

# 儿童骨质密度低下相关研究概况

李冬松 林红 蔡波 刘建国 冯卫 李叔强

中图分类号: ;R363.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)10-0953-07

**摘要:** 伴随诊断和治疗技术的发展,在儿童期发生的骨质密度减低逐渐引起了人们的重视。儿童低骨密度是由多种原因造成的,其中儿童在青春期生长高峰时,钙与维生素D摄入量不足是造成骨量减低的主要原因之一;导致骨量减低的其他临床相关因素还包括:成骨不良、佝偻病、少年类风湿、慢性关节炎,神经肌肉异常相关性骨量降低和特发性骨质疏松等疾病。为能够让临床医师早期认识与处理上述导致儿童期低骨质密度的问题,对儿童骨量降低提供有效的治疗,本文将对正常骨骼矿化过程、骨质密度测量技术,骨质降低的病理生理学机理和治疗方式选择的评估等方面展开综合性论述。

**关键词:** 骨密度;儿童;骨质疏松

**Bone mineral density reduction in children** LI Dongsong<sup>1</sup>, LIN Hong<sup>1</sup>, CAI Bo<sup>2</sup>, et al. <sup>1</sup>Norman Bethune NO.1 Hospital, Jilin University; <sup>2</sup>The 208 Hospital of PLA, Changchun 130021, China

Corresponding author: LI Shuqiang, Email: lishuqiang666@hotmail.com

**Abstract:** With the development in diagnosis and treatment, people have paid more attention to the reduction of bone mineral density (BMD) in children. Reasons for low BMD in children are diversified. Insufficient intake of calcium and vitamin D during the period of adolescent growth spurt may be one of the primary causes. Other clinical relevant factors leading to the reduction of BMD in children include osteogenesis imperfecta, rickets, juvenile rheumatoid, chronic arthritis, osteopenia associated with neuromuscular disorders, and idiopathic osteoporosis. In order to give the clinicians an early cognition of the causes leading to low BMD in children and how to handle these problems, and to provide effective treatments for the reduction of BMD, this article reviews the process of normal skeletal mineralization, the techniques of BMD measurement, the pathophysiology of osteopenia, and the evaluation of treatment options.

**Key words:** Bone mineral density; Children; Osteoporosis

儿童期和青春期被认为是获得峰值骨量的关键时期。在青春早期获得峰值骨量对降低成年期骨质疏松的发生危险是必要的,而骨质疏松是世界范围的公共健康问题,是北美最为普遍的骨代谢类疾病<sup>[1]</sup>。为获得最佳的骨量,对维生素D,钙剂和磷酸盐的摄取必需是足量的。然而,在骨骼发育的最重要时期,大多数儿童的饮食并不能够提供对这些营养物质的建议摄入量<sup>[2]</sup>。最近的研究调查强调<sup>[3]</sup>:骨质矿化的峰值部分是由基因因素决定的,因此一些儿童本身就具有发生低骨量的倾向。在广泛使用双能X线吸收测量法(DXA)之前,对骨质密度降低

的干预只能是根据非特异和不敏感的生化检查,骨折病史或骨骼的影像学表现。当前对双能X线吸收测量法和其他方法的使用,使临床医师和研究人员对骨骼的矿化过程,患病儿童骨量降低的定义和有效增强骨量的干预方法有了更加清楚的理解。尽管儿童骨量降低的病例数较以前有所增加,但这一问题的专业研究文献并不多见。对骨量的自然增长进程和骨量测量技术及相关疾病的理解对有效评估和治疗骨量降低是至关重要的。

## 1 儿童骨健康状况及检测标准

### 1.1 正常儿童的骨质矿化

骨骼生长和骨质矿化的关键阶段发生在儿童时期。在成年早期获得峰值骨量是预防发生骨质疏松的重要保证。骨密度(BMD)的降低会增加儿童和青少年骨折发生的几率。骨骼体积的增长和纵向长

基金项目:吉林省科技厅重大专项课题资助项目(20106018)

作者单位:130021 长春,吉林大学白求恩第一医院(李冬松、林红、刘建国、冯卫、李叔强);解放军第208医院(蔡波)

通讯作者:李叔强,Email:lishuqiang666@hotmail.com

度的生长是由基因、环境因素和激素信号通路所控制的复杂过程。在过去的 25 年中,对上述部分控制机制已有了较为深入的理解。在整个儿童时期,骨骼体积和长度的自然生长是密切相关的。当骨骼长度增长时,它的体积也同时增长。然而在青春期,骨骼体积与长度的生长开始出现滞后现象,即:骨骼体积的增长滞后于长度的增长。一项应用 DXA 对 140 名男孩和女孩测量的前瞻性研究表明<sup>[4]</sup>:股骨颈、腰椎和全身的骨矿吸收率的最大值至少出现在骨骼长度生长峰值后的 1 年。

骨骼的生长同时受到解剖位置的影响。在儿童期,四肢骨的生长速度要较中轴骨的生长速度快。到了青春期,这一关系便发生了颠倒,即中轴骨的生长开始加速而四肢骨的生长基本保持不变。激素因素,如胰岛素样生长因子-1 (IGF-1),生长激素和性激素通过特异性组织受体对这些机制起到相关性调控作用。骨质密度测量已经证实骨质体积的增长同时受骨质解剖位置的影响。一项对年龄在 11 ~ 14 岁女孩和 13 ~ 17 岁男孩的纵向流病学调查研究表明<sup>[5]</sup>:腰椎和股骨颈骨体积的增加是股骨干中段体积增加的 3 倍。明确区分骨质体积(或容量)与骨矿密度的定义对分析研究骨骼的生长情况是至关重要的,因为单纯骨量的增加仅能反映骨骼在尺寸上的增长(皮质骨厚度),而不能反映单位体积内骨量的增长情况。例如在青春期,腰椎骨矿含量的增长几乎是相应椎体内平均容积骨小梁密度增长的 10 倍。

为了对照分析在青春期因性别不同而造成的骨骼生长不同, Lim 等<sup>[6]</sup>对骨骼长度生长峰值期(PHV)和健康儿童的骨矿含量(BMC)进行了测量,结果表明:处于 PHV 的男孩和女孩,在股骨颈部位的 BMC 已经达到了成人时的 70% IL,在腰椎和全身其他部位骨骼 BMC 已经达到了成人的 60% IL。Gafni 等<sup>[7]</sup>指出:尽管男孩由于他们相对较大的骨骼结构,在所有的骨骼部位都具有较高的 BMC,但在成人期,所获得 BMC 百分率在男性和女性之间并没有区别。根据这些数据,似乎表明男孩因其较大的骨骼结构,在进入成年早期阶段时,会具有相对较高的骨矿含量,但男孩的骨矿密度(BMD)与女孩之间并没有截然的不同。

## 1.2 钙剂在儿童骨质矿化中的作用

11 岁女孩和 13 岁男孩的骨质密度低下,反映出在这一发育时期缺少合适的治疗方法。尽管在这一年龄段,骨折发生数量增多的原因被归因于儿童万方数据

风险性活动的增多,但在这一时期儿童的钙摄入量的确存在不足。Chan 等<sup>[8]</sup>对美国健康儿童进行的一项研究表明:仅有 15% IL 大于 11 岁的儿童能够摄入每日建议量(RDA)的钙,每日摄入钙大于 1000mg 比小于此剂量,具有更高的骨容量。美国疾病防止控制中心报道<sup>[9]</sup>:几乎在所有民族和种族中,大于 12 岁的女性每日的钙摄入量都低于 RDA。这些结果强有力地证实了,在围绕整个青春期的阶段内,足够的钙摄入量是唯一能够使儿童在成人期达到峰值骨矿密度的可控性指标。

通过对同卵双生双胞胎研究发现<sup>[10]</sup>,儿童在青春期前摄入足够的钙剂能够显著提高桡骨和腰椎的 BMD。在一项<sup>[11]</sup>为期 3 年对 45 名双胞胎的盲,前瞻性研究中,给予双胞胎中的一人补充钙剂,另一人接受安慰剂,结果发现:接受钙剂治疗的儿童比接受安慰剂组的儿童全身骨骼的 BMD 高 2% IL ~ 5% IL。这一结果与其他随机、安慰剂对照的青春期前儿童实验研究结果是一致的。Bonjour 等<sup>[12]</sup>研究发现,钙剂的补充治疗对于四肢骨 BMD 的增长具有更加明显的作用。Lee 等<sup>[13]</sup>发现:对于低钙饮食的儿童,应用钙剂补充治疗比基线钙摄入量儿童的 BMD 增长多。

钙剂的摄入遵循一种阈值的模式:增加钙的摄入会增加体内钙的平衡,直到达到一个极限值,这时增加钙的摄入并不能进一步增加钙的净储备含量<sup>[14]</sup>。因为这一阈值高于之前的 RDAs,因此在 1994 年对钙的日建议摄入量进行了修改<sup>[15]</sup>,即:对于出生到 1 岁的婴儿,每日钙摄入量 400 ~ 600 mg; 1 ~ 10 岁儿童的每日钙摄入量为 800 ~ 1200 mg; 11 ~ 24 岁青少年的钙摄入量为 1200 ~ 1500 mg。足量的饮食钙摄入量是相对容易获取的,一杯 8 盎司的牛奶就含有 300 mg 的钙,并且过多摄入钙的副作用很小。除了奶制品外,其他良好钙剂的来源包括,一些特定的绿色蔬菜,如:西兰花和甘蓝菜,钙浸制的豆腐,瓜子,坚果和营养增强性食物产品如橙汁。

对于在 1 年内发生 3 处或多处骨折和 DXA 测量值小于 2.0SD 的儿童,建议采用补充钙剂治疗,钙剂来源或者是通过食物或是通过维生素补充。考虑到充足的钙摄入量与获得峰值骨量有关、青少年的钙摄入量不足和补充剂量钙剂的安全性,对于所有的儿童患者和他们的家人都应强调提高钙摄入量的重要性,美国国家健康研究所已经证实:钙摄入不足是一个重要的公共健康问题,需要对公众进行健康教育,同时通过个人和公共范围内的主动活动来

说明社会经济状况、种族、性别、年龄和区域性对低钙摄入造成的影响,最终使公众对低钙摄入危害性达到充分的认识。

### 1.3 儿童骨量降低和骨折风险

骨折的发生率在所有儿童损伤中占 25% IL;在男孩与女孩中,骨折发生的高峰时期分别是 13 岁和 11 岁。骨折的这一高发年龄,固然与这一时期风险性活动的增加有关,但最近的研究表明:在发育过程中,低骨量容易使儿童在某些特定骨骼部位,出现骨折的倾向。对 236 例日本儿童的研究表明<sup>[16]</sup>:前臂干骺端和骨干部,具有不同的 BMD 增长速率。女孩在 11 岁时,前臂干骺端到骨干部的 BMD 最低,男孩这一现象发生在 12~13 岁间,而这一年龄段正是儿童易发生桡骨远端骨折的时期。因此作者得出结论,桡骨远端 BMD 的减低是导致青春期易出现桡骨远端骨折的主要原因。以此类推,13~15 岁具有桡骨远端骨折病史的女孩与无骨折病史的儿童相比就可能具有明显的低骨量<sup>[17]</sup>。McClellan 等<sup>[18]</sup>利用 DXA 对 100 例骨折儿童和 100 例非骨折儿童的腰椎、桡骨远端、桡骨、髌关节粗隆和全身 BMD 进行测量分析,结果表明:青春期是骨质矿化的关键时期,男孩和女孩长骨一过性强度减弱和骨折风险性的增加也许会出现在 PHV 后。对于在 1 年内,由于低能量创伤如:摔倒,运动而导致 3 处或更多处骨折的健康儿童,我们建议行 DXA 检查。对 Z 值大于 2.0 SD 而低于平均值,钙摄入差或全身营养条件差的儿童应给予补充钙剂治疗。重复的 DXA 检查是没有必要的,除非有继续骨折的发生或疑似存在不同的临床诊断,如:成骨发育不良(OI)或青少年特发性骨质疏松,在这种情况下,进一步的骨量丢失需要药物干预治疗。

### 1.4 儿童骨矿密度的检测

骨矿含量(BMC)是对骨骼形态大小的测量,因此会随着骨骼的增长而增加。骨矿密度(BMD)是用 BMC 除以骨骼感兴趣区(ROI)的表面积所得到的值。所指的面积骨矿密度仅仅是对真正容积骨矿密度二维结果的估算值(骨的长度与宽度,不包括骨的厚度),通常是对正位和侧位测量结果的计算。因此,如果两名儿童具有相同的真正意义上的容积骨密度,那么身材矮小的儿童就会具有低的 BMD,而高个子的儿童就会具有相对高的 BMD。容量骨矿密度很少在文献中报道。X 线片通常骨科医生首先的检查方法,往往不能够对骨矿密度提供准确的评估。在 X 线上仅有当骨质丢失量达到 30% 万方数据

~40%时,骨质疏松的表现才能够变得明显<sup>[4]</sup>。有些儿童疾病(如佝偻病)确实具有特征性的 X 线表现,因此 X 线检查对于这些情况也许是足够的。然而,X 线影像检查对 BMD 的敏感性不高,因此临床医生不能仅根据 X 线上表现正常的骨骼,就排除骨质降低可能性的存在。

在过去 10 年内,DXA 作为一种经济、安全和准确的方法,已被应用于临床对骨量进行定量测量。世界卫生组织根据 DXA 的测量结果来定义正常骨质、低骨量和骨质疏松<sup>[19]</sup>。慢性疾病经常会导致儿童的原发性低骨量,如果存在营养条件差,应用激素或是联合因素,这些儿童最终可能会发展为骨质疏松。儿童骨质密度的标准已经建立,并且可输入到 DXA 软件程序中,对个体患者的测量值进行比较<sup>[20]</sup>。经典 DXA 分析指标包括 Z 值和 T 值,Z 值是高于或低于同一年龄组,同一性别平均骨质密度的校准差数值。T 值是高于或低于同一性别年青人的平均骨质密度的校准差数值<sup>[21]</sup>。T 值(与健康青年成人的 BMD 对比)不能作为对年龄小于 20 岁人群骨质密度的分析指标,因为在这一年龄段的人群还没有达到峰值骨量。不幸的是一些 DXA 软件程序中会自动生成 T 值,但对于儿童骨密度的分析,临床医生一定不能应用 T 值来判断 DXA 的结果。骨量减少(osteopenia)和骨质疏松(osteoporosis)不应该出现在儿童的 DXA 报告单中。按世界卫生组织规定这两个名词是专门为描述绝经后妇女骨折发生风险标准而制定的<sup>[22]</sup>。Michael 等<sup>[23]</sup>指出:骨质疏松一词不应轻易出现在儿童的 DXA 报告单中,除非该儿童具有明显的骨折病史。有些研究发现<sup>[24]</sup>:可以将儿童 DXA 的 Z 值小于或等于-1 与成人骨量减少相等同,Z 值小于或等于-2 与成人骨质疏松相等同。“实足年龄低骨量”是对儿童 Z 值减低的较为合适的诊断性用语。DXA 检查相对安全,每次扫描检查的放射剂量大约是 5mrem(毫生物伦琴当量)(一次常规胸部 X 线放射检查的剂量是 25 mrem),一次骨密度扫描的时间大约是 20 分钟<sup>[25]</sup>。DXA 对儿童股骨颈部的扫描往往是困难的,因为儿童股骨颈骨性标记发育不完全,同时儿童股骨颈相对于标准测量软件过小,上述因素会造成对此部位扫描的不准确。除此之外,儿童股骨颈的测量参考值少,因此对于儿童,股骨颈不建议作为 DXA 的检查部位<sup>[26]</sup>。DXA 检查现主要应用于:确定骨骼脆性骨折的发生率,指导对骨量减低的治疗原则,监测治疗效果。对具有复发性骨折,骨痛和骨畸形的儿

童需进行 DXA 检查,在某些特定情况下,如骨纤维囊性变和儿童癌症患者,可利用 DXA 监测病变发展和健康情况<sup>[27]</sup>。对同一患者 DXA 检查的最短时间间隔应该是 6 个月,但通常需间隔 1 或 1 年以上才能测量出骨质密度发生的变化<sup>[28]</sup>。低 BMD 值老年人中是预测骨折发生的强有力的指标,同时也被作为诊断骨质疏松的标准<sup>[29]</sup>。BMD 的降低与儿童骨折发生的风险具有相关性,但现在仍没有充分的数据来支持,使其成为诊断儿童骨质疏松的标准<sup>[30]</sup>。因现有的研究样本量过少且疾病诊断标准不统一使得患有慢性疾病儿童的骨折发生风险与低骨量的关系尚不能明确。

## 2 儿童疾病相关性低骨量

### 2.1 特发性青少年骨质疏松

一些骨矿密度减低的儿童往往具有基因、血源性或代谢性缺陷,能够通过临床检查加以确诊。然而,对于一部分健康儿童,在 4 岁到 16 岁之间,会发生不明原因的重度骨质丢失,对这种少见的病例被定义为特发性青少年骨质疏松(IJO),在临床治疗中可以完全转归。IJO 具有 5 项典型特征:①在青春前发病,②存在多发性骨折,③背部及四肢疼痛,④影像学证实存在骨质疏松的表现 ⑤干骺端压缩骨折。儿童典型的表现为隐匿性出现的背部及腿部疼痛。除了骨干部具有压痛外,其他临床物理检查结果正常。重度患病儿童会有中度的脊柱后突畸形或鸡胸表现。所有的血清生化学检查结果都正常,影像学显示重度骨质疏松,同时存在下肢干骺端压缩性骨折。胫骨远端是易受累病变部位,同时椎体会有塌陷或楔形变。当临床医师发现具有弥散性、对称性骨质疏松和骨干压痛的健康儿童时,必需同时考虑到白血病的诊断<sup>[31]</sup>。贫血、发热、和出血倾向是白血病的表现,外周血液涂片可以确定本病的诊断。

IJO 的病因尚不清楚,然而,一些发病的机制已被阐述。在青春期,本病的转归特性说明,青春期前相关激素分泌不足可能是本病的一个致病因素。同时,在部分 IJO 患者中,观察到存在 I 型胶原合成异常,表明 I 型胶原的这种异常可能和 IJO 发病有关<sup>[32]</sup>。其他一些研究将揭示 IJO 发病机制的潜在多发因素,但当前,单独根据临床特征性表现仍不能对 IJO 做出鉴别性诊断。

支持性护理是 IJO 最重要的治疗方法。患儿和家长应被明确告知,在青春后期,IJO 的症状会缓解  
万方数据

或消失。应限制体育活动以减少骨折的发生,必需每 6 个月进行一次体检,监测脊柱和下肢疼痛及骨性畸形的变化情况。对于有腰背部疼痛和脊柱后突畸形的患儿可以考虑使用支具。

### 2.2 成骨不全(Osteogenesis Imperfect)

成骨不全是骨骼系统中最常见的基因性疾病,在美国约有 15,000 ~ 20,000 患者患有此病。I 型胶原合成异常导致 BMD 的降低,骨质脆性增高和慢性疼痛是本病的主要特点,临床当中也会有很多变异性表现。因 OI 患者多易发生骨折,长骨畸形和骨发育迟缓等骨科表现,因此骨科医生在治疗本病中起主导作用。重度的 OI 易于诊断,临床和影像学医师常应用 Sillence 分类系统对 OI 进行分类。I 型 OI 是本文的重点,因为 I 型 OI 是最常见的表现型,且本型中一些细微的表现会被忽略。

I 型 OI 大约占有所有病例的 60%,而且是所有类型中最轻的一型,是一种常染色体显性遗传疾病。患有 I 型 OI 的儿童骨容量降低,但因为骨的质量是正常的,因此临床症状的表现是轻微的。与其他重度的 OI 相比,I 型 OI 儿童很少发生骨折,骨量的丢失不是很重,而且很少有骨骼的畸形。一些 I 型 OI 的儿童在婴儿期会经常出现骨折,但到了青春期,骨折的发生率会有所下降。其他一些儿童会患有轻微的不适症状,直到成年后,当出现不能解释的骨量减少时,这些症状才会变得明显。当发生骨折的儿童就诊时,应当检查是否存在巩膜蓝染,因为在几乎所有 I 型 OI 患者中,都存在巩膜蓝染的表现。对于有多发骨折病史的家族成员,同样具有这一诊断的指征。然而,几乎 20% ~ 30% 患者的父母都是正常的,因此这类患者的发病属于新的变异。大约 25% 的 I 型 OI 患者具有听力障碍,这些患者中的一小部分也会有牙釉质发育不全的表现。重要的是,因为 I 型 OI 的骨量丢失不明显,而且骨骼的变形不严重,因此常规的 X 线检查不易对本病做出诊断。当缺乏临床和影像学诊断依据时,DXA 检查对诊断会有所帮助。健康儿童在 1 年内发生 3 处或更多处低能量创伤骨折应该行 DXA 检查排除 OI 的可能。I 型 OI 儿童与同年龄与同体重的健康儿童相比股骨颈部位的 BMD 明显减低<sup>[33]</sup>。

现认为:OI 患者骨质矿化缺陷是继发于 I 型胶原的合成障碍。生化学研究表明:骨质吸收增快和成骨能力下降也与本病的发生有关。基于以上原因,研究者发现双膦酸盐类药物(具有抑制骨吸收的一类药物)可以提高 I 型 OI 儿童的 BMD 和减少

骨折发生风险<sup>[34]</sup>。尽管目前双膦酸盐类药物在儿童中的使用还没有通过美国食品药品监督管理局的批准,但此类药物对于一些 I 型 OI 儿童和神经肌肉系统疾病的治疗似乎具有一定的预期作用<sup>[35]</sup>。

### 2.3 佝偻病和骨软化症

佝偻病是因生长板矿化缺陷而导致生长迟缓和骨骼畸形为特点的儿童疾病。骨软化症是骨样组织的矿化缺陷,因为骨样组织的重建塑型是终生的过程,因此骨软化症可发生在儿童或是成人。佝偻病和骨软化症的多种病因已被确定(表 1);然而,主要的病因是正常骨质矿化过程中钙和磷的缺乏。本病除了在 X 线检查中所特有的骺板增宽和干骺端的杯口样改变外,广泛的骨量减低等表现,可使单独应用 X 线检查就能对本病做出诊断。

维生素 D 依赖性佝偻病是北美地区的一个长期问题<sup>[36]</sup>。皮肤具有黑色素沉着,母乳喂养无额外维生素添加,素食,母亲在怀孕时钙和维生素摄入不足的儿童,都是维生素 D 依赖性佝偻病的易感因素。其他的社会文化习惯,象穆斯林文化喜欢遮挡皮肤,会减少日光的照射,严重影响充足的维生素合成<sup>[37]</sup>,也可对本病的发生产生影响。皮肤色素沉着明显的亚洲和非洲移民儿童,应当被仔细的检查,因为维生素 D 依赖性佝偻病在这些大陆中的发病率接近 40%<sup>[38]</sup>。

下肢弓形畸形、长骨生长发育短小和脊柱后突是维生素 D 依赖性佝偻病患者最常见的临床表现,骨折也是本病的常见并发症。标准身高和体重下,经常发生锁骨骨折的婴儿,应警惕发生佝偻病的可能。同时,20%的患儿可发生压缩性骨折。

佝偻病同样存在基因学的致病因素,如: I 型维生素 D 依赖性佝偻病,已经被证实是  $\alpha 1$  羟化酶缺陷导致 25(OH)-维生素 D 向 1,25(OH)<sub>2</sub>-维生素 D 转化发生障碍<sup>[39]</sup>。II 型维生素 D 依赖性佝偻病是维生素 D 受体变异导致的。现已证实目前大约有 10 种以上的维生素 D 受体变异情况,所有的这些变异都会导致严重的佝偻病。

表 1 儿童佝偻病和骨软化症的病因

维生素 D 缺乏	日光照射不足、饮食摄入量不足
先天性疾病	I 型、II 型维生素 D 依赖性佝偻病, X 相关次磷酸盐佝偻病
肿瘤性骨软化症	
维生素 D 代谢异常	肾衰,二苯乙内酰脲治疗

骨科医生的主要任务就是确定具有佝偻病风险的患者和明确诊断。对就诊于骨科门诊的患者,在提请内分泌科医生会诊之前,骨科医生应能够为患万方数据

者开具血清钙、磷,维生素 D 和碱性磷酸酶等生化检查,并对检查结果加以解释。营养性佝偻病对维生素 D 的治疗非常敏感,完全接受母乳喂养的婴儿应同时口服每日 400 IU 剂量的维生素 D 或者夏日在仅穿尿片的情况下,每周需接受日照 30 min,如仅是头部暴露在阳光下,每周则需接受日光照射 120 min。对佝偻病儿童进行骨骼成角畸形矫正手术之前,应考虑对患儿进行代谢紊乱的控制。同时,及时确认和正确治疗维生素缺乏能够使这些儿童在进入成人期之前获得峰值骨量。

### 2.4 青少年类风湿性关节炎

青少年类风湿性关节炎(JRA)与线性生长不良,骨折风险增高和骨质矿化降低相关。大约有 60% 的青少年慢性类风湿关节炎患者表现为 BMD 的降低和与此相关的功能受限<sup>[40]</sup>。尽管 JRA 患者所有的骨骼部位都可以发病,但对四肢骨的影响似乎更为明显。JRA 患病儿童病情的严重程度是影响 BMD 最主要的关键性因素。尽管全身的骨转化率明显减低,但成骨细胞成骨能力的降低是主要的生理缺陷。应对青春期前的慢性 JRA 患者进行密切随访,因为在此阶段,JRA 会干扰促进骨骼矿化的正常激素信号通路。

激素的使用会加速慢性关节炎儿童 BMD 的丢失。激素作用的确切机理还不清楚,因此通过药物对此作用加以阻断,当前还不可行。激素对骨质矿化的影响主要与激素的累积剂量和骨骼部位有关。在接受激素 5g 累积剂量的儿童中,最常发生椎体压缩骨折,因为腰椎中的松质骨对激素的敏感性最高<sup>[41]</sup>。对所有慢性关节炎的儿童,都应考虑低骨量的存在。疾病的严重程度和激素的累积剂量应使医生对低 BMD 的存在产生警惕性。其他因素,如:钙剂和维生素 D 的摄入量不足,缺少体育锻炼,都能加重骨量丢失的程度。骨科医生需要了解这些情况,因为除了处理 JRA 本身所带来的骨骼系统病变外,他们还能够对高患病风险的儿童进行教育和确诊。

### 2.5 神经肌肉系统疾病

脑瘫和脊髓脊膜突出是最常见的神经肌肉系统疾病,大约影响 0.4% 的新生儿。在许多这类患病儿童中,会发生骨质疏松。此类疾病相关 BMD 的丢失会引发疼痛和进一步的残疾,最终会导致病理性骨折的发生。此类患者术后制动和长期卧床会进一步加重 BMD 的丢失,同时增加病理性骨折发生的风险。一项回顾性队列分析研究表明:进行 3 个月下

肢石膏固定儿童中的 29%, 会在拆除石膏后, 发生下肢骨折。对这些骨折和相关并发症的治疗是医疗护理中的花费所在。

DXA 可确定导致脑瘫儿童骨质矿化缺陷的多种致病因素<sup>[42]</sup>。尽管, 运动障碍与低 BMD 密切相关, 但钙摄入量低、营养条件差、制动等是导致低 BMD 的其他相关因素。性早熟和抗惊厥药物的使用也会导致这些患病儿童骨质矿化缺陷和严重的骨质代谢性疾病, 即使对活动功能良好的早期患病儿童, 骨科医生也必需警惕这些情况的存在。对脑瘫和其他神经肌肉系统疾病儿童的治疗需要多学科的合作, 骨科医生在治疗中处于主要位置。通过手术方式改善运动功能, 优化患儿的营养状况和保证充足的钙摄入量, 都可在儿童期提高此类患者的 BMD。应用双膦酸盐类药物可以降低神经肌肉系统疾病儿童骨量的丢失。

### 3 结论

随着诊疗技术的发展, 儿童 BMD 缺陷已成为一个重要的临床问题。维生素 D 受体基因变异已被证实会严重影响儿童期峰值骨量的获得。在健康儿童中的这种基因变异, 会导致成年后骨质疏松相关骨折发生风险的增高。特发性骨质疏松儿童也同样具有维生素 D 受体基因和其他控制骨质矿化信号基因的变异。多数 II 型维生素 D 依赖性佝偻病患者, 都是因为维生素 D 受体基因发生变异而导致出现明显的临床症状和影像学表现。

DXA 能够使研究者对决定峰值骨量的因素有更加深入的了解。美国大多数儿童的钙摄入量不足, 尤其是在生长发育的关键阶段。一些研究者认为: 骨骼快速线性生长期中钙摄入不足是导致青春早期儿童骨量降低和骨折发生风险增高的原因。公共对这一问题的认识的提高, 同时父母, 教育者和医生的积极参与是提高儿童骨骼健康状况的关键所在。

骨科医生应了解健康和慢性疾病儿童发生骨量降低的原因。神经肌肉系统疾病、OI 和 JRA 儿童的骨骼系统也许会受到严重的影响, 表现为: 疼痛、经常性骨折和运动功能障碍。实际上, 这些情况和骨代谢异常往往是多因素导致的, 包括缺乏运动、营养不良和疾病的严重程度。对症状和致病因素的认识能使医师对疾病做出及时和准确的诊断与治疗, 可以保证患者向健康骨质状态的快速恢复。

万方数据

### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Murray TM. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 4. Calcium nutrition and osteoporosis. *CMAJ*, 1996, 155(7):935-939.
- [ 2 ] Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr*, 2001, 4(2B):547-559.
- [ 3 ] Cranney A, Horsley T, O'Donnell S. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2007, (158):1-235.
- [ 4 ] Mulugeta PG, Jordanov M. Determination of osteopenia in children on digital radiography compared with a DXA reference standard. *Acad Radiol*, 2011, 18(6):722-725.
- [ 5 ] Tryon E, Szalay EA. The lateral distal femoral DXA scan in children; a chronology of growing bone? *Orthopedics*, 2008, 31(11):1093.
- [ 6 ] Lim S, Joung H, Shin CS. Body composition changes with age have gender-specific impacts on bone mineral density. *Bone*, 2004, 35(3):792-798.
- [ 7 ] Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). *J Pediatr*, 2004, 144(2):253-257.
- [ 8 ] Stallings VA. Calcium and bone health in children: a review. *Am J Ther*, 1997, 4(7-8):259-273.
- [ 9 ] Szalay EA, Tryon EB, Pleacher MD. Pediatric vitamin D deficiency in a southwestern luminous climate *J Pediatr Orthop*, 2011, 31(4):469-473.
- [ 10 ] M äyränpääMK, Viljakainen HT. Impaired bone health and asymptomatic vertebral compressions in fracture-prone children - A case-control study. *J Bone Miner Res*, 2012, 24 [Epub ahead of print].
- [ 11 ] Fewtrell MS. Does early nutrition program later bone health in preterm infants? *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(6):1870-1873.
- [ 12 ] Bonjour JP. Protein intake and bone health. *Int J Vitam Nutr Res*, 2011, 81(2-3):134-142.
- [ 13 ] Martínez Suárez V, Moreno Villares JM. Recommended intake of calcium and vitamin D. Positioning of the Nutrition Committee of the AEP. *An Pediatr (Barc)*, 2012, 14 [Epub ahead of print].
- [ 14 ] Arab Ameri E, Dehkhoda MR. Bone mineral density changes after physical training and calcium intake in students with attention deficit and hyper activity disorders. *Res Dev Disabil*, 2012, 33(2):594-599.
- [ 15 ] No authors listed. Optimal calcium intake. *NIH Consens Statement*, 1994, 12(4):1-31.
- [ 16 ] Tsukahara H, Nakashima T, Yoshimoto M. Evaluation of lumbar bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry. *Ta Paediatr Jpn*, 1991, 33(4):459-466.
- [ 17 ] Dahifar H, Faraji A, Ghorbani A. Impact of dietary and lifestyle on vitamin D in healthy student girls aged 11-15 years. *J Med Invest*, 2006, 53(3-4):204-208.
- [ 18 ] McClellan JW 3rd, Vernon BA, White MA. Should 25-

- Hydroxyvitamin D and Bone Density Using DXA be Tested in Adolescents With Lumbar Stress Fractures of the Pars Interarticularis? *J Spinal Disord Tech*, 2011, 29 [Epub ahead of print].
- [19] Abe M, Sarihan H, Madenci E. Evaluation of bone mineral density with dual x-ray absorptiometry for osteoporosis in children with bladder augmentation. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(2):230-232.
- [20] Shepherd JA, Wang L, Fan B. Optimal monitoring time interval between DXA measures in children. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(11):2745-2752.
- [21] Kocks J, Ward K, Mughal Z. Z-score comparability of bone mineral density reference databases for children. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(10):4652-4659.
- [22] Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents; the 2007 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom*, 2008, 11(1):43-58.
- [23] Fewtrell MS, British Paediatric and Adolescent Bone Group. Bone densitometry in children assessed by dual x-ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child*, 2003, 88(9):795-798.
- [24] Adams J, Shaw N, eds. *A Practical Guide to Bone Densitometry in Children*. Camberton, Bath, United Kingdom: National Osteoporosis Society, 2004.
- [25] Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*, 2008, 11(1):6-21.
- [26] Halton J, Gaboury I, Grant R; Canadian STOPP Consortium. Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) research program. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(7):1326-1334.
- [27] Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int*, 2000, 11(12):985-1009.
- [28] McKay H, Smith E. Winning the battle against childhood physical inactivity: the key to bone strength? *J Bone Miner Res*, 2008, 23(7):980-985.
- [29] Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporosis fractures in men and women. *Osteoporos Int*, 2007, 18(8):1033-1046.
- [30] Rauch F, Plotkin H, DiMeglio L, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*, 2008, 11(1):22-28.
- [31] Rayar MS, Nayiager T. Predictors of bony morbidity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 20 [Epub ahead of print].
- [32] Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Relationship between vitamin D status and bone mineralization, mass, and metabolism in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric study. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(9):2245-2251.
- [33] Rauch F, Lalic L, Roughley P. Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(6):1367-1374.
- [34] Field AE, Gordon CM, Pierce LM. Effective study of physical activity and risk of developing a stress fracture among preadolescent and adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2011, 165(8):723-728.
- [35] Papapoulos SE. Bisphosphonate therapy in children with secondary osteoporosis. *Horm Res Paediatr*, 2011, 76 (Suppl 1):24-27.
- [36] Thacher TD, Fischer PR. Prevention of nutritional rickets in Nigerian children with dietary calcium supplementation. *Bone*, 2012, 50(5):1074-1080.
- [37] McClellan JW 3rd, Vernon BA, White MA. Should 25-Hydroxyvitamin D and Bone Density Using DXA be Tested in Adolescents With Lumbar Stress Fractures of the Pars Interarticularis? *J Spinal Disord Tech*, 2011 [Epub ahead of print].
- [38] Jablonski NG, Chaplin G. Human skin pigmentation, migration and disease susceptibility. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2012, 367(1590):785-792.
- [39] Sadat-Ali M, Al Elq AH. Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. *Ann Saudi Med*, 2011, 31(6):602-608.
- [40] Pludowski P, Lebidowski M, Olszaniecka M. Idiopathic juvenile osteoporosis—an analysis of the muscle-bone relationship. *Osteoporos Int*, 2006, 17(11):1681-1690.
- [41] Valta H, Lahdenne P, Jalanko H, et al. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2007, 34(4):831-836.
- [42] Mergler S, Evenhuis HM, Boot AM, et al. Epidemiology of low bone mineral density and fractures in children with severe cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*, 2009, 51(10):773-778.

(收稿日期:2012-04-03,修回日期:2012-05-30)