些部位生长抑素受体高表达病灶。临床工作中, X 线、B 超、CT、MRI 结合奥曲肽扫描检查、 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide 显像可实现对多数 TIO 相关肿瘤的定位诊断<sup>[17-18]</sup>。

## 3 TIO 的诊断

TIO 的诊断包括定性诊断和定位诊断<sup>[19]</sup>。肿瘤的定性诊断包括: (1) 中青年后发病, 有骨痛、肌无力、病理性骨折甚至骨骼畸形等临床表现。(2) 顽固性低磷软骨病且长期大量补磷无效。血磷降低, 尿磷增多, 血钙正常, 血 ALP 水平升高; 血清  $25-(\text{OH})\text{D}_3$  正常, 但  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  明显降低; 血 PTH 及降钙素正常<sup>[20]</sup>。(3) 除外常见的原因如原发性甲状旁腺功能亢进症、肾小管酸中毒等其他引起骨软化症的病因; 无低磷血症的家族史。(4) 骨骼 X 线及 DXA 提示有骨质软化, 骨密度降低。(5) FGF-23 水平升高, 并且在致病肿瘤的近端静脉和远端静脉之间呈现明显的浓度梯度差, 表现为近端静脉的浓度明显高于远端静脉的浓度<sup>[21]</sup>。(6) 致病肿瘤切除后, 血  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、血磷和尿磷排泄均迅速恢复正常, 骨痛等症状亦随之消失。(7) 肿瘤病理类型为磷酸盐尿性间叶组织肿瘤混合结缔组织亚型。Folpe 等<sup>[3]</sup>提出, 大多数引起 TIO 的间叶组织肿瘤本质上均属于一种病理类型——磷酸盐尿性间叶性肿瘤。其典型组织学特征为丰富的血管、厚壁畸形的血管、长短不一的梭形细胞或星形细胞、破骨细胞样多核巨细胞。这些细胞陷于黏液样或黏液软骨样基质内, 可伴有钙化。典型的组织学特征以及免疫组化显示 FGF-23 强阳性, 目前认为是 TIO 的诊断金标准。其他一些少见的肿瘤亦可以是致病肿瘤, 如牙源性纤维瘤、丛状神经纤维瘤、外周神经鞘瘤、血管外皮瘤、血管瘤、腱鞘巨细胞瘤、肌纤维母细胞瘤、胸腺类癌、肾透明细胞癌等。绝大多数引起 TIO 的肿瘤为良性, 极少数为恶性, 如血管肉瘤、骨肉瘤等, 恶性表现为梭形细胞异型性增加, 核分裂象增加 ( $>5/10$  HPF), 呈肉瘤样形态, 临床表现为局部复发或远处转移<sup>[5]</sup>。

肿瘤的定位诊断包括: (1) 肿瘤的诊断需要进行仔细的查体及多项辅助检查如 X 线、CT、MRI 等。

通常细致的查体可发现表浅的肿瘤(如位于软组织或体表的肿瘤),结合 CT、MRI 来筛查和定位肿瘤。但是,这些检查对本病诊断无特异性,对于一些小而隐匿且位于骨内的肿瘤,往往不能发现病变,并且不能明确定位。(2)近年来不断完善同位素技术,如奥曲肽显像等对于肿瘤的定位具有很重要的价值<sup>[22]</sup>。且奥曲肽全身扫描仍是筛查 TIO 较好的手段,特异性较高,如发现可疑的生长抑素高表达病变,可通过 CT 或 MRI 进行精确定位<sup>[19]</sup>。(3)常规影像学检查阴性而临床高度怀疑 TIO 者,可以进行静脉分段取血测血清 FGF-23 浓度。目前这一技术已经非常成熟并且并发症可以控制到最低限度。通过静脉置管,在双侧腘静脉、股静脉、下腔静脉、上腔静脉、颈内静脉等多个部位进行取血,测定 FGF-23 浓度。如果 FGF-23 有明显的浓度梯度变化,则可以判定肿瘤的大致部位,然后应用奥曲肽扫描粗略定位肿瘤,再用 X 线、CT、MRI 等精确定位肿瘤,进而手术切除肿瘤。术中监测 FGF-23 浓度变化以判定肿瘤切除是否完整,术后继续监测血磷变化,以及症状、影像学改善情况。

#### 4 肿瘤相关性低磷骨软化症的治疗

4.1 手术 间叶组织肿瘤所导致的 TIO 通过积极的定性和定位检查,可明确定位肿瘤,手术治疗后症状可以得到显著性改善,是完全可以治愈的。

TIO 以手术治疗为主,有效率达 90% 以上,而放、化疗无效。目前国外的经验是,肿瘤精确定位后手术切除。术后定期复查血磷和 ALP 等骨转换生化指标,术后短时间内患者的血磷、活性维生素 D 及肾小管磷重吸收率迅速上升恢复正常<sup>[5,23]</sup>。但血清 ALP 水平需要相对较长时间才能恢复正常,骨质疏松好转,骨软化症的一系列症状如腰腿痛、步行困难等逐渐缓解,影像学检查显示骨软化明显减轻。部分患者骨痛能完全缓解,但不能逆转骨质破坏,其预后与骨骼改变程度密切相关。有文献报道,TIO 所导致的股骨头缺血性坏死在切除肿瘤后在临床影像学上甚至可以观察到完全缓解。大多数患者的肿瘤为良性病变,经手术治疗后可彻底治愈,但是一些肿瘤的性质介于良、恶性之间,也有极少数肿瘤是恶性的,易于复发或转移,应继续随访观察,定期检查血磷和骨病情况<sup>[24]</sup>。

关于手术方式的选择,肿瘤完全切除术是最有效的手术方式。当肿瘤不能被完全切除时,尽管其可能持续存在或复发,可以考虑进行广泛的刮除术<sup>[25]</sup>。

4.2 补磷治疗 如果 TIO 患者的肿瘤无法定位或

手术切除时,可采用药物治疗。主要是补充中性磷溶液和  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,具体方法是磷酸盐制剂 ( $15 \sim 60 \text{ mg/kg}$ ,  $4 \sim 5 \text{ 次/d}$ ) 和骨化三醇 ( $15 \sim 60 \text{ ng/kg}$ ,  $1 \sim 2 \text{ 次/d}$ ),以使磷和 PTH 保持在正常范围内。需要注意的是,使用磷酸盐治疗 TIO 时,有些患者对口服磷酸盐不能耐受,最常见的不良反应是腹泻。应监测患者是否有高尿钙症,以防止发生肾结石。静脉磷酸盐治疗可以延长给药时间,用于姑息治疗,因为 FGF-23 的全磷酸化效应依赖于 PTH<sup>[26]</sup>。单纯补磷治疗可将血磷恢复到正常水平,但是有些患者补磷效果有限且不能维持,患者的临床症状如反复骨痛、肌无力等改善不明显<sup>[27]</sup>。此时应考虑联合其他治疗方法。

据文献报道,西那卡塞(cinacalcet,一种钙敏感受体激动剂)可以降低血 PTH 水平。在甲状旁腺功能减退症患者血 FGF-23 和血清磷的含量是升高的,表明缺乏 PTH 时,FGF-23 无法充分降低血磷水平。因此,降低 PTH 可能是 TIO 的一种潜在的治疗方式。TIO 患者在接受 cinacalcet 治疗时,应仔细监测其尿钙,避免肾结石的发生。

4.3 奥曲肽治疗 对于肿瘤浸润而无法切除的患者,若之前应用放射性标记的奥曲肽扫描证实肿瘤有生长抑素受体的表达,可以考虑在口服补磷的基础上,长期应用生长抑素类似物治疗,因为生长抑素受体可能涉及磷酸盐代谢调节和分泌,用生长抑素治疗也可以缓解磷酸盐大量排泄,改善患者病情并使血磷水平恢复正常,达到疾病长期缓解的效果<sup>[28]</sup>。

4.4 其他治疗 未来的治疗方向可能会围绕 FGF-23 的生物学特性和引起 TIO 肿瘤的性质来进行相关的研究。最近研究围绕 FGF-23 的合成、翻译后修饰及信号转导展开。有研究发现, GalNAc-T3 抗体最终可能成为 FGF-23 分泌过量导致 TIO 的治疗靶点。还有一种前景更好的药物是 FGF-23 特异性单克隆抗体,该抗体通过干扰 FGF-23 与 FGF 受体的相互作用而发挥治疗效果。

在我国,顽固性低磷软骨病的患者人群很大,推测 TIO 患者并不少见。真实的发病例数会远高于目前的报道,可能还有很多患者被长期漏诊、误诊和误治。因此,应当在顽固性低磷骨软化症的患者中进行系统 TIO 筛查。目前商品化的 FGF-23 试剂盒已经可以应用于临床。静脉 FGF-23 测定是非常简单的筛查方法<sup>[29]</sup>。对于临床高度怀疑的患者,进行奥曲肽扫描可以大致定位。对于奥曲肽扫描阳性者,进行 X 线、CT、MRI 精确定位后手术;对于奥曲

肽扫描阴性者,可以进行静脉分段取血测定血清 FGF-23 浓度变化,如果其浓度呈现明显的梯度变化,也支持 TIO 的诊断<sup>[30]</sup>。期望国内相关专业的临床医生关注本病的诊断与治疗,在临床工作中能够优化针对 TIO 的诊治措施,以降低误诊、误治率,改善患者的长期预后。

## 参 考 文 献

- [1] 杨云建,陈继营,杨帆,等. 11 例瘤源性骨软化症的临床诊治分析[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35 (7): 707-709. DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2014.07.017.
- [2] Ambler A, Uy J, Senseng C, et al. Tumor-induced osteomalacia with normal systemic fibroblast growth factor-23 level[J]. Clin Kidney J, 2014, 7(2): 186-189. DOI: 10.1093/ckj/sfu004.
- [3] Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature[J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(1): 1-30.
- [4] 郑桂玲,郝建华. 肿瘤相关性低血磷骨软化症误诊为滑膜皱襞综合征[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(1): 59-61. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2016.01.023.
- [5] 贺莉,郑燕,章振林. 肿瘤性骨软化症 3 例并文献复习[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2014, 7(2): 121-125. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2014.02.004.
- [6] Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia[J]. N Engl J Med, 2003, 348(17): 1656-1663. DOI: 10.1056/NEJMoa020881.
- [7] Gattineni J, Bates C, Twombly K, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(2): F282-F291. DOI: 10.1152/ajprenal.90742.2008.
- [8] Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 289(6): F1170-F1182. DOI: 10.1152/ajprenal.00072.2005.
- [9] Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(6): 2055-2061. DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2105.
- [10] 巴建明,桑艳红,陆菊明,等. 12 例肿瘤性骨软化症的临床诊治及术后随访[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(1): 19-23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.01.007.
- [11] Bahrami A, Weiss SW, Montgomery E, et al. RT-PCR analysis for FGF23 using paraffin sections in the diagnosis of phosphaturic mesenchymal tumors with and without known tumor induced osteomalacia[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(9): 1348-1354. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181aa2311.
- [12] Wang XL, Mu YM. Emphasis should be placed on the diagnosis and therapy of tumor induced osteomalacia[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(2): 163-165.
- [13] Ledford CK, Zelenski NA, Cardona DM, et al. The phosphaturic mesenchymal tumor: why is definitive diagnosis and curative surgery often delayed[J]. Clin Orthop Relat Res, 2013, 471(11): 3618-3625. DOI: 10.1007/s11999-013-3178-1.
- [14] 余卫,林强,张云庆,等. 瘤源性骨质软化症的影像学表现及临床诊断价值[J]. 中华放射学杂志, 2006, 40(6): 616-620. DOI: 10.3760/j.issn.1005-1201.2006.06.013.
- [15] Jiang Y, Xia WB, Xing XP, et al. Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(9): 1967-1975. DOI: 10.1002/jbmr.1642.
- [16] Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, et al. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(6): 1386-1398. DOI: 10.1002/jbmr.1881.
- [17] 王颖倩,巴建明,王先令,等. 颅面部肿瘤所致低磷软骨病 2 例并文献复习[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(4): 405-407. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2013.04.032.
- [18] Palot Manzi FF, Bhambhani PG, O'Malley JP. Evaluation of tumor-induced osteomalacia with <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy[J]. J Nucl Med Technol, 2013, 41(4): 299-301. DOI: 10.2967/jnmt.113.126763.
- [19] Naswa N, Sharma P, Kumar R, et al. Successful localization of residual culprit tumor in a case of tumor-induced osteomalacia using <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2013, 38(8): 639-640. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318279eb13.
- [20] Sahoo J, Balachandran K, Kamalanathan S, et al. Tumor(s) induced osteomalacia-a curious case of double trouble[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2): 395-398. DOI: 10.1210/jc.2013-3791.
- [21] Ovejero D, Collins MT. RAS in FGF23: another piece in the puzzle[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(1): 63-66. DOI: 10.1210/jc.2013-4290.
- [22] 方凯彬,沈荣凯,张文明,等. 低血磷性骨软化症七例报告[J]. 中国骨与关节杂志, 2015, 4(1): 71-75. DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2015.01.017.
- [23] Jing H, Li F, Zhuang H, et al. Effective detection of the tumors causing osteomalacia using [<sup>99m</sup>Tc]-HYNIC-octreotide (<sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC) whole body scan[J]. Eur J Radiol, 2013, 82(11): 2028-2034. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.04.006.
- [24] 谢赓,李汉忠,张寅生,等. 肾癌所致骨软化症一例报告及文献复习[J]. 中华泌尿外科杂志, 2011, 32(1): 27-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2011.01.011.
- [25] Sun ZJ, Jin J, Qiu GX, et al. Surgical treatment of tumor-induced osteomalacia: a retrospective review of 40 cases with extremity tumors[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 16: 43. DOI: 10.1186/s12891-015-0496-3.
- [26] Geller JL, Khosravi A, Kelly MH, et al. Cinacalcet in the management of tumor-induced osteomalacia[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(6): 931-937. DOI: 10.1359/jbmr.070304.
- [27] Gore MO, Welch BJ, Geng W, et al. Renal phosphate wasting due to tumor-induced osteomalacia: a frequently delayed diagnosis[J]. Kidney Int, 2009, 76(3): 342-347. DOI: 10.1038/ki.2008.355.
- [28] Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, et al. Tumor-induced osteomalacia[J]. Endocr Relat Cancer, 2011, 18(3): R53-R77. DOI: 10.1530/ERC-11-0006.
- [29] Serafini EM, Pisarevsky AA, Plumet Garrido J, et al. Tumor-induced osteomalacia: rhinosinusal hemangiopericytoma[J]. Medicina (B Aires), 2013, 73(1): 39-42.
- [30] 金京玉,孙飞,王刚,等. 误诊为脊柱关节炎的低磷软骨病 26 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(11): 847-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.11.003.

(收稿日期:2016-03-29)