

asfotase alfa 用于罕见病低碱性磷酸酶血症的文献综述

刘清扬¹, 后子靖^{1,2}, 葛育², 王少红¹, 刘鑫¹, 张波¹, 唐彦¹

(1 中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730; 2 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

[摘要] 低碱性磷酸酶血症(hypophosphatasia, HPP)是一种罕见的以骨骼和(或)牙齿矿化障碍,伴有血清碱性磷酸酶活性降低为特征的遗传性内分泌系统疾病。asfotase alfa(AA)作为重组骨靶向人非特异性碱性磷酸酶获得美国FDA孤儿药认证,并于2015年上市用于HPP的治疗。本文就AA的作用机制、药动学特点、有效性、安全性及用法用量进行综述,为该药物用于HPP患者提供参考和证据支持。

[关键词] 低碱性磷酸酶血症;罕见病;孤儿药;asfotase alfa

[中图分类号] R977.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2526-05

A review of the application of asfotase alfa in the rare disease hypophosphatasia

LIU Qing-yang¹, HOU Zi-jing^{1,2}, GE Yu², WANG Shao-hong¹, LIU Xin¹, ZHANG Bo¹, TANG Yan¹

(1 Department of Pharmacy, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Peking Union Medical Union Hospital, Beijing 100730, China; 2 Department of Pharmacy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] Hypophosphatasia (HPP) is a rare hereditary endocrine system disease characterized by bone and/or tooth mineralization disorders accompanied by decreased serum alkaline phosphatase activity. Asfotase alfa (AA) received orphan drug approval by FDA as a recombinant bone-targeted human nonspecific alkaline phosphatase and was marketed in 2015 for the treatment of HPP. This paper reviews the mechanism of action, pharmacokinetic characteristics, efficacy, safety, usage and dosage of AA to provide reference and evidence support for the use of AA in the patients with HPP.

[Key words] hypophosphatasia; rare disease; orphan drug; asfotase alfa

低碱性磷酸酶血症(hypophosphatasia, HPP)是一种罕见的以骨骼和(或)牙齿矿化障碍,伴有血清碱性磷酸酶活性降低为特征的遗传性内分泌系统疾病,列入我国《第一批罕见病目录》^[1]。该病于1935年首次由Chown报道,严重型HPP在欧洲发病率为1:300 000,加拿大为1:100 000^[2],我国尚不清楚。

HPP由编码组织非特异性碱性磷酸酶(tissue

non-specific isoenzyme of alkaline phosphatase, TNSALP)的基因突变,导致TNSALP活性降低引起^[3]。TNSALP活性的缺乏导致其底物无机焦磷酸盐(inorganic pyrophosphate, PPI)和吡哆醛5-磷酸盐(pyridoxal 5' phosphate, PLP)的细胞外积累^[3],抑制羟基磷灰石形成,同时诱导骨桥蛋白产生,从而引起患者骨矿化障碍和牙齿异常^[1]。根据年龄及病情轻重不同,HPP分为良性婴儿型、围产期型、婴儿型、儿童型、成年型及单纯牙型,共6型,其中围产期型是HPP最严重的类型^[2,4]。

HPP在国内尚缺乏有效的治疗药物,被认为是“等待药物治疗的最后一种佝偻病”^[1]。钙剂或维生素D制剂均不建议用于HPP^[1]。双膦酸盐可能

[基金项目] 中央高水平医院临床科研业务费资助项目(2022-PUMCH-B-059)

[作者简介] 刘清扬,男,硕士研究生,主要从事临床药学研究。联系电话:(010)69156515, E-mail: lqy960124@163.com。

[通讯作者] 唐彦,女,副主任药师,主要从事临床药学研究。联系电话:(010)69156536, E-mail: 1371766691@qq.com。

会加重骨矿化缺陷,不推荐用于 HPP 的治疗^[5]。特立帕肽因其对骨骼的合成代谢作用被批准用于成人的严重骨质疏松症,有研究将其用于 HPP 患者并取得了一定效果,但由于其在动物模型中导致骨肉瘤的风险因此不推荐用于儿童患者^[5-6]。现有治疗通常为对症治疗,如减少饮食中磷的摄入,发生高钙血症时减少钙的摄入,有研究提出 HPP 患者发生癫痫时可使用维生素 B₆^[5],非甾体抗炎药可改善儿童型 HPP 的临床表现,尤其是缓解骨痛,同时可减轻由于该病引起的炎症反应^[7]。

重组骨靶向人非特异性碱性磷酸酶 asfotase alfa (AA) 进行特异性酶替代治疗是目前 HPP 最有效的治疗方法,尽管 AA 目前尚未在我国上市,但被认为“在未来 HPP 的治疗充满希望”^[1]。本文就 AA 的作用机制、药动学特点、有效性、安全性及用法用量进行综述,旨在为该药物用于 HPP 患者提供参考和证据支持。

1 基本信息

AA 于 2008 年 9 月 12 日获得美国 FDA 孤儿药认证^[8],2015 年 10 月 23 日美国 FDA 批准其上市用于 HPP 的治疗^[8]。AA 在日本被批准用于治疗各种类型的 HPP,在加拿大、美国和欧盟被批准用于围产期型、婴儿型和严重的儿童型 HPP^[9]。其分子式为 C₇₁₀₈H₁₁₀₀₈N₁₉₆₈O₂₂₀₆S₅₆,分子量约为 84 kDa。

2 作用机制

AA 是一种可溶性糖蛋白,由 2 条相同的多肽链组成,每个多肽链由人源化 TNSALP 的催化结构域、人类免疫球蛋白 G1 Fc 结构域和用作骨靶向结构域的天冬氨酸肽组成^[5],通过铰链区的 2 个链间二硫键连接。与天冬氨酸残基偶联后,其对羟基磷灰石晶体的亲和力比未偶联酶的亲和力高数倍,而且骨对其的吸收显著增加^[10]。

3 药动学

对成人型和儿童型 HPP 患者接受 AA 治疗的药动学进行了研究^[4],多剂量给药后 AA 中位消除半衰期约 5 d,治疗 d 29 达稳态,AA 的活性在研究的剂量范围内呈剂量相关性,此外在不同体重指数患者中 AA 的生物利用度一致。通过群体药动学方法分析 AA 的药动学参数^[10],AA 经皮下注射给药至剂量为每周 28 mg·kg⁻¹时,均表现为线性药动学的特点,绝对生物利用度为 60.2%,对于 70 kg 的患者估算其中央室和外周室表观分布容积分别为 5.66 和 44.8 L,中央室和外周室的清除率分别为

15.8 和 51.9 L·d⁻¹,平均消除半衰期为 2.28 d。

4 有效性

4.1 围产期型和婴儿期型 HPP

围产期型 HPP 是最严重的类型,在宫内发病,几乎是致死型,出生时表现为四肢短小和严重骨骼矿化不足,并出现发热、易激惹、癫痫发作、呼吸衰竭等;良性婴儿型 HPP 也在宫内发生,但仅有围产期碱性磷酸酶活性降低,出生后改善;婴儿型 HPP 在 6 月龄前发病,表现为食欲缺乏、呕吐、难以存活,并可出现高钙血症、高钙尿症、肾钙质沉积、骨折、骨骼畸形和骨矿化障碍等^[1,6,9]。英国国家健康与临床卓越研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)对于 <1 岁、存在相关症状和体征的 HPP 患者,建议立即将 AA 作为初始治疗^[5]。

Whyte 等^[11]于 2012 年首次评估了 AA 治疗 3 岁以下危及生命的围产期型和婴儿型 HPP 的疗效和安全性,AA 以 2 mg·kg⁻¹剂量静脉输注后,以 1 mg·kg⁻¹的剂量每周 3 次皮下注射。经过 6 个月治疗,患者的呼吸和运动功能改善,血浆 TNSALP 水平升高,PPi 和 PLP 水平降低。2016 年,其研究团队又报道了一项 AA 用于围产期型和婴儿型 HPP 的多中心研究^[12],汇总了 4 项 II 期临床研究结果,研究组为 37 例接受 AA 1 mg·kg⁻¹每周 6 次或 2 mg·kg⁻¹每周 3 次、皮下注射的患者,治疗中位时间为 2.7 年,对照组为 48 例具有相似年龄和特征的 HPP 历史患者。与对照组相比,接受 AA 治疗的存活率显著提高,并且有更高比例的患者不再需要辅助通气治疗。Hofmann 等^[13]进行了一项纳入 12 个国家、69 例严重 HPP 患者的 II 期临床研究,患者年龄均值为 16 个月,给予 AA 每周 6 mg·kg⁻¹皮下注射(2 mg·kg⁻¹每周 3 次或 1 mg·kg⁻¹每周 6 次),患者平均接受了 2.3 年治疗,骨骼影像学、呼吸功能和生长情况改善,碱性磷酸酶水平提高,PPi 和 PLP 水平降低。Kitaoka 等^[14]的一项研究纳入 13 例 HPP 患者,其中包括 6 例围产期型和 5 例婴儿型。接受 AA 2 mg·kg⁻¹每周 3 次皮下注射治疗后全部存活,较基线相比,治疗 12 周患者活动能力提高,治疗 24 周患者骨矿化水平改善。Okazaki 等^[15]报道了一例在宫内诊断为围产期型 HPP 的患者,出生后 d 1 开始每周 3 次皮下注射 AA 2 mg·kg⁻¹。出生 4 个月观察到身高增长加快,骨骼矿化和呼吸功能改善。

Fujisawa 等^[16]报道了首例治疗过程中个体化调整 AA 剂量的 HPP 病例,患者出生 37 d 开始每周

6 mg·kg⁻¹的 AA 替代治疗,治疗后出现血磷升高,考虑与 AA 治疗相关,将 AA 剂量减少至每周 2 mg·kg⁻¹,又出现膝关节干骺端矿化不良,又再次将 AA 剂量调整至每周 2.4 mg·kg⁻¹,患者 3 岁时运动和发育均正常且未再观察到骨矿化异常。该病例为根据 HPP 患者临床严重程度个体化选择 AA 剂量提供了参考。

4.2 儿童型 HPP 儿童型 HPP 在 6 月龄后发病,表现为牙齿脱落、佝偻病、骨骼疼痛、身材矮小、步态蹒跚等^[1,6,9]。对于 1~4 岁的儿童型 HPP 患者,NICE 建议可根据是否存在粗大运动功能不足以及是否存在影响日常活动的肌肉疼痛,评估是否进行 AA 治疗^[5]。

2016 年,Whyte 等^[17]报道了一项纳入 6~12 岁儿童 HPP 患者的研究,6 例接受 AA 每周 6 mg·kg⁻¹治疗,7 例接受每周 9 mg·kg⁻¹治疗,较历史对照病例相比,AA 治疗 6 个月后影像学改善,生长状况、运动能力和生活质量显著增加,大多数儿童表现出与健康儿童相当的肌肉力量和运动技能,疼痛和致残得到缓解。Sugiyama 等^[18]的一项单中心队列研究纳入了 2015 年 1 月—2019 年 11 月期间就诊的来自 9 个家庭的 10 例 HPP 患者,包括 7 例儿童型、2 例围产期型和 1 例良性婴儿型。所有 HPP 患者似乎对 AA 治疗都有反应,表现为疼痛减轻,生长发育、呼吸状况和 6 min 步行试验结果改善,肾脏钙化消失,疲劳减轻,骨矿化增加。尽管 AA 治疗对危及生命的 HPP 患者具有毋庸置疑的获益,但有学者提出 AA 用于治疗症状不太严重的儿童患者仍存在争议^[19]。

4.3 青少年和成人型 HPP 成人型 HPP 常中年发病,通常比儿童型更轻,主要表现为牙齿异常、肌肉骨骼疼痛、疲劳、骨折或骨折愈合不良^[1,6,9]。现有关于 AA 用于青少年型和成人型 HPP 患者的研究较少,多数研究的对象为婴儿型和儿童型 HPP 的成年患者,故也将此类患者的研究进行综述。NICE 提出,对于 5~18 岁的 HPP 患者,当发生持续存在且影响日常活动的疼痛或者出现行动受限时,可考虑 AA 治疗^[5];而 >18 岁的患者,推荐满足以下 2 项及以上时启动 AA 治疗:出现新发的骨折、持续的影响日常活动的疼痛和出现行动受限^[5]。Shapiro 等^[20]认为,成人型 HPP 出现低骨密度和肾钙沉着的影像学体征也值得进行 AA 治疗,但目前仍缺乏相关研究。

一项纳入 19 例年龄 13~66 岁 HPP 患者的多中心随机对照 II 期临床研究中,13 例接受 AA 治疗、6 例未接受 AA 治疗,给药方案为 6 例给予每周 2.1 mg·kg⁻¹,7 例给予每周 3.5 mg·kg⁻¹,24 周后所有患者均接受 AA 每日 0.5 mg·kg⁻¹每周 6 次治疗 24 周,随后接受 AA 1 mg·kg⁻¹每周 6 次治疗 48 周,治疗 24 周后患者耐受性良好,PLP 和 PPI 降低,但 6 min 步行试验未显著提高^[9]。Genest 等^[21]在德国进行的一项真实世界队列研究,共纳入 14 例年龄均值为 51 岁的儿童型 HPP 成年患者。12 例患者开始接受 AA 每周 6.0 mg·kg⁻¹治疗,2 例患者担心潜在不良反应接受每周 3.0 mg·kg⁻¹治疗。患者 6 min 步行测试、行走计时测试、体能状况量表和握力显著提高,下肢功能评分(lower extremity functional scale, LEFS)和健康相关生活质量(health related quality of life, HRQoL)的改善也有统计学意义。Bowden 等^[22]报道 1 例 16 岁青少年,2 岁时诊断儿童型 HPP,15 岁开始接受 AA 2 mg·kg⁻¹每周 3 次,治疗 3 个月后活动能力提高、疼痛缓解;治疗 6 个月后,在没有行走辅助设备的情况下,活动能力和骨 X 线片外观显著改善;治疗 9 个月后,身高增长明显;但治疗 12 个月,由于脊柱侧凸需外科手术治疗。Remde 等^[23]报道德国 1 例 59 岁成年患者,为儿童型 HPP,接受 AA 每周 80 mg 治疗 13 个月后,生活质量显著提高,改善了骨矿化,既往不愈合骨折愈合且未发生新的骨折。Klidaras 等^[24]报道了 2 例成人患者接受 AA 治疗后骨折愈合的案例:1 例 41 岁女性,5 个月时诊断为婴儿型 HPP,接受 AA 1 mg·kg⁻¹每周 6 次治疗,治疗后骨折愈合、行走能力提高、主观疼痛评分改善;另 1 例 61 岁男性患者,成年后诊断 HPP,接受 AA 治疗 1 年余骨折愈合、疼痛减轻、活动能力改善和生活质量提高。AA 治疗可以促进成人 HPP 患者的骨折愈合,但研究发现停止治疗导致青少年 HPP 患者碱性磷酸酶恢复到治疗前水平,因此一旦起始 AA 应考虑长期治疗^[25]。

4.4 牙型 HPP 牙型 HPP 是最轻微的类型,主要为牙齿表现,但牙齿脱落和其他牙齿问题在任何形式的 HPP 患者中几乎普遍存在。值得注意的是,一部分诊断为牙型 HPP 的患者可能出现骨骼相关表现^[1,6,9]。

目前尚未发现 AA 用于牙型 HPP 患者的病例报道和研究。Kiselnikova 等^[26]的一项前瞻性观察性研究纳入了所有由儿科诊所转诊进行牙科检查的

0~18岁 HPP 患者的非随机样本,其中 1 例诊断为牙型 HPP。观察持续时间范围为 1.6~3.9 年,在观察期间,接受 AA $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 每周 3 次的患者均未出现先前稳定的乳牙过早活动,儿童乳牙过早脱落的问题得到了稳定。然而,AA 治疗对 HPP 患者牙齿健康的疗效需要进一步研究。

5 安全性

接受 AA 治疗过程中,约 73% 的患者发生注射部位反应(injection site reactions, ISRs),包括注射部位的红斑、疼痛、瘙痒、肿胀、结节和脂肪增生或萎缩等。Whyte 等^[11]和 Kitaoka 等^[14]将 AA 用于围产期型和婴儿型 HPP 的研究均观察到 ISRs 是最常见的不良反应。将 AA 用于儿童型 HPP 的研究中^[16],最常见的不良反应同样是轻微 ISRs,6 例患者注射 6 次、2 例患者注射 3 次后出现脂肪增生,治疗 3 年后 6 例患者的脂肪增生持续存在。AA 注射前,应从冰箱取出放置在室温下 15 min 以上且不超过 1 h 再进行注射,并选择腹部、大腿和三角肌之间等部位,变换注射部位以减少脂肪增生或萎缩的风险。对于发生 ISRs 时,抗组胺药和对乙酰氨基酚可能有效,应在 AA 首次治疗 2 周内进行 ISRs 等不良反应的随访。此外,研究中建议选择每周更少的注射次数,以及对于 40 kg 以下的儿童患者不推荐选择规格 $80\text{ mg}\cdot 0.8\text{ mL}^{-1}$ 的 AA^[27]。

过敏反应也可能发生于 AA 治疗中,包括呼吸困难、恶心、眶周水肿、头晕、呕吐、发热、头痛、潮红、易怒、发冷、皮肤红斑、皮疹、瘙痒和口腔感觉减退等临床表现。一般皮下注射后几分钟内发生,也可在接受 AA 治疗 >1 年的患者中出现。发生过敏反应时应立即停药,并在紧急治疗前选择适当的治疗^[27]。

研究中还报道了 AA 治疗后发生血钙水平异常和异位钙化。Kitaoka 等^[14]报道的 AA 用于围产期型和婴儿型 HPP 的研究中,1 例患者用药 d 23 发生低钙血症伴抽搐,同时血磷水平升高,增加钙剂剂量后未再出现,此外 3 例患者超声发现肾脏钙盐沉积。将 AA 用于儿童型 HPP 的研究中^[16],46% 的患者眼科检查出现了结膜或角膜钙盐沉积物,1 例患者治疗 2 年后出现单侧肾脏小结石。建议在基线和治疗后,定期进行眼科检查和肾脏超声检查^[27]。研究中未发现血管钙化的报道^[15],由于动脉钙化是与碱性磷酸酶表达升高相关的最重要的病理状态^[28],建议具有较高心血管事件风险的成年患者监测血管钙化

情况。对于婴儿型和儿童型 HPP 患者,建议限制钙的摄入并在首次接受 AA 治疗时监测血钙、血磷、维生素 D 和甲状旁腺素水平^[27]。

AA 治疗中其他相关的不良事件还包括凶门过早闭合和传导性耳聋等。在一项纳入 <3 岁 HPP 患者的临床研究中,10 例患者中有 4 例报道了颅缝早闭,但未明确其与 AA 治疗的相关性,这一现象也可能与颅内压增高相关,且 HPP 也可能出现相关的表现^[15]。建议对于年龄 <5 岁的患者,定期监测颅缝闭合情况,并进行检眼镜检查有无视盘水肿的征象,及时干预颅内压增高。接受 AA 治疗的患者中常检测到 AA 抗体阳性,但并未发现其与 AA 有效性降低相关,其临床意义尚不明确,目前尚未实现 AA 抗体的常规检测,仍处于研究阶段^[26]。

6 用法用量

AA 仅能经皮下注射方式给药,用于围产期型、婴儿型和儿童型 HPP 的剂量均为每周 $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,可分每周 3 或 6 次给予。对于体重 <40 kg 的儿童,不应使用规格为 $80\text{ mg}\cdot 0.8\text{ mL}^{-1}$ 的产品。轻症 HPP 患者可个体化调整方案,儿科患者症状得到充分缓解剂量可考虑减少至约 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每周 1 次;而严重病例如围产期型或婴儿型 HPP 可能需要增加至每周 $>9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每周 3 次)的更高剂量^[29]。

7 总结

AA 用于 HPP 的特异性酶替代治疗,国外小样本研究证实了其对于提升围产期型和婴儿型 HPP 患者的呼吸功能、骨骼矿化和存活率,改善儿童型 HPP 患者生长发育、活动能力和疼痛情况以及减少成年型 HPP 患者的骨折次数等疗效。AA 治疗的不良反应总体较为轻微,包括注射部位反应、过敏反应、血钙水平异常和异位钙化等,治疗过程应提醒患者关注其注射方法,并进行血钙、眼科检查和肾脏超声等辅助检查进行监测。尽管我国目前尚未批准 AA 上市,但未来 AA 对于 HPP 患者的治疗具有良好的前景。

[参 考 文 献]

- [1] 赵玉沛,张抒扬. 中国第一批罕见病目录释义[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 153-156.
- [2] 许莉军,姜艳,夏维波. 低磷酸酶血症的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35(3): 211-214.
- [3] KHAN AA, JOSSE R, KANNU P, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(9): 1713-1722.

- [4] PAN WJ, PRADHAN R, PELTO R, *et al.* Pharmacokinetics of asfotase ALFA in adult patients with pediatric-onset hypophosphatasia[J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61(10): 1334–1343.
- [5] CHOIDA V, BUBBEAR JS. Update on the management of hypophosphatasia[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2019, 11: 1759720X19863997.
- [6] BOWDEN SA, FOSTER BL. Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3147–3161.
- [7] GIRSCHICK HJ, SCHNEIDER P, HAUBITZ I, *et al.* Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1: 24.
- [8] FDA. Search Orphan Drug Designations and Approvals, hypophosphatasia[EB/OL]. (2022–11–26) [2022–11–26]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/Detail.cfm>.
- [9] TOURNIS S, YAVROPOULOU MP, POLYZOS SA, *et al.* Hypophosphatasia[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(23): 5676.
- [10] HOFMANN C, SEEFRIED L, JAKOB F. Asfotase alfa: enzyme replacement for the treatment of bone disease in hypophosphatasia[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2016, 52(5): 271–285.
- [11] WHYTE MP, GREENBERG CR, SALMAN NJ, *et al.* Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 904–913.
- [12] WHYTE MP, ROCKMAN GC, OZONO K, *et al.* Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 334–342.
- [13] HOFMANN CE, HARMATZ P, VOCKLEY J, *et al.* Efficacy and safety of asfotase alfa in infants and young children with hypophosphatasia: a phase 2 open-label study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7): 2735–2747.
- [14] KITAOKA T, TAJIMA T, NAGASAKI K, *et al.* Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: results from a Japanese clinical trial[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(1): 10–19.
- [15] OKAZAKI Y, KITAJIMA H, MOCHIZUKI N, *et al.* Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth[J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(3): 433–437.
- [16] FUJISAWA Y, KITAOKA T, ONO H, *et al.* Case report: efficacy of reduced doses of asfotase alfa replacement therapy in an infant with hypophosphatasia who lacked severe clinical symptoms[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 590455.
- [17] WHYTE MP, MADSON KL, PHILLIPS D, *et al.* Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(9): e85971.
- [18] SUGIYAMA Y, WATANABE T, TAJIKA M, *et al.* A Japanese single-center experience of the efficacy and safety of asfotase alfa in pediatric-onset hypophosphatasia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 78.
- [19] RUSH ET. Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 116.
- [20] SHAPIRO JR, LEWIECKI EM. Hypophosphatasia in adults: clinical assessment and treatment considerations[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(10): 1977–1980.
- [21] GENEST F, RAK D, PETRYK A, *et al.* Physical function and health-related quality of life in adults treated with asfotase alfa for pediatric-onset hypophosphatasia[J]. *JBM Plus*, 2020, 4(9): e10395.
- [22] BOWDEN SA, ADLER BH. Asfotase alfa treatment for 1 year in a 16 year-old male with severe childhood hypophosphatasia[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(2): 511–515.
- [23] REMDE H, COOPER MS, QUINKLER M. Successful asfotase alfa treatment in an adult dialysis patient with childhood-onset hypophosphatasia[J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(9): 1188–1193.
- [24] KLIDARAS P, SEVERT J, AGGERS D, *et al.* Fracture healing in two adult patients with hypophosphatasia after asfotase alfa therapy[J]. *JBM Plus*, 2018, 2(5): 304–307.
- [25] SIMON S, RESCH H, KLAUSHOFER K, *et al.* Hypophosphatasia: from diagnosis to treatment[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(11): 69.
- [26] KISELNIKOVA L, VISLOBOKOVA E, VOINOVA V. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: a series of clinical cases[J]. *Clin Case Rep*, 2020, 8(5): 911–918.
- [27] KISHNANI PS, RUSH ET, ARUNDEL P, *et al.* Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa[J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 122(1–2): 4–17.
- [28] SHEEN CR, KUSS P, NARISAWA S, *et al.* Pathophysiological role of vascular smooth muscle alkaline phosphatase in medial artery calcification[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(5): 824–836.
- [29] FDA. FDA-Approved Drugs, Asfotase Alfa[EB/OL]. (2020–06–12) [2022–11–26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125513s000lbl.pdf.

编辑:刘卓越/接受日期:2023–03–26