

## · 综述 ·

## 儿童骨质疏松病因及治疗研究进展

王道喜 李浪 江君 唐学阳 刘利君

四川大学华西医院小儿外科, 成都 610000

通信作者: 刘利君, Email: ll1964@126.com



全文二维码

**【摘要】** 骨质疏松症会影响儿童和青少年的骨骼发育,是导致儿童严重残疾、生活质量降低的常见原因之一。骨质疏松症的病因复杂,分为继发性骨质疏松症和原发性骨质疏松症,其中继发性骨质疏松症更常见,病因包括长期使用糖皮质激素、恶性肿瘤、脑瘫、肌营养不良、系统性红斑狼疮等;原发性骨质疏松症相对罕见,包括成骨不全症、特发性青少年骨质疏松症、高胱氨酸尿症、马凡氏综合征等。骨质疏松症的特点是自发的频繁骨折,而发育中的儿童骨骼具有巨大的恢复和重塑潜力,因此早期发现并治疗骨质疏松症可以预防骨折,改善骨骼畸形,保留骨关节功能和儿童活动能力。本文就儿童骨质疏松病因及治疗的研究进展进行综述。

**【关键词】** 骨质疏松; 外科手术; 儿童

**基金项目:** 四川省自然科学基金(2022NSFSC1517)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303050-016

**Research advances on etiology and treatment of pediatric osteoporosis**

Wang Daoxi, Li Lang, Jiang Jun, Tang Xueyang, Liu Lijun

Department of Pediatric Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China

Corresponding author: Liu Lijun, Email: ll1964@126.com

**【Abstract】** Affecting the skeletal development of children and adolescents, pediatric osteoporosis is one of the common causes leading to severe morbidity and reduced quality-of-life in children. Osteoporosis has a complex etiology and it may be divided into secondary and primary types. Secondary osteoporosis is more common with causes including long-term use of glucocorticoids, malignancies, cerebral palsy, muscular dystrophy and systemic lupus erythematosus. Primary osteoporosis is mostly rare, including osteogenesis imperfecta, idiopathic juvenile osteoporosis, cystinuria and Marfan's syndrome. The characteristic of osteoporosis is frequent spontaneous fractures. In growing children, their skeletons have great potential for recovery and remodeling. Thus an early detection of osteoporosis may prevent fractures, improve bone deformities, preserve joint function and enhance mobility. The aim of this article is to review the research progress on the etiology and treatment of osteoporosis in children.

**【Key words】** Osteoporosis; Surgical Procedures, Operative; Child

**Fund program:** Natural Science Foundation of Sichuan Province (2022NSFSC1517)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303050-016

随着医疗水平提高,处于骨骼发育期的儿童、青少年骨质疏松问题被逐渐重视。如果患儿未及时接受治疗,可能导致长期慢性疼痛、反复骨折、发育畸形以及活动能力下降<sup>[1]</sup>。研究显示,成人 90% 以上的骨量和肌肉是在 18 岁前获得的,而儿童骨质疏松症的定义与成人有所不同<sup>[2]</sup>。与成人相比,儿童骨质疏松症的危险因素不同,可供选择的治疗方式有限。此外,由于儿童骨骼处于生长发育和重塑的高峰期,只要骨髓还未闭合,对骨质疏松症进行及时有效的干预,就能获得良好的长骨骨折愈合和椎体骨折重塑的机会<sup>[2-3]</sup>。成骨细胞和破骨细胞是维持骨骼系统健康最重要的两种细胞,

成骨细胞可促进骨质的新生和沉积,而破骨细胞可溶解吸收骨质,正常情况下两个过程维持着动态平衡<sup>[4-6]</sup>。骨代谢过程的调节受到多种体内、体外因素的影响,核因子  $\kappa$ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)-核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANK ligand, RANKL)-骨保护素(osteoprotegerin, OPG)通路是调节骨骼形成和骨代谢重塑的重要组成部分,其中破骨细胞在 RANK-RANKL-OPG 通路的应用研究最受关注,因为通过抑制或激活破骨细胞的活性,可以间接影响骨质吸收和骨量增减,从而发挥维持骨骼健康和骨代谢平衡状态的重要作用<sup>[7-8]</sup>。本文旨在结合最新研究

成果,对儿童骨质疏松症的病因及治疗进行综述。

### 一、儿童骨质疏松症的定义及诊断方法

目前不同年龄段儿童骨量和骨密度暂无统一衡量标准,因为儿童处于骨骼生长发育的旺盛时期,骨组织循环旺盛,骨结构变化快,因此儿童骨质疏松症的定义较成人复杂<sup>[9-10]</sup>。2013 年国际临床骨测量学会(International Society for Clinical Densitometry, ISCD)初步形成儿童骨质疏松症概念的共识,儿童骨质疏松症的诊断必须包含下列条件中的一条:①患儿无局部椎体骨性病理基础,且无外伤或轻微外伤后若干椎体的压缩性骨折;②无外伤或轻微外伤情况下,10 岁以内儿童出现不低于 2 次的四肢长骨骨折,或 19 岁以内出现不低于 3 次的四肢长骨骨折,同时临床检查对比同性别、同年龄儿童骨密度(bone mineral density, BMD)的 Z 值 < -2.0<sup>[11-13]</sup>。判断儿童骨质疏松症,除了根据临床表现和骨折病史外,诊断主要依据 BMD 和骨矿物含量(bone mineral content, BMC)。对于无创伤自发性骨折或低能量创伤导致长骨骨折的儿童,应高度怀疑骨质疏松症。推荐对这类儿童行 BMD 或 BMC 检测<sup>[14-16]</sup>。双能 X 线吸收法(Dual Energy X-ray absorptiometry, DXA)于上世纪 80 年代问世,是目前检测 BMD 的主流方法,被推荐为诊断骨质疏松症的金标准<sup>[15,17]</sup>。DXA 的检测原理是通过射线穿透身体不同的组织结构后,能量吸收差异反映结构的密度变化,儿童 DXA 检查如发现 Z 值小于 -2.0 代表骨密度降低,可能需要接受临床干预。5 岁以下儿童暂不适合接受 DXA 检测,因为检测结果缺少统一的参考标准。低龄儿童一般行颅骨以外的骨骼 X 线检查,第 1 腰椎至第 4 腰椎前后位是国际临床骨测量协会建议的测量部位<sup>[16]</sup>。

### 二、儿童骨质疏松症的常见病因

根据病因可将儿童骨质疏松症分为继发性骨质疏松症和原发性骨质疏松症 2 类。原发性骨质疏松症多由先天基因缺陷所致,其病因、致病基因、发病机制和遗传方式见表 1。最常见的原发性骨质疏松症是成骨不全症(osteogenesis imperfecta, OI)和特发性青少年骨质疏松症(idiopathic juvenile

osteoporosis, IJO)。OI 是一种遗传性结缔组织病,以骨量减少、骨骼脆性增加和频繁发生骨折为主要特征,临床表现包括蓝色巩膜、牙齿发育不良、听力缺陷等<sup>[18-19]</sup>。OI 的发病机制主要是由于构成骨骼和肌腱的 I 型胶原蛋白异常,导致骨骼脆性增加。目前已经报道的 OI 致病基因有 20 余个,常见于编码 I 型胶原蛋白的基因突变或参与 I 型胶原蛋白翻译后修饰的变异,从而导致 I 型胶原蛋白数量减少或结构缺陷。IJO 的发病率约 1/100 000, *TNFRSF11A*、*TNFRSF11B* 可能为致病基因,此疾病需要与白血病和皮质醇增多症鉴别,需要排除原发疾病后才能确诊。患儿发病年龄一般在 8~12 岁,常表现为背痛,临床检查可发现脊柱压缩性骨折,生长停滞,大部分患儿在进入青春期后可自行缓解,少数严重患儿可进展至行走困难,不及时干预会进展为终身残疾<sup>[20-22]</sup>。

儿童继发性骨质疏松症的发病率更高,目前临床研究最多的是儿童糖皮质激素相关骨质疏松症。继发性骨质疏松症的病因主要可分为三大类,最常见的是长期用药,例如长期使用糖皮质激素、化疗药物、抗癫痫药物等导致的骨质疏松症;其次是慢性疾病如炎症性肠病、脂肪泻、慢性肾病、肝病、恶性肿瘤等,是引发儿童继发性骨质疏松症的重要原因;再者,脑瘫、肌营养不良等原因也会导致废用性骨质疏松症。少数继发性骨质疏松症患者存在多种伴随的危险因素,如系统性红斑狼疮等全身免疫性疾病需长期服用激素治疗,白血病需长期抗免疫治疗等。继发性骨质疏松症需要在治疗原发病的同时积极监测和评估骨骼系统健康,早期治疗骨质疏松,对提高长期慢性疾病个体的生活质量和取得良好愈合有积极意义。

### 三、儿童骨质疏松症的治疗原则和目标

儿童和青少年骨质疏松症的治疗目标是早期发现椎体骨折,预防四肢长骨骨折的畸形发育和脊柱侧凸,改善肢体功能、活动能力以及减轻疼痛。在骨骼发育的关键阶段促进骨量增加可能会降低终生骨折的风险<sup>[2-3]</sup>。为实现这些目标,建议对儿童骨质疏松症采用多学科(包括儿童保健、小儿内分泌、小儿骨科、小儿康复等)综合治疗方法。儿童骨质疏

表 1 儿童原发性骨质疏松症的病因、致病基因、发病机制和遗传方式

Table 1 Etiology, pathogenic gene, pathogenesis and inheritance mode of primary osteoporosis in children

疾病	致病基因	发病机制	遗传方式
成骨不全症	<i>COL1A1</i> 、 <i>COL1A2</i>	胶原纤维合成障碍,功能障碍	常染色体显性遗传为主,少数为隐性遗传
特发性青少年骨质疏松	<i>TNFRSF11A</i> 、 <i>TNFRSF11B</i>	RANK 过度反应,骨保护素的功能障碍	常染色体显性遗传和隐性遗传均有
骨质疏松-假性神经性胶质瘤综合征	<i>LRP5</i>	WNT 信号通路障碍	常染色体显性遗传
胼胝体肿瘤综合征	<i>FKBP10</i> 、 <i>PLOD2</i>	胶原纤维功能障碍	常染色体隐性遗传
先天性结缔组织发育不全综合征	<i>COL5A1</i> 、 <i>COL5A2</i>	胶原纤维合成障碍,功能障碍	多为常染色体显性遗传
高胱氨酸尿症	<i>CBS</i>	蛋氨酸代谢障碍	常染色体隐性遗传
马凡氏综合征	<i>FBN1</i>	TGF- $\beta$ 信号通路障碍	常染色体显性遗传

注 *COL1A1*: I 型胶原  $\alpha 1$  链蛋白编码基因; *COL1A2*: I 型胶原  $\alpha 2$  链蛋白; *COL5A1*: 5 型胶原  $\alpha 1$  链蛋白编码基因; *COL5A2*: 5 型胶原  $\alpha 2$  链蛋白编码基因; *TNFRSF11A*: 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11A; *TNFRSF11B*: 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B; *LRP5*: 脂蛋白相关蛋白 5; *FKBP10*: F 肽基脯氨酸顺反异构酶; *PLOD2*: 前胶原赖氨酸-2-酮戊二酸-5-双加氧酶 1; *CBS*: 胱硫醚- $\beta$ -合成酶; *FBN1*: 原纤维蛋白 1; RANK: 核因子- $\kappa$ B 受体激活剂; WNT: 无翼相关整合位点; TGF- $\beta$ : 转化生长因子  $\beta$

松症的基础治疗包括改善营养不良、补钙,同时维持适量的维生素 D 摄入,以及通过适量的体能锻炼增加骨质强度<sup>[23]</sup>。

#### 四、儿童骨质疏松症的临床诊断流程

##### (一) 怀疑骨质疏松症患儿的诊断思路

对于怀疑存在骨质疏松症的患儿,初诊时需要进行详细的病史(包括家族史、系统疾病史和中长期用药史)采集和系统的全身体格检查;影像学检查需要重点筛查脊椎压缩骨折,对于有条件的医疗单位,行 DXA 检查是评估儿童骨骼健康的首选方案。骨代谢、内分泌和肾功能等实验室指标的筛查可排除佝偻病、肾病、甲状旁腺功能低下等导致骨钙化不良疾病。对于不能排除血液病和风湿免疫系统疾病的儿童,需要儿科专科医师协助诊断治疗。排除各种继发因素导致的骨质疏松症后,需要考虑原发性骨质疏松症,基因测序可以协助诊断,第二代全外显子测序对原发性骨质疏松症的诊断有重要意义。

##### (二) 实验室辅助检查

评估骨代谢的常用实验室检验指标包括血清钙、磷、镁、肌酐、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(glutamyltransferase, GGT)、25-羟维生素 D、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)以及尿肌酐、尿钙和尿磷,仅依据以上骨代谢检验指标无法单独诊断骨质疏松症<sup>[24-25]</sup>。鉴别其他内科疾病引起的骨质疏松症也是诊治的重点,以骨折或骨痛为首发症状的患儿,建议进行红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、包含白细胞分化情况的全血细胞计数检查;而对于营养不良及生长发育落后的患儿,建议行血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离甲状腺素(free thyroxine index, FT4)和乳糜泻的筛查;当怀疑患儿存在性腺功能减退时,需要筛查性激素五项;如果要排除库欣综合征,可检验 24 h 尿皮质醇水平<sup>[25]</sup>。特发性青少年骨质疏松症患者的骨代谢标志物通常在参考值范围内,临床诊断原发性骨质疏松症困难时可通过基因测序协助诊断,新的第二代全外显子测序能发现 *LRP5*、*LRP6*、*WNT1*、*WNT3A* 和 *DKK1* 基因变异,从而帮助确诊<sup>[20,26-28]</sup>。

#### 五、儿童骨质疏松症的治疗药物研究进展

##### (一) 双磷酸盐

双磷酸盐是 RANKL 骨代谢系统中应用时间最长的化学药物。使用双磷酸盐会抑制骨代谢循环中破骨细胞的能力,破骨细胞负责骨分解和吸收的过程被打断后,间接地增加了骨量,可以降低一些原发性或继发性骨质疏松症的骨折率。最新基础研究发现,双磷酸盐还具有直接促进骨生成的作用,且正是通过 RANK-RANKL-OPG 系统发挥该作用<sup>[29]</sup>。在应用双磷酸盐的血液中可检测出 OPG 的浓度随双磷酸盐血药浓度紧密变化,推断双磷酸盐可直接刺激成骨细胞分泌 OPG,并绕过破骨细胞的反应,直接参与骨生成和成骨过程<sup>[30-31]</sup>。对于轻度骨质疏松症的患儿推荐口服双磷酸盐;静脉剂型的双磷酸盐常用于初治、严重、顽固的骨质疏松症,能快速降低高危骨折风险。儿童对阿仑膦酸的生物利用度远低于成年人,药物使用更安全,偶尔有胃肠道不适的药物

反应。儿童静脉用的唑来膦酸注射液规格为 1 mg/mL,推荐重症骨质疏松患儿按 0.025 ~ 0.050 mg/kg 计算每日使用总量,为避免输液不适反应,建议静脉输液时间不得少于 30 min,再次用药至少间隔 6 个月。静脉用药的不良反比口服剂型多,在输液 72 h 内高发,包括肌肉酸痛、恶心呕吐、腹泻、发热等。部分患者可能发生骨坏死,需通过长期随访才能被发现<sup>[32-33]</sup>。长期服用激素的肾病患者可能会合并骨质疏松症,其症状较重,单纯补钙治疗效果不佳,联合应用双磷酸盐和钙剂可有效降低骨质疏松症发生率。

##### (二) 地舒单抗

地舒单抗是 RANKL 的单克隆抗体,竞争性抑制 RANKL 和 RANK 结合,减少 TRAF6 因子释放,使 MAPK 通路和 NF- $\kappa$ B 通路失活,从而抑制启动破骨细胞转录的 C-Fos 和 NFATc1,最终降低破骨细胞活性,使骨吸收减少<sup>[34-36]</sup>。

对于儿童,地舒单抗最早用于双磷酸盐治疗效果不好的 VI 型成骨不全症患者,因为 VI 型 OI 患者骨转换代谢基本正常,但存在骨钙化缺陷。大部分 OI 患者骨转换异常,骨吸收增加,因此作用于 RANKL 轴的双磷酸盐和地舒单抗治疗均有效<sup>[37-38]</sup>。地舒单抗与双磷酸盐的另一个区别在于其药效的可逆性,地舒单抗停药后破骨细胞的活性和功能会恢复,这种药理机制被认为是地舒单抗停药后发生反弹性高钙血症的原因,而双磷酸盐吸附在骨组织的羟基磷灰石表面使骨吸收代谢下调的过程在停药后也不可逆转。地舒单抗的药代动力学已经在成人中进行了广泛研究,与其他全人源单克隆抗体相似,表现为剂量依赖的非线性消除,治疗骨骼成熟的青少年推荐方案是每 4 周皮下注射 120 mg;仅在治疗第一个月的第 8 天、第 15 天给予 2 次额外的地舒单抗 120 mg 剂量。为了治疗或预防低钙血症,需同时给予钙和维生素 D<sup>[38-40]</sup>。在儿童群体中,使用地舒单抗比双磷酸盐有优势,依从性好,方便使用,仅需采用皮下注射,且多项大型药物试验均证实地舒单抗耐受性良好,与安慰剂或阿仑膦酸相比,不良事件未见显著增加<sup>[41-43]</sup>。地舒单抗在成人临床使用中的常见药物反应是低血钙,故需要监测血钙浓度并调整药物剂量<sup>[40,44]</sup>。成人大剂量用药后出现下颌骨缺血性坏死是临床上报道的严重药物不良反应,成人发病率大于儿童,推测与儿童的骨代谢旺盛有关。

##### (三) 特立帕肽

特立帕肽是重组甲状旁腺激素,最早用于治疗女性绝经后的骨质疏松症,使用指征包括成人骨质疏松症患者中存在高危骨折风险的患者,以及对一线药物治疗无效的骨质疏松症患者。有个案报道青少年特发性骨质疏松症患者使用特立帕肽能缓解背痛,预防骨折,但缺少大宗儿童人群的研究数据<sup>[45]</sup>。研究表明对有癌症倾向的大鼠进行高剂量甲状旁腺激素治疗时,发现处于骨骺未闭合期的大鼠有潜在的骨肉瘤发生风险,而低剂量甲状旁腺激素治疗是相对安全的。2020 年一项研究报道了特立帕肽治疗儿童低甲状旁腺激素血症是相对安全的,这为进一步拓展特立帕肽在治疗儿童疑难骨质疏松症的应用提供了基础。



#### (四) 生长激素

生长激素一方面可以增加骨矿物含量,另一方面可以通过增加肌肉体积,间接强化骨骼形态。研究显示与双膦酸盐治疗对比,在治疗成骨不全患者时,单独应用生长激素(growth hormone, GH)6 个月后,仅提高 5%~7% 的骨密度,并不能明显改善骨量和减少骨折发生<sup>[46]</sup>。目前的证据尚不支持单独应用生长激素治疗儿童骨质疏松症,仅推荐患有生长发育落后的骨质疏松症儿童使用。

#### (五) 睾酮

研究表明,性腺功能低下的患者在成年期接受类固醇激素治疗时会增加骨密度。青春期延迟(如肌营养不良、地中海贫血以及其他使用类固醇激素治疗)的儿童患者均有不同程度的骨质疏松症,使用睾酮诱导发育,可以增加骨密度和肌肉力量,降低骨折风险。氧雄龙是人工合成的睾酮衍生物,因为它不会诱导骺板早闭,是性腺功能低下儿童首选的合成类固醇药物。

#### 六、总结

儿童骨质疏松症的病因复杂,表现多样化,治疗难度大。目前双膦酸盐仍是儿童最常用以增加骨量、减少疼痛、预防骨折的药物。随着对儿童骨质疏松症的进一步认识,难治的原发性儿童骨质疏松症已有更多备选治疗药物;地舒单抗、特立帕肽在儿童难治性骨质疏松中使用的有效性已获得证实,但其在儿童群体中的最佳应用策略有待进一步探索。在使用地舒单抗的过程中要仔细随访,动态监测血钙,警惕反弹性高钙血症、坏死性下颌骨炎等并发症。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] El-Gazzar A, Högler W. Mechanisms of bone fragility: from osteogenesis imperfecta to secondary osteoporosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 625. DOI: 10.3390/ijms22020625.
- [2] Ciancia S, van Rijn RR, Högler W, et al. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(7): 2549-2561. DOI: 10.1007/s00431-022-04455-2.
- [3] Jang MJ, Shin C, Kim S, et al. Factors affecting bone mineral density in children and adolescents with secondary osteoporosis[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2023, 28(1): 34-41. DOI: 10.6065/apem.2244026.013.
- [4] Li XF, Cui LK, Chen WH, et al. QiangGuYin modulates the OPG/RANKL/RANK pathway by increasing secretin levels during treatment of primary type I osteoporosis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 7114139. DOI: 10.1155/2021/7114139.
- [5] Matsumoto T, Endo I. RANKL as a target for the treatment of osteoporosis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 91-105. DOI: 10.1007/s00774-020-01153-7.
- [6] Zou BH, Zheng JH, Deng WD, et al. Kirenol inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis and prevents ovariectomized-induced osteoporosis via suppressing the Ca<sup>2+</sup> + -NFATc1 and Cav-1 signaling pathways[J]. *Phytotherapy*, 2021, 80: 153377. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153377.
- [7] Bae S, Kim K, Kang K, et al. RANKL-responsive epigenetic mechanism reprograms macrophages into bone-resorbing osteoclasts[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(1): 94-109. DOI: 10.1038/s41423-022-00959-x.
- [8] Berkün O, Fındık Y, Akpınar O, et al. Evaluation of RANK, RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid after surgically assisted rapid maxillary expansion[J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2022, 21(2): 487-492. DOI: 10.1007/s12663-020-01481-1.
- [9] Laine CM, Koltin D, Susic M, et al. Primary osteoporosis without features of OI in children and adolescents: clinical and genetic characteristics[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(6): 1252-1261. DOI: 10.1002/ajmg.a.35278.
- [10] Laine CM, Laine T. Diagnosis of osteoporosis in children and adolescents[J]. *Eur Endocrinol*, 2013, 9(2): 141-144. DOI: 10.17925/EE.2013.09.02.141.
- [11] Engelke K, Lang T, Khosla S, et al. Clinical use of quantitative computed tomography (QCT) of the hip in the management of osteoporosis in adults: the 2015 ISCD official positions-part I[J]. *J Clin Densitom*, 2015, 18(3): 338-358. DOI: 10.1016/j.jocd.2015.06.012.
- [12] Bishop N, Arundel P, Clark E, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions[J]. *J Clin Densitom*, 2014, 17(2): 275-280. DOI: 10.1016/j.jocd.2014.01.004.
- [13] 郑荣飞, 熊丰. 儿童骨质疏松症诊疗进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(3): 227-232. DOI: 10.7504/ek2016030617. Zheng RF, Xiong F. Advance in the diagnosis and treatment of osteoporosis in children[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2016, 31(3): 227-232. DOI: 10.7504/ek2016030617.
- [14] Bai ZM, Wang JG, Kang MM, et al. Effects of pamidronate disodium combined with calcium on BMD values and severity of pain in elderly patients with osteoporosis based on mobile terminal platform for Internet of things[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 5069918. DOI: 10.1155/2022/5069918.
- [15] Golding PH. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to measure bone mineral density (BMD) for diagnosis of osteoporosis: experimental data from artificial vertebrae confirms significant dependence on bone size[J]. *Bone Rep*, 2022, 17: 101607. DOI: 10.1016/j.bonr.2022.101607.
- [16] Agarwal S, Shane E, Lang T, et al. Spine volumetric BMD and strength in premenopausal idiopathic osteoporosis: effect of teriparatide followed by denosumab[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(7): e2690-e2701. DOI: 10.1210/clinem/dgac232.
- [17] Shevroja E, Cafarelli FP, Guglielmi G, et al. DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis[J]. *Endocrine*, 2021, 74(1): 20-28. DOI: 10.1007/s12020-021-02806-x.
- [18] Tan ZJ, Shek HT, Dong ZX, et al. Retrospective analyses of clinical features in 28 Chinese patients with type V osteogenesis imperfecta: new perspectives in an old issue[J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(2): 369-377. DOI: 10.1007/s00198-022-06581-x.
- [19] 王广, 林涨源, 卢邦宝, 等. 儿童成骨不全症 1 例报告及文献综述[J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22(1): 84-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202209010-016. Wang G, Lin ZY, Lu BB, et al. Osteogenesis imperfect: one case report with a literature review[J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22(1): 84-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202209010-016.
- [20] Dabas A, Malhotra R, Kumar R, et al. Idiopathic juvenile osteopo-

- rosis in a child; a four-year follow-up with review of literature[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2021, 34(11): 1487-1490. DOI: 10.1515/jpem-2021-0233.
- [21] Janicka-Szczepaniak M, Orczyk K, Szymbor K, et al. Is it possible to predict a risk of osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis? A study of serum levels of bone turnover markers[J]. Acta Biochim Pol, 2018, 65(2): 297-302. DOI: 10.18388/abp.2017\_2561.
- [22] 马燕华, 王覃, 李静, 等. 特发性青少年骨质疏松症研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(6): 916-921. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2022.06.024.
- Ma YH, Wang Q, Li J, et al. Research progress in idiopathic juvenile osteoporosis[J]. Chin J Osteopor, 2022, 28(6): 916-921. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2022.06.024.
- [23] 王立, 苏喆, 焦燕华. 儿童骨质疏松症的诊治[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(8): 595-600. DOI: 10.19538/j.ek2022080607.
- Wang L, Su Z, Jiao YH. Diagnosis and treatment of osteoporosis in children[J]. Chin J Pract Pediatr, 2022, 37(8): 595-600. DOI: 10.19538/j.ek2022080607.
- [24] Saraff V, Högl W. Endocrinology and adolescence: osteoporosis in children; diagnosis and management[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(6): R185-R197. DOI: 10.1530/EJE-14-0865.
- [25] Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(7): 2147-2179. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9.
- [26] Formosa MM, Bergen DJM, Gregson CL, et al. A roadmap to gene discoveries and novel therapies in monogenic low and high bone mass disorders[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 709711. DOI: 10.3389/fendo.2021.709711.
- [27] Li C, Huang Q, Yang R, et al. Targeted next generation sequencing of nine osteoporosis-related genes in the Wnt signaling pathway among Chinese postmenopausal women[J]. Endocrine, 2020, 68(3): 669-678. DOI: 10.1007/s12020-020-02248-x.
- [28] Zhao Y, Yan JP, Zhu YM, et al. A novel prognostic 6-gene signature for osteoporosis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 968397. DOI: 10.3389/fendo.2022.968397.
- [29] Hurley T, Zareen Z, Stewart P, et al. Bisphosphonate use in children with cerebral palsy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 7(7): CD012756. DOI: 10.1002/14651858.CD012756.pub2.
- [30] Yamasaki S, Kamezaki K, Ito Y, et al. Bisphosphonate use for glucocorticoid-induced osteoporosis in elderly patients with immune thrombocytopenia receiving prolonged steroid therapy: a single institute retrospective study[J]. Hematol Rep, 2022, 14(3): 276-285. DOI: 10.3390/hematolrep14030039.
- [31] Weng BF, Chen CH. Effects of bisphosphonate on osteocyte proliferation and bone formation in patients with diabetic osteoporosis[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 2368564. DOI: 10.1155/2022/2368564.
- [32] Xu Q, Zhan P, Li XF, et al. Bisphosphonate-enoxacin inhibit osteoclast formation and function by abrogating RANKL-induced JNK signalling pathways during osteoporosis treatment[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(21): 10126-10139. DOI: 10.1111/jcmm.16949.
- [33] Lee H, Lee S, Kim D, et al. Effect of dosing interval on compliance of osteoporosis patients on bisphosphonate therapy: observational study using nationwide insurance claims data[J]. J Clin Med, 2021, 10(19): 4350. DOI: 10.3390/jcm10194350.
- [34] Bandeira F, de Oliveira LB, Bilezikian JP. Long-term consequences of osteoporosis therapy with denosumab[J]. Arch Endocrinol Metab, 2022, 66(5): 717-723. DOI: 10.20945/2359-3997000000560.
- [35] Li PF, Wu XJ, Li Y, et al. Denosumab versus bisphosphonates for the prevention of the vertebral fractures in men with osteoporosis: an updated network meta-analysis[J]. Clin Invest Med, 2022, 45(3): E14-E22. DOI: 10.25011/cim.v45i3.38875.
- [36] Kong SH. Denosumab, an effective osteoporosis treatment option for men[J]. Korean J Intern Med, 2022, 37(5): 947-948. DOI: 10.3904/kjim.2022.261.
- [37] Hoyer-Kuhn H, Rehberg M, Netzer C, et al. Individualized treatment with denosumab in children with osteogenesis imperfecta-follow up of a trial cohort[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 219. DOI: 10.1186/s13023-019-1197-z.
- [38] Kobayashi T, Nakamura Y, Suzuki T, et al. Efficacy and safety of denosumab therapy for osteogenesis imperfecta patients with osteoporosis-case series[J]. J Clin Med, 2018, 7(12): 479. DOI: 10.3390/jcm7120479.
- [39] Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, et al. Efficacy of denosumab for osteoporosis in three female patients with osteogenesis imperfecta[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 242(2): 115-120. DOI: 10.1620/tjem.242.115.
- [40] Hoyer-Kuhn H, Semler O, Schoenau E. Effect of denosumab on the growing skeleton in osteogenesis imperfecta[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(11): 3954-3955. DOI: 10.1210/jc.2014-3072.
- [41] Tamechika SY, Ohmura SI, Maeda S, et al. Efficacy of denosumab on bisphosphonate-treated osteoporosis and osteopenia in systemic rheumatic disease patients receiving glucocorticoids[J]. J Bone Miner Metab, 2023, 41(2): 203-211. DOI: 10.1007/s00774-022-01393-9.
- [42] Lei MM, Tavares E, Buzgo E, et al. Denosumab versus intravenous bisphosphonate use for hypercalcemia in multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2022, 63(13): 3249-3252. DOI: 10.1080/10428194.2022.2115840.
- [43] True HD, Ricks RG, Smith JA. Denosumab and bisphosphonate associated bilateral osteonecrosis of the external auditory canal[J]. Drug Ther Bull, 2023, 61(4): 61-63. DOI: 10.1136/dtb.2022.241203rep.
- [44] Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta-a first prospective trial[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2016, 16(1): 24-32.
- [45] Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, et al. Teriparatide therapy and bone mineral accrual in children with idiopathic osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(6): 1087-1094. DOI: 10.1002/jbmr.3982.
- [46] Schweizer R, Martin DD, Haase M, et al. Similar effects of long-term exogenous growth hormone (GH) on bone and muscle parameters: a pQCT study of GH-deficient and small-for-gestational-age (SGA) children[J]. Bone, 2007, 41(5): 875-881. DOI: 10.1016/j.bone.2007.06.028.

(收稿日期: 2023-03-20)

**本文引用格式:** 王道喜, 李浪, 江君, 等. 儿童骨质疏松病因及治疗研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(7): 689-693. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202303050-016.

**Citing this article as:** Wang DX, Li L, Jiang J, et al. Research advances on etiology and treatment of pediatric osteoporosis[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(7): 689-693. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202303050-016.