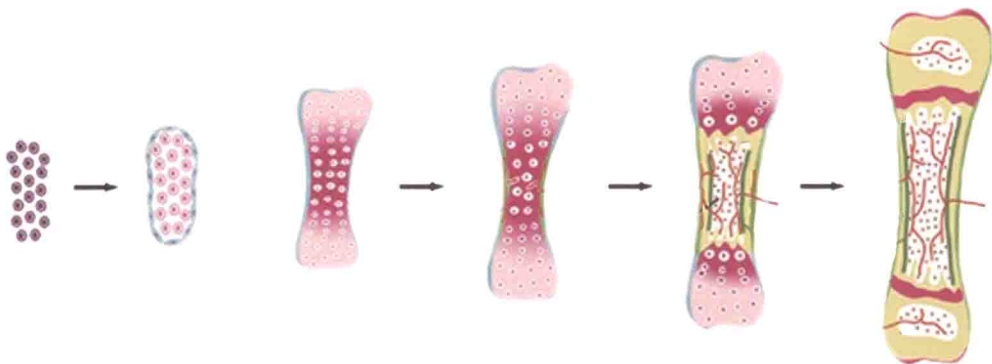


人体骨骼发育学

Bone and Development

主编 Felix Bronner[美]
Mary C. Farach-Carson[美]
Helmtrud I. Roach[英]

主译 罗卓荆 杨 柳



人体骨骼发育学

Bone and Development

主 编 Felix Bronner[美]
Mary C. Farach-Carson[美]
Helmtrud I. Roach[英]

主 译 罗卓荆 杨 柳

副主译 颀 强 丁 坦

译 者 (以姓氏笔画为序)

马文瑞 王 龙 厉晓杰 史 俊

李 强 严亚波 张金康 陈 实

范金柱 罗贝尔 郭云山 鹿 蕾

韩跃虎 魏铂沅

审 校 丁 坦 上官磊 黄景辉 范 静

罗卓荆 颀 强 杨 柳

 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

图书在版编目(CIP)数据

人体骨骼发育学/(美)布朗纳(Bronner, F.), (美)法拉奇-卡森(Farach-Carson, M. C.), (英)罗奇(Roach, H. I.)主编;罗卓荆,杨柳主译. —北京:人民军医出版社,2014. 4
ISBN 978-7-5091-7429-6

I. ①人… II. ①布… ②法… ③罗… ④罗… ⑤杨… III. ①人体—骨骼—生长发育
IV. ①R336

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 057184 号

Translation from the English language edition:

Bone and Development by Felix Bronner, Mary C. Farach-Carson and Helmtrud I. Roach(eds)

Copyright © 2010 Springer London

Springer London is a part of Springer Science+Business Media

All rights reserved.

著作权合同登记号:图字 军-2013-157 号

策划编辑:李欢 黄建松 饶红梅 文字编辑:赵晓梅 刘新瑞 责任审读:陈晓平

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8127

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装:三河市春园印刷有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:13.5 字数:319千字

版、印次:2014年4月第1版第1次印刷

印数:0001—1800

定价:75.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换



内容提要

本书主要从分子和遗传学角度阐述骨从生长到矿化的发育过程,内容涵盖长骨发育中组织的相互作用,骨骺生长板的发育,各种遗传因子如 miRNA、FGF/FGFR 信号、缺氧诱导因子、BMP 信号、Wnt 信号通路对骨发育的影响,骨组织的系统发育、矿化,成骨不全、进行性纤维异常增殖性骨化症的病理学机制,骨盐平衡,以及骨与其他组织的内在联系。本书为读者深层次了解骨骼疾病发病机制提供了重要的参考价值,适合于骨科研究所研究人员、临床骨科医师及相关人员参考阅读。

中文版序

作为骨科医师,解决患者的痛苦和提高患者今后的生活质量,是我们临床工作孜孜以求的终极目标。但除了骨科手术风险的控制,术后并发症的预防及手术疗效的评估之外,我们也更加渴求深入地了解机体骨骼系统与骨科疾病的发生。近些年来随着基础科学的发展,我们对人体组织的认识已经不再局限于组织、细胞水平,基因与蛋白水平的新认知已经影响了以往我们对很多疾病的理解,所以学习骨骼基础生物学进展对于临床骨科医师来讲,已经不单是兴趣所致,更应该是一项必需的课程。只有更好地了解疾病及疾病的发生基础,我们才会有的放矢,制订出更佳的、对患者更有利的治疗方案,实现我们的临床终极目标。

本书是由美国康涅狄格大学健康中心 Felix Bronner 教授、莱斯大学 Mary C. Farach-Carson 教授及英国南安普顿大学 Helmutrud I. Roach 教授共同编著的 *Topics in Bone Biology: Bone and Development* 的中文翻译版,仔细研读此书有助于全方位了解掌握目前骨骼组织基础生物学及相关疾病遗传学进展。全书共 17 章,在结构编排上,立足专家视角,结合最新理念及进展,从骨骼系统的发生发育、基因信号通路的调控,到骨蛋白的演化、疾病的遗传学,还囊括了头颅和牙齿的发育和骨的生理学调节,深入浅出,循序渐进,全方位详细阐述了骨骼系统相关的基础研究进展。本书在编写上非常注重基础和临床的结合,每个章节不仅仅是介绍枯燥的基础研究结果,还会就这些方面异常所引发的骨科疾病、内分泌疾病进行介绍,使广大的临床医师和学生能够深入地了解这些疾病的发病机制,探讨更加先进的可行性治疗方案。

参加本书翻译的所有人员均是长期从事骨科基础研究及临床工作的专业人员。在翻译过程中我们严格遵循了“尊重原著,反映原貌”的翻译原则,同时也适度运用了本土化专业术语来更好地帮助国内读者加深理解。对书中的一些难点我们通过团队反复研讨力求把握其真意,将作者的真正写作意图充分传达给读者。但由于水平所限,我们对原著的中文表达可能仍然存在一些偏差,希望广大读者在使用过程中进行批判性研读,如有不当或错误之处,欢迎批评指正!

在本书付梓之际,感谢所有参与同事对本书翻译及校对付出的不懈努力和辛勤劳动,并感谢他们家人对此给予的大力支持和帮助,同时感谢人民军医出版社的大力支持和帮助!

第四军医大学附属西京医院骨外科

2013 年 10 月 30 日

前 言

该书是《骨生物学主题》系列的第 6 卷,主要讲解骨从生长到矿化的生成过程。了解组织的生成过程就需要将胚胎学和组织学的信息与分子和遗传方面的知识相结合。在每一个发育阶段,都有一些基因得到表达而另一些则沉默。疾病,尤其是疾病的进展也有基因表达改变后传给子代细胞的特点。在这两种情况下,基因的表达与其部分或者完全沉默的调控常常是基因组与表观基因组相互作用的结果,就像一种很稳定的结构与快速变化环境因子之间的关系。

O'Connor, Farach-Carson 和 Schanen 编写的第 1 章是该领域和论题的概述,这些论题将在后续章节里有更详细的讨论。就膜内成骨和软骨内成骨方面对骨的生成进行讨论之后,本章描述了在成骨细胞和破骨细胞中,骨细胞的交联作用与类固醇激素的调控作用中的基因表达情况。对导致多种骨科疾病——马方综合征、Pater 病和青少年骨质疏松症等主要基因缺陷进行了分析。本章以骨生成的表观基因调控这一部分为结尾,包括甲基化作用、组蛋白修饰和印记。本章与其他章节一样,有丰富的文献图片来说明基本观点。

在第 2 章中,Colnot 和 Alliston 描述了控制胚胎发育过程中骨骼定型和形态发生中细胞和分子复杂的相互作用。本章首先讲述软骨细胞和成骨细胞的分化、相互作用和软骨膜的调节作用。然后转入描述促进软骨膜成熟和软骨膜细胞募集成为合成基质成骨细胞的信号通路。笔者们讨论了血管生成和吸收基质细胞的作用,并提出关于出生后组织继续相互作用的问题。他们在结尾部分号召对于动物模型和基因方法方面的关注。

在第 3 章中,由 Anderson 和 Shapiro 讨论撰写了组成骨骺生长板的复杂结构。他们描述了生长板的结构、详细的解剖和细胞动力学,许多调节因子如甲状旁腺激素相关蛋白、甲状腺素、糖皮质激素和瘦素的作用,并详细分析了矿化的过程。软骨细胞在生长板上起到重要的代谢作用,但其最终从该器官清除。这一过程的发生或通过部分 *Bcl-2* 基因家族调节的内源性途径引发凋亡,或通过细胞死亡配体受体作用的外源性途径引发细胞死亡来实现。另一方面,自噬也可造成细胞成分的降解。本章最后一部分讨论一些疾病,包括佝偻病、软骨发育不全和内生软骨瘤。

在果蝇中发现并在人类高度保守的 Hedgehog 蛋白信号通路,影响着细胞的行为,包括增殖、分化和存活。在第 4 章里,Regard, Mak, Gordon 和 Yang 描述了组成脊椎动物 Hedgehog 蛋白家族的 3 种基因——Sonic Hedgehog 蛋白、Indian Hedgehog 蛋白和 Desert Hedgehog 蛋白中两种的效应,其中后者的表达局限于生殖腺。本章详细讲述 Hedgehog 蛋白信号通路与其在人类遗传学和骨骼发育,包括颅面发育中的作用。笔者们也描述了 Sonic Hedgehog 蛋白的作用,尤其是在指(趾)形成、四肢生长中的作用,并且指出 Sonic Hedgehog 蛋白是早期胚胎形成和颅面部形态发生的主要调节因子,而 Indian Hedgehog 蛋白是软骨成骨生长和骨化的关键调节因子。本章最后讨论了 Hedgehog 蛋白在关节形成和骨骼内稳态中的作用。

micro RNA 构成了基因组转录后调节中最丰富的调节类型。它们在发育和分化中起着重要作用。在第 5 章中, Gradus 和 Hornstein 总结了这些分子的生物学基础与 micro RNA 是控制骨骼和四肢发育基因谱的必需组分的证据。micro RNA 涉及 Hedgehog 蛋白通路, 并像笔者们讨论的那样, 特异的 micro RNA214 是由转录因子 Twist 调节的, 其不足会引起塞-科综合征。micro RNA 与骨形态发生蛋白和成纤维细胞生长因子信号相关, 其中软骨特异的 micro RNA140 调节血小板衍生生长因子。最后笔者们指出, 对这些分子调节作用的了解不断增多, 会使我们对于发育, 以及由 micro RNA 表达突变所引起的疾病有更好的认识。

在第 6 章中, Pierre J. Marie 详细讨论了成纤维细胞生长因子/成纤维细胞生长因子受体信号通路。包括该通路在生长板、软骨发育不全和引发这些疾病突变中的情况。在颅骨中, 成纤维细胞生长因子信号上调成骨作用, 其受体中的错义突变会导致颅缝提前融合和许多骨骼紊乱, 包括 Apert-Crouzon 综合征。Marie 总结到, 目前需要研究成纤维细胞生长因子受体信号诱导的基因和发育不良发病机制中牵涉到的基因。

在循环系统建立之前, 胚胎发育在低氧状态下持续进行。在第 7 章中, Schipani 和 Khatri 讨论了低氧诱导因子 1 是细胞对低氧适应的主要调节转录因子。低氧诱导因子 1α 可作用于另外两个感知氧压变化的因子。笔者们讨论了它们的互相作用和低氧诱导因子 1α 的其他靶基因及其与能量代谢、血管形成和自噬的关系。更进一步的讨论则是关于其与软骨细胞生存、增殖和分化的关系。低氧诱导因子 1α 还在关节发育、关节软骨, 以及笔者们之前分析的成骨细胞、破骨细胞和骨形成、重建中起作用。

骨形态发生蛋白在 40 多年前被发现, 但是较晚才被确认和提纯, 其在发育模式、牙齿发育和自噬的调节等方面发挥主要作用。在第 8 章中, Estrada 和 Lyons 描述了这些蛋白的信号通路, 它们在导向软骨发生间充质凝聚中的作用, 骨形态发生蛋白的表达对所有软骨原基中都表达的转录因子 Sox9 的作用, 及与其他信号通路如 Indian Hedgehog 蛋白、甲状旁腺激素相关蛋白和成纤维细胞生长因子之间的对话联系。这些蛋白同样在成骨发生、调节 RANKL-骨保护素路径方面起信号传导作用。笔者们指出经典的骨形态发生蛋白信号通路涉及转录因子 Runx2、脂肪形成和能量代谢的调节。

在第 9 章中, Bodine 描述了另一个重要的信号通路, 就是 Wnt 信号通路, 它是一个在胚胎发生、器官发生和形态发生中起到关键信号作用的多肽大家族。本章讲述了作为人类 Wnt 共同受体的 LRP5 功能突变的丧失与获得, 然后继续说明了 Dickkopf 在成骨细胞功能和骨形成中的表达情况。Bodine 分析了 SOST/骨硬素的效应, 其可通过骨形态发生蛋白和 Wnt 阻断信号。显然, 骨硬素是通过使经典 Wnt 通路钝化来抑制骨形成。本章描述了几种 Wnt 蛋白、Dickkopf 因子和分泌的卷曲相关蛋白等对骨形成发育的影响。另外也讨论了腺瘤样息肉基因产生的 β -catenin、T 细胞特异转录因子在骨骼发生中的情况。

颌面复合体, 包括头、脸和口, 彰显个人特征, 因此是人身上最独特的部位。在第 10 章中, D'Souza, Ruest, Hinton 和 Svoboda 详述了这个复合体的结构及其构成部分的发育。他们从涉及的基因和信号通路出发, 描述了下颌骨的发育、其分子层面的调节和下颌骨神经嵴细胞的发育模式。之后, 本章描述了颞下颌关节, 包括形态发生、出生后生长和成熟过程。接着讨论了上腭发育的形态发生和分子机制, 重点放在多种多样的信号通路上; 随后还分析了上腭的骨化和上腭畸形。最后一部分是关于牙齿发育、信号相互作用和胞外基质在牙形态发生和细胞分化中所起的作用。

在第 11 章,MacDougall 和 Javed 完善了之前的章节,并比较了牙本质和骨的矿化过程。在关于牙的发生和牙本质发生的第一、第二期的讨论之后,本章描述并比较了成骨细胞和成牙质细胞的细胞分化,分析了通过生长因子和激素对分化和调节的转录调控,机制因子的效应。最后,通过骨和牙本质的对比,对重建、修复、遗传综合征和疾病的讨论做一总结。

在第 12 章中,Wang 和 Lee 讨论了骨蛋白的演化。重点是胞外基质蛋白的基因,其中许多对于矿化组织来说是特异的,在非矿化生物体组织中没有相似物。在回顾了基因复制的过程后,出于对更高级生物体发育的重要性,笔者们讨论了胶原、骨钙素、基质 Gla 蛋白和它们之间进化上的联系。之后,本章讨论了分泌钙结合蛋白。它们仅有有限的序列同源性,但其基因结构和生化特性决定了它们之间进化上的关系。其他讨论的话题包括小富亮氨酸蛋白聚糖类、磷灰石结合肽的进化等。本章结尾处评估了骨形成和骨化的演变过程。

成骨不全是一种遗传紊乱,发生于约 0.02% 的新生儿,可导致早夭,幸存者则骨质脆弱。在第 13 章中,Arundel 和 Bishop 讨论了该疾病的生物学、动物模型和其引发的脆骨症,然后详述了临床治疗方法。作者讨论了病人的病史和体格检查,包括牙齿表现、鉴别诊断和疾病的检验。这些包括生化分析、放射成像和组织形态测定法。评估降钙素、生长激素和双磷酸盐疗效,分析成年人发生的问题,即听力损伤、心血管疾病和呼吸疾病。

在第 14 章中,Kaplan,Groppe,Seemann,Pignolo 和 Shore 讨论了进行性骨化性纤维发育不良,是由骨形态发生蛋白的一个受体,即活化素 I 型受体的反复杂合错义突变引起的。该突变会导致异常骨骼形态发育和组织损伤、骨骼结缔组织的变形、退变性关节病和良性骨骼肿瘤。本章描述了该病的临床和分子特点,诊断与误诊,信号通路和基因,随后讨论了由这种形态基因引发的形态发生、变形、肿瘤形成和关节功能的调节异常。进行性骨化性纤维发育不良既无成熟的疗法,也无治愈的可能,但是作者讨论了可行的方案,如干预信号通路或阻断炎症的启动。

骨的矿物质内稳态来自于维生素 D 和甲状旁腺激素调节系统的相互作用。在第 15 章中,Peterlik 从分子角度详述了 1,25-二羟维生素 D₃ 和胞外的钙离子是如何作为共同调节因子,在许多器官和细胞系统的细胞增殖、分化和功能中发挥调节作用的,以及在发育过程中骨的矿物质内稳态是如何被甲状旁腺激素和甲状旁腺激素相关蛋白的协同作用所维持的。而出生后,维生素 D 内分泌系统通过 CYP24A1 编码的 25-羟基-D₃-24-羟化酶强力介入这一过程。Peterlik 讨论了矿物质代谢短期、长期调节的功能失常,重点在于维生素 D 的状态和钙的摄入。随后他就两个内分泌调节系统所起的作用和它们在细胞膜钙受体上的效应分析了佝偻病和骨软化症、骨质疏松、癌症、1 型糖尿病(胰岛素依赖型糖尿病)、高血压、慢性血管性疾病和慢性肾病。

在第 16 章,Takeda 号召大家关注现已认识到的骨骼与能量和糖代谢之间的重要关系。他讨论了瘦素在调节骨量和骨重建方面的作用,指出动物实验已表明瘦素在食欲和骨代谢上作用明显不同,后者是由腹内侧下丘脑内瘦素受体所介导的。这提示了交感神经系统的作用。随后讨论了影响食欲的神经肽、神经介素、melanocortin、神经肽 γ 及其相互联系对骨量的影响,而本章的最后一节致力于说明骨细胞的糖代谢调节和骨钙素作用。

在有充足信息的情况下,模仿一个系统并通过实验证明来预测相互关系成为可能。Chen, Schuetz 和 Pearcy 在第 17 章中描述和模拟了骨生长、重建和骨折愈合的生物动力学调节。他们描述了骨的功能和形式,并提供了一个方程,通过乘以骨的外径将应力与弯曲时间/

弯曲阻力分数相联系。这还不仅仅是一个模型,还可以预测出在面积保持不变的情况下,如果内径增加,应力就会减小。根据已有的证据,作者提出了成骨指数的概念,并提出定义曲解应力和流体静力学应力的公式。如果骨密度被视作内部结构的特征,那么就可描述网状骨和皮质骨的重建。本章最后一部分讲述骨折的愈合及有骨折愈合方面推荐模型的出版物。

本书如这个系列的前几本书一样,反映了医学科学与医学实践之间在概念上的相互联系,及有效的实践如何得益于知识的进步,还让我们明白了我们距离完全了解骨骼和其作为器官系统的功能还有多远。我们感谢所有作者,因其对各自主题的贡献,感谢拥有此次机会来整合这一部分庞大而又令人兴奋的知识。我们感激我们的出版商 Springer,因其在保证知性和美学品质上的帮助。

Felix Bronner
Farmington, CT, USA

Mary C. Farach-Carson
Houston, TX, USA

Helmtrud I. Roach
Southampton, UK



编著者名单

Tamara Alliston, PhD

Department of Orthopaedic Surgery
University of California
San Francisco, CA, USA

H. Clarke Anderson, MD

Department of Pathology and Laboratory
Medicine
University of Kansas Medical Center
Kansas City, KS, USA

Paul Arundel, MBBS, DCH

Academic Unity of Child Health, Sheffield
Children's Trust
University of Sheffield
Sheffield, UK

Nicholas J. Bishop, MRCP, MD

Academic Unity of Child Health, Sheffield
Children's Trust
University of Sheffield
Sheffield, UK

Peter V. N. Bodine, PhD

Department of Women's Health and Mus-
culoskeletal Biology
Wyeth Research
Collegeville, PA, USA

Felix Bronner, PhD

Department of Reconstructive Sciences
University of Connecticut Health Center
Farmington, CT, USA

Gongfa Chen, BSc Meng, PhD

Institute of Health and Biomedical Innova-
tion
Queensland University of Technology
Brisbane, Queensland, AUS

Céline Colnot, PhD

Department of Orthopaedic Surgery
University of California at San Francisco
San Francisco General Hospital
San Francisco, CA, USA

Rena N. D'Souza, DDS, PhD

Department of Biomedical Sciences
Baylor College of Dentistry
Texas A&M University Health Science
Center
Dallas, TX, USA

Kristine D. Estrada, BS

Department of Orthopaedic Surgery
Department of Molecular, Cell and Devel-
opmental Biology
University of California at Los Angeles
Los Angeles, CA, USA

Mary C. Farach-Carson, PhD

Department of Biochemistry and Cell Biology
Rice University
Houston, TX, USA

Joshua A. Gordon, BA

Genetic Disease Research Branch

National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, MD, USA

Ben Gradus, BSc, MSc
Department of Molecular Genetics
Weizmann Institute of Science
Rehovot, ISR

Jay C. Groppe, PhD
Department of Biomedical Sciences
Baylor College of Dentistry
Texas A&M University Health Science
Center
Dallas, TX, USA

Robert J. Hinton, PhD
Department of Biomedical Sciences
Baylor College of Dentistry
Texas A&M University Health Science
Center
Dallas, TX, USA

Eran Hornstein, MD, PhD
Department of Molecular Genetics
Weizmann Institute of Science
Rehovot, ISR

Amjad Javed, MS, PhD
Department of Oral and Maxillofacial Sur-
gery
University of Alabama at Birmingham
School of Dentistry
Birmingham, AL, USA

Frederick S. Kaplan, MD
Division of Molecular Orthopaedic Medicine
Department of Orthopaedic Surgery
The University of Pennsylvania

School of Medicine
Philadelphia, PA, USA

Richa Khatri, BS
Endocrine Unit
Medicine MGH-Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Mary J. MacDougall, PhD
Department of Oral and Maxillofacial Sur-
gery
University of Alabama at Birmingham
School of Dentistry
Birmingham, AL, USA

Kingston K. Mak, PhD
Genetic Disease Research Branch
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, MD, USA

Seung-Wuk Lee, PhD
Department of Bioengineering
University of California at Berkeley
Berkeley, CA, USA

Karen M. Lyons, PhD
Department of Orthopaedic Surgery
Department of Molecular, Cell and Devel-
opmental Biology
University of California at Los Angeles
Los Angeles, CA, USA

Pierre J. Marie, PhD
Laboratory of Osteoblast Biology and Pa-
thology
University Paris 7, Hôpital Lariboisière
Paris, FRA

Rose D. O'Connor, PhD
Department of Biological Sciences
University of Delaware
Newark, DE, USA

Mark Percy, PhD, FIEAust, CPEng (Biomed)
Institute of Health and Biomedical Innovation
School of Engineering Systems
Queensland University of Technology
Brisbane, Queensland, AUS

Meinrad Peterlik, MD, PhD
Department of Pathophysiology
Medical University of Vienna
Vienna, AUT

Robert J. Pignolo, MD, PhD
Department of Medicine
University of Pennsylvania
School of Medicine
Philadelphia, PA, USA

Jean B. Regard, PhD
Genetic Disease Research Branch
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, MD, USA

Helmtrud I. Roach, PhD
Bone & Joint Research Group
Southampton General Hospital
Southampton, UK

L-Bruno Ruest, PhD
Department of Biomedical Sciences
Baylor College of Dentistry
Texas A&M University Health Science

Center
Dallas, TX, USA

N. Carolyn Schanen, MD, PhD
Nemours Biomedical Research
A. I. duPont Hospital for Children
Wilmington, DE, USA

Ernestina Schipani, MD, PhD
Endocrine Unit
Medicine MGH-Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Michael Schuetz, MD, PhD
School of Engineering Systems / IHBI
Queensland University of Technology
Brisbane, Queensland, AUS

Petra Seemann, PhD
Berlin-Brandenburg Center for Regenerative
Therapies
Institution Charité Universitätsmedizin Berlin
Berlin, GER

Irving M. Shapiro, BDS, PhD
Department of Orthopaedic Surgery
Jefferson Medical College
Thomas Jefferson University
Philadelphia, PA, USA

Eileen M. Shore, PhD
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, PA, USA

Kathy K. H. Svoboda, PhD
Department of Biomedical Sciences
Baylor College of Dentistry

Texas A&M University Health Science
Center
Dallas, TX, USA

Shu Takeda, MD, PhD
Section of Nephrology, Endocrinology and
Metabolism
Department of Internal Medicine
Keio University
Tokyo, JPN

Eddie Wang, BS
Department of Bioengineering
University of California at Berkeley
Berkeley, CA, USA

Yingzi Yang, PhD
Genetic Disease Research Branch
National Human Genome Research Institute
National Institute of Health
Bethesda, MD, USA

目 录

第 1 章 骨发育的遗传学与表观遗传学	(1)
一、引言	(1)
二、人类骨发育遗传疾病概述	(1)
三、骨发育	(2)
四、成骨细胞发育中的基因表达	(2)
五、破骨细胞发育中的基因表达	(4)
六、骨骼发育中的类固醇激素受体	(6)
七、影响骨发育的主要遗传缺陷	(7)
八、发育中的表观遗传调控	(11)
九、总结和结论	(14)
第 2 章 长骨发育中的组织相互作用	(15)
一、绪论	(15)
二、早期骨发育过程中细胞命运的决策	(15)
三、软骨发生和骨发生的内在调控	(16)
四、软骨和骨之间的相互作用	(18)
五、软骨、骨、血管及基质消融细胞四者之间的相互作用	(20)
六、是否这些组织相互作用在出生后仍然持续	(21)
七、结论及展望	(22)
第 3 章 骺生长板	(23)
一、引言	(23)
二、生长板的结构、布局 and 融合	(23)
三、生长板的详细解剖和细胞动力学	(24)
四、生长板发育和功能的调节	(27)
五、生长板矿化的机制	(33)
六、生长板中软骨细胞的代谢	(35)
七、骨骺生长板中软骨细胞的去除	(37)
八、软骨细胞存活 vs 死亡：自噬的诱导	(39)
九、生长板的疾病	(40)
十、小结	(41)

第4章 在生长板和骨的生长中的 Hedgehog 信号通路	(42)
一、介绍	(42)
二、Hedgehog 信号通路	(42)
三、人类遗传学与发育模式中的 Hh	(43)
四、骨骼和颅面发育中的 Hh	(45)
五、软骨内成骨中的 Ihh	(47)
六、Hh 与关节形成	(50)
七、骨骼稳态中的 Hh 信号	(51)
第5章 microRNA 在骨骼发育中的作用	(52)
一、micro RNA 概述	(52)
二、骨发育和 MSCs 简介	(53)
三、Dicer 酶失活模型早期肢体间质和生长板内 micro RNA 活性	(53)
四、骨发育信号通路中 micro RNA 的作用研究	(54)
五、miRNAs 在肢体发育中的作用总结	(59)
第6章 骨发育不良中的 FGF/FGFR 信号	(60)
一、绪论	(60)
二、FGF 信号通路在生长板中的作用	(60)
三、FGF/FGFR 信号转导在软骨发育异常的意义	(61)
四、头盖骨中 FGF 信号通路的研究	(63)
五、FGF/FGFR 在颅缝早闭症中的意义	(63)
六、小结与结论	(65)
第7章 缺氧诱导因子的作用	(67)
一、缺氧与 Hif 转录因子家族	(67)
二、Hifs 和软骨细胞的关系	(70)
三、Hif-1s 和成骨细胞的关系	(74)
四、Hifs 和破骨细胞的关系	(76)
五、总结	(76)
第8章 BMP 信号	(77)
一、概述	(77)
二、BMP 信号通路	(77)
三、间充质细胞聚集和转化为软骨系细胞中的 BMP 信号	(78)
四、软骨发生中的 BMP 信号通路	(78)
五、骨发生中的 BMP 信号通路	(80)
六、脂肪形成和能量代谢中的 BMP 信号通路	(82)
七、展望	(83)

第 9 章 Wnt 信号通路与骨发育	(84)
一、前言	(84)
二、LRP5 与 LRP6 在骨形成与发育中的作用	(84)
三、DKKS 对骨形成和发育的影响	(86)
四、Kremens 对于骨形成与发育的影响	(87)
五、SOST/硬化蛋白(sclerostin)对于骨形成与发育的影响	(87)
六、Wnts 对于骨形成与发育的影响	(88)
七、sFRPs 对于骨形成与发育的影响	(90)
八、Wnts 下游基因对于骨形成与发育的影响	(91)
九、小结与结论	(92)
第 10 章 颅面复合体的发育	(94)
一、前言	(94)
二、颅面骨骼的发育	(94)
三、下颌骨的发育	(95)
四、颞下颌关节	(99)
五、腭的发育	(101)
六、牙齿发育	(105)
七、展望	(111)
第 11 章 牙本质与骨组织:相似的胶原矿化组织	(112)
一、牙齿发生	(112)
二、骨形成	(114)
三、培养成骨细胞和成牙本质细胞的细胞系和细胞模型	(115)
四、成骨细胞和成牙本质细胞分化的转录控制	(117)
五、成骨细胞和成牙本质细胞中基质的组成成分	(118)
六、遗传性综合征和疾病	(120)
七、骨组织和牙本质的共同特征	(121)
第 12 章 骨蛋白的进化	(122)
一、绪论	(122)
二、基因复制	(122)
三、胶原	(123)
四、骨 γ 羟基谷氨酸蛋白(骨钙素、BGP)和基质 γ 羟基谷氨酸蛋白(MGP)	(124)
五、分泌型钙结合磷蛋白	(125)
六、小型富含亮氨酸的蛋白聚糖类	(129)
七、磷灰石结合肽的定向进化	(129)
八、进化研究的价值和应用	(130)
九、结论	(131)

第 13 章 成骨不全	(132)
一、引言	(132)
二、疾病分类学和生物学	(132)
三、临床处理	(134)
四、鉴别诊断	(137)
五、成骨不全的检验	(137)
六、生物化学	(138)
七、影像学	(138)
八、组织形态测定法	(138)
九、药物治疗	(139)
十、严重受累婴儿的管理	(142)
十一、成年后的问题	(142)
十二、展望未来	(142)
第 14 章 进行性纤维异常增殖性骨化症：一种新变形基因对发育理解的启发	(143)
一、引言	(143)
二、典型 FOP 的临床表现	(143)
三、FOP 的诊断和误诊	(144)
四、FOP 的流行病学、遗传学和环境因素	(144)
五、FOP 与 BMP 信号传导通路	(144)
六、FOP 基因	(145)
七、FOP 基因新突变引起的非典型 FOP 表型	(146)
八、FOP 基因的蛋白同源谱	(146)
九、FOP 和形态发生	(149)
十、FOP 和变形	(150)
十一、FOP 和癌变	(151)
十二、FOP 和退行性关节疾病	(153)
十三、预防和治疗 FOP 患者的骨骼变形	(154)
十四、结论	(154)
第 15 章 骨盐平衡及相关病理学	(156)
一、概述	(156)
二、骨盐平衡的生理学特征	(156)
三、骨盐平衡的病理学特征	(157)
四、维生素 D 和钙缺乏相关疾病的发病机制	(159)
五、结论	(163)