

特发性青少年骨质疏松症

冯秀媛 王永福*

包头医学院第一附属医院, 风湿免疫科, 内蒙古 包头 014010

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 03-0342-08

摘要: 特发性青少年骨质疏松症(idiopathic juvenile osteoporosis, IJO)是一种罕见的发生于先前身体健康的儿童身上的一种病因不明的主要表现为骨质疏松症的疾病。该病以反复发生的骨折为特征,包括脊椎压缩性骨折。它通常是一种自限性疾病,在青春期之后自然缓解。但在某些情况下可导致严重的畸形和功能障碍。IJO的病因和发病机制可能有下列几方面的原因:1. 骨形成和骨吸收平衡被打破;2. 青春期生长突增和骨量增加;3. 骨代谢调节因素失常;4. 胶原合成异常。IJO常急性起病,通常病程2-4年,在发病期间会出现生长停止和多发骨折,随后疾病自然缓解。中轴骨和四肢骨均可受累。严重的病例轻微外伤后即可出现脊椎骨和长骨的多发骨折,尤其是干骺端易发生骨折,常常导致背痛、足及髋部疼痛、四肢骨痛、肌力下降、自由运动受限、畸形和行走困难导致的独特步态。IJO的诊断需具备其自身的阳性特征并且同时排除其它任何可能引起骨质疏松症的疾病。IJO的诊断应基于其X线的特征,主要包括多发性的脊椎压缩性骨折和长骨骨折,尤其是在承重关节附近。IJO的治疗十分复杂。最基本的治疗策略是保护脊柱、避免骨折和畸形发生直至疾病自然缓解。对于预料之中可以自发缓解的青春期发病的IJO患者应立即采取支持性疗法。

关键词: 骨质疏松症;特发性青少年骨质疏松症;成骨不全

The idiopathic juvenile osteoporosis

FENG Xiuyuan, WANG Yongfu

Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Baoto Medical College, Baotou 014010, China

Corresponding author: WANG Yongfu, Email: wyf5168@hotmail.com

Abstract: Idiopathic juvenile osteoporosis (IJO) is a rare primary form of osteoporosis of unknown etiology that develops in a previously healthy child. IJO is characterized by repeated fractures, including vertebral compression fractures. It is usually a self-limiting disease that spontaneously resolves after puberty, but in some cases it may result in severe deformities and functional impairment. There are probably the following reasons about etiological factors and pathogenesis in IJO: 1) Imbalance between bone formation and bone resorption; 2) Adolescent growth burst and bone mass increase; 3) Abnormal metabolic regulation factors of bone; 4) Abnormal collagen synthesis. IJO runs an acute course, usually over a period of 2 to 4 years, during which time there is growth arrest and multiple fractures, and then the disease remits. Both the axial and the appendicular skeleton are affected. The severe cases may have fractures of the vertebrae and the long bones, particularly in the metaphyses, that lead to pain in the back, foot, hip and extremities, muscle weakness, limitation of free movement, deformity, and unique gait because of difficulty in walking. The diagnosis of IJO is based both on the exclusion of other diseases and on its own positive features. The diagnosis of IJO is best made from its X-ray features, which include multiple vertebral compression fractures and fractures of the long bones, especially around the weight-bearing joints. Treatment of IJO is extremely complicated. The basic strategy of treatment is to protect the spine and to avoid the occurring of fractures and deformity until remission occurs. Supportive care is instituted promptly in anticipation of spontaneous recovery with the onset of puberty.

Key words: Osteoporosis; Idiopathic juvenile osteoporosis; Osteogenesis imperfecta

骨质疏松症(Osteoporosis)是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征,导致骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。骨质疏松症常见

于老年人和绝经后女性。特发性骨质疏松是原发性骨质疏松中最为少见的骨代谢疾病,尤其是特发性青少年骨质疏松症更为罕见,全世界报道的病例数较少。近年来,有关儿童和青春期低骨密度的问题

*通讯作者: 王永福, Email: wyf5168@hotmail.com

受到广泛的关注。儿童时期发生的骨质疏松症并不常见,可继发于不同的疾病。当继发性因素被排除之后,还剩下一些患者患有被称之为成骨不全(osteoporosis imperfecta, OI)的遗传性疾病或者发病原因仍不明确的疾病^[1],对于后者,Dent和他的同事命名为特发性青少年骨质疏松症(idiopathic juvenile osteoporosis, IJO),并进行了详尽的描述^[2-5]。随后,1995年Brenton和Dent对其临床特征进行了概括,IJO是一种罕见的发生于先前身体健康的儿童身上的一种病因不明的主要表现为骨质疏松症的疾病^[6]。该病以反复发生的骨折为特征,包括脊椎压缩性骨折。它通常是一种自限性疾病,在青春期之后自然缓解。但在某些情况下可导致严重的畸形和功能障碍^[7]。

1 病因和发病机制

特发性青少年骨质疏松症的临床表现具有很强的异质性,这就提示其发病原因也是多种多样的。关于IJO的病因和发病机制,目前仍不十分明确。X射线显微分析除外了骨中毒的可能^[8]。现有的研究提示可能有下列几方面的原因:

1.1 骨形成和骨吸收平衡被打破

一些文献报道^[9-11]IJO在发病初期出现骨吸收增加。Jowsey、Johnson^[12]和Hokeman^[13]等人的研究发现了IJO患者骨吸收增加的组织学依据;而Smith^[14]和Reed^[15]则认为骨形成减低是IJO主要的病理生理学机制。Rauch等^[12]于2000年发表了对9例IJO和与之年龄相匹配的12例正常儿童及11例OI儿童进行松质骨骨组织计量学的研究报告,结果显示,IJO与正常组比较小梁骨容积、骨小梁厚度、骨小梁数量、骨形成率及骨形成速度均明显下降。该研究同时也提示IJO患者骨吸收减弱。Rauch等^[16]2002年发表的对8名IJO患者和9名正常对照儿童进行的有关皮质骨骨组织计量学的研究报告发现IJO患者皮质骨内侧面的骨形成速度较正常对照组下降了48%。2013年Justine Bacchetta等^[17]首次运用QCT方法对15例IJO患者(11例男性/4例女性)的皮质骨和小梁骨分别进行骨密度测定,并联合骨活检方法对骨骼参数进行评价,发现绝大部分患者骨形成率下降,皮质骨和小梁骨的骨密度Z值均降低,提示小梁骨和皮质骨均可收到损害,但IJO的特征性改变是小梁骨的结构受到破坏。组织形态学检测证实其中绝大部分患者骨形成率(BFR/BS)减低,QCT检查结果提示IJO患者腰椎小

梁骨和股骨皮质骨的骨密度(BMD)均下降。对8例同时做骨活检和QCT的IJO患者的研究发现皮质骨密度(BMD)与小梁骨分离和小梁骨成骨速度具有相关性($r = 0.898$ 和 $r = -0.881$, P 均 < 0.05)。以上研究均提示IJO的发生可能与骨髓环境相接触的骨表面骨形成异常有关。

此外,宇航员在宇宙中长期处于失重状态导致的显著骨丢失与IJO的发病有着相似之处,出现承重骨快速的骨吸收而且骨形成受到抑制。失重和IJO导致的骨丢失都具有可逆性^[14]。因此,一些科学家推测IJO和失重状态类似,它们都包含有基本的机械力学混乱状态,这会刺激成骨期和青年期骨骼的新骨形成^[18]。

1.2 青春期生长突增和骨量增加

IJO好发于青春期,因而Dent^[5]认为激素因素尤其是皮质醇在该病的发病机制上起到一定的作用。然而,在这一点上并没有直接的证据。有研究表明快速生长是IJO症状显现的激发点。在这一阶段与青春期生长有关的一些激素水平的不平衡可能是IJO的病因^[19]。

通常认为^[20]IJO患者出现骨痛反应了微骨折的累积,而这是在发病初期和疾病的急性阶段肌肉和骨不平衡导致的结果。在疾病的自然缓解期,肌肉和骨骼之间的关系正常化是与骨密度的改善、骨痛和骨折的消失密切相关的^[21]。这说明发生于青春期前和青春早期骨量的自然增长率可能是IJO发病机制的触发因素^[20]。

1.3 骨代谢调节因素失常

早期关于钙平衡的报道^[2,4]提示IJO在起病初期存在负钙平衡,随后在疾病的康复阶段逐渐发展为正钙平衡,并且对维生素D的治疗有效果。

有研究^[22,23,24]提示1,25双羟维生素D的缺乏在IJO发病机制中起主要作用。有试验^[25]显示IJO患者1,25(OH)₂D基础值降低,给予低钙饮食[钙摄入量 $< 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]3d后血游离钙降低,血甲状旁腺素水平增加,而1,25(OH)₂D水平未见相应升高。但也有IJO患者血25(OH)D和1,25(OH)₂D水平均是正常的报道。

也有一些报道^[26]证实在一部分IJO患者中降钙素的缺乏在发病中起一定的作用。

1.4 胶原合成异常

IJO与OI的重要鉴别点之一是IJO患者多聚胶原、I型胶原 $\alpha 1$ 和III型胶原 $\alpha 1$ 的比值正常,皮肤成纤维细胞合成的I型胶原无明显异常^[12]。

2 临床表现

IJO 发生于既往身体健康、青春发育前的儿童^[27],主要影响 8-14 岁的儿童^[1],男女之间发病无差异,多数病例报告显示 IJO 无家族遗传史^[28]。IJO 常急性起病,通常病程 2-4 年,在发病期间会出现生长停止和多发骨折,随后疾病自然缓解。中轴骨和四肢骨均可受累。严重的病例轻微外伤后即可出现脊椎骨和长骨的多发骨折,尤其是干骺端易发生骨折,常常导致背痛、足及髌部疼痛、四肢骨痛、肌力下降、自由运动受限、畸形和行走困难导致的独特步态^[6,19]。主要的放射学特征有^[19]:骨密度检测证实的长骨骨质疏松、干骺端的压缩性骨折、椎骨的双凹压缩性骨折;骨折主要发生在承重骨的新生骨形成部位,导致椎体塌陷或畸形,随后出现身高变矮,骨量的持续短缺加重了骨畸形的严重程度。

IJO 最显著的特征是几乎所有的患者均会出现自然缓解。分析原因可能与青春期生长激素和性激素均明显升高对 BMD 的增加都有正性作用有关。除去病情最严重的病例之外,大部分的 IJO 患者在进入青春期后的 1-5 年会逐渐出现疾病的自然缓

解^[2,19,29],骨痛通常在发病的两年之内消失,随后肌力逐渐恢复变得正常,骨密度增加;在疾病的急性阶段,生长可能会受到影响,但是后期生长发育逐渐正常,身高快速增长,多数可以接近同龄人水平,x 线上双凹变形的椎体能够明显改善甚至完全恢复正常。然而,在青年期 IJO 患者严重的病例也可能出现永久性残疾,如:脊柱侧凸、脊柱后凸、肋骨和脊柱骨畸形和骨折^[19,29]。而且文献报道^[6,22,30]绝大多数的 IJO 患者的峰值骨密度未能达到同龄常态儿童的水平。

3 放射学表现

特发性青少年骨质疏松症患者 X 线片可见全身多关节(双肩、腕、手小关节、膝、踝及脊柱)普遍性骨质疏松,松质骨及皮质骨均可出现斑点状透光区,骨皮质变薄,骨小梁网眼加大,承重骨易发生自发性骨折;而中轴关节椎体内纵行骨小梁可见栅栏状或者梳齿状外观,股骨上部小梁可呈弓形交叉网状排列,椎体呈楔形改变或双凹变形。核磁共振和 CT 可显示骨质疏松早期、细微的改变。

表 1 幼年骨质疏松症的继发性因素

Table 1 Secondary forms of juvenile osteoporosis

内分泌紊乱 Endocrine disorders	消化系统疾病 Gastrointestinal disorders	先天性新陈代谢缺陷 Inborn errors of metabolism	其它各方面的原因 Miscellaneous
库欣综合征 Cushing syndrome	胆道疾病 Biliary atresia	高胱氨酸尿症 Homocystinuria	成骨不全 osteoporosis imperfecta
糖尿病 Diabetes mellitus	糖原贮积病 I 型 Glycogen storage disease Type 1	赖氨酸蛋白不耐受 Lysinuric protein intoleranc	青少年关节炎 Arthritis in children
甲状腺毒症 Thyrotoxicosis	肝炎 Hepatitis		神经厌食症 Anorexia nervosa
甲状旁腺功能亢进 hyperparathyroidism	吸收不良 Malabsorption		急性淋巴细胞性白血病 Acute lymphoblastic leukemia
糖皮质激素治疗 Glucocorticoid therapy	营养不良 malnutrition		多发性骨髓瘤 Multiple myeloma
性腺发育不全 Gonadal dysgenesis	恶液质 dyscrasia		结缔组织病 Connective tissue disease
	肝豆状核变性 Hepatolenticular degeneration		抗惊厥治疗 Anticonvulsant therapy
	其他严重的肝肾疾病 Other serious liver and kidney diseases		先天性心脏病致的紫绀 Cyanotic congenital heart disease
			肾小管酸中毒 Renal tubular acidosis
			长期制动 Immobilization

4 诊断和鉴别诊断

IJO 的诊断需具备其自身的阳性特征并且同时排除其它任何可能引起骨质疏松症的疾病。任何伴有骨折和椎体塌陷的儿童都应该注意两个方面^[1]: 首先,应明确骨质疏松症的存在并尽可能的确定病因;其次,也是最为重要的,应该除外骨髓浸润性疾病,尤其是白血病。

幼年骨质疏松症的继发性因素详见表 1^[1]。在临床工作中,除了轻度的成骨不全(OI)与 IJO 较难鉴别之外,排除一些已知病因的骨质疏松症并不困难。IJO 和 OI 的鉴别要点详见表 2^[1,19]。Dent 和 Fiedman^[2]强调 IJO 的诊断应基于其 X 线的特征,主要包括多发性的脊椎压缩性骨折和长骨骨折,尤其是在承重关节附近。但在实际工作中,仅凭 X 线表现很难鉴别 OI 和 IJO。反复发生骨折之后长期制动和外科手术对生长发育期的骨骼会产生显著影响,这种在 OI 患者身上发生的所有改变同样也可以发生在 IJO 患者身上。但是无论这种改变发生在哪,新生骨的骨质疏松是 IJO 独特的影像学表现。

5 治疗

由于对 IJO 发病原因认知的缺乏导致其治疗变得十分复杂。此外,该病在骨骼生长期可以出现骨骼自然痊愈,这就给治疗效果的评价带来困难。但最基本的治疗策略^[1]是保护脊柱、避免骨折和畸形发生直至疾病自然缓解。对于预料之中可以自发缓解的青春期发病的 IJO 患者应立即采取支持性疗法,包括非承重状态、拄拐步行(配合矫形装置)以及物理疗法(包括:局部抗重力锻炼、抗阻力等张运动训练、水疗法^[19])。性激素被禁止使用因为可能导致生长发育期骨端早闭合。药物治疗对于 IJO 患者的效果评价目前仍存在争议和分歧。一些 IJO 患者在青春期并不出现疾病的完全缓解^[21],因此对于这类患者应接受积极治疗以提高骨量、减少骨折的发生率和永久性残疾的发生。

Hoekman 等人^[13]报道对一位 13 岁男孩 IJO 患者应用二碳双磷酸盐化合物治疗两个月后使负钙平衡状态(-280 mg/d)转换为正钙平衡状态(+356 mg/d)。一些研究^[13,31-37],其中大部分都为个案报道,提示二碳磷酸盐化合物治疗 IJO 可以改善症状、增加骨密度,并使脊椎压缩性骨折得以恢复。2013 年最新发表的研究^[20]随机选取 9 例 IJO 患者(平均年龄 9.8 ± 1.1 年)静脉注射帕玛二磷酸并选取对照

组 4 例不进行任何治疗,评估骨折发生率、手指定量超声、双能 X 线测量骨密度,并进行随访观察 6.3 - 9.4 年。结果治疗组的患者骨痛得到缓解,未治疗的患者步行困难持续 3 - 5 年,而且其中的三人发生了椎体塌陷;随访发现治疗组患者的 AD-SOS、BTT、腰部 BMD 范围和 BMD 容积都进行性增加($P < 0.05 - P < 0.0001$);未治疗组随访的第 2 - 4 年患者的 AD-SOS 和 BTT 都呈下降趋势,6 年之后腰 BMD 范围增加而随访的 7 年后腰 BMD 容积增加。在随访结束后,未治疗的患者与治疗组患者相比 ACD-SOS、BTT、腰 BMD 范围和 BMD 容积 Z 评分都低于治疗组。随访的前 3 年未治疗组患者骨折发生率高于治疗组。该研究表明胃肠外给予帕玛二磷酸治疗 IJO 患者可以触发疾病恢复阶段的始动,改善骨矿物状态,降低骨折发生率,防止发生骨骼畸形,提高生活质量,且并未出现副作用的证据;而未经过帕玛二磷酸治疗的 IJO 患者骨矿物状态的自然缓解并不令人满意,这可能与青春期后期骨折发生率增加和永久性畸形的发生有关。

Saggese 等人^[23]证实有 3 例儿童患者经过骨化三醇治疗之后骨密度得到改善而且骨折发生率降低。有报道^[19]骨化三醇 0.25 - 0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$ 治疗 12 个月使患者的骨矿含量增加,骨折发生减少,而未用药者 6 个月后发生 2 次干骺端骨折,骨矿含量增加不明显。与之相反,也有报道^[24]骨化三醇治疗的效果不明显。

Glorieux 等人^[38]发现经过长期氟化钠治疗之后患者小梁骨容积和骨形成率均得到增加。Jackson 等人^[26]发现对一例有降钙素缺乏和过度骨吸收的患者给予外源性降钙素补充治疗并未取得任何疗效。外源性补充维生素 D、钙制剂、降钙素以及激素替代治疗并不能改变 IJO 的自然病程^[1,26,39]。

6 预后

由于特发性青少年骨质疏松症患者进入青春期后疾病可以自然缓解,因此,大部分临床表现轻、仅有骨质疏松未发生严重骨折的患者预后较好,进入青春期后疼痛症状消失,步态正常,骨密度亦可逐渐恢复正常;但少数患者临床表现重,轻微的损伤即导致身体多发骨折,这类患者可出现脊柱和肋骨的畸形等永久性残疾,预后较差。此外,IJO 还影响患者腰椎和手指峰值骨量的达标^[40,41,42]。因此,早期发现和确诊特发性青少年骨质疏松症对该病的预后有着非常重要的影响。

表2 特发性青少年骨质疏松症(IJO)和成骨不全(OI)的鉴别诊断

Table 2 Differential diagnosis between idiopathic juvenile osteoporosis (IJO) and osteogenesis imperfecta (OI)

特点 Characteristic	IJO	OI
家族史 Family history	阴性 Negative	常常阳性 Often positive
起病年龄 Typical age at onset	青春期前2-3年 2-3 years before puberty	出生或出生后不久;但一些患者确诊可能延迟至儿童期 Birth or soon after; diagnosis may be delayed until childhood in some
持续时间 Duration	1-5年 1-5 years	终身(永久) Lifelong (Intermittent)
临床表现 Clinical findings	上半身与下半身比率 < 1.0 Upper-lower segment ratio < 1.0	身高变矮,骨骼细长且薄 Thin gracile bones, short stature
	白色巩膜 White sclerae	蓝色巩膜 Blue sclerae
	牙齿发育正常 Normal-looking teeth	牙本质发育不全 Dentinogenesis imperfecta
	不累及关节 no joint involvement	关节高度松弛 Joint hyperlaxity
	干骺端骨折 Metaphyseal fractures	长骨骨折 Long bone fractures
	异常步态 Abnormal gait	异常步态(臀部力量弱) Abnormal gait (gluteal weakness)
	脊柱后凸侧弯、鸡胸 Kyphoscoliosis, pectus carinatum	多发畸形和挛缩 Multiple deformities and contractures
		脊柱后凸侧弯、胸廓变形 Kyphoscoliosis; chest deformity
		50%患者纤维组织发育不全 Dentinogenesis imperfecta in approximately 50%
		伴有疝气、耳聋 hernias; deafness
生长速率 Growth rate	正常 Normal	正常或减低 Normal or decreased
钙平衡 Calcium balance	在急性期可能是负平衡 May be negative in acute phase	正平衡 Positive
放射学表现 Radiological findings	脊柱楔形压缩性骨折 Vertebral compression fractures	脊椎压缩性骨折 Vertebral compression fractures
	干骺端骨折 Metaphyseal fractures	通常骨干和膨隆骨折;干骺端骨折罕见 Diaphyseal and buckle fractures common; metaphyseal fractures rare
	新生骨骨质疏松 Neo-osseous osteoporosis	头盖骨形成沃姆骨;牛背肋缘 Wormian bones in the skull; Thin ribs
	长骨宽度正常骨皮质层变薄 Normal-width long bones with thin cortices	长骨宽度变窄皮质层变薄 Narrow long bones; Narrow cortex
结缔组织 Connective tissue	不累及, I型胶原正常 Not documented; Normal type I collagen	绝大多数是胶原合成数量上存在缺陷, 异常的I型胶原占比 > 85% Mostly, quantitative defect in collagen Synthesis; Abnormal type I collagen in > 85%

7 展望

标准的骨质疏松症的定义应该在任何年龄都有确实的根据,然而这对于儿童和青春期患者的实际适用性仍是一件争论的事情,仅仅依靠骨密度值来诊断骨质疏松症并没有达成一致的意见。目前对于年轻患者出现并不复杂的低骨密度状态与其长期后果之间的临床关联性的评估仍很困难,而且仅有初步的证据表明对于成长期的骨骼骨密度值可以作为骨折的危险因素。此外,对于年轻人骨密度值的解释比较困难,因为用以比较的标准骨密度值通常随着年龄的改变而不断变化;再者,骨密度值和其它许多因素有关,如性别、身材、青春期阶段、骨骼成熟度以及种族。尽管Z值低于-2通常被认为是一种严重的预警,绝大多数骨骼专家认为儿童和青春期的患者只有同时出现低骨密度和至少一项脆性骨折时才做出骨质疏松症的诊断。因此,对于尚未出现骨折的特发性青少年骨质疏松症的患者临床诊断仍有一定困难^[7]。现有的研究为这个罕见的疾病带来了新的前景,联合骨活检和QCT检查对骨损害进行评价,对特发性青少年骨质疏松症的诊断、治疗和随访都会带来实际的帮助^[17]。

尽管目前对于IJO患者并没有一种可靠的治疗方法,双磷酸盐可能是缓解骨痛症状、改善骨量累积最为有效的方法^[20]。因为目前我们仍不明确IJO为什么发生又为什么自然缓解,因此给治疗上带来许多困惑。未来非常重要的一点^[1]是我们需要更多的组织学研究来证实该病最初累及骨的哪个阶段,也就是骨形成阶段还是骨吸收阶段,这对IJO治疗药物的选择非常有参考价值。

因IJO本身为自限性疾病,药物治疗过程中患者逐渐进入青春发育期,所以药物治疗的疗效难以判断。未来需要进一步的研究来界定治疗效果的评价标准、治疗的疗程以及各种药物治疗的具体剂量。

【 参 考 文 献 】

[1] G. E. KRASSAS. Idiopathic Juvenile Osteoporosis. *Annals New York Academy of Sciences*, 2000, 900:409-412.

[2] Dent, C. E., Friedman M. 1965. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Q. J. Med.* 34:177-210.

[3] DENT, C. E. 1969. Idiopathic juvenile osteoporosis (IJO). *Birth Defects* 5: 134-139.

[4] BRENTON, D. P. & C. E. DENT. 1976. Idiopathic juvenile osteoporosis. In *Inborn Errors of Calcium and Bone Metabolism*. G. H. Bickel & J. Stern, Eds. : 223-238. MTP Press, London.

[5] DENT, C. E. 1977. Osteoporosis in childhood. *Postgrad. Med. J.* 53: 450-456.

[6] Brenton DP, Dent CE (1995) Idiopathic juvenile osteoporosis. In: Bicket JH, Stern J (eds) *Inborn errors of calcium and bone metabolism*. University Park Press, Baltimore, pp 223-238.

[7] Maria Luisa Bianchi. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 41 (2007) 486-495.

[8] Boivin G, Lorenc RS, Wieczorek E, et al. (2000) Idiopathic juvenile osteoporosis in Polish children documented by bone histomorphometry and x-ray microanalysis. *Osteoporos Int* 11 (Suppl 4):14.

[9] Olszaniecka M, Lorenc RS, et al. (1993) Monitoring of IJO by means of densitometry, biochemistry and antropometry. *Pol Tyg Lek Suppl* 3:20-24.

[10] Olszaniecka M (YEAR) Determination of bone mass in idiopathic juvenile osteoporosis. PhD. thesis, 1995. The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland, pp37-38.

[11] Lebedowski M, Arasimowicz E, Graff K, Olszaniecka M, Lorenc RS, (1992) The effect of past IJO on somatic development of postpubertal children. *Bone Miner* 179:17-51.

[12] JOWSEY, J. & K. A. JOHNSON. 1972. Juvenile osteoporosis: Bone findings in seven patients. *J. Pediatr.* 81: 511-517.

[13] Hoekman K, Papapoulos SE, Peters ACB, Bijvoet OLM (1985) Characteristics and bisphosphonate treatment of a patient with juvenile osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 61:952-956.

[14] SMITH, R. 1980. Idiopathic osteoporosis in the young. *J. Bone Joint Surg.* 62B: 417-427.

[15] REED, B. Y., J. E. ZESWEKH, K. SAKHAE, et al. 1995. Serum IGF-I is low and correlated with osteoblastic surface in idiopathic osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 10: 1218-1224.

[16] Rauch F, Travers R, Norman M E, et al. The bone formation defect in idiopathic juvenile osteoporosis is surface-specific [J] *Bone*, 2002, 31: 85-89.

[17] Justine Bacchetta1, Katherine Wesseling-Perry, Vicente Gilsanz, et al. Idiopathic juvenile osteoporosis: a cross-sectional single-centre experience with bone histomorphometry and quantitative computed tomography. *Bacchetta et al. Pediatric Rheumatology* 2013, 11:6.

[18] NORMAN, M. E. 1996. Juvenile osteoporosis. In *Official Publication of the American society for Bone and Mineral Research: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Third edit. Lippincott-Raven. New York. pp. 275-286.

[19] Lorenc RS (2002) Idiopathic juvenile osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 70:395-397.

[20] Giampiero I. Baroncelli • Francesco Vierucci • Silvano Bertelloni • Paola Erba • Elisa Zampollo • Maria Rita Giuca. Pamidronate treatment stimulates the onset of recovery phase reducing fracture rate and skeletal deformities in patients with idiopathic juvenile osteoporosis: comparison with untreated patients. *J Bone Miner Metab* (2013) 31:533-543.

[21] Płudowski P, Lebedowski M, Olszaniecka M, Marowska J,

- Matusik H, Lorenc RS (2006) Idiopathic juvenile osteoporosis: an analysis of the muscle-bone relationship. *Osteoporos Int* 17: 1681-1690.
- [22] Marder HK, Tsang RC, Hug G, Crawford AC (1982) Calcitriol deficiency in Idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child* 136:914-917.
- [23] SAGGESE, G., S. BERTELLONI, G. I. BARONCELLI, et al. 1991. Mineral metabolism and calcitriol therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am. J. Dis. Child.* 145: 475-461.
- [24] Villaverde V, Inocencio J D, Menrino R, et al Difficulty walking. A presentation of idiopathic Juvenile osteoporosis [J]. *J Rheumat*, 1998, 25: 173-176.
- [25] 姜艳, 孟迅吾. 特发性青少年骨质疏松症[J]. 国外医学内分泌学分册. 2003(23)2: 139-141.
Jiangyan, Mengxunwu. Idiopathic juvenile osteoporosis [J]. *Foreign Medical Sciences (Sectio of Endocrinology)*. 2003(23) 2: 139-141.
- [26] JACKSON, E. C., C. F. STRIFE, R. C. TSANG & H. K. MARDER. 1988. Effect of calcitonin replacement therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am. J. Dis. Child.* 142: 1237-1239.
- [27] Rauch F, Travers R, Norman M E, et al. Deficient bone formation in idiopathic juvenile osteoporosis: a histomorphometric study of cancellous bone [J]. *J Bone Miner Res*, 2000. 15: 957-963.
- [28] Cassidy J T. Osteopenia and osteoporosis in children [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1999, 17: 245-250.
- [29] Smith R (1995) Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br J Rheumatol* 34: 68-77.
- [30] Lorenc RS, Lebedowski M, Olszaniecka M, Matusik H, Marowska J (2001) Idiopathic juvenile osteoporosis: overview of clinical features of 61 patients. *Osteoporos Int* 12 (Suppl 2) : 33.
- [31] Tick D, Singer F, Rimoin D (1991) Pamidronate disodium in the treatment of idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Hum Genet* 49: S180 (abs).
- [32] Levis S, Gruber HE, Cohn D, Howard GA, Roos BA (1993) Juvenile osteoporosis treated with pamidronate. *Calcif Tissue Int* 52: S41 (abs).
- [33] Shaw NJ, Boivin CM, Crabtree NJ (2000) Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis. *Arch Dis Child* 83: 143-145.
- [34] Kaufman RP, Overton TH, Shiflett M, Jennings JC (2001) Osteoporosis in children and adolescent girls: case report of idiopathic juvenile osteoporosis and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 56: 492-504.
- [35] Gandrup LM, Cheung JC, Daniels MW, Bachrach LK (2003) Low-doses intravenous pamidronate reduces fractures in childhood osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16: 887-892.
- [36] Sumnik Z, Land C, Rieger-Wettengl G, Körber F, Stabrey A, Schoenau E (2004) Effect of pamidronate treatment on vertebral deformity in children with primary osteoporosis. A pilot study using radiographic morphometry. *Horm Res* 61: 137-142.
- [37] Melchior R, Zabel B, Spranger J, Schumacher R (2005) Effective parenteral clodronate treatment of a child with severe juvenile idiopathic osteoporosis. *Eur J Pediatr* 164: 22-27.
- [38] GLORIEUX, F. H., N. E. NORMAN, R. TRAVERS & A. TAYLOR. 1993. Idiopathic juvenile osteoporosis. Proceedings of the Fourth International Symposium on osteoporosis and consensus development conference. March 27-April 2. Hong Kong. pp. 200-202.
- [39] Teotia M, Teotia SPS, Singh RK (1979) Idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child* 133: 894-900.
- [40] Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA (2010) Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* 46: 294-305.
- [41] Wuster C, Albanese C, De Aloysio D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonnelli S, Glüer CC, Hans D, Joly J, Reginster JY, De Terlizzi F, Cadossi R, The Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group (2000) Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. *J Bone Miner Res* 15: 1603-1614.
- [42] Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Mangeri M, Monaco R, Bruni D, Gennari C (2000) Quantitative ultrasound at the phalanges in healthy Italian men. *Osteoporos Int* 11: 499-504.

(收稿日期: 2014-10-10)