中国骨质疏松杂志 2018 年 4 月第 24 卷第 4 期 Chin J Osteoporos, April 2018, Vol 24, No. 4
Published online www. wanfangdate. com. cn doi:10. 3969/j. issn. 1006-7108. 2018. 04. 022

· 综述 ·

儿童骨质疏松的诊疗进展

胡咏新 曹雯 褚晓秋 刘洲君 刘超*
南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区,江苏 南京 210028

中图分类号: R681 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-7108(2018) 04-0530-04

摘要: 骨质疏松症属代谢性骨病范畴,常见于老年人,儿童骨质疏松相对少见但更值得关注。在病因学上同样分为原发性和继发性,原发性主要见于潜在遗传性疾病的儿童,而继发性主要起因于慢性病及其相关治疗。既往骨折史以及后背痛常提示骨质疏松的存在,而在影像学上骨皮质变薄或低骨密度同样预示着骨折的风险。儿童骨质疏松的诊断工具优选双能 X 线骨密度仪,对于那些处于继发性骨质疏松风险的儿童,要保持高度警惕,而对于那些已经罹患骨质疏松的儿童,应尽量避免或减少可能进一步损伤骨骼的因素,以及尽早给予充足的钙及维生素 D。治疗重点应侧重于改善功能结局,同时也应认识到生长发育期本身椎体重塑或症状自发缓解的可能性,因此应尽量避免不必要的治疗。双膦酸盐目前为治疗首选,但在儿童骨质疏松中证据有限,长期应用的时间及剂量仍有争议。尽管目前抗骨吸收的药物有很多种,但仍缺乏促进骨形成药物的研究,希望未来有更多适合儿童骨质疏松治疗的证据来填补这个空缺。

关键词: 儿童骨质疏松;诊断;治疗

Progress on the diagnosis and treatment of osteoporosis in children

HU Yongxin, CAO Wen, CHU Xiaoqiu, LIU Zhoujun, LIU Chao*
Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China
* Corresponding author: LIU Chao, Email: liuchao@ nfmcn. com

Abstract: Osteoporosis is a metabolic bone disease particularly common in the elderly. Osteoporosis in children is relatively rare, but is of great concern. Osteoporosis in children can be etiologically primary or secondary due to chronic disease. Primary osteoporosis mainly result from underlying genetic disease, whereas secondary osteoporosis is caused by chronic diseases and the associated treatment. Previous fractures and backaches are clinical predictors, and low cortical thickness and low bone density are radiological predictors of fractures. Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) is the first choice for osteoporosis diagnosis in children. We should pay more attention to children who are at risk for secondary osteoporosis, and in affected children, further weakening of the bones should be avoided through minimizing exposure to osteotoxic medication and optimizing nutrition including calcium and vitamin D. Treatment should focus on improving functional outcomes. It is important to identify patient groups in whom spontaneous vertebral reshaping and resolution of symptoms occur during growth to avoid unnecessary treatment. Bisphosphonate therapy remains the first choice of pharmacological treatment of osteoporosis in children, despite there are limited evidence for its usefulness in the pediatric population. The duration and dose of treatment remain a concern for long-term safety. Various new potent antiresorptive agents are being studied, but more urgently required are studies using anabolic medications that stimulate bone formation.

Key words: Osteoporosis in children; Diagnosis; Treatment

骨质疏松症是一种骨量减少、骨组织微结构被破坏、易于发生骨折的代谢性疾病。该病主要累及于老年人,而小儿骨质疏松症,也同样处于一种新的和不断变化的领域,具有独特的诊断和临床挑战[1]。目前关于儿童骨质疏松症的流行病学数据不足,根据修订的《欧洲临床骨密度测量儿童立场声明》[2],儿童骨质疏松的诊断主要基于以下几点:(1)以身材校正的骨密度低于正常平均值 2 SD,同时有明确的低创伤性骨折史。(2)骨折的粗略评判

基金项目: 江苏省科技计划项目(BM2012064)
* 通讯作者: 刘超,Email:liuchao@ nfmcn. com

就是在 10 岁之前有 2 处以上的长骨骨折,或者在任何年龄有三处以上的骨折,或者到 19 岁以前有超过一次的腰椎骨折(vertebral fractures, VFs),缺乏明确外伤或局部疾病的证据,而独立于骨密度。

1 儿童骨质疏松的临床征象和风险因素

儿童有症状的骨质疏松主要表现为反复出现的低创伤性骨折或中到重度的后背痛,而在那些高风险儿童监测随访中容易发现无症状的骨质疏松。原发性骨质疏松主要见于有潜在基因遗传疾病的儿童,常合并特殊的家族史。继发性骨质疏松主要起因于慢性病及其相关治疗。儿童骨折的风险因素主要包括年龄、性别、既往骨折史、基因倾向、营养不良、总身体质量、过度运动或者运动不足[3]。

2 儿童骨质疏松的诊断工具

常规检测主要的骨代谢指标包括血碱性磷酸酶、钙、磷、维生素 D 和尿中骨矿物质排泄的情况,特殊病例需要测量骨转换标记物。

在评价骨量和结构中,双能 X 线骨密度测定因其重复性好、价格不贵、低辐射而作为骨量测定的优选,对于儿童,骨密度值用年龄及性别特异性的 SD 积分(Z 积分),但同样取决于身体尺寸、种族、青春期状态以及骨骼成熟度。在儿童中,DXA 不能预测骨折风险,同时矮身材容易低估测量结果,此时需要调整高度及体积,例如采用骨矿表观密度(BMAD, g/cm^3),可避免整体高估了骨质疏松的发病率。BMAD 对预测 VFs 是一种重要的精确方法[4]。尽管存在一定缺陷,DXA 仍作为推荐监测儿童慢性病的一种工具,而对于那些脊柱畸形或挛缩的儿童可供选择的技术是单侧股骨 DXA 扫描。

儿童椎体骨折主要表现为后背疼,同样也可预测未来发生 VFs 的风险。虽然儿童有生长潜能可对骨骼进行塑形,常无症状或不易察觉,但脊椎形态测量是基本的。侧位脊柱 X 摄片是近来比较普遍的影像学检查,用于评估儿童 VFs,但放射暴露剂量比较高。在成人半定量方法是等级 VF,而最新的侧位 DXA 扫描可以进行 VF 评价(VFA)。尽管不同的机器放射剂量不同,但 VFA 辐射量仅仅相当于自然暴露辐射的 1%。尽管 VFA 没有侧位腰椎 X 线摄片的空间分辨率,以及儿童在老的 Hologic 模型上成像不满意,但在新的 Lunar DXA 显像中成像质量值得期待。

定量 CT(quantitative computed tomography, QCT)和外周 CT(peripheral quantitative computed tomography, pQCT)对于测量皮质几何结构以及皮质骨和小梁骨的体积密度有一定优势,也因此提供了 DXA 不能提供的信息。在脑瘫儿童中应用 pQCT 发现小而细的骨骼较低皮质骨密度更为常见,pQCT 同样发现皮质骨厚度而非密度,是主要的骨骼变量,主要受到生长激素的影响。目前其定位及可重复性仍存在一定问题,但对于椎体畸形、挛缩以及金属植入物有特异性,而这些恰恰是 DXA 技术应用中的难点。利用最新高分辨率的 pQCT,可以测量小梁骨几何学和微结构的改变,但其价格非常昂贵,同时受限于末端显像,因此主要用于研究。数字化 X 线测量法存在一定缺陷和不足,临床少用。而四环素标记的经髂骨骨活检提供了最终有创性诊断信息,包括骨骼性能、骨形成和骨吸收活性以及骨组织形态计量学。大多数病例,通过影像及既往骨折史,已经可以充分评价。并且,骨活检要求在专业中心以及研究中应用,较难普及。

骨质疏松治疗的目标是改善骨代谢、改善运动功能,提高肌肉强度和移动性,因此有许多功能检测试验可供选择。例如:6 min 步行试验,布尼氏动作精熟度测验,粗大功能检测,儿童健康评价问卷调查表,面部表情疼痛量表,特殊的肌力和强度检测包括椅升试验、夹持力检测等等。因为这些试验检测不同的功能变量,临床选择取决于疾病特异性需求等因素。

3 儿童骨质疏松的治疗

3.1 治疗目标

儿童骨质疏松可导致骨折发病率增加以及降低生活质量,最初的骨质疏松管理目标是预防骨折发生,包括腰椎骨折、脊柱侧弯,以及改善功能、活动度和疼痛。而目前成骨不全(osteogenesis imperfecta, OI)和骨质疏松的管理目标增加了早日康复[5],也是其最重要的结局。少见的疾病常需多学科协作,包括儿童骨科专家、整形外科专家、遗传学者、理疗师、职业治疗师、社会工作者以及护理专家,尽可能减少肢体骨折导致的残疾,提供新的步行帮助改善其独立活动的能力,对起始或停止骨活性治疗做出及时判断。对于儿童另一个治疗目标就是脊柱塑形,VFs 导致后背疼痛、驼背、活动受限以及身高缩短,孩子与成人不同,因为继续生长和青春期发育,所以骨骼持续增长,变宽以及变得强壮。特别是双膦酸盐(bisphosphonate, Bps)相关的脊柱骨折塑形,

抑制骨吸收的同时仍在持续进行骨重建,在病情缓解时腰椎骨折可以自发重塑,因此,这点需要注意,以避免不必要的治疗[6]。

3.2 一般治疗

3.2.1 重视青春期和营养:性腺机能减退,青春期延迟以及低卡路里摄入在慢性病儿童中都是容易被忽视的方面,这些均会导致继发性骨质疏松以及需要特殊治疗。对于性腺机能减退的儿童,性激素替代的时间和剂量至关重要,用以维持青春期自然的骨量增长。此外,对于神经性厌食(anorexia nervosa, AN)及其他慢性病导致的青春期延迟,摄入充足的卡路里改善体重也同样重要。

3.2.2 补充钙剂及维生素 D:充足的钙剂是矿盐沉积的基础,对于慢性病儿童,钙缺乏的影响更为严重,相比健康儿童,纠正钙缺乏对于那些处于骨折高风险的儿童将会获益更多。因此,医学组织推荐的儿童钙摄入剂量从 700 到大于 1 300 mg 不等。虽然并非所有的研究均提示充足维生素 D 补充可带来骨骼获益,但目前仍推荐儿童维持血中 25 OHD 浓度≥30 ng/mL。

3.2.3 改善肌肉强度、活动度以及康复:OI 或其他慢性病患儿因为反复骨折缺乏运动或活动不足,活动度、肌肉强度以及骨强度下降,骨折风险增加。已证实规律负重锻炼可以预防骨质疏松。在基于成人的研究中,高频、低振幅、全身振动(whole body vibration, WBV)作为一种非药物疗法可以有效提高肌肉力量和活动度,在 OI 大鼠的随机研究中显示 WBV 可以增加皮质及小梁骨[7]。WBV 似乎可以作为一种预防手段或者附加的治疗手段,但仍需长期研究予以证实。

3.3 药物治疗

3.3.1 抗骨吸收治疗:双膦酸盐在 OI 中的治疗:BPs 是合成的焦磷酸盐类似物,广泛用于原发性和继发性骨质疏松,双膦酸盐主要分为口服及静脉用药,静脉双膦酸盐虽然广泛用于儿童,但缺乏随机对照的数据,缺乏公认的使用剂量、疗程以及长期用药的安全性。最初推荐的药物是帕米膦酸盐,每次 0.5 ~ 1 mg/kg,每 3 个月使用超过 3 d。而最近,已批准更短效及更低剂量的帕米膦酸应用。特殊情况下,也可选择像唑来膦酸、奈立膦酸这种更高效能、更低使用频率的 BPs,每 6 个月使用一次,单剂量静滴大于 30 min,0.025 ~ 0.05 mg/kg,可以明显提高骨量,降低骨折风险[8]。与此相似,单剂量静脉应用奈立膦酸(2 mg/kg)每 6 个月一次,同样可以提高骨密度,降低骨折风险。但是,最近一项安慰剂对照的 Meta 分析表明,BPs 降低骨折风险是不确定的[9]。口服双膦酸盐一般用于成人骨质疏松的治疗,其胃肠道副作用非常常见。近期在儿童 OI 治疗中证实应用利塞膦酸可以增加骨密度,但对降低 VFs 无效[10]。在 OI 幼鼠动物实验中证实阿仑膦酸钠可以降低骨折风险,降低骨小梁厚度,而在成年大鼠及人类的研究中并未见到骨小梁厚度的改变[11]。基于这一点,口服双膦酸盐保留了轻度 OI(不存在 VFs)的适应症,以及对那些有针头恐惧拒绝静脉注射的患者。儿童使用双膦酸盐主要的不良反应同成人相似,包括初次使用的急性时相反应以及一过性低钙、低磷酸盐血症、C 反应蛋白升高,处理也同成人相同。值得关注的是其长期治疗潜在的晚期副作用,BPs 抗骨吸收,会关闭骨重建,因此会抑制正常骨修复,影响骨硬度及骨微裂隙的修复,延迟截骨术的愈合,以及在成人出现股骨非典型骨折。BPs 也会妨碍生长板,每次输注会导致水平线不能再吸收,肥厚、钙化的软骨细胞迁移到长骨干骺端,虽在生长期大鼠的研究中并未得到明确负性影响[12],但对于儿童需要更多的证据去评估治疗间歇期。目前主张低频率持续静滴或口服,相对更加安全及获益更多。新型抗骨吸收的药物,例如单克隆抗体、组织蛋白酶 k 抗体在成人中使用安全性较好,近来已在儿童中进行多中心验证。例如在一项 10 名儿童的随机、开放、前瞻性研究中,治疗及随访周期为 48 w,观察到腰椎骨密度有明显提升,身高增加,在充分补充钙剂及维生素 D 时,安全性较好[13]。BPs 在非 OI 的原发性及继发性骨质疏松的治疗:虽然 BPs 常规用于 OI 治疗,但是在儿童非 OI 导致的原发性和继发性骨质疏松中,特别是那些低骨转换的情况,应用非常少。低骨转换状态,比如制动导致的骨质疏松(杜氏肌营养不良(DMD)或脑瘫),被认为对 BPs 的反应不如高骨转化。在一项 DMD 患儿的研究中,BPs 治疗后可以 100% 改善后背疼痛及椎体高度,尽管 VFs 没有加剧,但 7 名患儿有 2 名出现了新发的 VFs,均为轻度或无症状[14]。

3.3.2 合成代谢药物:相较抗骨吸收药物,合成代谢药物对于儿童骨代谢异常更是迫切需要,特别是对于低骨转化的患者,合成代谢的药物例如人重组甲状旁腺素,用于成人主要刺激骨形成,在儿童中有禁忌,主要是在啮齿类动物模型中有增加骨肉瘤的风险。WNT 信号通路抗体抑制剂(骨硬化蛋白和 DICK - 1)看起来值得期待[15]。生长激素也是一种

合成代谢药物,可以增加皮质骨厚度及提高骨量。生长激素联合双膦酸盐用于治疗严重的 OI,提高骨密度和身高优于单用 BPs 治疗,但是报道中对骨折发生几率没有差异[16],仍需要大型的设计良好的多中心研究来验证这些获益。

4 结论

儿童骨质疏松可累及各个年龄,必须对这些患者加强重视。OI 是一种少见的疾病,需要多中心、多专业共同管理,治疗重点应更多关注功能预后而不是提高骨密度,尽管 OI 的治疗在过去的几十年有了飞速发展,但因难以防治,致残率高,预后不佳。非 OI 的原发性骨质疏松非常少见但报道逐渐增多,需要合适的诊疗工具进行早期筛查。

若儿童存在或疑似继发性骨质疏松的风险,早期识别和干预至关重要。除运动外,应重视合理营养,规范钙剂和维生素 D 的应用,尽可能减少骨毒性药物暴露。值得注意的是越小的孩子越存在较大的生长潜能以及腰椎塑形,有临床自发缓解的可能,应尽量避免不必要的治疗。这种潜能同样会受到基础疾病和治疗的影响,基于有限的证据,亟待完善相关研究。

对于儿童,双膦酸盐是儿童骨质疏松的首选治疗方案,但目前治疗的持续时间、强度以及长期治疗的安全性有待商榷,一些新的值得期待的药物在儿童骨质疏松治疗上证据不足,特别是合成代谢的药物,亟待一些高质量的研究去填补儿童骨质疏松管理的空缺。

【 参 考 文 献 】

[1] 张驰, 涂萍, 陈大福, 等. 小儿骨质疏松症的发病机制,诊断,预防和治疗. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(1): 64-73. Zhang C, Tu P, Chen DF, et al. Pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of pediatric osteoporosis. Chin J osteoporos, 2013, 19(1):64-73. (in Chinese)

[2] Blshop N, Arundel P, Clark E, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric officlal Positions. Journal of Clinical Densitometry, 2014, 17:275-280.

[3] Clark EM. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. Current Osteoporosis Reports, 2014, 12:272-278.

[4] Crabtree NJ, Hogler W, Cooper MS, et al. Diagnostic evaluation of bone densitometric size adjustment techniques in children with and without low trauma fratures. Osteoporosis International, 2013, 24:2015-2024.

[5] Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. Current Osteoporosis Reports, 2014, 12:279-288.

[6] Tsai PY, Tzeng WS. emages in clinical medicine. Vertebra plana with spontaneous healing. England Journal of Medicine, 2012,366.

[7] Vanleene M, Shefeline SJ. Therapeutic impact of low amplitude high frequency whole body vibrations on the osteogenesis imperfecta mouse bone. Bone, 2013, 53:507-514.

[8] Ooi Hl, Briody J, Biggin J, et al. Intravenous zoledronic acid given every 6 months in childhood osteoporosis. Hormone Research in Paediatrics, 2013, 80:179-184.

[9] Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, et al. Bisphosphonates for the prevention of fractures in osteogenesis imperfecta: meta-analysis of placebo-controlled trials. J Bone Miner Res. 2015;30(5):929 - 33.

[10] Bishop N, Adami S, Ahmed SF, et al. Risedronate in children with osteoporosis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2013, 382:1424-1432.

[11] R Bargman, R Posham, AL Boskey, et al. Comparable outcomes in fracture reduction and bone properties with RANKL inhibition and alendronate treatment in a mouse model of osteogenesis imperfecta. Osteoporos Int, 2012, 23(3): 1141 - 1150.

[12] Eric D. Zhu, Leeann Louis, Daniel J. et al. Effect of Bisphosphonates on the Rapidly Growing Male Murine Skeleton. Endocrinology,2014,155(4): 1188 - 1196.

[13] H. Hoyer-Kuhn, 1 J. Franklin, 3 G. Allo, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta-a first prospective trial. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2016, 16(1): 24-32.

[14] Sbrocchi AM, Rauch F, Jacob P, et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. Osteoporosis International, 2012, 23:2703-2711.

[15] Nardone V, D' Asta F, Brandi ML. Pharmacological management of osteogenesis. Clinics, 2014, 69:438-446.

[16] Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. European Journal of Endocrinology, 2010, 163: 479-487.

(收稿日期: 2017-08-06;修回日期: 2017-11-15)