

儿童继发性骨质疏松症病因学研究进展

史强 李旭*

南方医科大学第三附属医院儿童骨科, 广州 510630

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 05-0584-05

摘要: 骨质疏松症通常被认为是一个影响成人的全球性公共健康问题。然而, 儿童骨质疏松症, 却是一种新的和不断变化的领域, 具有一定独特的诊断和临床挑战。伴随诊断和治疗技术的发展, 人们对儿童骨质疏松症的认识渐深入, 特别是由各种疾病、药物等引起的儿童继发性骨质疏松症更加引起关注。儿童不是成人的缩影, 很多疾病不能仅仅按照成人的方法进行诊断治疗。导致儿童继发性骨质疏松的主要因素包括: 运动负荷减少、炎症因子、糖皮质激素、青春期紊乱与营养不良、儿科疾病与器官移植等疾病。为了加强人们对发生在儿童时期继发性骨质疏松症的认识和预防, 本文对近年来儿童继发性骨质疏松的定义、诊断和相关影响因素展开综述。

关键词: 继发性骨质疏松; 病因学; 儿童

Research progress of the etiology of the secondary osteoporosis in children

SHI Qiang, LI Xu

Department of Pediatric Orthopedics, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: LI Xu, Email: drlxyinger@aliyun.com

Abstract: Osteoporosis is generally identified as a global public health problem affecting adults. However, osteoporosis in children is a new and evolving field, with certain unique diagnostic and clinical challenges. With the development in diagnosis and treatment, more deep understanding of the secondary osteoporosis in children has been acquired, especially about those caused by various diseases, drugs, etc. Children are not the miniature of adults. Thus, many diseases in children cannot be diagnosed and treated according to the methods in adults. The main factors leading to the secondary osteoporosis in children include the decrease of exercise loading, inflammation factors, glucocorticoid, adolescent disorders and malnutrition, pediatric diseases, and organ transplantation. In order to strengthen the awareness and the prevention of the secondary osteoporosis in childhood, this paper reviews the definition, diagnosis, and related factors of the secondary osteoporosis in children in recent years. The secondary osteoporosis in children is a new research field in the study of osteoporosis. To establish the controlled, randomized, and double-blinded trial about children, which can be used to confirm the etiology of osteoporosis in children and to evaluate the fracture risk, is the main direction of further study.

Key words: Secondary osteoporosis; Etiology; Children

发生在儿童时期的继发性骨质疏松症被认为是多种因素共同作用的结果, 文献报道患有继发性骨质疏松症的儿童, 在成年或老年以后出现骨质疏松及骨折等风险也会大大增加^[1], 但是由于缺乏相应的光密度测量参数, 儿童继发性骨质疏松性骨折的具体流行病学调查结果不详^[2]。因此深入研究探讨关于儿童继发性骨质疏松症的病因学, 具有重要的现实意义和深远意义。

1 儿童骨质疏松症的定义和诊断

2003 年 ISCD 发表了骨密度测量诊断儿童骨质疏松的指南^[3], ISCD 强调, 对于 20 岁以下的儿童不宜用 WHO 根据 BMD 诊断骨质疏松的标准。它还认为在儿童侧密度测量中不应采用 T 值而应采用 Z 值, T 值也不应出现在结果报告中; 对儿童应测量 PA 位腰椎和全身的 BMD。ISCD 认为, 由于没有根据骨骼大小、青春期状态、骨龄和体成分对 BMD 进行校正的统一标准, 所以如果校正了的话应在结果报告中写明校正方法。2004 年, 在加拿大国际临床

*通讯作者: 李旭, Email: drlxyinger@aliyun.com

骨密度协会发表了对 20 岁以下患者诊断骨质疏松的指南^[4]。

2007 年 ISCD 发起的第一届儿科领域发展会议明确了儿童骨质疏松症的定义,指出儿童骨质疏松症为在儿童时期出现低骨密度和同时有临床意义的骨折史^[5],重点强调不能仅根据儿童的骨密度诊断骨质疏松^[6],根据指南,骨质疏松的低骨密度定义为 Z 值 ≤ 2 ,研究发现^[7]: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。然而应用双能 X 线吸收法 (Dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 来测量骨密度受体积大小的影响,DXA 的骨骼 X 线扫描所测量的 BMD 为骨的面骨密度 (g/cm^2),而不是体积骨密度 (g/cm^3),儿童的骨骼生长呈三维空间变化,因而不能真实反映儿童骨矿物质含量密度的三维变化^[8]。Gafni^[9] 等证实超过 50% 的儿童由于 DXA 扫描结果的错误理解得到了骨质疏松症的错误诊断。因此尽管当前很多研究证实了健康儿童骨密度和骨折风险的关系,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^[10]。不过近两年有学者认为,儿童骨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^[11]。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密度的校准差数值^[12]。

2 儿童骨质疏松症的病因学

一般来说,儿童骨质疏松症可以分为由基因缺陷引起的骨代谢异常 (原发性骨质疏松症) 和继发于药物、慢性疾病等引起的骨质疏松 (继发性骨质疏松症) 两大类。

2.1 儿童原发性骨质疏松症

儿童原发性骨质疏松症相对少见,其致病机制是由于基因缺陷导致大量骨质丢失,继而引起严重的骨质疏松,主要病因包括成骨不全 (Osteogenesis imperfecta, OI)、特发性青少年骨质疏松 (Idiopathic juvenile osteoporosis, IJO)、骨质疏松假神经胶质瘤综合征 (Osteoporosis pseudoglioma syndrome) 三种。

2.1.1 成骨不全 (Osteogenesis imperfecta): 成骨不全是引起儿童原发性骨质疏松症的最常见原因^[13],主要表现有不同程度的骨折、蓝巩膜、韧带松弛和听力障碍。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,但骨的质量是正常。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^[14]。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^[15]。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^[16]。

2.1.2 特发性青少年骨质疏松 (Idiopathic juvenile osteoporosis): 特发性青少年骨质疏松是原发性骨质疏松的罕见类型,一般需要排除性诊断。IJO 通常出现在青春期之前,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。临床表现为疼痛、行走困难、干骺端和椎体压缩性骨折。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^[17]。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^[18]。Pludowski 等^[19] 报道应用 DXA 测量可以发现 IJO 中神经肌肉之间的紊乱联系。青春后期 IJO 的病情会因某种原因而自行缓解,因而治疗上仍存争议。

2.1.3 骨质疏松假神经胶质瘤综合征 (Osteoporosis pseudoglioma syndrome): 越来越多的学者开始关注低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5, LRP5),最近研究发现 LRP5 在骨形成和体积骨密度中成骨细胞的信号通路中发生突变产生^[20]。无功能的 LRP5 纯合子基因发生突变成隐性常染色体,继而引起以严重青少年骨质疏松和失明为主要特点的骨质疏松假神经胶质瘤综合征^[21]。钝化 LRP5 的杂合子载体发生基因突变后表现为弱显性,但仍然导致严重的骨量丢失,因而与儿童原发性骨质疏松症息息相关^[22]。

2.2 儿童继发性骨质疏松症

继发性骨质疏松症的病因多种多样,除了疾病本身之外,多种因素的相互作用引起的继发性骨质疏松症也很常见。近年来研究发现,一些神经递质及神经活动功能的异常与继发性骨质疏松症有

关^[23,24]。无论是阻碍慢性病儿童骨生长的单一因素还是多种综合因素,都增加了骨质疏松性骨折的发生率,本文主要从运动负荷减少、炎症因子、糖皮质激素、青春期紊乱与营养不良、儿科疾病与器官移植五个方面进行综述。

2.2.1 运动负荷减少:许多长期慢性疾病包括脑瘫、脊髓损伤、肌肉萎缩、脊肌萎缩症等是导致儿童时期运动量减少的常见原因,影响骨骼发育的关键因素机械负荷(也被称为肌肉-骨骼的功能单位)主要作用是提高肌肉强度,这对于骨强度的维持是必不可少的。运动负荷减少对骨生长最重要的影响是缺少维持骨强度的机械刺激,进而导致骨量逐渐减少。长期卧床患儿的双下肢及躯干运动量明显减少,肌肉收缩及幅度降低。如果去除运动负荷减少的因素,骨质疏松症往往可以好转,但是需要更长的时间^[25]。在儿童时期骨的生长不仅表现在骨的长度上,还体现于骨骺生长^[26]。因此,成长时期的儿童由于缺少机械刺激引起长骨的强度降低,发生骨折的可能性大大增加。研究表明对脑瘫患儿胫骨应用外周定量计算机断层扫描(peripheral quantitative computerized tomography, pQCT)检查后发现,对身高起决定作用的骨骺生长已经停滞^[27]。

通常由于运动负荷减少引起骨折的典型表现:即使很小的创伤,在股骨远端或胫骨近端也可能发生骨折。在这些儿童中如果发现大腿肿胀,应高度怀疑非意外伤害。在研究脑瘫患儿的群体中发现每年骨折发病率约为 4%^[28]。另外研究发现杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy)患儿在童年时期的中晚期由于逐渐丧失运动能力,四肢长骨骨折的发生率约为 44%^[29]。

2.2.2 炎症因子:促循环细胞因子例如白介素(interleukin, IL) 1A、白介素(interleukin, IL) IL6、白介素(interleukin, IL) IL7、肿瘤坏死因子 a (tumour necrosis factor, TNFa) 和肿瘤坏死因子 b (tumour necrosis factor, TNFb) 等不仅可以抑制成骨细胞的聚集和刺激破骨细胞的生成,还会对骨骼肌产生影响从而减少骨骼的机械负荷。一些和儿童时期骨质疏松症密切相关的慢性炎症疾病主要包括青少年特发性关节炎、系统性红斑狼疮和克罗恩氏病。在克罗恩病患者中活性 T 细胞证实能比对照组能够产生更高水平的肿瘤坏死因子 a^[30]。对于这些疾病大都应用糖皮质激素进行治疗,这使得判断是否为炎症因子对骨造成的影响更加困难,特别是有些骨质疏松性骨折发生在使用糖皮质激素的疾病出现的早

期^[31]。除了影响骨代谢外,炎症细胞因子可以通过肌肉消耗影响骨骼肌进而影响骨骼的机械负荷。研究表明克罗恩病患者消瘦的主要原因是机体中消耗了大部分肌肉^[32]。一项关于儿童克罗恩病的研究发现,应用了一种 TNFa 的单克隆抗体—英夫利西单抗(Infliximab)后, Bernstein M 等^[33]观察到骨形成的标记和骨密度的增加。

2.2.3 糖皮质激素:由于具有强大的抗炎作用,糖皮质激素一般常用于儿童慢性炎症和自身免疫性疾病。Leonard^[34]认为糖皮质激素是引起儿童继发性骨质疏松最重要的原因,其主要机制是通过抑制成骨细胞的产生和促进成骨细胞的凋亡,最终导致骨量形成减少^[35]。另外,糖皮质激素通过各种作用影响钙和骨代谢,包括直接作用于成骨细胞引起骨形成的减少、刺激破骨细胞抑制护骨素导致骨吸收的增加、减少肠道中钙的吸收和增加肾小管排泄钙。糖皮质激素一般影响松质骨,因而治疗过程中出现的椎体压缩性骨折是最常见的骨质疏松性骨折。英国全科医生研究数据库(UK GP Research database)显示,儿童在经过 4 次或以上的全身性激素治疗后,骨折风险的比率是正常儿童的 1.32 倍^[36]。然而糖皮质激素通常应用在和高危骨折相联系的炎症情况下,此时对生长骨骼的影响两者是相互独立的。一项关于类固醇敏感型肾病综合征研究中发现,实验组儿童接受每天平均剂量为 0.65 mg/kg 持续 53 个月,腰椎及整个个体的骨矿物质含量与对照组显著不同^[37]。在成年人中应用剂量为 7.5 mg/d 持续 3 个月以上的强的松龙,骨密度的 T 值变成 -1.5 甚至更低,因而在治疗过程中建议口服二磷酸盐来保护骨骼。如果在儿童中采用这种做法,意味着更多慢性病儿童接受类似的治疗,在儿童时期应用激素会增加骨折的风险,而二磷酸盐的使用可以预防性地减少这种风险。

2.2.4 青春期紊乱与营养不良:许多儿童慢性病与青春期紊乱和营养不良有关,除了基础条件的影响,是否会对骨骼发育产生作用还不确定。无青春期或青春期延迟也可能与初级性腺的损伤如化疗,或者垂体损伤引起继发性垂体促性腺激素不足如地中海贫血输血治疗过程中铁负荷过多有关。神经性厌食症和低骨密度密切相关,同样低体重对骨的影响与性腺机能减退密切相关,其他引起营养不良的疾病包括炎症性肠病、恶性肿瘤和囊性纤维化等。另外营养充足对于正常骨的生长和发育也是必不可少的。研究表明,体重和骨密度在机体发育时期的增

长呈正相关^[38]。尽管青春期紊乱和营养不良是导致骨密度降低重要的病因学因素,目前仍缺乏足够的证据证实它们在童年和青春期各自独立增加骨折的风险。在很多情况下儿童骨质疏松症是由共同作用于骨的多种因素有关,例如在青少年特发性关节炎中,炎症因子、糖皮质激素、运动负荷减少和营养不良是共同的特征。

2.2.5 儿科疾病与器官移植:许多研究发现,儿童的多种疾病可增加发生骨折的风险,在单一疾病大样本儿童群体(418 例脑瘫患儿)^[39]的一项研究中发现,12% 的患儿发生骨折,这其中又有 30% 为多处骨折。在最近一项对 750 例癫痫患儿超过 7 年的回顾性研究中发现,39% 的患儿发生由低能量创伤和骨密度降低造成的病理性骨折^[40]。在最小的年龄组(20 岁以下)发生的病理性骨折最多,约占所有骨折的 15%。Ludvigsson 等^[41]发现包括儿童在内的腹泻患者骨折的风险增加,特别是儿童髌部骨折的发生率是正常儿童的 2.6 倍。

在一项 196 例器官移植幸存患儿 5 年的随访研究中发现^[42],其中 75 个儿童共发生 166 处骨折(椎体骨折 102 例),器官移植的儿童和其它人群相比所有骨折的发生率高 6 倍,椎体骨折高 160 倍,骨折的发生风险明显增高。有些学者强调由于继发性骨质疏松症引起的椎体骨折可能在儿童更加常见,而且传统观念认为年轻患者极少发生这种骨折,导致患病率的严重低估。在这项研究中 50% 的椎体骨折无明显症状,这也证实该病很容易被忽视。即使出现疼痛,许多椎体骨折被错误认为是无关紧要的背痛,特别是由其他原因引起。因此对于器官移植的儿童,需要定期筛查是否存在椎体骨折加以预防。

综上所述,儿童继发性骨质疏松症是当前骨质疏松研究领域的一个新方向。本文旨在研究论述近年来儿童继发性骨质疏松症病因学方面的研究进展,然而由于诊断标准和病理变化等至今仍众说纷纭,关于儿童继发性骨质疏松症的病因学方面仍然存在很多争议。如何建立关于儿童的可控制随机双盲实验来进一步确定儿童骨质疏松症的病因及以后评估骨折发生的风险,是以后研究和努力的方向。

【参 考 文 献】

[1] 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, 2008,11:43-58.
[2] Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, et al. 2004 Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. J Bone Miner Res, 19: 1976-1981.
[3] Lieb ES, Lewiecki M, Binkley N, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom, 2004,7:51-63.
[4] Khan AA, Bachrach L, Brown JP, et al. Standards and guidelines for performing central dualenergy X-ray absorptiometry in premenopausal women, men, and children a report from the Canadian Panel of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom, 2004,7: 51-63.
[5] Ward LM, Glorieux FH. The spectrum of pediatric osteoporosis. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H, editors. Pediatric bone: biology & diseases. San Diego, CA: Academic Press, 2003: 401-42.
[6] Baim S, Leonard MB, Bianchi M, 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.
[7] Adams J, Shaw N, eds. A Practical Guide to Bone Densitometry in Children. Camberton, Bath, United Kingdom: National Osteoporosis Society, 2004.
[8] Nicholas J Shaw. Management of osteoporosis in children. European J Endocrinology, 2008,159:S33-S39.
[9] Gafni R & Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). J Pediatrics, 2004,144: 253-257.
[10] Rauch F, Plotkin H, DiMeglio L, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions. J Clin densitom, 2008,11(1):22-28.
[11] Shepherd JA, Wang L, Fan B. Optimal monitoring time interval between DXA measures in children. J Bone Miner Res, 2011,26(11):2745-2752.
[12] Kocks J, Ward K, Mughal Z. Z-score comparability of bone mineral density reference databases for children. J Clin. Endocrinol Metabl, 2010,59(10):4352-4659.
[13] Rauch F, Travers R, Parfitt AM, et al. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. Bone, 2000, 26:581-9.
[14] 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.
[15] 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.
[16] Papapoulos SE. Bisphosphonate therapy in children with secondary osteoporosis. Horm Res Paediatr, 2011, 76(Suppl 1):

- 24-27.
- [17] Rayar MS, Nayiager T. Predictors of bony morbidity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 20 [Epub ahead of print].
- [18] 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.
- [19] Pludowski P, Lebiedowski M, Olszaniecka M, et al. Idiopathic juvenile osteoporosis—an analysis of the musclebone relationship. *Osteoporos Int*, 2006, 17:1681-90.
- [20] Koay MA, Tobias JH, Leary SD, et al, Vilarino-Guell C, Brown MA. The effect of LRP5 polymorphisms on bone mineral density is apparent in childhood. *Calcif Tissue Int*, 2007, 81:1-9.
- [21] Hartikka H, Makitie O, Mannikko M, et al. Heterozygous mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children. *J Bone Miner Res*, 2005, 20:783-9.
- [22] Dubner SE, Shults J, Baldassano RN, et al. Longitudinal assessment of bone density and structure in an incident cohort of children with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2009, 136:123-30.
- [23] McManus MM, Grill RJ. Longitudinal evaluation of mouse hind limb bone loss after spinal cord injury using novel, in vivo, methodology. *J Vis Exp*, 2011, 7:3791-3246.
- [24] Zeman RJ, Zhao J, Zhang Y, et al. Differential skeletal muscle gene expression after upper or lower motor neuron transection. *Pflugers Arch*, 2009, 458:525-35.
- [25] Schlecht SH, Pinto DC, Agnew AM, et al. Brief communication: the effects of disuse on the mechanical properties of bone: what unloading tells us about the adaptive nature of skeletal tissue. *Am J Phys Anthropol*, 2012, 149:599-605
- [26] Rauch F. Bone accrual in children adding substance to surfaces. *Pediatrics*, 2007, 119:137-S140.
- [27] Binkley T, Johnson J, Vogel L, et al. Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in children with cerebral palsy. *Journal of Pediatrics*, 2005, 147:791-796.
- [28] Stevenson RD, Conaway M, Barrington JW, et al. Fracture rate in children with cerebral palsy. *Pediatric Rehabilitation*, 2006, 9:396-403.
- [29] Larson CM & Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatric Orthopedics*, 2000, 20:71-74.
- [30] Sylvester FA, Davis PM, Wyzga N, et al. Are activated T cells regulators of bone metabolism in children with Crohn disease? *Journal of Pediatrics*, 2006, 148:461-466.
- [31] Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, 85:2122-2126.
- [32] Burnham JM, Shults J, Semeao E, et al. Whole body BMC in pediatric Crohn disease: independent effects of altered growth, maturation, and body composition. *J Bone and Mineral Res*, 2004, 19:1961-1968.
- [33] Bernstein M, Irwin S & Greenberg GR. Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *American J Gastroenterology*, 2005, 100:2031-2035.
- [34] Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics*, 2007, 119 (Suppl 2):S166-74.
- [35] Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*, 1998, 102:274-282.
- [36] Van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, et al. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2003, 18:913-918.
- [37] Leonard MB, Feldman HI, Shults J, et al. Long-term, high dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid sensitive nephritic syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351:868-875.
- [38] Leonard CM, Roza MA, Barr RD. Reproducibility of DXA measurements of bone mineral density and body composition in children. *Pediatr Radiol*, 2009, 39:148-54.
- [39] Leet AI, Mesfin A, Pichard C, et al. Fractures in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*, 2006, 26:624-7.
- [40] Sheth RD, Gidal BE, Hermann BP. Pathological fractures in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2006, 9:601-5.
- [41] Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, et al. Coeliac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25:273-85.
- [42] Helenius I, Remes V, Salminen S, et al. Incidence and predictors of fractures in children after solid organ transplantation: a 5-year prospective, population-based study. *J Bone Miner Res*, 2006, 21:380-7.

(收稿日期:2013-12-11)

儿童继发性骨质疏松症病因学研究进展

作者: [史强](#), [李旭](#), [SHI Qiang](#), [LI Xu](#)
作者单位: [南方医科大学第三附属医院儿童骨科, 广州, 510630](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2014(5)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201405027.aspx