

西安交通大学
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY

研究生创新教育系列教材

软骨分子生物学基础与临床应用

主编 郭雄



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS



西安交通大学
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY

国家自然科学基金项目
高等学校博士点专项基金项目(20090201110049)
西安交通大学研究生教学研究与教学改革项目

研究生创新教育系列教材

软骨分子生物学基础与临床应用

主 编 郭 雄

副主编 (以姓氏笔画为序)

王惟析 任峰玲 许 鹏 张银刚
陈静宏 康龙丽 孙怡宁

编 委 (以姓氏笔画为序)

马玮娟 于 敏 王 爽 王世捷
王伟卓 王惟析 史晓薇 许 柯
许 鹏 任峰玲 孙怡宁 李 毅
吴翠艳 张 峰 张银萍 张银刚
陈 倩 陈静宏 杨占田 周劲松
段 琛 高宗强 康龙丽 郭 雄

西安交通大学出版社

· 西 安 ·

内容简介

本教材针对软骨疾病基础与临床研究的特点,综合基础知识、病理学知识和相关疾病的临床研究进展,并系统讲解了当前软骨疾患研究中常用的技术及其应用。本书可供软骨疾患方向的研究生教学使用,也可以作为临床医师及科研工作者的参考书籍。

图书在版编目(CIP)数据

软骨分子生物学基础与临床应用/郭雄主编. —西安:
西安交通大学出版社,2012.5
ISBN 978-7-5605-4101-3

I. ①软… II. ①郭… III. ①软骨-分子生物学
IV. ①R322.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 218056 号

书 名 软骨分子生物学基础与临床应用
主 编 郭 雄
责任编辑 赵 阳 问媛媛

出版发行 西安交通大学出版社
(西安市兴庆南路 10 号 邮政编码 710049)
网 址 <http://www.xjtpress.com>
电 话 (029)82668357 82667874(发行中心)
(029)82668315 82669096(总编办)
传 真 (029) 82668280
印 刷 陕西时代支点印务有限责任公司

开 本 727mm×960mm 1/16 印张 27.75 字数 478 千字
版次印次 2012 年 5 月第 1 版 2012 年 5 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-5605-4101-3/R·192
定 价 52.00 元

读者购书、书店添货如发现印装质量问题,请与本社发行中心联系、调换。

订购热线:(029)82665248 (029)82665249

投稿热线:(029)82665546

读者信箱:xjtpress@163.com

版权所有 侵权必究

序

集中体现。因此,创新能力
的培养应贯穿于研究生培养的全过程,包括课程学习、文献阅读、课题研究等。文献阅读与课题研究无疑是培养研究生创新能力的重要手段,同样,课程学习也是培养研究生创新能力的重要环节。通过课程学习,使研究生在教师指导下,获取知识的同时理解知识创新过程与创新方法,对培养研究生创新能力具有极其重要的意义。

西安交通大学研究生院围绕研究生创新意识与创新能力改革研究生课程体系的同时,开设了一批研究型课程,支持编写了一批研究型课程的教材,目的是为了推动在课程教学环节加强研究生创新意识与创新能力的培养,进一步提高研究生培养质量。

研究型课程是指以激发研究生批判性思维、创新意识为主要目标,由具有高学术水平的教授作为任课教师参与指导,以本学科领域最新研究和前沿知识为内容,以探索式的教学方式为主导,适合于师生互动,使学生有更大的思维空间的课程。研究型教材应使学生在学习过程中可以掌握最新的科学知识,了解最新的前沿动态,激发研究生科学研究的兴趣,掌握基本的科学方法,把教师为中心的教学模式转变为以学生为中心教师为主导的教学模式,把学生被动接受知识转变为在探索研究与自主学习中掌握知识和培养能力。

出版研究型课程系列教材,是一项探索性的工作,有许多艰苦的工作。虽然已出版的教材凝聚了作者的大量心血,但毕竟是一项在实践中不断完善的工作。我们深信,通过研究型系列教材的出版与完善,必定能够促进研究生创新能力的培养。

西安交通大学研究生院

前 言

软骨疾患是严重危害人类健康的常见病和多发病,其病因、发病机制与临床防治的研究一直是国内外医学和公共卫生领域一个重要而快速发展的方向。本教材针对软骨疾病基础与临床研究的特点,综合基础知识,细胞、分子生物学和相关疾病的临床研究进展,较系统地反映了本领域的最新研究成果。本教材注重理论与实践相结合,体现了探索性前沿性研究生教材的特点,为培养学生追求科学真理和探求学术问题的兴趣,从事软骨疾患的科研工作奠定良好的基础。

本教材的编写于三年前开始策划,2009 年获得西安交通大学研究生教材建设项目的资助。编写组通过查询大量国内外相关论著和文献,分十章简要介绍了软骨和骨的形态结构与生长发育、软骨细胞外基质代谢、软骨细胞的分化与调控、影响骨软骨生长发育的环境因素、软骨病理生理学、软骨病理学、软骨损伤机制的研究进展、软骨损伤的修复与治疗、常见软骨性疾病的研究进展和软骨基础研究技术,不但涉及所编写内容的基础理论知识,还涉及到当前软骨疾患研究中常用的基因芯片、RNA 干扰、基因敲除、超表达、蛋白质芯片、酵母双杂交系统、代谢组学、关联分析与连锁分析等技术的基础知识和研究进展。本书可供软骨疾患方向的研究生教学使用,也可作为临床医学和卫生专业本科高年级学生的参考用书,还可供临床医生和相关科研工作者参考。

虽然我们从策划、设想和编写过程都旨在以最新、最全、最精炼和实用的内容奉献给读者,但由于各种原因,特别是我们的水平有限,阅读最新文献不足,本书难免有表述不当甚至是错误之处,敬请读者批评指正。

郭 雄

2012.3

目 录

第一章 软骨和骨的形态结构与生长发育

- 第一节 软骨组织和软骨 (1)
- 第二节 骨组织和骨 (9)
- 第三节 软骨和骨的发生发育 (17)

第二章 软骨细胞外基质代谢

- 第一节 胶原 (24)
- 第二节 蛋白多糖 (35)
- 第三节 基质素 (40)
- 第四节 细胞外基质的其他蛋白 (42)

第三章 软骨细胞的分化与调控

- 第一节 软骨细胞的分化 (54)
- 第二节 软骨细胞分化的调控 (61)
- 第三节 生长因子 (67)
- 第四节 转录因子 (83)
- 第五节 细胞因子 (91)

第四章 影响软骨与骨发育的环境因素

- 第一节 营养因素 (108)
- 第二节 真菌毒素 (118)
- 第三节 水污染 (121)

第五章 骨与软骨病理生理学

- 第一节 软骨细胞衰老 (125)

第二节	软骨细胞凋亡	(130)
第三节	软骨细胞信号传导障碍	(134)
第四节	软骨细胞免疫反应	(140)
第五节	软骨细胞增殖	(145)
第六节	软骨细胞死亡	(152)
第七节	软骨细胞去分化	(158)
 第六章 软骨病理学		
第一节	软骨的退行性变和坏死	(165)
第二节	骨赘形成	(166)
第三节	软骨缺损	(167)
第四节	软骨游离体	(170)
第五节	软骨发育不全	(173)
第六节	软骨感染	(175)
 第七章 软骨损伤的生物学基础		
第一节	细胞凋亡与软骨损伤	(178)
第二节	关节软骨损伤的机制	(182)
第三节	髓核及纤维环的退变	(186)
第四节	软骨终板的退变	(195)
 第八章 软骨损伤的修复与治疗		
第一节	组织细胞移植修复	(208)
第二节	组织工程修复	(218)
第三节	基因治疗	(224)
第四节	药物对软骨损伤的修复治疗	(242)
第五节	传统手术对软骨损伤的修复治疗	(245)
第六节	物理疗法对软骨损伤的修复治疗	(246)

第九章 常见的软骨性疾病

第一节 大骨节病	(252)
第二节 氟骨症	(267)
第三节 骨性关节炎	(274)
第四节 沙依瓦克病	(283)
第五节 类风湿性关节炎	(286)
第六节 腰椎间盘突出症	(303)
第七节 颈椎病	(317)

第十章 软骨与骨基础研究的技术与应用

第一节 原代软骨细胞培养技术	(332)
第二节 胶原和蛋白聚糖的检测方法	(337)
第三节 实时荧光定量 PCR 技术	(345)
第四节 软骨细胞衰老的检测	(351)
第五节 模式生物学技术	(355)
第六节 基因芯片技术	(361)
第七节 RNA 干扰	(363)
第八节 基因敲除	(370)
第九节 超表达技术	(373)
第十节 蛋白质芯片技术	(376)
第十一节 酵母双杂交系统	(379)
第十二节 代谢组学	(384)
第十三节 连锁分析与关联分析	(388)
第十四节 外显子组测序分析	(396)

第一章

软骨和骨的形态结构与生长发育

软骨(cartilage)和骨(bone)是组成人体骨骼系统的重要器官,分别主要由软骨组织和骨组织构成。软骨组织和骨组织是特化的结缔组织,其共同特点是细胞外基质呈固态,而其功能差异主要取决于细胞外基质和纤维成分的性质和比例。在人的一生中,这两种组织能不断更新和改建,从而适应成年前机体的生长发育和成年后机体支持功能的变化需求。人体 99% 以上的钙和 85% 的磷以羟基磷灰石的形式贮于骨组织中,因此骨又是人体钙和磷的贮存库。软骨和骨的组织结构、物理特征、血管构筑以及生长和再生方式均具有显著特征。

第一节 软骨组织和软骨

软骨由软骨组织及其周围的软骨膜构成。软骨较硬并略有弹性,能承受压力且耐摩擦,具有一定的支持和保护作用。从种系发生来看,软骨是一种古老的结构,脊椎动物体内的软骨分布广泛,为永久性或暂时性的骨骼前体。在胚胎早期,骨骼系统多由软骨构成,随着胚胎的发育软骨陆续被骨替代。在胎儿出生时,机体主要支架是骨,到成年时,永久性软骨所占比例极少,散在分布于耳、呼吸道、椎间盘、胸廓和关节等处。

根据软骨基质内所含纤维的不同,可将软骨分为透明软骨、弹性软骨和纤维软骨三种。

一、透明软骨

透明软骨(hyaline cartilage)分布广泛,成体的关节软骨、肋软骨、鼻软骨、大部分喉软骨以及气管和支气管的软骨均为透明软骨。胚胎早期暂时性骨架也是透明软骨,以后陆续骨化成骨。新鲜时,透明软骨呈半透明的乳白色,稍带淡蓝色,较脆,易折断。透明软骨间质中的纤维为胶原原纤维,含量较少,基质较丰富。

(一) 软骨组织

软骨组织(cartilage tissue)由软骨细胞和细胞外基质(软骨基质)构成,软骨基质决定软骨的结构和功能特点(图 1-1)。

1. 软骨基质

软骨基质(cartilage matrix)由基质和包埋在基质内的纤维构成。透明软骨基质的化学组成和立体构型与疏松结缔组织的基质相似,也是由水化的生物大分子糖胺多糖、蛋白多糖聚合体(proteoglycan aggregate)和糖蛋白等形成的分子筛结构,但软骨蛋白多糖中的糖胺多糖以硫酸软骨素 A、C 含量最多,其次为硫酸角质素。蛋白多糖聚合体也称聚集蛋白多糖(aggrekan),与多功能蛋白多糖(versican)等参与稳定由细胞和基质构成的组织结构。软骨基质中的软骨粘连蛋白(chondronectin)和锚蛋白 C II (achorin C II)等多种糖蛋白,对软骨细胞黏附在软骨基质上起重要作用。透明软骨中无胶原纤维,但有由 II 型胶原蛋白组成的胶原原纤维,含量约为软骨基质的 40%,它们交织形成三维网络,维持软骨的机械稳定性。软骨胶原原纤维直径为 10~20nm,周期性横纹不明显,其折光率与基质相近,故在光镜下不易分辨。

软骨基质中的各种生物大分子相互连接成网,结合着大量的水(约占基质湿重的 75%),并与胶原原纤维结合在一起,形成坚固的凝胶状。软骨基质内的小腔称为软骨陷窝(cartilage lacuna),内容软骨细胞。软骨基质呈嗜碱性,且软骨陷窝周围的基质含硫酸软骨素较多,不含或仅含少量胶原原纤维,故嗜碱性强,染色深,称为软骨囊(cartilage capsule)。软骨囊之间含胶原原纤维较多,故呈弱嗜酸性。软骨组织内虽无血管、淋巴管和神经,但基质富含水分,通透性强,故深部软骨细胞仍能获得必需的营养。

2. 软骨细胞

活组织的软骨细胞(chondrocyte)充满于软骨陷窝内,但在 H-E 染色组织切片上,由于软骨细胞皱缩,软骨细胞与软骨囊之间常出现空隙。软骨细胞在软骨内的分布有一定规律,靠近软骨膜的为幼稚的软骨细胞(成软骨细胞),单个分



图 1-1 透明软骨(人肋软骨, H-E 染色)

C: 软骨囊; Ch: 软骨细胞;
L: 软骨陷窝; P: 软骨膜

布,体积小,呈扁圆形,表面有许多丝状突起。从周边向深部,软骨细胞逐渐长大成熟,变为椭圆形或圆形,常成群分布,每群2~8个细胞,但每个细胞都有各自的软骨陷窝和软骨囊。每群细胞是由一个幼稚软骨细胞分裂增生而来,故称同源细胞群(isogenous group)。成熟的软骨细胞核呈圆形或卵圆形,常染色质丰富,故染色浅淡,有1个或几个核仁,细胞质弱嗜碱性。电镜下,软骨细胞表面有许多突起和皱褶,扩大了其表面积,有利于软骨细胞与基质的物质交换。胞质内含有丰富的粗面内质网、运转小泡和发达的高尔基复合体,还有一些糖原和脂滴,线粒体较少。软骨细胞最终变为功能不活跃的细胞,此时核内异染色质增多,核仁变小,与合成和分泌功能有关的细胞器(内质网、高尔基复合体等)大为减少,常见大脂滴。软骨细胞主要以糖酵解方式获得能量。

(二)软骨膜

除关节面的关节软骨外,软骨的表面均覆有较致密的结缔组织,即软骨膜(perichondrium)。软骨膜分内、外两层,外层含较致密的胶原纤维,细胞少,主要起保护作用;内层纤维较疏松而细胞多,其中有些梭形的小细胞,称骨原细胞(osteogenic cells),可增殖分化为软骨细胞,与软骨的生长有关。软骨的营养来自软骨周围的血管,经渗透进入软骨内部,供应软骨细胞。

(三)透明软骨的分布

1. 骺软骨

骨干与骨骺相邻的部分称干骺端(metaphysis),幼年时此部分为软骨,称骺软骨(epiphyseal cartilage),骺软骨呈板层状结构,故也称骺板(epiphyseal plate)。骺板的软骨是长骨继续增长的基础,也称生长板(growth plate)或软骨生长板(growth plate cartilage)。骺板的软骨细胞不断分裂繁殖和骨化,使骨不断加长。成年后,骺软骨完全被骨化,骨干与骺融为一体,其间遗留一骺线(epiphyseal line)。骨骺通过改建,表面变为薄层骨密质,内部形成骨松质(图1-2)。

2. 关节软骨

关节软骨(articular cartilage)是被覆于骨关节面的一薄层软骨,终生不骨化。关节软骨表面游离而光滑,无软骨膜覆盖,深部牢固地附着在关节面上。关节软骨有着耐磨损、低摩擦和润滑的表面,能吸收由重力和肌力产生的压力和剪力,不仅使粗糙不平的关节面变为光滑,同时可减少运动时相邻两骨的摩擦,缓冲震荡和冲击。大多数关节软骨为特化的透明软骨,在结构上与一般透明软骨有一定的差异,这反映了关节软骨在胚胎时期即作为软骨雏形的一部分预先合成。仅少数关节软骨为纤维软骨,如胸锁关节、肩锁关节和颞下颌关节,因为它们的形成来自膜内成骨。

关节软骨的厚薄因关节和年龄而异,通常为2~7mm,呈半透明的浅蓝色。典型者,关节凸关节软骨的中央最厚,周围薄;而关节凹关节软骨则相反。青年人较大关节的关节软骨厚度可达5~7mm,且色白、平滑、光亮和耐压缩;随年龄的增加,关节软骨的颜色逐渐加深,老年人的关节软骨较薄、细胞少、较硬且易碎,表面也不规则,为黄色不透明体。

透明软骨性关节软骨的组织学结构类似骺软骨,也呈板层状,由表及里可分为表层或切线层(superficial or tangential layer)、中间层或移行层(intermediate or transitional layer)、深层或放射层(deep or radial layer)和钙化层(calcified layer)。表层的细胞较小,单个分布;深层的细胞较大,呈柱状分布;钙化层近骨部,软骨基质钙化,钙化的

软骨组织与骨髓的骨组织即软骨下骨相连。关节软骨基质内的胶原原纤维在表层沿关节面呈拱形平行排列,中间层纵横交错,而在深层与关节面垂直分布。

关节软骨没有血管、淋巴管和神经,偶尔在深部可见血管穿过钙化层达软骨的血管攀,其营养依赖于滑膜的周围血管丛即关节血管环、关节滑液和邻近骨髓腔的血管。从关节滑液中,关节软骨既可取得营养,也可排出其代谢废物。关节运动对于维持关节软骨的正常结构起重要的作用,适当的运动可使关节软骨不断地受到压力刺激,促进关节软骨的新陈代谢。

3. 肋软骨

人体共有12对肋,每肋由前部的肋软骨和后部的肋骨两部分组成。

肋软骨(costal cartilage)为透明软骨,呈扁圆形,位于肋骨的前端,可分为前、后两面,上、下两缘及内、外两端。肋软骨富有弹性,使肋有一定的活动度。青年人肋软骨弹性强,可保护肋骨和胸骨不易骨折;老年人肋软骨常有表面钙化,使其弹性丧失而变脆。上7对肋软骨的内侧端与胸骨相连;其中,第1肋软骨与胸骨柄直接愈合(软骨联结),其余6个肋软骨则与胸骨相关节。上部的胸肋关节,一般均有关节囊和关节腔,关节囊薄而松弛,附着于关节的周围;中部的关节腔常不完整;下部者常无关节腔。老年后,关节腔一般都已消失,只有第2胸肋关节腔可保持终身。第8至第10对肋软骨的内侧端未到达胸骨,各与上位

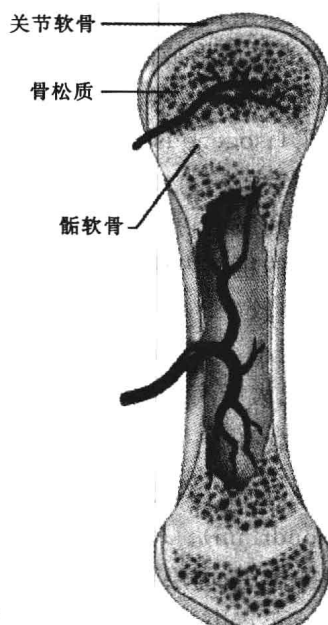


图1-2 骺软骨的大体结构

肋软骨的下缘以纤维结缔组织相连。第 11 及第 12 肋软骨的内侧端细小,其末端游离于腹肌中。肋软骨的外侧端与肋骨相连。

肋软骨有时缺失,而由纤维组织所取代,多见于第 1 或第 8 肋。肋软骨之间或肋软骨与胸骨的连结,也常出现变异。据统计,第 7 肋软骨不与胸骨结合,而与第 6 肋软骨结合的占 1.5%;两侧第 8 肋软骨与胸骨结合的占 3.5%,仅一侧与胸骨结合的占 7.5%;第 9 肋软骨两侧均游离的占 7.6%,仅左侧游离的占 4.4%,仅右侧游离的占 0.6%;第 10 肋软骨左侧游离的占 5.5%,右侧游离的占 3%。

二、纤维软骨

纤维软骨(fibrous cartilage)分布于椎间盘、关节盘、耻骨联合以及某些肌腱和韧带附着于骨的部位等处,新鲜时呈乳白色。纤维软骨一般无软骨膜,软骨基质中含大量平行或交织排列的胶原纤维束。其化学成分为 I 型胶原蛋白,软骨基质很少,可认为是致密结缔组织和透明软骨的混合型,例如韧带和肌腱插入透明软骨处的组织。纤维束间有成纤维细胞和小群成行分布的软骨细胞。软骨细胞较小且少,胞体呈卵圆形。在 H-E 染色切片中,胶原纤维染成红色,纤维束间的基质很少,呈弱嗜碱性,软骨囊则呈强嗜碱性。纤维软骨具有较大的伸展性,并可对抗压力和摩擦力。

椎间盘的纤维环是含大量白纤维(胶原纤维)束的纤维软骨,故具有很大的张力和一定弹性。含纤维束较少的纤维软骨如关节盘、关节孟唇和髌臼唇,具有韧性和弹性,可对抗压力和摩擦。

此外,由间充质骨化而成的骨(如下颌骨和锁骨),其关节表面覆有纤维软骨。电镜下可见,这些关节软骨的浅层内有平行排列的致密胶原纤维束,纤维束间有典型致密结缔组织的成纤维细胞和少量基质,类似于角膜结构,相邻层的纤维束相互交错;贴近骨质的深层类似于透明软骨的钙化区;深层与浅层之间隔以过渡带,由不规则的胶原纤维束和高尔基复合体发达的成纤维细胞组成。

(一)椎间盘

椎间盘(intervertebral disc)主要由纤维软骨构成,连于相邻两个椎骨体之间(第 1 与第 2 颈椎之间除外),成人有 23 个椎间盘。椎间盘的形态和大小,一般与所联结的椎体上、下面相似(图 1-3)。其厚薄各部不同,中胸部较薄,颈部较厚,而腰部最厚,所以颈、腰椎的活动度较大;颈、腰部前部厚而后部薄,胸部则与此相反。另外,其厚薄及大小可随年龄而有差异。

椎间盘由中央部的髓核(nucleus pulposus)、周围的纤维环(anulus

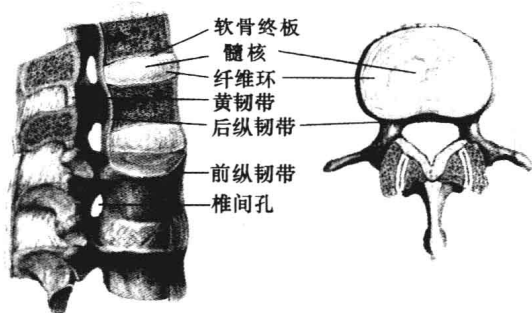


图 1-3 椎间盘的大体结构

fibrosus)和上、下部的软骨终板(cartilage endplate)3部分组成。

髓核是胚胎期脊索的残留物,位于椎间盘的中央偏后,在切面上约占椎间盘面积的 50%~60%,呈黏性透明胶冻状,触之有较强的弹性。髓核含水量约为 80%,因其包在纤维环中,故具有流体的物理特点,可通过自身的变形作用,将椎体传来的压力平均分散开。年龄越小髓核含水量越高,体积也越大。髓核一般于 20 岁前发育成熟。儿童髓核和纤维环界限较清楚,成年人由于纤维环纤维与髓核纤维交织在一起,所以两者界限不清,在新鲜标本上也难以分开。髓核的结构呈异质性,主要成分有蛋白多糖、胶原纤维、弹性纤维、无机盐、水及分散存在的细胞成分。蛋白多糖与水结合使髓核呈胶冻状而有弹性。胶原蛋白主要是 I、Ⅲ和Ⅳ型,胶原原纤维交织呈网格状,两端全部锚在软骨终板上,其上附着有吸收性很强的蛋白多糖颗粒。弹性纤维形状不规则,与胶原原纤维交错排列。髓核内有两种类型的细胞成分,即脊索细胞和软骨样细胞。胚胎 22 周以前主要是脊索细胞,26 周以后至成年人主要是软骨样细胞,二者均同时存在。脊索细胞是胚胎期脊索的残留物,呈游离或成团分布,胞内可见到长数微米、直径不足 40nm 的细丝及糖原颗粒。游离的脊索细胞呈椭圆形或梭形,细胞周围间质少,随着发育细胞逐渐分化变为圆形或不规则形。电镜下可见胞质中有丰富的粗面内质网、高尔基复合体,多数细胞可见溶酶体及自噬泡。线粒体不发达,嵴短而稀疏,有些被粗面内质网包绕。细胞核呈圆形或卵圆形,异染色质多,常不见核仁,核周围可见中心体。成团的脊索细胞形态不规则,细胞器不发达,细胞间可见不同类型的细胞连接,如紧密连接、桥粒、缝管连接、镶嵌连接等。软骨样细胞的形态与软骨细胞相似,多呈卵圆形或不规则形,细胞核圆形或椭圆形,核仁不明显,胞质中粗面内质网丰富,高尔基复合体明显,线粒体不发达,溶酶体少见,可见大量的糖原颗粒和脂滴。髓核细胞内有糖原和脂滴,说明细胞获得能量的主要方式是无氧酵解。髓核的细胞退化后细胞体积缩小、核固缩,细胞膜不完

整,粗面内质网池扩张及脱颗粒;线粒体少,固缩,嵴模糊;胞质内大空泡较多,可能是退化的细胞器;可见致密电子密度较高嗜锇团块。细胞死亡被清除后只留下空巢。

纤维环位于髓核的周围,为多层同心圆排列的纤维软骨板,前部和两侧部较厚,后部较薄,牢固联结相邻椎体,保护髓核并限制髓核向四周膨出。每层纤维软骨板厚 $200\sim 400\mu\text{m}$,相邻板层纤维交叉,板内的胶原纤维相互平行螺旋走向、排列紧密,构成板层束。椎间盘前部的板层束比后部强大,而后中部往往不完整,是髓核易突出的组织学基础。纤维环的主要组织成分是 I、II 型胶原,纤维环外层以 I 型胶原为主,向内至髓核移行区以 II 型胶原为主。不同节段及同一纤维环的不同部位,胶原的含量也不一样。一般认为较低位比高位含量低,这也可能是低位椎间盘易退变和损伤的主要原因。另外,纤维环内层胶原明显低于外层,在某些病理情况下,纤维环内层破裂而表层尚完整,因髓核内压力较大,使椎间盘局限性向外凸出而形成椎间盘膨隆。纤维环周围可见数层成纤维细胞,每层细胞长轴平行,层间细胞长轴相互垂直。

软骨终板为位于椎体上、下面的一薄层透明软骨,为一扁圆盘状结构,成人终板厚度很少超过 1mm。软骨终板各部薄厚不均,其外缘较厚,中心部较薄,且前缘薄于后缘,两侧缘厚度通常一致。软骨终板的胶原成分主要是 II 型胶原,构成软骨终板的纤维网状支架。与 I 型胶原相比,II 型胶原体积较大,含水量也较高,故 II 型胶原更适合变形、承受和吸引压应力。水分是软骨终板的重要组成部分之一,其含量的变化与蛋白多糖的含量密切相关,这与硫酸软骨素中的硫酸阴离子和糖醛酸有较强的水化作用有关。软骨终板在椎间盘结构中具有重要作用:一方面软骨终板覆盖在椎体的上、下面,维持椎体的正常形态,保护椎体在承受压力下免于发生压迫性骨萎缩;另一方面通过软骨终板的渗透功能进行椎体与椎间盘之间的液体和营养物质的交换。

在组成椎间盘的结构中,软骨终板对机械外力的刺激最为脆弱。终板一旦发生破裂,髓核可以垂直突入上下椎体内,形成一种特殊的影像学特征,即 Schmorl 结节。Schmorl 本人认为,终板内有发育阶段的营养血管修复和关闭的残留痕迹,而这些软组织疤痕形成了终板上的先天性薄弱点,造成髓核也有可能从这些薄弱点突出。一旦突出,患者可出现腰痛和放射痛的病变,并且,有 Schmorl 结节出现的椎间盘更容易退变。

椎间盘是机体最大的无血管结构,其营养代谢途径与机体其他组织有明显不同。椎间盘的营养通路主要有两条:一是终板途径,椎体内血管的营养物质通过骨髓腔—血窦—软骨终板界面扩散到椎间盘,营养髓核及纤维环内层;二是纤维环途径,即纤维环表面的血管营养纤维环外层。软骨终板途径是椎间盘营养

通路的主要途径,在椎间盘营养供应和代谢产物的排出方面发挥了重要的作用。且前已证明椎间盘的退变源于软骨终板的退变,软骨终板治疗有利于退变椎间盘的修复和再生。

椎间盘具有较大的弹性和韧性,可缓冲外力对脊柱的震动并增加脊柱的运动幅度。在20岁以后椎间盘开始出现退行,蛋白多糖和水含量减少,弹性下降。因此,过度的劳损可引起纤维环破裂,致髓核或纤维环或两者同时膨出或突出,形成椎间盘突出症。由于椎间盘纤维环的后部较薄而且所受压力也较大,故椎间盘多向后侧和外后侧突出,常常压迫脊髓和脊神经根,引起腰腿痛和坐骨神经痛。

(二)纤维软骨性关节软骨

纤维软骨性关节软骨以颞下颌关节为代表。在下颌骨的髁突表面覆盖一层纤维组织和纤维软骨,这与人体其他滑膜关节覆盖的透明软骨不同。纤维软骨具有抗压力和良好的抗剪力,以适应下颌骨侧方运动的咀嚼功能。纤维软骨性关节软骨的组织结构由浅入深可分为四层。

(1)关节表面层 由致密的结缔组织构成,胶原纤维排列大致与髁突表面平行,可与髁突颈部的骨外膜相连续。

(2)增殖层 在生长发育期间为许多密集的小细胞,可见有丝分裂相,能分化出软骨祖细胞和软骨细胞。此层是软骨的生长形成中心,对于髁突的生长、改建和修复起重要作用,在老年人此层逐渐不清晰。

(3)肥大层 在生长发育期肥大层细胞分泌软骨基质。成年人肥大层有许多软骨细胞,老年人此层变薄甚至消失。

(4)软骨下骨层 此层有钙化,又称软骨内成骨层。

近年来一些研究发现,增殖层在儿童和青少年期活动活跃、改建功能强,老年人也有活动,但能力弱。因此提出增殖层的功能终生存在,改建活动终生不停。这是因为人在一生中牙不断地磨耗和移动,从而影响两侧髁突在颞骨下颌窝内的位置,而增殖层的功能就是适应这种终生存在着的改变,以取得髁突关节面和髁面的形态和功能协调。在儿童生长发育期,增殖层是下颌骨生长发育中心之一,其向上、向外、向后增长,决定着下颌骨支的高度和左、右侧下颌骨髁突之间的宽度。也有学者把髁突的纤维软骨层比喻像长骨的骺软骨,所不同的是髁突的软骨层具有终身生长能力。

三、弹性软骨

弹性软骨(elastic cartilage)分布于耳廓、外耳道、咽鼓管、小角状软骨、会厌

和杓状软骨顶部等处。其结构与透明软骨相似,含有典型的软骨细胞,主要特点是基质中含有大量交织成网的弹性纤维,尤以软骨中央的弹性纤维更为密集。但软骨陷窝周围基质则为典型的透明软骨,含有纤细的Ⅱ型胶原原纤维。弹性软骨新鲜时呈不透明的黄色,具有较强的弹性。含有弹性软骨的部位大多具有颤动功能,如喉产生声波和耳收集及传导声波(图 1-4)。

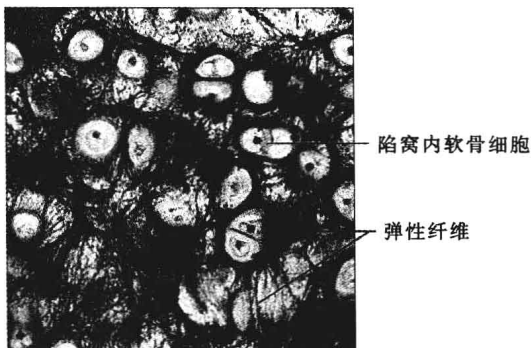


图 1-4 人耳廓弹性软骨的组织结构

(王唯析 高宗强)

第二节 骨组织和骨

骨是一种器官,主要由骨组织构成,外被骨膜,内容骨髓,富含血管、淋巴管和神经,具有支持软组织、构成关节参与身体的运动以及保护机体重要器官等作用。骨组织(osseous tissue)是坚硬而有一定韧性的结缔组织。此外,骨组织与钙、磷代谢有密切关系,是人体重要的“钙、磷库”,体内 99% 以上的钙和 85% 的磷贮存于骨组织内。

一、骨组织

骨组织是人体最坚硬的组织之一,由多种细胞和大量钙化的细胞外基质组成。钙化的细胞外基质称为骨基质(bone matrix)。

(一)骨基质

骨基质即骨的细胞间质,由有机质和无机质构成。有机质由成骨细胞分泌形成,包括大量骨胶纤维及少量无定形基质。骨胶纤维即骨组织中的胶原纤维,占有机质的 95%,主要由Ⅰ型胶原蛋白组成。胶原蛋白分子内以强大的共价键横向交联,分子间的空隙较大,有利于骨盐沉积。无定形基质呈凝胶状,内含中性和弱碱性糖胺多糖,以及多种糖蛋白,如骨钙蛋白(osteocalcin)、骨粘连蛋白(osteonectin)、骨桥蛋白(osteopontin)、骨涎蛋白(bone sialoprotein)和钙结合蛋白-D9K(calbindin D9K)等。骨钙蛋白常作为骨形成的一种标志,与骨盐的结合具有极大的亲和力,参与骨的钙化并调节骨的吸收。其他几种糖蛋白主要与