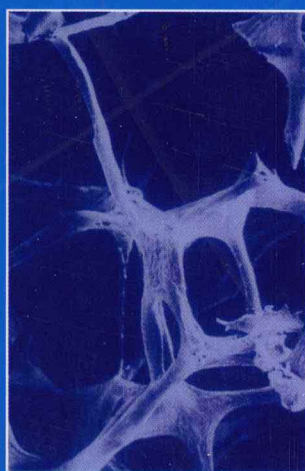
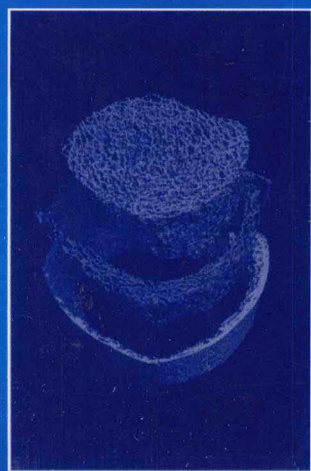


绝经后骨质疏松症

Atlas of Postmenopausal Osteoporosis

第 3 版



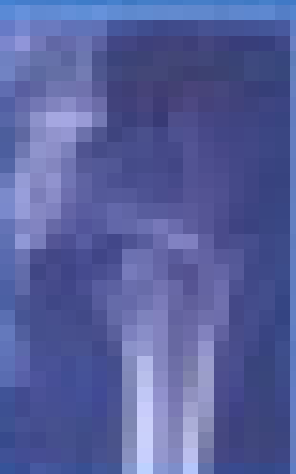
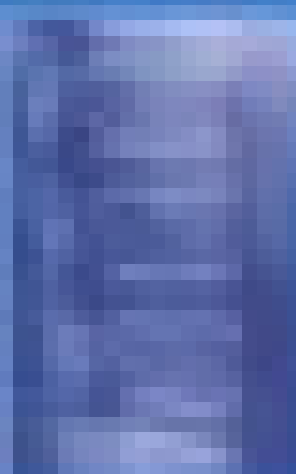
原著 René Rizzoli

主译 夏维波 李 梅

绝经后骨质疏松症

Atlas of Postmenopausal Osteoporosis

第二版



主编 李树生

副主编 李树生 李树生 李树生



人民卫生出版社

绝经后骨质疏松症

Atlas of Postmenopausal Osteoporosis

第3版

原 著 René Rizzoli

主 译 夏维波 中国医学科学院北京协和医院内分泌科

李 梅 中国医学科学院北京协和医院内分泌科

译 者 (按姓氏笔画排序)

刘海娟 中国医学科学院北京协和医院内分泌科

孙 静 中国医学科学院北京协和医院内分泌科

何书厉 中国医学科学院北京协和医院营养科

陈 凌 中国医学科学院北京协和医院内分泌科

徐 雯 中国医学科学院北京协和医院内分泌科

韩兰稳 中国医学科学院北京协和医院内分泌科

秘 书 赵 真 中国医学科学院北京协和医院内分泌科

人 民 卫 生 出 版 社

Translation from English language edition:
Atlas of Postmenopausal Osteoporosis, Third Edition
by René Rizzoli
Copyright © 2010, Current Medicine Group
Current Medicine Group is a part of Springer Science+Business Media
All Rights Reserved
绝经后骨质疏松症 第3版
中文版版权归人民卫生出版社所有。

图书在版编目(CIP)数据

绝经后骨质疏松症/(意)利罗厘(Rizzoli, R.)主编;夏维波等译. —北京:
人民卫生出版社, 2012. 12
ISBN 978-7-117-16375-0

I. ①绝… II. ①利…②夏… III. ①女性-骨质疏松-防治 IV. ①R681

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 231750 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

图字:01-2012-4368

绝经后骨质疏松症

主 译: 夏维波 李 梅
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷: 北京人卫印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 889×1194 1/16 印张: 7
字 数: 217 千字
版 次: 2013 年 1 月第 1 版 2013 年 1 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-16375-0/R · 16376
定 价: 50.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

作者简介

主编

René Rizzoli 内分泌专家,致力于代谢性骨病、骨质疏松症和矿物质代谢紊乱的研究。瑞士日内瓦大学医院的医学教授、康复和老年病学系骨病分部主任,该骨病分部是世界卫生组织(WHO)关于骨质疏松预防的合作中心。Rizzoli教授是国际骨质疏松基金会(IOF)执行委员会成员,也是欧洲骨质疏松和骨关节炎临床和经济学会的科学咨询委员会主席。他曾任 IOF 科学顾问委员会主席和瑞士抗骨质疏松症协会的会长,并连续三届担任 IOF 关于骨质疏松的世界代表大会的学术委员会主席。Rizzoli 教授是 *Bone* 杂志的编辑,也是 *Osteoporosis International* 的副主编,并撰写了 550 多篇文章和书籍章节。他参与了多项基础和临床研究计划,主要研究激素的作用、骨生长的调节、矿物质动态平衡、骨质疏松的病理生理学,以及在骨质疏松症的预防和治疗中,营养、钙、双膦酸盐、选择性雌激素受体调节剂(SERM)和雷尼酸锶的作用。

编者

Patrick Ammann 内科医师,擅长代谢性骨病、骨质疏松症和矿物质代谢紊乱,瑞士日内瓦大学康复和老年病学系骨病分部骨质疏松和骨代谢临床前研究小组组长。Ammann 医生参与了多项基础和临床研究计划,主要研究骨骼发育、骨质疏松症的病理生理学,以及营养和抗骨质疏松治疗(双膦酸盐、SERM 和雷尼酸锶、甲状旁腺素、胰岛素样生长因子和生长激素)对骨的力学性能及其影响因素的作用。他还是日内瓦大学老年医院骨质疏松性骨折患者康复病房的负责人。他在代谢性骨病的病理生理学方面作出了贡献并获得多个奖项。

Juliet Compston 骨科教授,英国剑桥大学临床医学院名誉顾问,在英国伦敦大学米都塞克斯医院获得医学学位。Compston 教授活跃于代谢性骨病的研究领域,研究方向包括糖皮质激素对骨的影响和巨核细胞在骨重建中的作用。最近她的工作集中在继发性骨质疏松,尤其是与肝移植和囊性纤维化相关的继发性骨质疏松。Compston 教授是国际骨质疏松基金会(IOF)委员会成员,也是国际骨矿盐学会的理事会成员。她是欧洲联盟委员会/IOF 骨质疏松行动呼吁会的领导人和主席,国家骨质疏松症协会(NOS)医学委员会理事,并于 MHRA 的女性健康专家顾问组任职。她是 *Journal of Bone and Mineral Research* 的副主编,也是 *Bone* 和 *Osteoporosis International* 的编委。她是国家骨质疏松症指南小

组(NOGG)组长,也是国家临床优化研究所(NICE)骨质疏松症指南发展小组成员,领导了皇家学院关于糖皮质激素导致的骨质疏松症预防和治疗的医师指南的编写组,以及皇家学院关于绝经后骨质疏松管理更新的医师工作组。2006年,Compston教授被授予国家骨质疏松症协会的Kohn基金会奖,表彰其在骨质疏松症领域的杰出成就。2009年她获得了国际骨和矿学会的John G. Haddad奖章,以表彰其在骨和矿代谢临床研究方面的杰出贡献,使人类加深了对生理或疾病的理解,或对疾病管理或预防方面的改变。

Serge Ferrari 日内瓦医学院的骨质疏松、遗传学和药学教授,瑞士日内瓦大学医院康复和老年病学系医学副教授。他在日内瓦医学院的教学委员会任职,教授内科学、病理生理学和骨代谢学。1989年毕业于瑞士日内瓦大学医学院,之后在日内瓦大学医院内科做住院医师,并成为总住院医师。1997—2001年,他在美国波士顿Beth Israel Deaconess医疗中心做博士后研究,期间被指定为哈佛医学院的医学指导员(2000年)。Ferrari教授在骨领域已经发表150余篇文章和书籍章节。他是许多杂志的编委会成员,包括*Journal of Bone and Mineral Research*、*Osteoporosis International*和*Bone*。任瑞士骨和矿学会的会长,也是国际骨质疏松基金会(IOF)科学顾问理事会的成员,国际营养遗传学和基因组学协会(ISNN)的创始成员和董事会成员之一。他享有多项国际奖项,并曾三次获得瑞士骨和矿学会的临床研究奖。Ferrari教授目前的研究兴趣包括儿童时期的骨生长和脆性、骨质疏松的遗传学,以及甲状旁腺素在骨重建中作用的分子机制。

Harry K Genant 美国加州大学旧金山分校的名誉教授,CCBR-SYNARC公司董事会的成员。于美国伊利诺伊州的芝加哥西北大学获得医学学位,在美国马里兰州巴尔的摩的约翰霍普金斯大学Osler Service完成了实习期。1998年他与同伴联合创立了Synarc公司,这是一个全球协作研究机构,主要致力于大型多中心药物试验中定量显像和生物标记物的管理。他是目前CCBR-SYNARC公司董事会和高级顾问组的成员。Genant教授是30余本书的编者或共同编者,是170多章节或约稿、600多篇同行审查的科学和医学期刊文章以及1500多篇国内和国际科学和专业数据库摘要的作者或共同作者,任*Bone*副主编、*Osteoporosis International*和*Journal of Clinical Densitometry*编委会成员。Genant教授曾获得多项奖励和荣誉,包括美国整形外科学会和国际腰椎研究学会的终生名誉会员。他是意大利放射学会、中国骨质疏松学会、智利骨学会、匈牙利骨学会和欧洲骨骼放射学会的名誉会员,是美国放射学院的研究员,也是皇家放射学院的名誉研究员。

Audrey Neuprez 比利时列日大学的研究生,她在那里完成了流行病学、公共卫生和卫生经济的博士学位。研究方向包括骨骼肌肉疾病的流行病学,尤其关注对生活质量的评估。目前她正参与评估抗骨关节炎药物成本效率的新工具的研发,尤其强调对晚期骨性关节炎患者在髋关节和膝关节置换手术前后健康效用的测量。

Jean-Yves Reginster 流行病学、公共卫生和卫生经济学教授,比利时列日大学公共卫生学系主任,骨和关节软骨代谢研究中心主任,欧洲骨质疏松和骨关节炎临床和经济方面学会(ESCEO)的主席。他已发表大约600篇文章和60多章节。他的研究围绕于骨相关的病理学,如代谢性骨病、绝经后骨质疏松和骨关节炎的预防和治疗。

Johann D Ringe 曾在哥廷根大学(德国)、蒙彼利埃大学(法国)和海德堡大学(德国)接受医学训练。德国汉堡大学和科隆大学的教授,普通内科(风湿/骨科)学系主任,也是德国科隆大学 Klinikum Leverkusen 前联邦德国骨质疏松中心(WOC)主任。他是许多国内和国际学会的成员,是许多国内和国际杂志的编委会成员和评论员。他的研究兴趣包括抗骨吸收药、骨合成代谢药或联合治疗策略在骨质疏松治疗中的应用,钙、维生素 D、阿法骨化醇和 SERMS 对骨质疏松的预防或治疗效果,以及对糖皮质激素导致的骨质疏松和男性骨质疏松的处理。

(徐雯 夏维波 译)

译者前言

大约在七年前,当我们看到由 René Rizzoli 教授编写的第 1 版《绝经后骨质疏松症》(*Atlas of Postmenopausal Osteoporosis*)时,便被这本精致的图书深深地吸引了。在一本只有 90 页的图谱中,作者匠心独运地选择了一幅幅精美的图表,配以简明的科学注释,将绝经后骨质疏松症的病理生理、流行病学、诊断、预防 and 治疗的方方面面清晰地呈现给读者。从此,这本书成为了我们的案头必备,无论是为临床诊疗查找证据、为科研寻求依据,还是为教学制作课件我们都不时地翻阅和借鉴它。我们一直在想,如果它有中文版本,对于中国读者学习和掌握绝经后骨质疏松症的基本理论和基本知识将有很大的益处。该书于 2006 年得以再版后,我们同 René Rizzoli 教授在一次会议上谋面,并提出想将这本书翻译成中文,他欣然同意并告知我们该书的第 3 版将于 2010 年出版,他建议我们翻译第 3 版。当我们欣喜地拿到图谱的新版,开卷细读,更有一种清新扑面之感。

几位译者均利用自己繁忙的临床、教学和研究工作之余进行这本图谱的汉化工作。在大家的努力及人民卫生出版社的大力协助,图谱的译本终于可以和大家见面了。我们衷心地希望本书能常立于您的案头,成为您的医疗、教学和研究工作的益友。

翻译工作时间仓促,错漏之处在所难免,针对译作中的任何不妥之处,恳请各位读者、同仁多提宝贵意见。

夏维波 李梅
2012 年于北京

前言

更年期是女性生殖能力结束的时期,卵巢活动减少,性激素停止产生。这一时期可能与心血管、泌尿生殖系统,以及皮肤、毛发和骨骼的许多症状有关。骨量的累积在人生命的第二个十年结束时停止,并且或多或少地维持到更年期。性激素缺乏导致骨转换加速,负平衡的形成和微结构的恶化,从而影响骨骼强度,增加脆性,因此增加骨折风险。据估计,80岁时已有50%的骨小梁丢失。

自然绝经发生在45~54岁之间。这个年龄在几个世纪内似乎没有显著的变化。相对而言,自19世纪中叶以来,预期寿命特别是女性的预期寿命,大大延长。在世界许多地区,大多数女性的寿命达到或超过了80岁。这意味着到了50岁,女性未来将有30年生活在没有性激素保护骨骼的情况下,这是女性寿命的三分之一还要多。到了50岁,一生的骨折风险约为50%(即二分之一的女性将在此期间发生一次骨折)。

据估计,2008年全世界有7亿女性年龄在50岁以上,到2030年这个数字将达到12亿。骨质疏松性骨折主要包括椎体、股骨近端、前臂及肱骨近端的骨折。股骨近端骨折的人数预计到了2030年将增加4倍。在1994年出版的*Bone Formation And Repair*一书中,W. C. Hayes宣称:“如果髋骨骨折的患病率继续以目前的速度上升,很可能在未来几十年里,骨科除了处理这一问题外几乎没有什么别的工作要做。”这说明骨质疏松对绝经后骨质疏松患者的健康和生活质量的威胁。本书的第3版讨论了绝经后骨质疏松症的病理生理、流行病学、诊断、预防和治疗,以及骨质量和强度在骨折风险和骨质疏松治疗中的重要性。希望本书对于所有位于治疗骨质疏松症患者前沿的专业人员而言有趣和有益。

René Rizzoli

(陈凌 夏维波 译)

目 录

第 1 章 绝经后骨质疏松的病理生理学	1
骨的解剖与生理	1
骨量的获得与峰值骨量	12
遗传因素的作用	16
骨质疏松的定义	18
雌激素缺乏在骨质疏松发病中的作用	19
维生素 D 和营养因素在绝经后骨质疏松发病中的作用	25
参考文献	28
第 2 章 绝经后骨质疏松症的流行病学和诊断	30
绝经后骨质疏松症和不同类型骨折的流行	30
危险因素	31
椎体畸形和骨折	39
髋部骨折	39
其他类型的骨折	41
骨质疏松症的诊断	42
骨折的经济损失	49
骨折对自理能力、生活质量和死亡率的影响	50
参考文献	52
第 3 章 骨质量及骨强度	53
骨强度的决定因素	53
骨骼强度的评价	69
参考文献	70
第 4 章 绝经后骨质疏松的预防和治疗	72
干预目标	72
非药物治疗	73
药物治疗	76
绝经后骨质疏松症的长期治疗	94
参考文献	95
第 5 章 结语	98

第 1 章

绝经后骨质疏松的病理生理学

骨的解剖与生理

骨骼为身体提供了一个坚硬的框架,可以起到保护重要器官、外附肌肉、内容骨髓的作用。骨骼中包含了 99% 的体内总钙,并在维持钙磷平衡方面发挥着主要作用,是一个钙磷离子出入的中转池。因此,当肠钙吸收不足时,骨可发生溶解以维持血钙浓度,其代价是骨强度的下降。

骨基质和矿物质

骨是一种高度分化的组织,由细胞外基质和矿物质组成(图 1.1)。骨基质由 I 型胶原(图 1.2)、蛋白多糖以及许多的非胶原蛋白组成。其中的非胶原蛋白包括骨桥蛋白(osteopontin)、骨钙素、基质 Gla 蛋白、血小板反应蛋白(thrombospondin)、纤连蛋白(fibronectin)、骨涎蛋白。骨中还贮藏着丰富的生长因子,包括各种胰岛素样生长因子(IGF-s)、转化生长因子 β (TGF- β)、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子(PDGFs)和多种骨形成蛋白(BMPs)。骨矿物质的主要成分是羟基磷灰石。

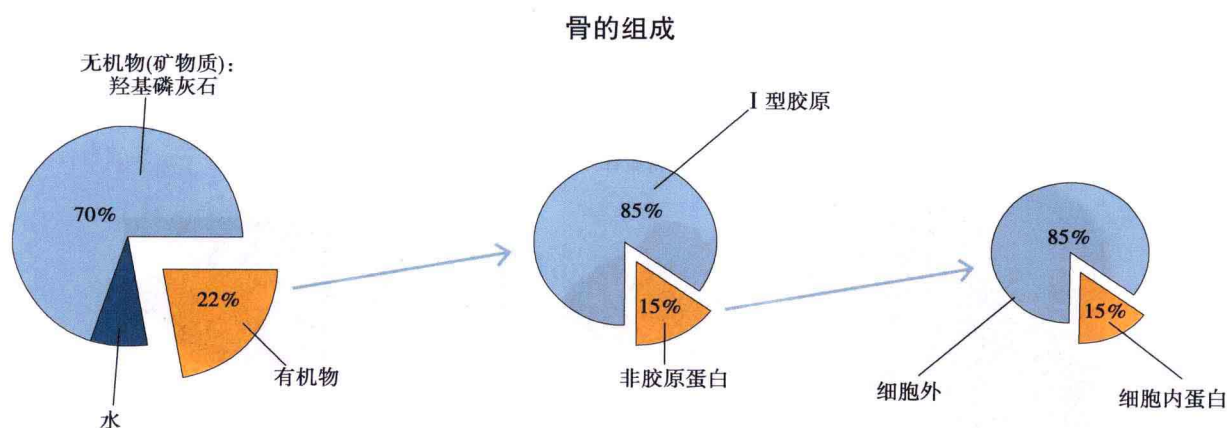


图 1.1 骨由有机物和无机物两种成分构成。从重量来看,70% 为矿物质或无机物,5%~8% 为水,其余为有机物和细胞外基质。无机物中,95% 为羟基磷灰石,其余为杂质。有机物中,85% 为 I 型胶原(见图 1.2),其余 15% 为其他的胶原、一些非胶原蛋白以及糖蛋白等,约 2% 为细胞。一些非胶原蛋白,如骨钙素是骨中所特有的;其他如骨桥蛋白、纤维连接蛋白和多种肽生长因子等蛋白在其他的结缔组织中也存在。非胶原骨蛋白可以将骨细胞黏附在骨基质上,并在骨重建过程中调节骨细胞的活性。

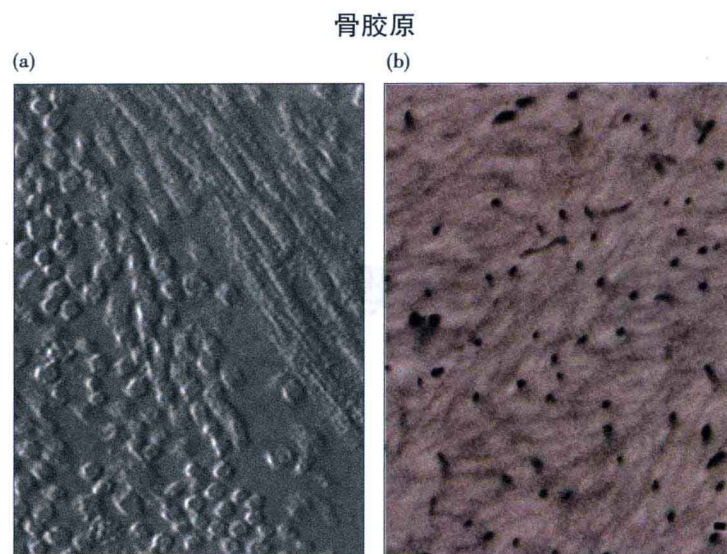


图 1.2 骨基质主要由 I 型胶原组成。I 型胶原是一种由三种蛋白螺旋编织形成纤维蛋白链,形成有序而平行的板状的纤维蛋白,I 型胶原之间又由一种特殊的共价键(吡啶连接)联络,使骨具有强度。在成骨细胞形成骨的过程中 I 型胶原与其他胶原及非胶原类蛋白、糖蛋白和少量的其他蛋白(从细胞外液体中获取)一起,形成一种未矿化的骨基质(类骨质)。经过一个 10 天的延迟期后,基质开始矿化,这时羟磷灰石晶体开始沉积于胶原纤维之间。(a)扫描电镜下横行及纵行的胶原纤维。(b)正常骨或板层骨中的常见胶原类型的背影散射电子图像。

骨的宏观和微观结构

宏观来看,骨有两种:皮质骨(致密骨)和小梁骨(骨松质)(图 1.3)。皮质骨的矿物质约占整个骨骼的骨矿盐含量的 80%,皮质骨多位于长骨的骨干和扁平骨的外表面;而小梁骨却拥有骨表面积的 80%,主要位于长骨的末端(干骺端和骨骺)以及扁平骨和椎骨的内表面。皮质骨的机械强度随直径(或横截面面积)和厚度的增加而增加,随皮质孔隙的增加而减少(如同在衰老中所见)。松质骨的强度主要取决于小梁的数目、厚度和它们之间的横向连接(Seeman 等,1997)。小梁骨重建的速度更快,并且对影响骨转换因素的反应比皮质骨快,正如在早期绝经后妇女中所见。

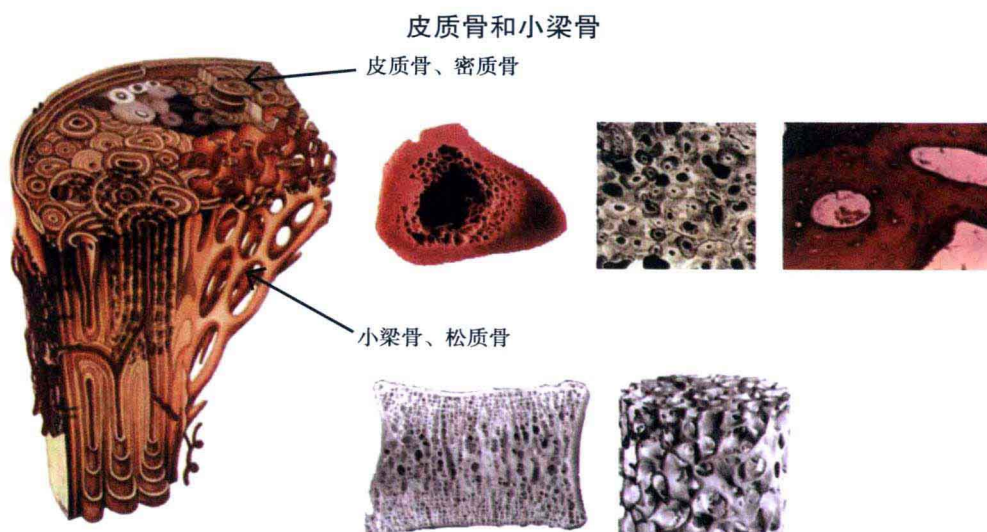


图 1.3 正常人类骨骼包括两种骨:皮质骨(密质骨),存在于长骨的骨干(如股骨和胫骨);和小梁骨(海绵状或骨松质),是椎体和长骨末端(即骨骺和干骺端)的主要结构。皮质骨由围绕着中央管的致密骨组成(骨单位,又称哈弗斯系统),其中含有血管、淋巴管、神经以及结缔组织。小梁骨是由彼此相连的板状结构所组成的,其内容纳骨髓。

骨细胞

骨有三种细胞：成骨细胞、破骨细胞和骨细胞。破骨细胞是骨骼吸收细胞，其衍生于单核/巨噬细胞系的造血细胞(图 1.4)。分化的破骨细胞(图 1.5)具多核的，其刷状细胞膜贴附在骨的表面上，并分泌溶解和消化骨基质所必需的酸和酶(如基质金属蛋白酶和组织蛋白酶 K)(Rodan 等, 2008)。成骨细胞则起源于多能干细胞(MSCs)，主要功能是合成骨基质(类骨质)，及促进随后的矿化(图 1.6)。矿化需要两个因素——I 型胶原和碱性磷酸酶(ALP)，它们是成骨细胞活动的标志物(Murshed 等, 2005)。骨细胞是最终分化的成骨细胞，它们被埋进了已矿化的骨基质中(图 1.7)。它们是否还保留了合成矿化的骨基质的能力目前不明，然而骨细胞在数量上占了所有成人骨骼细胞的 90%。骨细胞之间是相连接的，并且与骨表面的成骨细胞也存在连接。连接的渠道是广泛的小管网，小管中包含细胞外液。骨细胞是骨的机械传感器，感受应力和微损伤，并启动相应的骨构建和(或)重建活动(Bonewald, 2007)。

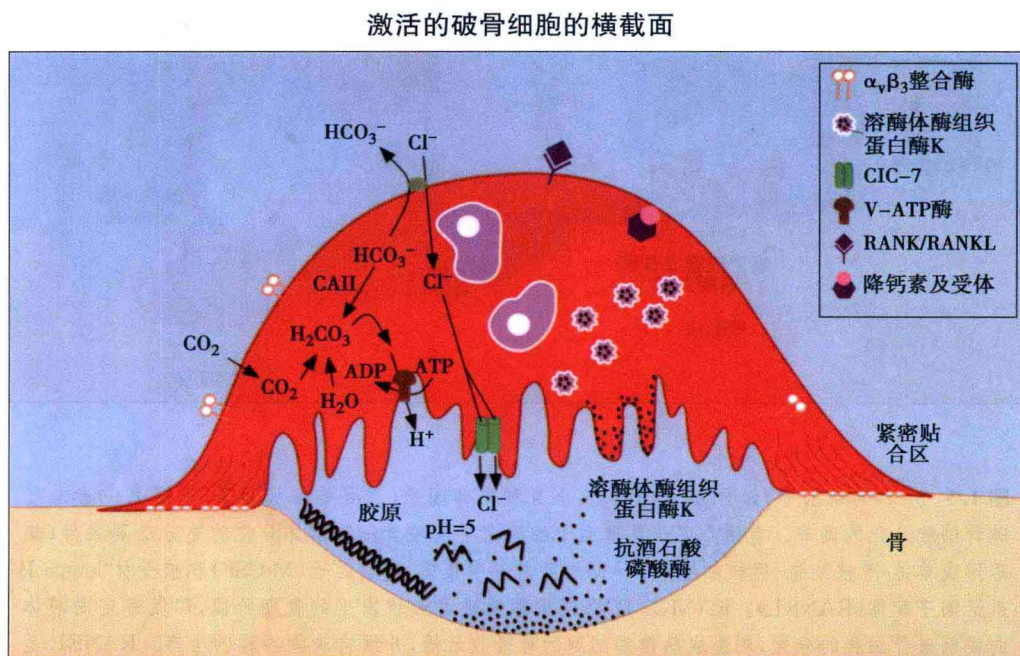


图 1.4 破骨细胞是一种多核的吞噬细胞，富含抗酒石酸磷酸酶(TRAP)。在骨吸收的过程中，成熟的破骨细胞紧贴于骨表面，并向骨表面分泌盐酸和蛋白溶解酶。酸溶解了羟磷灰石，使得蛋白溶解酶可以接近并降解胶原纤维和其他骨基质蛋白。在此阶段的重要分子有：碳酸酐酶-II (CAII)，为产生酸所必需；由 TCIRG1 所编码的破骨细胞质子泵的亚单位；组织蛋白酶 K，为基质降解所必需的一种蛋白溶解酶；其他基质金属蛋白酶(MMPs)。骨吸收完成后，破骨细胞进入逆转期，发生凋亡，并喻示着骨形成的开始。

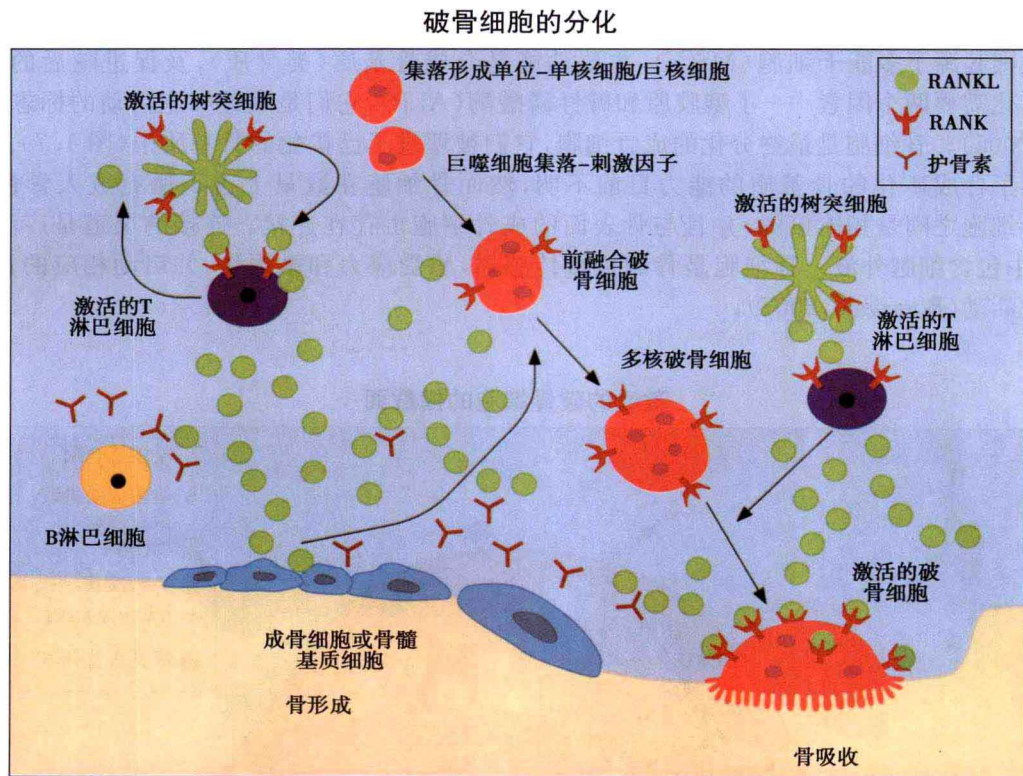


图 1.5 一些转录因子(如 PU.1 和 Ffos), 全身和局部因子(主要是细胞因子, 见图 1.9)参与了破骨细胞分化的调节。有两个因子是造血干细胞向早期破骨细胞前体分化的充分必要条件(集落形成单位-单核细胞/巨核细胞, CFU-M): 巨噬细胞集落-刺激因子(M-CSF)和核受体 kappa B 激活因子配体(RANKL)。RANKL/RANK 也影响破骨细胞发生的晚期阶段, 即促进定向前体向成熟破骨细胞的分化, 刺激成熟破骨细胞的骨吸收活性, 并维持破骨细胞的生存。RANKL 是由成骨细胞和炎性细胞(如树突状细胞(DC)和 T 淋巴细胞)产生的, 后者在激活雌激素缺乏所致骨吸收中也发挥作用。护骨素(OPG)由成骨细胞、骨髓干细胞、B 淋巴细胞和其他类型的细胞所表达, 可结合于 RANKL 分子并阻止其激活 RANK, 从而抑制破骨细胞的生成及活性。摘自: Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003, 423: 337-342.

成骨细胞对骨形成的刺激

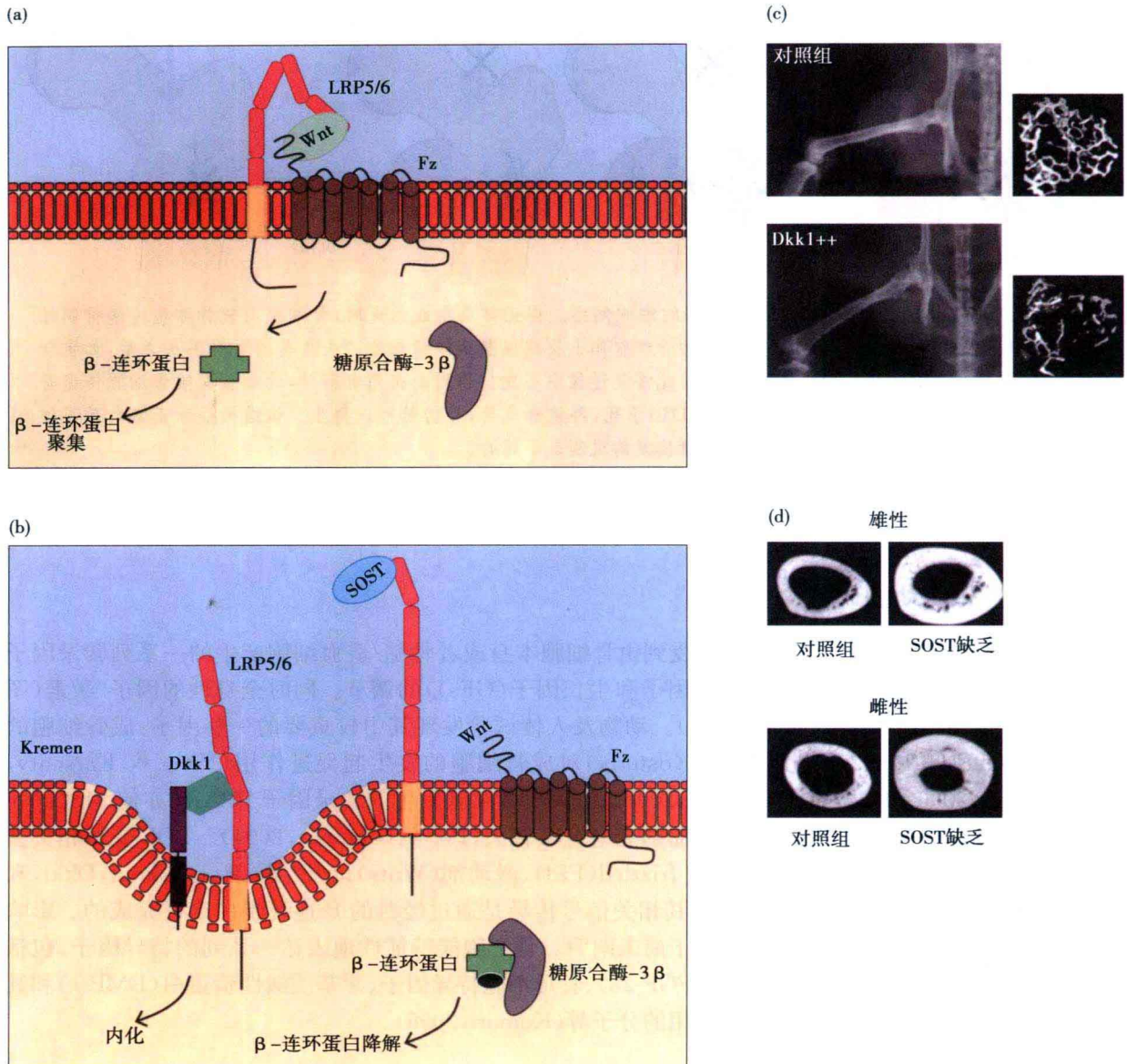


图 1.6 Wnt-LRP5/6-β-连环蛋白经典信号途径在成骨细胞刺激骨形成的过程中发挥重要且几乎是必需的作用。(a)在 Wnt 结合于其 LRP5/6 和 frizzled(Fz) 共受体后,包含糖原合酶(GSK)-3β 的 β-连环蛋白抑制性复合体被失活。β-连环蛋白成为稳定状态,聚积于细胞质中。β-连环蛋白最终转入细胞核影响基因表达。(b)此系统有多种细胞外拮抗剂,如分泌性 Dickkopf(Dkk)蛋白,连接于 LRP5/6 和跨膜蛋白 Kremen 之间,通过内化作用导致受体失活。硬化素(SOST)由骨细胞产生,也通过结合于 LRP5/6 抑制 Wnt 信号。(a)及(b)获准引自:Baron R,Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology*, 2007, 148: 2635-2643。(c)与对照组相比,过表达 Dickkopf 相关蛋白 1(Dkk1++) 的转基因鼠中,骨矿物质密度和骨小梁结构显著减少。获准引自:Li J,Sarosil,Cattley,et al. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia. *Bone*, 2006, 39:754-766。(d)SOST 缺乏鼠的骨矿盐含量和结构显著增加,如图所示,骨皮质显著增厚。获准引自:Li X,Ominsky MS,Niu QT,et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res*, 2008, 23:860-869。

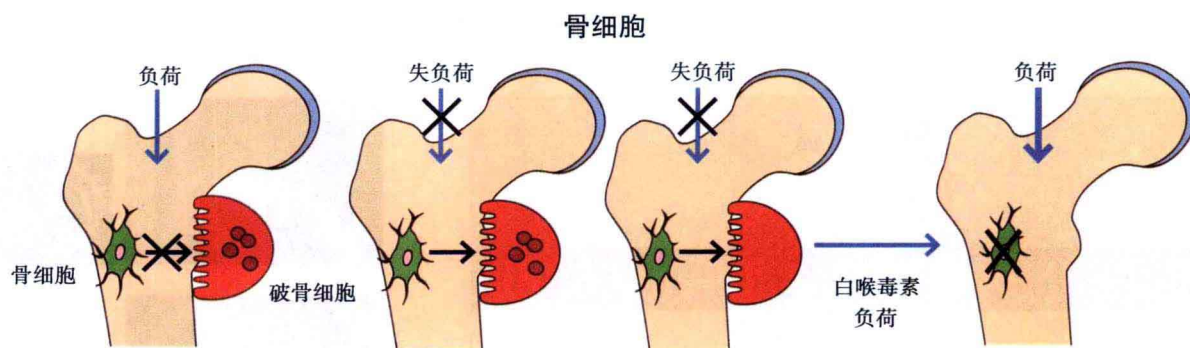


图 1.7 包埋在骨基质中的骨细胞形成严密的细胞网络。在正常负重或行走时,骨细胞向破骨细胞传递抑制性信号以维持骨量;无负荷状态时,亦须有活的骨细胞作出反应以激活破骨细胞。失负荷所致骨丢失之后,如重新施加负荷,骨量会发生相应的恢复,骨细胞在此修复过程中不发挥作用。在无负荷时,骨细胞向破骨细胞传递骨吸收的信号。但是如果骨细胞被白喉毒素(DT)杀死,再施加负荷,骨仍然可以再生。该结果提示正常负荷下维持骨量的机制与失负荷后再施加负荷下骨量恢复的机制是不同的。

骨细胞发生和活动的调节

成骨细胞和破骨细胞的分化和激活受到由骨细胞本身或者骨髓/造血细胞产生的一系列转录因子(TFs)(图 1.8)和局部因子(主要是细胞因子和生长因子(GFs))的调节。同时全身性的因子/激素(图 1.9 和图 1.10)也参与调控(Cohen,2006)。动物及人体试验发现其中较重要的一些因子:成骨细胞的发生所需的 TFs+Runx2/cbfa I 和 Osx(osterix)对成骨细胞的发生起促进作用(Yang & Karsenty, 2002;Komori,2006;Heino & Hentunen,2008);抑制成骨细胞发生的转录因子 PPAR γ 亦使 MSCs(间充质细胞)向脂肪细胞分化,此作用对骨骼的衰老意义较大(Pei & Tontonoz,2004)。LDL 受体相关蛋白 5 和(或)6(Lrp5,Lrp6)和它的共受体 frizzled(Fzd)、激动剂(Wnts)以及拮抗剂(Dickkopf,Dkk1,和硬化素,SOST)是骨形成的主要调节剂,其相关信号传导是通过经典的 P-连环蛋白途径完成的。影响成骨细胞和骨细胞的最终分化的特定因子尚未阐明。骨细胞能特征性地表达一系列的特定因子,包括骨硬化素(见上)、成纤维细胞生长因子(FGF-23)、骨母细胞特异因子、牙基质酸性磷蛋白(DMP-1)和其他一些对磷稳态和基质矿化起着调节作用的分子等(Komori,2006)。

转录因子在成骨细胞/骨细胞系中的活化

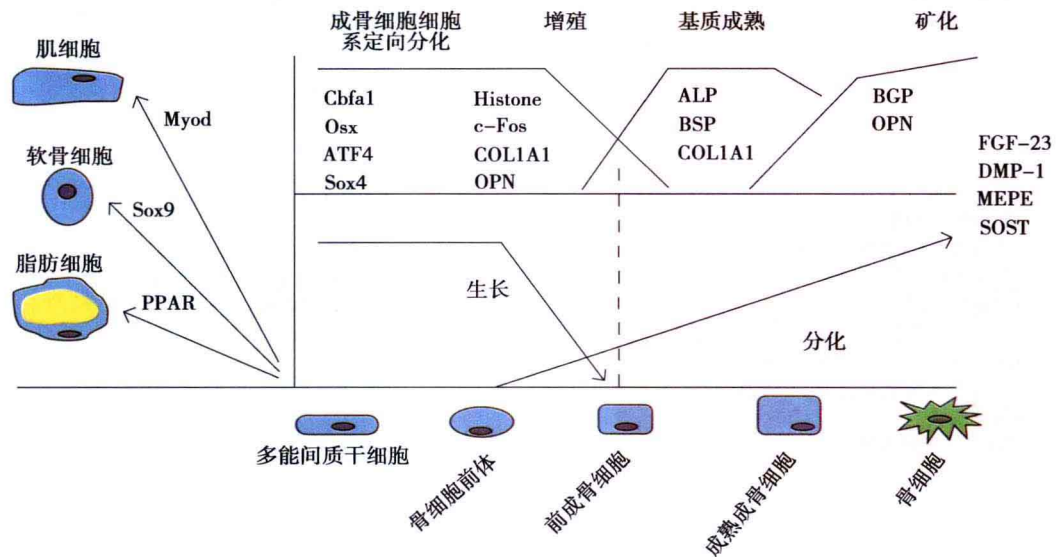


图 1.8 多能间质干细胞(MSCs)向成骨细胞/骨细胞细胞系的定向分化需要依次激活以下2个转录因子(TFs)——Cbfa1/Runx2和osterix(Osx)。另外的一些转录因子也参与成骨细胞分化,如ATF4和Sox4。在相继进行增生和分化的过程中,成骨细胞表达一些特殊的基因如I型胶原(COL1A1和COL1A2链)和碱性磷酸酶(ALP),这是基质矿化的充分必要条件,其他还有骨涎酸蛋白(BSP)、骨钙素(BGP)和护骨素(osteopontin)(OPN)。包埋于骨基质中的成骨细胞变为骨细胞。骨细胞表达特异性分子,并参与基质矿化和磷稳态的维持(DMP-1,FGF-23),如骨形成的重要抑制物硬化素(SOST)(见图1.6)。在不同的特异性转录因子的作用下,MSCs可以选择性地多种细胞分化,如分化成脂肪细胞所需的过氧化物酶体分化激活受体gamma(PPAR γ)、分化成软骨细胞所需的Sox9、分化成平滑肌细胞所需的肌源性分化因子(Myod)。ATF,激活转录因子;Cbfa1,核心结合因子alpha1;c-Fos,细胞原癌基因;DMR,牙基质酸性磷酸蛋白;FGF,成纤维细胞生长因子;MEPE,基质细胞外磷酸糖蛋白;Sox,性别决定区域Y高迁移率组。摘自:Ferrari S. Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis. //JY Reginster, R Rizzoli. Innovation in skeletal medicine. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2008: 19-46.