

性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症之藥物治療

黃振彰 王詩涵 楊瓊瑜

高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥學部

摘 要

性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症(X-linked hypophosphatemic rickets)是最常見的遺傳性佝僂症，起因於載有 phosphate regulating endopeptidase homolog的基因突變，導致纖維母細胞生長因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 調控異常，減少腎小管對磷酸鹽的再吸收。典型症狀包括佝僂症、骨軟化症、下肢彎曲畸形、骨痛等。常規治療方式為使用磷酸鹽補充劑和活性維生素D，但多數病人對治療的反應不佳。2018年burosumab被批准用於治療性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症，burosumab為重組人類IgG單株抗體，會與FGF23結合並抑制其活性，進而恢復腎小管對磷酸鹽的再吸收。在兒童和成人族群使用後皆可改善磷酸鹽穩定狀態、佝僂病嚴重程度、骨骼健康及生活品質。本文將藉由文獻探討，綜合論述性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症的病理機轉、臨床症狀和藥物治療的臨床研究結果。

關鍵字：性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症 (X-linked hypophosphatemic rickets)
burosumab
纖維母細胞生長因子 23 (fibroblast growth factor 23)

前 言

磷是體內含量最多的陰離子，是核酸、蛋白質、脂質組成的必需元素，經由腸道吸收與腎臟排泄來維持體內恆定。若因營養缺乏導致磷吸收不足或遺傳缺陷造成過度排泄，會引發鈣、磷代謝異常相關的骨病，稱為佝僂病 (rickets)¹。

佝僂病包含以下幾種亞型：低磷酸鹽佝僂症 (hypophosphatemic rickets)、維生素D依賴型佝僂病 (vitamin D-dependent rickets，與維生素D代謝相關) 及營養型佝僂病 (nutritional rickets，主因於飲食缺乏維生素D、鈣、磷酸

鹽)，不同亞型佝僂病的生化特徵詳見表一¹⁻²。

低磷酸鹽佝僂症中，性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症 (X-linked hypophosphatemic rickets, XLH) 佔80%，其他病因詳見表二¹⁻⁴。不同類型的低磷酸鹽佝僂症具有相似但不相同的臨床、放射學表徵，營養性佝僂病可能與遺傳性佝僂病併存，若補充缺乏的營養素後血清磷酸鹽水平仍沒有改善，則須考慮遺傳性的病因³。

XLH是最常見的遺傳性佝僂病，發病率約為1:20000，起因於載有 phosphate-regulating endopeptidase homolog (PHEX)的基因突變，因而成纖維母細胞生長因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23)的合成與分泌增加⁴。FGF23

表一：不同亞型佝偻病的生化特徵^{1,2}

不同亞型佝偻病	PTH	Serum Ca	Serum P	ALP	1,25(OH) ₂ D	Urinary Ca
低磷酸鹽佝偻症	正常	正常	低	高	正常或低	依遺傳型有差異
維生素 D 依賴型佝偻病	非常高	正常或低	正常或低	非常高	依表現型有差異	低或檢測不到
營養型佝偻病						
1. 鈣缺乏	1. 高	1. 正常或低	1. 低	1. 非常高	1. 高	1. 非常低
2. 磷缺乏	2. 高	2. 正常	2. 低	2. 高	2. 正常或高	2. 多變性
3. 維生素 D 缺乏	3. 高	3. 正常或低	3. 低	3. 非常高	3. 多變性	3. 非常低

ALP: alkaline phosphatase, Ca: Calcium, P: Phosphorus, PTH: parathyroid hormone

表二：低磷酸鹽佝偻症的遺傳變異及生化特徵^{1,4}

疾病型	遺傳變異 ^{1,3}	FGF23 ^{2,4}	1,25(OH) ₂ D ^{1,2}	PTH ²	Urinary Ca ^{2,4}
由於 FGF23 升高導致的低磷酸鹽佝偻症					
性聯遺傳低磷酸鹽佝偻症 (XLH)	<i>PHEX</i>	正常或偏高	正常但相對偏低	正常或偏高	低或檢測不到
體染色體顯性遺傳低磷酸鹽佝偻症 (ADHR)	<i>FGF23</i>	升高	正常但相對偏低	正常或偏高	低或檢測不到
體染色體隱性低磷酸鹽佝偻症 1 (ARHR Type 1)	<i>DMP1</i>	正常或偏高	正常但相對偏低	正常或偏高	低或檢測不到
體染色體隱性低磷酸鹽佝偻症 2 (ARHR Type 2)	<i>ENPP1</i>	正常或偏高	正常但相對偏低	正常或偏高	低或檢測不到
Raine syndrome related hypophosphatemia	<i>FAM20C</i>	正常或偏高	正常但相對偏低	正常或偏高	低或檢測不到
低磷酸鹽佝偻病和副甲狀腺功能亢 (HRHPT)	<i>KLOTHO</i>	升高	正常但相對偏低	非常高	低
骨纖維發育不良 (FD)	<i>GNAS</i>	正常或偏高	正常但相對偏低	正常或偏高	低或檢測不到
腫瘤性軟骨症 (TIO)	--	正常或偏高	正常但相對偏低	正常或偏高	低或檢測不到
皮膚骨質低磷酸鹽症候群 (SFM)	<i>RAS</i>	正常或偏高	正常但相對偏低	正常或偏高	低
由於原發性腎小管磷酸鹽消耗導致的低磷酸鹽佝偻症					
遺傳性低磷酸鹽佝偻病伴高鈣尿症 (HHRH)	<i>SLC34A3</i>	低或檢測不到	升高	低或檢測不到	正常或偏高
低磷血症和腎鈣質沉着症 (NPHLOP1)	<i>SLC34A1</i>	低或檢測不到	升高	多樣化	升高
X 連鎖隱性低磷酸鹽佝偻症 (XL-RHR)	<i>CLCN5</i>	多樣化	升高	多樣化	正常或偏高
Iatrogenic proximal tubulopathy	--	降低	升高	多樣化	多樣化

ADHR: Autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ARHR: Autosomal recessive hypophosphatemic rickets, FD: Fibrous dysplasia, FGF23: fibroblast growth factor 23, HHRH: Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, HRHPT: Hypophosphatemic rickets and hyperparathyroidism, NPHLOP1: Hypophosphatemia and nephrocalcinosis, PTH: parathyroid hormone, SFM: Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome, TIO: Tumor-induced osteomalacia, XL-RHR: X-linked recessive hypophosphatemic rickets, XLH: X-linked hypophosphatemia

是體內磷酸鹽穩定狀態的主要調節劑，經由腎臟再吸收機制來調控磷酸鹽的恆定。FGF23 過量會造成腎小管對磷酸鹽的再吸收減少，進而導致低磷酸鹽血症 (hypophosphatemia)，同時也會減少維生素 D 活性代謝物 1,25-dihydroxyvitamin D (也稱為 1,25(OH)₂D) 的合成³⁻⁵。

XLH 的典型症狀包括佝僂症、骨軟化症、進行性下肢彎曲畸形、骨痛和發育遲緩^{3,5}。由於 XLH 的罕見性和臨床表現的多樣性，診斷經常被延遲。雖然 XLH 多數確診於小兒族群，但如果成人存在下肢畸形或有下肢畸形病史和 (或) 骨軟化症的症狀或影像學檢查異常 (包括假性骨折、早期骨關節炎和著骨點病變)，則應考慮進行診斷⁶。常規治療 (conventional therapy) 為磷酸鹽補充劑和活性維生素 D，但多數病人對常規治療反應不佳³。

2018 年歐盟和美國批准 burosumab，其為重組人類 IgG1 單株抗體 (recombinant human IgG1 monoclonal antibody)，用於治療 XLH。Burosumab 可以改善近端腎小管對磷酸鹽的再吸收，減少肌肉和骨關節疼痛，改善身體功能障礙，與常規治療相比療效更佳^{3,7}。近年來有數篇探討 burosumab 用於 XLH 兒童與成人族群的臨床試驗結果^{5,8-13}。本文將藉由文獻探討，綜合論述 XLH 的病理機轉、臨床症狀和藥物治療的臨床研究結果。

XLH 的病理機轉

XLH 是由於載有 PHEX 的基因突變，導致 FGF23 合成和分泌增加而致病。PHEX 蛋白屬於中性肽鏈內切酶 (neutral endopeptidase)，主要在骨骼的成骨細胞 (osteoblasts)、破骨細胞 (osteoclasts) 中表達，在胚胎發育晚期骨骼開始礦化時表現^{1,14}。PHEX 突變會導致 ASARM 胜肽 (acidic serine- and aspartate-rich motif peptides) 積累 (其為 PHEX 的基質)，因而增加 FGF23 的濃度，導致高磷酸尿和低磷酸鹽血症產生¹。

體內的磷主要經由腎臟排泄，腎小球過濾後有 80-97% 的磷會經管腔再吸收，需依賴鈉 / 磷轉運蛋白 (Na/Pi cotransporters) 對抗濃度梯度來作用，腎臟中重要的鈉 / 磷轉運蛋

白為 NaPi-IIa 及 NaPi-IIc¹。FGF23 與 FGF 受體 (FGFR1c) 及其輔助受體 α Klotho 結合成三元複合物，再經由二聚化形成四元複合物，穩定 extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK1/2) 及 serum/glucocorticoid-regulated kinase-1 (SGK1)^{1,14}。胞膜上的 α Klotho 發出 ERK 磷酸化信號，產生的 Na⁺/H⁺ exchange regulatory cofactor-1 (NHERF1) 磷酸化觸發 NaPi-IIa 和 NaPi-IIc 的降解，因而減少磷的再吸收，導致高磷酸尿。FGF23、FGFR1c 與 α Klotho 形成的複合物同時也會激活 CYP24A1 (24-hydroxylase，其為代謝 1,25(OH)₂D 路徑的羥化酶)、抑制 CYP27B1 (25-OHD-1 α -hydroxylase，其為合成 1,25(OH)₂D 路徑的羥化酶)，因而使 1,25(OH)₂D 合成減少且代謝增加，導致維生素 D 濃度異常^{1,14}。

XLH 的臨床症狀

XLH 為性聯顯性遺傳疾病，病人胎兒時期仍受到母體血液磷酸鹽的保護，故出生時新生兒的生理與檢驗數值呈現正常狀態³。然而出生數週後，因遺傳缺陷導致 FGF23 增加，腎臟磷酸鹽再吸收減少，開始出現高磷酸尿，六個月大時空腹血清磷開始降低，週歲後開始出現骨骼畸形¹。XLH 兒童的臨床表徵為低磷酸鹽血症、牙齒及牙周病變、肌肉骨骼異常和生長遲緩³，開始負重時下肢彎曲會變更明顯，經常在出生後兩年間確定診斷¹⁵。

生化檢驗值變化包括低磷酸鹽血症、鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 升高，血鈣濃度正常，但由於 1,25(OH)₂D 合成減少，導致腸道鈣吸收減少，因而尿鈣排除減少^{3,4}。副甲狀腺素 (parathyroid hormone, PTH) 可能正常或稍微偏高，會與病人額外補充維生素 D 或飲食中鈣攝取不足相關⁴。

XLH 的疾病嚴重度差異很大，從輕微的腿部畸形到嚴重的全身侵犯皆有可能^{3,7}。XLH 成年病人可能併發其他症狀，然而也有許多 XLH 成年病人幾乎完全沒有症狀¹⁵，XLH 在兒童與成人的相關症狀詳列於表三^{1,3,6-7,14-15}。

XLH 的影像學檢查與臨床監控評估

空腹血清磷酸鹽濃度並非 XLH 治療成功的判斷依據，應結合身高、骨骼變形程度和骨癒合的影像學證據共同評估¹⁴。

影像學檢查是診斷佝僂病的關鍵方法，可以透過計分方式來評估佝僂病嚴重程度 (rickets severity score, RSS)。RSS 是根據幹骺 (metaphyseal) 磨損的程度、凹陷程度和生長板 (growth plate) 受影響比例，評估手腕與膝關節的佝僂病嚴重程度。RSS 為 10 分量表，以症狀較嚴重側進行評估，手腕最高 4 分，膝關節最高 6 分，得分越高表示佝僂病的嚴重程度越高¹⁶。

放射影像整體評估變化 (Radiographic Global Impression of Change, RGI-C) 可用於評估治療前後的變化。與 RSS 不同，RGI-C 使用 7 點順序量表 (7-point ordinal scale)，用於評估不同時間點拍攝的影像照片之間的變化。以 -3、-2、-1

分別表示嚴重、中度及輕微惡化，0 分表示沒有變化，+1、+2、+3 分別表示最低限度的癒合 (minimal healing)、顯著癒合 (substantial healing) 和完全 / 接近完全癒合。RSS 是一種定量測量方法，RGI-C 則提供前後變化的定性評估¹⁶。

大於 5 歲的病人可每年進行 6 分鐘行走測試 (6-minute walk test, 6MWT)，有助於量化 XLH 對骨骼肌肉的影響。病人牙齒開始生長後應每年進行牙科檢查，每次就診時應同時記錄牙膿腫和急性口腔感染 (包括臉部蜂窩性組織炎) 次數，此為牙齒礦化受損的間接指標³。

另外，最有助於判斷骨骼反應的生物標誌物為 ALP，可作為骨癒合的替代生物標記¹⁴。當佝僂病或骨軟化症治療未達標時，可看到 ALP 升高且尿鈣通常較低；反之，當佝僂病治療成功或好轉時，ALP 趨於正常化，尿鈣開始增加³。

表三：性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症的臨床症狀^{1,3,6-7,14-15}

臨床表徵	0-5 歲	青春前期 5 年	青春期	成人
追蹤頻率 ³	1-3 次 / 月	1 次 / 3-6 個月	1 次 / 3 個月	1 次 / 6-12 個月
肌肉骨骼	<ol style="list-style-type: none"> 骨骼畸形在 6-12 個月時變得明顯^{1,3}。 第二年開始出現行走延遲、蹣跚步態、進行性下肢畸形³。 隨著年齡增長可能引發進行性下肢畸形、脛骨前內側旋轉扭轉及肋軟骨交界處增厚等症狀，軀幹生長受損因而導致身材矮小^{3,14}。 每次就診應評估身高、生長速度、測量踝間和 / 或踝間距離，以評估疾病的嚴重度。5-6 歲以上的病人每年應進行 6 分鐘行走測試以評估疾病對肌肉骨骼的影響³。 			<ol style="list-style-type: none"> 成年期病人較容易患骨軟化症，加上腿部畸形應力不足，容易骨折或假性骨折³，甚至會有退化性關節炎、著骨點病變¹⁵。 與一般成人相比，身高顯著偏低且比例異常，與身高相比手臂相對偏短⁶。 40 歲以上病人經常主訴關節疼痛 (膝關節最為常見)，需要進行膝或髖關節置換術的比例高於一般人⁶。
牙齒表現	<ol style="list-style-type: none"> 牙齒開始生長後，每年需進行 2 次牙科檢查³。 12 歲後進行齒顎矯正評估³。 病童的牙髓腔擴大，形狀和形態發生改變，在乳磨牙和次磨牙的牙冠中有突出的牙髓角⁷。 			<ol style="list-style-type: none"> 牙齒、牙周其他病變，包括齒髓腔擴大、琺瑯質發育不全、自發性根尖周圍膿腫¹⁵。 追蹤：建議定期牙科追蹤、清潔，並佐以口腔全景 X 光片進行評估⁶。
其他	<p>顱縫早閉：頂骨和額骨過早融合，可能出現顱骨形狀異常，特徵是頂骨變平、額骨隆起和縫合線加寬³。</p>			<ol style="list-style-type: none"> 腎鈣質沉著症：未經治療的病人無此問題，與使用活性維生素 D 相關，建議以腎臟超音波定期追蹤⁶。 副甲狀腺亢進：注意繼發性副甲狀腺亢進，若發生應減少磷酸鹽劑量^{6,15}。 心血管病變 (包括早期高血壓、左心室肥大)：建議以心臟超音波追蹤⁶。 聽力損傷：在成人比兒童更為常見⁶。

XLH 的診斷

若兒童有佝僂症的臨床或影像學表徵、生長速度異常（遲緩）、血清磷酸鹽低於年齡的參考範圍；或成人有下肢畸形的症狀或病史，以及（/或）血清磷酸鹽低於年齡的參考範圍，建議進行 XLH 的診斷檢查³，相關項目詳見表四^{3-4,17}。尿液生化檢驗可佐以碳酸氫鹽、胺基酸、葡萄糖、尿酸、低分子量蛋白尿的檢測，作為非選擇性腎小管磷酸鹽消耗疾病（例如：Fanconi syndrome）鑑別診斷^{3,17}。

在考慮懷孕之前，夫妻應共同進行遺傳諮詢。若父母為 XLH 的病人，產後一週內應盡快對新生兒進行血清磷酸鹽篩檢，並運用臍帶血檢測是否有 PHEX 突變及追蹤肌酐酸、ALP、尿磷酸鹽¹⁵。若僅父親是 XLH 病人（母親正常），不影響兒子僅影響女兒；若母親是 XLH 病人（無論父親是否正常），兒女皆有可能患病³⁻⁴。

XLH 的藥物治療

過去由於 XLH 相對罕見，缺乏明確的診治指引，導致診斷較易延誤且治療具挑戰性。藥

物治療的建議劑量與使用建議主要彙整 Haffner D 等人於 2019 年發表的建議指南³（該指南獲得多個歐洲醫學會的認可），與 burosumab 近年來發布的臨床研究^{5,8-13}。

磷酸鹽補充劑和活性維生素 D (phosphate supplementation and active vitamin D)

2018 年以前，磷酸鹽補充劑和活性維生素 D 是 XLH 的唯一治療藥物，屬於常規療法。

一、療效：磷酸鹽補充劑和活性維生素 D 僅能暫時增加空腹血清磷酸鹽，無法改善腎小管對磷酸鹽的吸收率 (ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate, TmP/GFR)^{3,7}。磷酸鹽補充劑需與活性維生素 D 一同給予，若單獨使用磷酸鹽會促使次發性副甲狀腺亢進，因副甲狀腺負責調控體內的鈣磷平衡，僅攝取磷時，副甲狀腺會誤以為體內磷過高須排除而過度亢進^{3,17}。

二、特殊族群：懷孕時期對骨骼的影響很大，之前使用常規療法的病人，需持續監測以調整磷酸鹽補充劑和活性維生素 D 的劑量³。之前未接受治療的懷孕與哺乳病人，

表四：性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症的建議診斷項目^{3-4,17}

評估項目	疑似病人	疑似病人的家人
臨床評估 ^{3,17}	1. 身高和生長速度、體徵或佝僂病（肢體彎曲、胸部……）、踝間和髁間距離 2. 畸形特徵、頭圍和形狀、顱縫早閉和（或）顱內高壓 3. 牙科檢查、活動能力、運動發育和肌肉功能 4. 骨壓痛、關節活動度、脊柱檢查、附著點 5. 聽力評估	
影像學檢查 ^{4,17}	左手及手腕影像、下肢站立影像 （需有多次追蹤影像以利評估、治療前與治療後比對成效）	左手及手腕影像、下肢站立影像
血液生化檢查 ³⁻⁴	P、Ca、PTH、ALP、Cr、25(OH)D、1,25(OH) ₂ D	P、Ca、PTH、ALP、Cr
尿液生化檢查 ^{3-4,17}	建議評估：P、Ca、Cr 鑑別診斷：TmP/GFR、calcium:creatinine ratio	P、Ca、Cr
遺傳學檢查 ³⁻⁴	PHEX 基因的遺傳分析 若無法進行需評估 FGF23、家族史評估以支持鑑別診斷	遺傳分析

ALP: alkaline phosphatase, Ca: Calcium, Cr: creatinine, FGF23: fibroblast growth factor 23, P: Phosphorus

PHEX: phosphate-regulating endopeptidase homolog, PTH: parathyroid hormone

TmP/GFR: ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate

都應接受常規治療，以預防胎兒骨骼的礦化缺陷，尤其是在妊娠晚期^{3,15}。長期臥床的病人需考慮減少活性維生素 D 劑量，以預防高鈣尿和高血鈣症產生³。

三、磷酸鹽補充劑的注意事項：建議劑量請參閱表一，應緩慢調高劑量以減少腹痛或腹瀉的副作用，多數病人可耐受治療劑量^{3,14}。口服磷酸鹽的半衰期短，需要頻繁給藥，兒童建議一天 4-6 次，青少年及成人可減少至一天 3-4 次，以提升服藥依順性^{7,17}。為避免鈣磷沉澱降低藥物療效，不可與鈣補充劑或含鈣量高的食物（例如牛奶）一起服用^{3,17}。

四、活性維生素 D (calcitriol 或 alfacalcidol) 的注意事項：可改善 1,25(OH)₂D 缺乏、預防副甲狀腺亢進且增加磷酸鹽吸收。建議劑量請參閱表五^{3-4,11,14,17}，每晚給藥一次即可，晚上給藥有助於防止進食後鈣質過度吸收，防止高鈣尿的發生^{3,17}。活性維生

素 D 的補充劑量因人而異，大劑量使用雖可促進生長，但會增加高鈣尿與腎鈣質沉著症；若劑量不足，則無法改善佝僂病與 ALP 升高情形³。

五、長期使用副作用：包括胃腸道症狀（腹瀉、血便和腹痛）、內分泌異常（高血鈣、副甲狀腺功能亢進）和腎臟併發症（高鈣尿、腎鈣質沉著症 nephrocalcinosis）⁷。建議每三個月監測空腹血清磷酸鹽、血鈣、尿鈣和肌酸酐，以評估是否需調降藥物劑量。高鈣尿的發生率約 30-70%，需注意沒有高血鈣的情況下仍可能發生高鈣尿。高血鈣或高鈣尿是減少 calcitriol 劑量的指標，目標維持尿中鈣 / 肌酸酐 (calcium/creatinine) 比值 < 0.3 mg/mg 或尿中每 24 小時鈣含量 < 4 mg/kg¹⁴。建議規律補充水分，必要時使用 hydrochlorothiazide 降低高鈣尿或檸檬酸鉀 (potassium citrate) 以防止鈣沉澱。但須注意檸檬酸鉀會鹼化尿液，

表五：不同年齡藥物治療的起始建議劑量^{3-4,11,14,17}

	兒童	成人	劑量調整
磷酸鹽補充劑和活性維生素 D			
治療劑量 ^{3-4,14}	用於嬰幼兒和學齡前兒童 元素磷 20-60 mg/kg/day alfacalcidol 30-50 ng/kg/day calcitriol 20-30 ng/kg/day	元素磷 750-1600 mg/day alfacalcidol 0.75-1.5 µg/day calcitriol 0.5-0.75 µg/day	1. ALP 升高→增加活性維生素 D 劑量。 2. 高血鈣→減少活性維生素 D 劑量（或增加磷酸鹽）。 3. 嚴重高血鈣→磷酸鹽補充劑和活性維生素 D 皆停用。 4. PTH 升高→增加活性維生素 D 劑量（或減少磷酸鹽）。
治療目標	1. 骨骼異常之前被診斷出的嬰兒，治療目標為預防軟骨病 ³ 。 2. 已出現骨骼變異的兒童，目標為改善佝僂病、緩解骨痛、矯正腿部畸形、促進生長和改善牙科併發症 ¹⁷ 。	1. 無症狀的成人病人，缺乏使用後可改善預後的臨床證據，不建議進行常規治療 ^{3,11} 。 2. 有症狀的成人病人，治療目標為改善疼痛、骨軟化和牙齒問題（減少牙周炎、牙齒膿腫的頻率），但無法改善著骨點病變與聽力損傷 ³ 。	
Burosumab			
治療劑量 ³	用於 1~12 歲 歐盟：0.4 mg/kg 美國：0.8 mg/kg 台灣：0.8 mg/kg	美國：1 mg/kg	--

ALP: alkaline phosphatase, PTH: parathyroid hormone

增加磷酸鹽沉澱因而降低藥物療效，應謹慎使用³。

六、劑量調整：磷酸鹽補充劑和活性維生素 D 的劑量調整並非依據體重，而是依年齡、症狀嚴重度（腿部彎曲、生長速度）佐以 ALP 檢驗值與尿中鈣 / 肌酐酸比值去調整。另外建議常規監測 PTH，因為 PTH 數值升高時可藉由提高 calcitriol 的劑量或是減少磷酸鹽的劑量來校正¹⁴，其他劑量調整建議、臨床治療目標詳見表一^{3-4,14}。

Burosumab

Burosumab 是重組人類 IgG1 單株抗體，會與 FGF23 結合抑制其活性，進而恢復腎小管對

磷酸鹽的再吸收，並提升血中 1,25(OH)₂D 的濃度^{3,5,9}。

一、適用對象：依據歐洲建議指南，兒童病人適用於有明顯佝僂病的影像學證據、對常規治療無效、無法耐受常規治療、使用常規治療出現併發症、能充分監測使用狀況者；成人病人適用於因 XLH 或骨軟化症引起的持續性骨頭或關節疼痛因而限制日常活動、因假性骨折或骨軟化症引起骨折、對常規治療反應不佳或難治型病人³。

二、注意事項：Burosumab 開始治療前一週需停用磷酸鹽補充劑與活性維生素 D，以確保空腹血清磷酸鹽低於正常值。建議劑量請參閱表一，因藥品劑型為 10、20、30 mg/

表六：Burosumab 用於性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症的療效與安全性比較^{5,9-10,12}

Study	Carpenter et al. (2018) ⁵	Whyte et al. (2019) ⁹	Insogna et al. (2019) ¹⁰	Imel et al. (2019) ¹²
研究設計	第 2 期開放標籤隨機試驗	第 2 期開放標籤試驗	第 3 期雙盲隨機分派試驗	第 3 期開放標籤隨機試驗
研究比較	burosumab Q2W 或 Q4W (NCT02163577)	burosumab Q2W (NCT02750618)	burosumab Q4W 或安慰劑 (NCT02526160)	持續常規治療 * 或改成 burosumab Q2W (NCT02915705)
對象	5~12 歲 XLH 病人	1~4 歲 XLH 病人	18-65 歲 XLH 病人	1~12 歲 XLH 病人
個案數	Q2W 26 人 VS Q4W 26 人	共 13 人	Burosumab 組 68 人 VS 安慰劑 66 人	持續常規治療 * 組 32 人 VS burosumab 組 29 人
追蹤時間	追蹤 64 週	追蹤 64 週	追蹤 24 週	追蹤 64 週
主要終點	40 週與 64 週佝僂病嚴重程度評分 (RSS) 的變化	40 週空腹血清磷變化	與安慰劑相比，空腹血清磷數值達正常的比例	40 週以影像學檢查評估佝僂病嚴重程度的變化
主要結果	40 週時無論 Q2W 或 Q4W 組佝僂病嚴重程度評分皆顯著下降	40 週時空腹血清磷顯著增加	使用 burosumab 空腹血清磷達正常的比例顯著高於安慰劑	40 週時使用 burosumab 佝僂病嚴重改善程度優於持續常規治療 *
其他結果	<ol style="list-style-type: none"> 幾乎所有的不良事件都是輕度或中度。 兩組病人空腹血清磷、腎小管對磷酸鹽的吸收率、血清 1,25(OH)₂D 濃度皆顯著上升；ALP 濃度下降。 平均站立高度 Z score、6 分鐘行走測試、體能皆增加並能改善疼痛。 	<ol style="list-style-type: none"> 多數不良反應為注射部位反應。 佝僂病嚴重程度評分顯著下降、血清 1,25(OH)₂D 濃度顯著上升、ALP 顯著降低。 平均平躺身長、站立高度評分與治療前基線值無差異。 	<ol style="list-style-type: none"> 幾乎所有的不良事件都是輕度或中度。 使用 burosumab 的腎小管對磷酸鹽的吸收率、血清 1,25(OH)₂D 與安慰劑相比皆顯著增加。 使用 burosumab 骨折癒合的比率顯著優於安慰劑。 	<ol style="list-style-type: none"> 使用 burosumab 的不良反應主要是注射部位反應。 使用 burosumab 佝僂病嚴重程度評分下降幅度相比於持續常規治療 * 達近三倍。 使用 burosumab 空腹血清磷、腎小管對磷酸鹽的吸收率、血清 1,25(OH)₂D 與持續常規治療 * 相比皆顯著增加。

ALP: alkaline phosphatase, Q2W: every-2-week, Q4W: every-4-week, RSS: rickets severity score, Tmp/GFR: ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate, XLH: X-linked hypophosphatemic rickets

* 常規治療：磷酸鹽補充劑和活性維生素 D

mL 單一劑量玻璃小瓶，使用上四捨五入至最接近 10mg 的劑量以方便給藥。兒童病人給藥頻率為每兩週一次皮下注射，成人病人為每 4 週皮下給藥¹⁸。

三、劑量調整建議：Burosumab 主要依據空腹血清磷進行劑量調整，維持空腹血清磷至正常範圍值的建議下限。每次以 0.4 mg/kg 來調整劑量，兒童單次劑量上限為 2 mg/kg，單次給藥不超過 90 mg³。考量藥物動力學，初期使用時建議治療後 7-11 天監測空腹血清磷，以避免高血磷發生。穩定治療後，則於每次給藥前監測，評估是否需調整藥物劑量^{3,18}。

Burosumab 的臨床證據

近年來陸續發表 burosumab 使用於 XLH 不同年齡層的臨床研究結果，詳見表六、七。

一、使用於兒童族群 (5-12 歲)：Carpenter 等人的研究，比較 burosumab 使用於兒童病人

每 2 週給藥 (every-2-week, Q2W) 或每 4 週給藥 (every-4-week, Q4W) 的療效與安全性，共收案 52 位病人，其中有 96% 曾接受常規治療，平均治療 6.9 年，94% 病人的生長板有活動性佝僂症。治療 40 週後，Q2W 組佝僂病嚴重程度評分由 1.9 降至 0.8，Q4W 組則由 1.7 降至 1.1 (兩組 $p < 0.001$)。兩組的空腹血清磷在 40 週時較基線增加 34%，治療 6 週時已有半數達正常範圍 (3.2-6.1 mg/dL)。研究顯示 Q2W 給藥可使空腹血清磷水平持續升高至正常或接近正常，而 Q4W 在下次給藥前空腹血清磷的濃度會較低；且 Q2W 給藥可使原本佝僂症較為嚴重的病人症狀明顯改善，因此 Q2W 給藥是改善 TmP/GFR 和臨床症狀的合適選擇⁵。

為追蹤 burosumab 的長期療效，2022 年 Linglart 等人延續 Carpenter 的研究持續追蹤。但考量 Carpenter 的研究顯示，Q2W 對

表七：Burosumab 長期用於性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症的療效與安全性比較^{8,11}

Study	Linglart et al. (2022) ⁸	Briot et al. (2021) ¹¹
研究設計	第 2 期開放標籤隨機試驗	第 3 期雙盲隨機分派試驗
研究比較	burosumab Q2W 或 Q4W (NCT02163577)	burosumab Q4W 或安慰劑 (NCT02526160)
對象	5~12 歲 XLH 病人	18-65 歲 XLH 病人
追蹤時間	追蹤至 160 週 第 66~160 週所有病人皆為 Q2W	追蹤至 96 週 24 週後所有病人皆使用 burosumab Q4W
主要終點	160 週佝僂病嚴重程度評分的變化	病人自述結果 (骨關節炎量表、疼痛量表、疲勞量表)、及行走能力) 六分鐘行走測試)
主要結果	160 週時佝僂病嚴重程度評分皆顯著下降。	24 週時骨關節炎量表、疼痛量表、疲勞量表表達統計上差異。
其他結果	1. 幾乎所有的不良事件都是輕度或中度。 2. 所有病人：空腹血清磷上升效果持續維持，160 週幾乎所有病人 (96%) 血清磷達正常值；腎小管對磷酸鹽的吸收率均增加，160 週 92% 病人達正常值；血清 1,25(OH) ₂ D 濃度顯著上升，160 週時整體平均值比治療前基線值增加 79%；64 週後 ALP 仍呈現持續下降；平均站立高度 Z score、生長速度在研究期間持續增加。	1. 96 週時病人自述結果 (骨關節炎量表、疼痛量表、疲勞量表) 不僅達統計差異，分數改變亦為有意義的改變。 2. 24、48、72 週時病人行走能力皆優於基線數值達統計差異。

ALP: alkaline phosphatase, Q2W: every-2-week, Q4W: every-4-week, XLH: X-linked hypophosphatemic rickets

* 常規治療：磷酸鹽補充劑和活性維生素 D

於佝僂症嚴重程度的療效顯著優於 Q4W，因此研究達 64 週後，Q4W 組統一轉換為 Q2W 治療（劑量為 Q4W 的 60%），而 Q2W 組則維持原本治療劑量，持續追蹤達 160 週，為迄今 burosumab 追蹤最久的臨床研究。160 週時整體的平均空腹血清磷為 3.35 mg/dL，比治療前基線值增加 46%，且 96% 的病人可達正常範圍。使用 RGI-C 比較下肢畸形可見顯著改善，64 週時「 $+0.5 \pm 0.1$ 」、88 週時「 $+0.58 \pm 0.1$ 」、160 週進步至「 $+1.05 \pm 0.1$ 」，但影像學特徵可能會隨著生長板閉合而不明顯。顯示 XLH 病人持續使用 burosumab 治療 160 週，能持續維持療效並改善日常疼痛症狀⁸。

二、使用於年幼族群（1-4 歲）：Whyte 等人的研究以 Q2W 給藥追蹤 64 週，研究結果與 5-12 歲兒童族群相同，皆可改善空腹血清磷、血清 1,25(OH)₂D、RSS 與下肢畸形程度^{5,9}。再者研究發現使用 burosumab 治療 64 週後平均臥位身長、站立高度 Z 評分與治療前基線值無差異⁹。Z 評分 (Z score)，主要用於進行生長曲線評估，包括年齡別體重、年齡別身高、臥位身長、年齡別頭圍等，以 -2、-1.5、-1、-0.5、0、0.5、1、1.5、2 計分¹⁹。

過去研究顯示 XLH 的兒童，在 1 歲開始走動後的生長曲線會低於一般兒童，表示該年齡層的身高 Z 評分逐漸下降。使用 burosumab 治療，雖然身高 Z 評分無增加，但治療後與一般兒童的生長曲線呈平行。意指 XLH 的兒童若未治療，生長曲線在同年齡的百分位會呈下降趨勢；治療後在同年齡的百分位雖不會優於治療前，但可維持治療前的百分位，顯示 burosumab 可改善 XLH 兒童身高 Z 評分的早期下降⁹。

三、使用於成人族群（18-65 歲）：2014 年 Carpenter²⁰ 與 2016 年 Ruppe²¹ 先後發布 burosumab 使用於成人族群的第一、二期臨床研究，顯示以 1 mg/kg Q4W 治療可增加空腹血清磷及血清 1,25(OH)₂D 濃度。2019 年 Insogna¹⁰ 與 2021 年 Briot¹¹ 等人

以先前研究的建議劑量、給藥間隔進行第三期隨機試驗，研究除了監測空腹血清磷、血清 1,25(OH)₂D、TmP/GFR 外，另外以骨形成標誌物 P1NP (procollagen type 1 N-propeptide)、骨吸收標誌物 CTx (carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen)、骨特异性鹼性磷酸酶 BALP (bone-specific alkaline phosphatase) 作為骨重建的生化指標。身體評估則分別以簡明疼痛量表 BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) 及 WOMAC 問卷 (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index questionnaire) 進行疼痛與骨關節功能評估¹⁰⁻¹¹。治療 24 週後與安慰劑相比，使用 burosumab 可顯著改善血清磷酸鹽、增加血清 1,25(OH)₂D 及 TmP/GFR，且活動性骨折完全癒合率達 16.8 倍。再者相關生化指標，P1NP、CTx 分別增加 81% 和 38%，顯示 burosumab 藉由改善磷酸鹽穩定狀態，能使潛在骨軟化症獲得改善，從而影響骨重塑以進行骨折癒合。Burosumab 雖有助於改善肌肉機能、減少疼痛與僵硬，但磷酸鹽穩定狀態無法治療長期病人疼痛與損傷的所有根本原因，再者依據 burosumab 的作用機制，無法改善骨關節炎和著骨點疼痛，在 24 週的追蹤結果亦顯示對疼痛沒有實質的改善（與安慰劑相比未達統計差異 $p=0.092$ ）¹⁰。

為評估 burosumab 長期使用對於成人病人的實質感受與活動功能影響，前期研究追蹤達 24 週後所有病人皆以 1 mg/kg Q4W 治療追蹤至 96 週，以 BPI-SF、WOMAC 問卷、6MWT 進行評估。再者為判定治療前後達實質有意義的變化，三項量表分別以受試者的平均值制定差值（最小臨床重要差異 minimal clinically important differences, MCIDs）。研究結果顯示，治療早期（24 週）雖觀察到疼痛評分、身體僵硬較未治療前基線值有改善，但長期治療（96 週）後疼痛、疲勞、身體功能、身體僵硬感受問卷與行走測試，不僅較治療前基線值有顯

著改善，實質上也呈現有意義的變化¹¹。

四、與常規治療的比較：

Imel 等人的研究收納 3 歲以下常規治療至少 6 個月或 3 歲以上治療至少 12 個月的病人，依據年齡、佝僂病嚴重程度評分進行分組，再隨機分派到繼續常規治療或轉換至 burosumab，療效評估使用 RGI-C 比較治療前後差異。40 週時 burosumab 組相比於常規治療組為 (+1.9 vs +0.8)，64 週時為 (+2.1 vs +1.0)，burosumab 組的改善顯著更大。兩組的下肢畸形評分隨著治療都有改善，但 burosumab 組顯著優於常規治療組 (+1.3 vs +0.3, $p < 0.001$)，burosumab 組的身高 Z 評分的增加也顯著高於常規治療組 (+0.17 vs +0.02, $p = 0.049$)¹²。

研究過程多數病人至少出現一次不良事件，但與治療相關的不良事件更頻繁出現於 burosumab 組 (59% vs 22%)。大部分不良事件與注射部位反應相關，嚴重程度較輕且數天內改善。另外 burosumab 組維生素 D 減少的比例高於常規治療組，後續評估與血清中 25(OH)D 濃度降低而 1,25(OH)₂D 濃度增加相關。研究結果顯示 burosumab 在改善 XLH 病人的佝僂病嚴重程度、下肢畸形、生長機能與活動能力方面比持續常規治療更有效，且藉由抑制過量的 FGF23 活性使腎磷酸鹽排泄正常化，不只改善磷酸鹽的穩定狀態，也可能預防 XLH 的長期併發症。但相關研究侷限於 12 歲以下，因年紀增長後生長板閉合，使得病人的生長，身高、佝僂病嚴重程度變化難以評估¹²。

Padidela 等人以病人自述結果 (patient-reported outcomes, PROs) 來評估繼續常規治療或轉換至 burosumab 對病人實際感受影響，使用美國國家衛生研究院開發 PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) 問卷進行評估，該問卷主要用於衡量疼痛干擾、身體功能活動及疲勞對於身體、心理和社會健康狀況的影響程度，以組內差異進行評

比，差異達 3 點設為最小臨床重要差異值 (minimally important difference, MID)；另外使用兒童健康質量表 (Short Form-10 Health Survey for Children) 評估病人生活品質¹³。研究結果顯示在疼痛干擾、疲勞兩項，僅 burosumab 組具有臨床意義的改善 (變化超過 3 點 MID)，身體功能活動部分雖有改善但差異不具臨床意義。Burosumab 組在兒童健康質量顯示較基線值顯著改善 (40 週 +5.98, $p = 0.0008$) (64 週 +5.93, $p = 0.0016$)，繼續常規治療組雖有改善但未達統計差異 (40 週 +1.65, 64 週 +0.44)。然而該研究受限於研究評估方式須溝通回答，僅評估 5 歲以上的病人、且僅收納佝僂病嚴重程度 ≥ 2 分的病人，若要外推研究結果仍須更多研究數據支持¹³。

生長激素

XLH 病人使用生長激素是屬於適應症外 (off-label) 的治療，可考慮作為輔助藥物¹⁷。法國兩年期的研究顯示，使用生長激素 (growth hormone, GH) 可增加 XLH 病人的生長速度與身高，且在青春期前使用比青春期才使用效果更佳²²。

然而使用生長激素是否能改善病人身高的預後仍是不確定的。Baroncelli GI 等人以青春期為收案對象，常規治療併用 GH 相較於僅給予常規治療，治療三年後顯示對於病人的線性生長與骨質密度改善效果更佳²³。而 Meyerhoff N 的研究給藥三年後，追蹤至成人身高，使用 GH 與否對平均身高無統計差異²⁴。

XLH 屬於罕見疾病，研究收案數有限，部分病人因疾病變化需進行外科手術亦可能影響藥物研究結果。由於缺乏充分的隨機對照試驗證明生長激素對長期預後的效果，也沒有明確證據顯示該療法的益處優於風險，因此臨床使用需更趨保守。

其他藥物

Thiazide 類利尿劑可減少高鈣尿症，並可預防 XLH 常規治療引起的腎鈣質沉著症，但需注

意低血壓、低血鉀、低血鈉、低血鎂、高尿酸血症及胰島素抗性增加的問題¹⁷。XLH 病人不建議使用檸檬酸鉀，因為鹼化尿液可能會增加尿酸鹽沉澱³。

結論

XLH 是一種罕見的遺傳、多系統疾病，須要多學科的共同照護，且透過醫療團隊定期診療，以提高診斷與治療方案的品質^{3-4,7}。常規治療為使用磷酸鹽補充劑和活性維生素 D，然而該療法僅能暫時增加空腹血清磷酸鹽，對於磷酸鹽的再吸收沒有影響，須定期監測空腹血清磷酸鹽、血鈣、尿鈣及肌酸酐，以評估副作用的發生，且有很大比例的病人使用後療效不佳^{3,14}。

Burosumab 的臨床研究顯示，使用於 1-12 歲的兒童和成人 XLH 病人皆可改善磷酸鹽穩定狀態、佝僂病嚴重程度及生活質量^{5,8-11}，且與常規療法相比，burosumab 對於佝僂病嚴重程度、下肢畸形、活動能力改善更為顯著¹²⁻¹³。然而目前 burosumab 尚無使用於青少年時期的劑量建議，從小兒病人的兩週給藥一次何時轉換到成人四週給藥一次的時機仍不明確⁸，未來仍須更多的臨床研究以提升 XLH 治療的有效性及安全性。

參考文獻

1. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin North Am* 2019;66(1):179-207.
2. Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(4):455-76.
3. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(7):435-55.
4. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högl W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism* 2020;103S:153892.
5. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018;378(21):1987-98.
6. Giannini S, Bianchi ML, Rendina D, Massoletti P, Lazzarini D, Brandi ML. Burden of disease and clinical targets in adult patients with X-linked hypophosphatemia. A comprehensive review. *Osteoporos Int* 2021;32(10):1937-49.
7. Baroncelli GI, Mora S. X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Multisystemic Disorder in Children Requiring Multidisciplinary Management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:688309.
8. 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 Clin Endocrinol Metab* 2022;107(3):813-24.
9. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(3):189-99.
10. Insogna KL, Briot K, Imel EA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res* 2018;33(8):1383-93.
11. Briot K, Portale AA, Brandi ML, et al. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open* 2021;7(3):e001714.
12. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10189):2416-27.
13. Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, et al. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int* 2021;108(5):622-33.
14. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011;26(7):1381-8.
15. Lecoq AL, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism* 2020;103S:154049.
16. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone* 2019;122:76-81.
17. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:641543.
18. 衛生福利部食品藥物管理署 [homepage on the Internet]. Burosumab 藥物仿單 [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://info.fda.gov.tw/mlms/h0001.aspx>
19. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Z-score Data Files [cited 2022 Nov 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/growthcharts/zscore.htm>.
20. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 2014;124(4):1587-97.
21. Ruppe M, Peacock M, Weber T, et al. Clinical and radiographic characteristics of adult X-linked hypophosphatemia

- (XLH) in a cohort of patients treated with KRN23, an antibody to FGF23. [abstract no. MO0319]. In: 38th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016.
22. Rothenbuhler A, Esterle L, Gueorguieva I, et al. Two-year recombinant human growth hormone (rhGH) treatment is more effective in pre-pubertal compared to pubertal short children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Growth Horm IGF Res* 2017;36:11-5.
23. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 2001;138(2):236-43.
24. Meyerhoff N, Haffner D, Staude H, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2018;33(3):447-56.

Pharmacotherapy for X-Linked Hypophosphatemic Rickets

Chen-Chang Huang, Shih-Han Wang, Ai-Yu Yang

*Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, ROC.*

X-linked hypophosphatemia rickets is the most common form of hereditary rickets and is caused by mutations in the phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked, resulting in abnormal regulation of fibroblast growth factor 23 (FGF23), which leads to reduced renal tubular reabsorption of phosphate. Typical symptoms include rickets, osteomalacia, lower limb curvature deformities, bone pain, etc. Conventional treatment is phosphate supplementation and active vitamin D, but a high percentage of patients do not respond well to treatment. A recombinant human IgG monoclonal antibody, burosumab, was approved for the treatment of X-linked hypophosphatemia rickets in 2018. Burosumab binds to and inhibits the activity of FGF23, thereby restoring phosphate reabsorption in the renal tubules and improving phosphate stabilization, rickets severity score, bone health and quality of life in both pediatric and adult X-linked hypophosphatemia rickets patients. In this article, we discuss the clinical findings on the pathological mechanism, clinical symptoms, and drug treatment of X-linked hypophosphatemia rickets through literature review.