

# 特发性青少年骨质疏松症发病机制与治疗方法的研究进展

李欣<sup>1,2</sup>, 鲁红云<sup>1\*</sup>

[1. 暨南大学附属珠海医院(珠海市人民医院)内分泌代谢科, 广东 珠海 519000; 2. 暨南大学医学部, 广东 广州 510632]

**【摘要】**特发性青少年骨质疏松症(IJO)是一种发生于青少年群体的罕见的全身性骨病,其发病原因及危险因素尚未完全阐明。该疾病具有自限性,以骨痛、骨折等为主要特征,在患者青春期的后期可自行缓解,但部分患者还会发生严重畸形或出现功能障碍。IJO治疗的基本策略是保护脊柱,临床应根据患者病症及影像学表现,合理选用双膦酸盐、活性维生素D等药物,避免出现骨折、严重畸形、功能障碍等问题,但IJO患者药物治疗规范尚未达成共识,治疗方案的决策多依赖于临床医师对患者病情的判断及其经验。基于此,现就IJO的发病机制、临床表现及诊断、治疗方法进行综述,为今后临床治疗IJO提供理论指导。

**【关键词】**特发性青少年骨质疏松症;发病机制;治疗方法;研究进展

**【中图分类号】**R681

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**2096-3718.2023.13.0138.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.13.045

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨微观结构退化、骨量减少、骨密度下降为特征,且易发生骨折的全身性骨骼疾病。OP可分为继发性与原发性两种类型,前者多与肿瘤、血液系统疾病及过量使用糖皮质激素等有关,后者可细分为成骨不全与特发性青少年骨质疏松症(idiopathic juvenile osteoporosis, IJO)<sup>[1]</sup>。IJO多发生在发育期,即8~12岁期间,IJO患病率无性别差异,主要症状为背部疼痛、行走困难、长骨骨折等,经X线检查可见长骨的椎骨和干骺端受压等表现<sup>[2]</sup>。目前关于IJO尚无明确的发病原因,该疾病较为罕见,且全国病例报道较少,其可参考OP。有报道指出,OP患者可出现骨密度(BMD)下降或诱发严重残疾等问题,而IJO也可能与BMD有关<sup>[3]</sup>。基于此,现就IJO的发病机制、临床表现及诊断、治疗方法进行综述,为今后临床治疗IJO提供理论指导。

## 1 发病机制

**1.1 遗传学机制** 完整的层级结构,足够的刚度与韧性是骨骼承载外力的重要基础。在维持骨强度方面,骨吸收、骨形成的不断重复和时空偶联具有重要作用,该过程也被称为“骨重建”。青少年处于生长发育阶段,骨形成、骨吸收处于正平衡状态,骨量逐渐增加,并在某一阶段达到骨峰值。遗传因素可影响骨骼大小、峰值骨量、微结构与内部特性等,既往研究显示,IJO患者的骨量调节可能与多种基因的遗传变异有关<sup>[4]</sup>。ROULEAU等<sup>[5]</sup>经基因测序发现,与成年患者比较,儿童致病变异频率更高,常见于低密度脂蛋白受体相关蛋白5(LRP5)、I型胶原

原 $\alpha 1$ 链(COL1A1)、I型胶原 $\alpha 2$ 链(COL1A2)。MAN等<sup>[6]</sup>报告了1例男性患者,其骨钙素水平偏低,母亲有骨折家族史、OP病史,同时伴有多发性特发性非椎体脆性骨折病史,个体基因检测结果提示,COL1A1和维生素D受体(VDR)候选基因多态性与家族脆性骨折之间存在一定的关联。HARTIKKA等<sup>[7]</sup>研究发现,LRP5基因的杂合突变,可影响儿童生长发育过程中骨量的累积,诱导IJO的发生。KAMPE等<sup>[8]</sup>对骨脆性儿童进行丝束蛋白3(PLS3)变异筛查,结果发现,表型异常儿童未见致病变异,而从BMD较低、伴多处外周及脊柱骨折的患儿中发现2种新型致病PLS3变异,提示PLS3测序可能对IJO的筛查、诊断有参考价值。上述研究结果表明,IJO患者的发病过程与遗传学因素之间存在密切关联,多种基因突变可能参与其中,但关于基因突变导致IJO发病的报道,多基于不同地区病例的检测结果,国内关于IJO患者基因突变情况的报道仍较少,考虑地区、种族差异可能带来的影响,后续可围绕特征及不同表型患者的临床特征等进行讨论,以弥补国内针对IJO发病与遗传学因素关联的空缺。

**1.2 低BMD机制** BMD异常下降是IJO患者的重要特征,与成骨不全症(osteogenesis imperfecta, OI)相比,IJO患者的骨小梁更薄,破骨细胞数量更少,骨转换率更低。目前关于IJO骨丢失的发生机制还未明确,可能与增加的破骨细胞活性有关<sup>[9]</sup>。FRANCESCHI等<sup>[10]</sup>发现,IJO患者腰椎、髌关节及桡骨远端的BMD较低,提示患者BMD下降可能与骨吸收增加、骨形成减少等因素有关。但也有学者给出不同观点,如BACCHETTA等<sup>[11]</sup>通过定量计算

作者简介:李欣,2021级在读硕士生,研究方向:内分泌与代谢疾病的诊治。

通信作者:鲁红云,博士研究生,主任医师,研究方向:内分泌与代谢疾病的诊治。E-mail: luhongyun2013@163.com

机断层扫描技术检查 IJO 患者的骨皮质、骨小梁情况，并探讨其骨组织形态学特征，结果发现，骨小梁厚度、数量有减少趋势，可见成骨细胞受损风险，但无骨吸收增加导致 IJO 发病的确切证据。

从肌肉-骨骼关系角度分析 IJO 患者的临床特征，探索 BMD 变化与 IJO 发病风险的关系，具有一定的价值。一项关于 12~18 岁青少年的调查显示，青少年肌肉含量与 BMD 呈线性正相关，男性青少年肌力与 BMD 呈线性正相关<sup>[12]</sup>。考虑 BMD 数据在解释 IJO 患者病情中的局限性，PLUDOWSKI 等<sup>[13]</sup>对 IJO 患者急性期、恢复期的骨骼状态进行观测，结果发现，肌肉-骨骼关系不平衡是 IJO 患者的主要特征，利用双能 X 线骨密度（DXA）技术测量全身、腰椎的骨矿物质含量（BMC）与 BMD，并与同龄健康者进行比较，可为治疗决策提供依据。由上述报道可知，BMD 的异常变化，可能与多种因素存在关联，IJO 患者普遍存在 BMD 异常下降、肌肉-骨骼关系不平衡现象，骨吸收与骨形成动态平衡关系被打破，但导致此类现象的具体机制尚未完全阐明，后续可从骨量累积、骨重建等方面进行讨论，进一步掌握 BMD 与 IJO 发病的内在关联。

## 2 临床表现及诊断

临床将 OP 分为原发性、继发性，前者被进一步划分为 IJO、I 型（绝经后 OP）、II 型（老年性）3 种类型。IJO 多见于青春期，典型表现为背部下端、髋部、脚部隐痛，且随病情的进展，患者可出现行走困难、下肢骨折等问题。全身体格检查对 IJO 筛查、诊断的可靠性较弱，部分患者的脊柱后侧凸、跛行等可作为疾病评估的参考依据。明确 IJO 患者的临床表现特征与相关辅助检查方法，掌握其影像学特征，对早期诊治有重要意义。

**2.1 临床表现** IJO 患者的临床表现多样，起病时间的个体差异较大，临床症状主要包括骨痛、多发病理性骨折、行走困难等。本病常为急性起病，病程约 2~4 年，病程内可出现停止生长现象，可自然缓解。但 20 岁前生长发育状况与个体峰值骨量之间存在关联，部分 IJO 患者在成年后可能出现低骨量问题，与同龄健康人群比较，峰值骨量可能较低，故作好 IJO 患者的诊治工作仍然具有其必要性。IJO 患者常主诉背痛、下肢痛、肌肉无力等，部分因病理性骨折入院的患者，多表现为长骨骨折、脊柱骨折，或伴有 OP 相关畸形，如四肢弯曲、驼背等。

**2.2 影像学特征** IJO 诊断涉及的检查方法包括 X 线片、CT、MRI 检查等。X 线检查中，IJO 患者的主要特征为骨量减少、脊柱萎缩畸形、骨皮质变薄等，可见全身多关节 OP，部分患者的影像学资料可能提示骨硬化。CT 检查与

MRI 检查可显示早期细微改变，对 IJO 患者的鉴别诊断有重要意义。刘正华等<sup>[14]</sup>指出，将双能量 CT 虚拟去钙技术作为 BMD 测量的补充方法，能够实现骨矿物质、脂肪含量的定量评价，对 OP 患者的鉴别诊断提供参考。但目前关于该方法用于 IJO 患者的报道仍较少，后续有必要开展探索性试验，了解该检查方式在 IJO 鉴别诊断中的价值，以及不同类型病例检查结果的差异性，为诊断标准的制定提供可靠依据。高睿等<sup>[15]</sup>围绕辅助诊断系统的临床价值进行分析，结果发现，相较于人工判断，借助系统与 3D 半自动测量法的诊断效能良好。但该方法依赖于辅助诊断系统的支持，对设备、设施方面的要求较高，短期内并不适宜在基层单位推广。OP 的机会性筛查与 IJO 早期诊治有密切关联，探索各种定量诊断参数在 OP 诊断中的意义，是 CT 检查诊断 OP 的重要研究方向。王昕等<sup>[16]</sup>发现，利用双能 CT 检测 L2 椎体钙（水）密度，有助于骨量减少、OP 患病的定量诊断，对应阈值分别为 70.91 mg/cm<sup>3</sup>、63.65 mg/cm<sup>3</sup>。但上述结果均基于成人检测结果，IJO 患者使用的机会性筛查方法，仍有待进一步探索。此外，杨园园等<sup>[17]</sup>认为，采用定量超声技术（QUS）对儿童青少年进行跟骨检测，获得的超声振幅衰减系数（BUA）与儿童的肌肉量、脂肪量等存在密切关联，可作为儿童青少年 OP 诊疗的依据。结合 QUS 技术的安全性以及操作的便捷性，将其纳入风险人群的筛查，具有一定的可行性。

**2.3 鉴别诊断** IJO 的诊断，需要正确识别患者的阳性特征，排除其他疾病诱发 OP 的可能性。在马东芹等<sup>[18]</sup>报道 1 例以反复骨折为特征的青少年患者，经 X 线检查发现四肢骨质稀疏、骨皮质变薄，高分辨外周骨定量 CT 检查结果提示青少年 OP，最终确诊为成骨不全症。由此考虑，在 IJO 患者的诊治过程中，应注意遗传性骨病、继发性 OP 的鉴别诊断，必要时应当纳入基因检测，将其作为辅助诊断方法之一。不仅如此，幼年时期的内分泌紊乱（如库欣综合征、性腺发育不全等），消化系统相关疾病（恶液质、营养不良等），先天性新陈代谢缺陷等，都应当纳入考虑范畴，作为鉴别诊断的重点。基于 X 线检查、BMD 检测等结果，正确识别 IJO 患者的独特影像学表现，排除其他诱发因素的干扰，可保障鉴别诊断的准确度。

## 3 治疗方法

按照个体化治疗原则，临床医师需要通过 BMD 检测或其他影像学检查结果，确定治疗目标，以保护脊柱与全身骨骼、降低风险等为管理核心，制定包括用药、物理治疗及康复运动等在内的综合治疗方案。其中，药物治疗是对抗 OP、控制病情进展的重要方法，遵循用药原则，规范



用药,并辅以康复锻炼等非药物干预方式,可发挥协同作用,改善 IJO 患者的骨骼发育情况。

**3.1 骨健康基本补充剂** 充足的钙摄入,对 OP 患者的治疗有重要意义,可达到减缓骨丢失、维护骨骼健康、获得理想峰值骨量等效果<sup>[19]</sup>。但 IJO 疾病相对特殊,直接采取全身补钙策略,是否能够让患者获益,尚无明确证据。GALINDO-ZAVALA 等<sup>[20]</sup>研究认为,应只针对日常膳食方面存在钙缺乏问题的患者进行干预。因此,在 IJO 治疗期间,对患者每天饮食中钙的摄入情况进行观察至关重要,必要时从钙元素含量、用药安全等方面进行综合考虑,选择与 IJO 患者个体治疗需求相契合的钙剂。考虑大剂量补充钙剂可能面临的风险,用药过程需严格控制剂量。根据患者的骨骼健康状况,以恰当的方式补充维生素 D,并合理控制使用剂量,能够起到一定的改善作用。但如何确保补充剂量的合理性、规避超剂量使用对应的风险,尚未形成统一定论。因此,从剂量、患者获益及风险 3 个角度入手进行分析,掌握各项指标变化的内在关联,以实现收益最大化为出发点,确定 IJO 患者应用维生素 D 的最佳剂量标准,有助于规范骨健康基本补充剂的应用;探索血钙、尿钙等指标与患者给予维生素 D 治疗的实际效果间的关联,可为患者治疗风险的预测提供重要参考。

**3.2 药物治疗** 合理应用抗 OP 类药物,是 IJO 治疗的难点。根据既往个案报道的治疗方法,在明确诊断的基础上,选择能够有效对抗 OP 的药物,能够达到增加骨密度、降低骨折风险等治疗目标<sup>[21]</sup>。参考《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》<sup>[22]</sup>,现有 OP 防治类药物包括帕米膦酸盐、唑来膦酸盐、重组人生长激素(rhGH)等。

**3.2.1 帕米膦酸盐** 帕米膦酸盐是能够有效抑制骨吸收的焦膦酸盐,属于骨吸收抑制剂,对多种 OP 有良好的治疗效果。BARONCELLI 等<sup>[23]</sup>研究发现,对 IJO 患者长期应用帕米膦酸盐治疗,可显著影响患者的临床表现及骨矿物质状态,降低骨折率。从药理层面分析,帕米膦酸盐属于第二代代表性双膦酸盐,其内部含有的 P-C-P 基团,是破骨细胞性骨溶解的抑制剂。目前国内临床应用帕米膦酸盐的报道较少,多见于绝经后骨质疏松、骨髓瘤、恶性肿瘤骨转移等疾病的治疗,且均有较好的疗效<sup>[24]</sup>,但尚未见该药治疗 IJO 患者的相关报道,故后续临床可针对帕米膦酸盐治疗 IJO 患者的疗效进行多中心前瞻性研究,以明确该药物对 IJO 患者的临床治疗价值。

**3.2.2 唑来膦酸盐** 唑来膦酸盐是第三代双膦酸盐类药物,对骨的矿化表面有高度亲和力,相较于其他类型双膦酸盐类药物,唑来膦酸盐与羟磷灰石能够产生更强的结合力,理论上能够在抑制破骨细胞活性、改善骨质、减少骨

吸收等方面发挥更强功效。SARFF 等<sup>[25]</sup>发现,唑来膦酸盐与帕米膦酸盐的疗效大致相当,但唑来膦酸盐可减少给药频次,为患者提供更加方便、更具经济性的治疗选择。基于上述结果,唑来膦酸盐治疗是否能够发挥优于帕米膦酸盐的作用效果,可能受给药频率、患者综合治疗期间的就诊次数,以及椎体改善情况等因素的影响。同时,在实际用药过程中,有必要考虑唑来膦酸静脉治疗的给药时机,确定用药的剂量标准及给药频率,根据患者病情的改善效果,动态调节唑来膦酸盐治疗方案。

**3.2.3 rhGH** rhGH 具有刺激骨骼、躯体生长等作用,其在增加肌肉面积及骨矿物质含量等方面的效果已得到证实。林秀雯等<sup>[26]</sup>指出,对生长激素缺乏儿童给予维生素 D 与 rhGH 治疗,可改善骨钙素、骨碱性磷酸酶等骨代谢指标,有利于患儿的生长发育。基于上述分析,对 IJO 患者应用 rhGH,理论上也可改善患者的骨量,但由于本品的适应证尚未包含 IJO,并无直接将 rhGH 用于 IJO 患者的临床报道,缺少相应的理论支持。参考国内一项动物实验结果,将雌激素治疗与 rhGH 联合应用,可改善大鼠模型的股骨 BMD 与最大载荷<sup>[27]</sup>。因此,后续可通过体外试验研究,或设计更具针对性的动物实验,进一步验证 rhGH 治疗是否适宜用于 IJO 患者。

**3.4 其他基础治疗** 根据个体日常膳食结构与营养评估结果等信息,给予均衡膳食方面的建议,能够在一定程度上保障钙的每天摄入量,降低治疗过程中患者对钙剂的需求。充足日照对促进维生素 D 的合成有积极作用,为避免皮肤灼伤或日照效果受到影响,建议患者选择 11:00~15:00,并根据季节、日照时间等进行灵活调整,尽量避开紫外线较强的时间段,原则上每次应持续 20 min 以上。规律运动是骨科疾病康复治疗的主要内容,在改善肌肉力量、促进骨健康等方面均有积极作用,在治疗期间,有必要根据患者的年龄、运动能力等制定运动锻炼计划。

## 4 小结与展望

目前,IJO 的病因及发病机制尚未完全明确,其可能与遗传、低 BMD 等因素有关,根据已证实与 IJO 有关的致病基因突变,建立 IJO 早期筛查的程序,明确不同表型患者的特征,对 IJO 患者的病情诊断、预后评估等有重要价值。在明确诊断的基础上,应参考现有诊治指南,结合患者的临床情况,尽量选择有循证依据支持、安全性好的药物治疗方案,必要时采取联合治疗方案,并辅以生活方式调整、运动锻炼等非药物治疗方案,以满足各种 IJO 患者的治疗需求。但由于 IJO 发病率不高,目前临床研究较少,多数研究还是以病例报告为主,今后还需在青少年群

体中进行更大规模的研究,以进一步探讨 IJO 的发病机制、临床特点。

### 参考文献

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.原发性骨质疏松症基层诊疗指南(2019 年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(4):304-315.
- [2] 罗静聪,伍援朝,李双庆.一例特发性青少年骨质疏松症的病例报道[J].现代预防医学,2004,31(3):429.
- [3] DABAS A, MALHOTRA R, KUMAR R, et al. Idiopathic juvenile osteoporosis in a child: A four-year follow-up with review of literature[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2021, 34(11): 1487-1490.
- [4] 宋红,黄华,王伟,等.不同性别及年龄因素对原发性骨质疏松症骨代谢指标、血清骨保护素及骨密度影响的研究[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(10):1161-1164.
- [5] ROULEAU C, MALRIE M, COLLET C, et al. Diagnostic yield of bone fragility gene panel sequencing in children and young adults referred for idiopathic primary osteoporosis at a single regional reference centre[J]. Bone Rep, 2022, 23(16): 101176.
- [6] MAN S C, CHIRIAC M, MILITARU M S, et al. Association of COL1A1 SP1 and FOK-I VDR genetic polymorphisms in young male idiopathic osteoporosis[J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2017, 13(2): 224-227.
- [7] 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]. J Bone Miner Res, 2005, 20(5): 783-789.
- [8] KAMPE A J, COSTANTINI A, MAKITIE R E, et al. PLS3 sequencing in childhood-onset primary osteoporosis identifies two novel disease-causing variants[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(10): 3023-3032.
- [9] RAUCH F, TRAVERS R, NORMAN M E, et al. Deficient bone formation in idiopathic juvenile osteoporosis: A histomorphometric study of cancellous iliac bone[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(5): 957-963.
- [10] FRANCESCHI R, VINCENZI M, CAMILOT M, et al. Idiopathic Juvenile Osteoporosis: Clinical experience from a single centre and screening of LRP5 and LRP6 genes[J]. Calcif Tissue Int, 2015, 96(6): 575-579.
- [11] BACCHETTA J, WESSELING-PERRY K, GILSANZ V, et al. Idiopathic juvenile osteoporosis: A cross-sectional single-centre experience with bone histomorphometry and quantitative computed tomography[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2013, 19(11): 6.
- [12] 余擎,温志刚,王希丹,等.青少年骨密度与体成分、肌力的关联研究[J].生命科学研究,2018,22(1):61-66.
- [13] PLUDOWSKI P, LEBIEDOWSKI M, OLSZANIECKAI M, et al. Idiopathic juvenile osteoporosis: An analysis of the muscle-bone relationship[J]. Osteoporos Int, 2006, 17(11): 1681-1690.
- [14] 刘正华,张玉婷,黄大耿,等.双能量 CT 虚拟去钙技术评价骨质疏松症的价值[J].国际医学放射学杂志,2021,44(5):556-560,578.
- [15] 高睿,王新文,郭雅君,等.定量 CT 计算机辅助诊断系统 3D 半自动测量法对骨质疏松症的诊断价值[J].中国医学影像学杂志,2023,31(4):400-404.
- [16] 王昕,吕加强,薄明琪,等.双能 CT 钙(水)密度定量诊断骨质疏松的可行性[J].中国医学影像学杂志,2022,30(10):1053-1056,1067.
- [17] 杨园园,舒方义,钟斌,等.广西 9~15 岁侗族儿童青少年跟骨超声骨密度测定及其影响因素[J].解剖学杂志,2019,42(1):53-55.
- [18] 马东芹,陈予龙,裴育,等.以反复骨折为特征青少年男性成骨不全症 1 例探讨[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2022,15(5):482-488.
- [19] 李佳,邓爱民.钙、维生素 D 及磷代谢在骨质疏松症发病及治疗方面的作用[J].实用医学杂志,2015,31(22):3643-3645.
- [20] GALINDO-ZAVALA R, BOU-TORRENT R, MAGALLARES-LOPEZ B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2020, 18(1): 20.
- [21] 黄瑞英,许超尘.特发性青少年骨质疏松症一例[J].中华风湿病学杂志,2017,21(2):120-121.
- [22] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J].中国全科医学,2023,26(14):1671-1691.
- [23] BARONCELLI G I, VIERUCCI F, BERTELLONI S, et al. 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]. J Bone Miner Metab, 2013, 31(5): 533-543.
- [24] 方阅,归成.帕米膦酸钠的药理研究及临床应用进展[J].中国药房,2002,13(12):757-758.
- [25] SARFF V, SAHOTA J, CRABTREE N, et al. Efficacy and treatment costs of zoledronate versus pamidronate in paediatric osteoporosis[J]. Arch Dis Child, 2018, 103(1): 92-94.
- [26] 林秀雯,彭树勋,刘玲.维生素 D 辅助重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症对儿童生长及骨代谢的影响[J].新医学,2020,51(6):473-477.
- [27] 胡亚军,郭三萍,李晓红,等.联合运用重组人生长激素和雌激素对去势大鼠骨密度及生物力学的影响[J].中国骨质疏松杂志,2007,13(2):91-95.