

张秀珍 主编



骨质疏松症 基础与临床研究

上海科技教育出版社

*Osteoporosis
Basic and
Clinical Research*

R581.1

783

Osteoporosis

Basic and

Clinical Research



骨质疏松症 基础与临床研究



张秀珍 主编

上海科技教育出版社



C0232797 解放军医学图书馆(书)

图书在版编目(CIP)数据

骨质疏松症基础与临床研究 / 张秀珍主编. 上海:
上海科技教育出版社, 2003.12

ISBN 7 - 5428 - 3387 - 1

I. 骨... II. 张... III. 骨质疏松—诊疗

IV. G681

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 097245 号

骨质疏松症基础与临床研究

主 编: 张秀珍

责任编辑: 汤抗美

装帧设计: 丁国朝

封面设计: 桑吉芳

出版发行: 上海科技教育出版社

(上海冠生园路 393 号 邮政编码 200235)

网 址: www.sste.com

经 销: 各地新华书店

印 刷: 上海长阳印刷厂

开 本: 850 × 1168 1/32

印 张: 9

字 数: 250 000

版 次: 2003 年 12 月第 1 版

印 次: 2003 年 12 月第 1 次印刷

印 数: 1 - 3 000

书 号: ISBN 7 - 5428 - 3387 - 1/R·254

定 价: 30.00 元

序

骨质疏松症是一种常见的、发病率极高的老年性疾病。随着社会的发展,我国的不少城市已进入老年化社会,骨质疏松症的发病率会明显地增加。相对社会的需求,广大医务人员对骨质疏松症知识的普及和提高显然十分重要,尤其是与骨代谢相关专业(内分泌、骨科、妇产科、中医科、老年科、普内科等)的各级医务人员及研究者,迫切需要关于骨质疏松症基础与临床相结合,理论与实践相结合的相关书籍。

本书主编张秀珍教授及十几位参编人员,从事骨质疏松症的临床与研究多年,积累了大量的基础与临床相结合的研究与应用经验。他们承担着国家自然科学基金项目和多项国际间合作课题,发表了相关学术论文数十篇。该书汇集了国内外研究的新技术、新方法及新成果,全面系统地对骨质疏松症的发病机制、诊治原则及预防措施等方面进行了阐述,并结合国际前沿对骨质疏松症进一步深入的研究提出了新的见解,此书可作为各级医师及研究者的工具书和教材。

我有幸提早拜读了此书,从中获益匪浅,在此书出版之际,对编著者表示祝贺。最后,预祝我国骨质疏松症的防治事业腾飞奋进!

李 素

2003 年 8 月

前 言

骨质疏松症是常见的老年性疾病之一。由于社会文明和经济的迅速发展,人们生活水平的提高及生活方式和习惯的变化,特别是进入人口老龄化的城市和地区,骨质疏松症的发病率在迅速增高,据统计,60岁以上老年人中患此症的比率高达60%~80%。骨质疏松症引起的并发症及合并症后果极其严重,不但影响了人们的健康质量,同时给社会和家庭造成沉重的负担。因此,骨质疏松症防治工作十分重要,现已成为我国公共卫生事业面临的严峻问题。

骨质疏松症是一种代谢性骨病,涉及内分泌学、老年学、骨科学、妇科学、放射学、流行病学、遗传学、中医学、营养学、药学及基础医学等学科,是一个跨多学科的复杂病症,也是当前国际上研究最活跃的专业。我国对该病的研究较晚,近年来,许多相关学科的研究者们纷纷从不同的角度开始了基础与临床的研究。但当前广大医务工作者对该病的了解和掌握仍处于初级阶段,亟需有一本能够指导骨质疏松症临床诊治的工具书,而且本专业的研究生也同样缺乏基础与临床研究相适应的系统教材。为此,我们结合多年来的临床实践,参考国内外相关资料,广泛地收集了Internet及重大的国际会议交流的共识与信息,在注重知识更新、基础与临床相结合、论点依据充分的原则下,编写了本书。

本书共分10章45节,从基础研究到临床应用进行了较详尽的阐述,并汇集国内外近年的研究前沿,结合我国的研究现状,提

出了进一步发展的设想和展望。本书适用于内、妇、骨、老年病等各科医务人员临床工作的指导书籍和研究生的专业教材,同时也可作为具有一定文化水平的骨质疏松症患者的就医指南。

在本书的编著过程中,得到了许曼音、朱汉民、李素等各位教授的指点与帮助,在此表示由衷的感谢!

由于时间短促,作者文笔粗浅,难免有些不足或错误,敬请同道批评指正,以共勉共进。

张秀珍

2003年10月

目 录

contents

第一章 骨骼的结构与功能	1
第一节 骨的结构	1
第二节 骨的组织结构与代谢	3
第三节 钙、磷、镁的代谢	16
第四节 骨细胞凋亡	24
第五节 骨代谢及其调节	26
第二章 骨质疏松症概述	31
第一节 骨质疏松症的定义和流行病学	31
第二节 骨质疏松症的分类和分型	32
第三章 原发性骨质疏松症的病因与发病机制	35
第一节 激素与骨质疏松症	35
第二节 细胞因子与骨质疏松症	42
第三节 介质对骨代谢的影响	47
第四节 骨质疏松症的遗传因素	50
第五节 环境因素与骨质疏松症	55
第四章 继发性骨质疏松症的发病机制	59
第一节 糖皮质激素性骨质疏松症	59
第二节 维生素 D 与骨质疏松症	65
第三节 废用性骨质疏松症	70
第四节 糖尿病与骨质疏松症	74

目 录

第五节	神经性厌食与骨质疏松症	78
第六节	其他原因所致骨质疏松	81
第五章	骨生物力学	85
第一节	骨的基础生物力学	86
第二节	骨生物力学的调控机制	90
第三节	骨生物力学在骨质疏松症研究中的应用	92
第六章	骨质疏松症的诊断	103
第一节	临床表现及病史	103
第二节	骨代谢生化标记物	105
第三节	骨密度的 X 线诊断及标准	122
第四节	骨密度的放射吸收测量法	130
第五节	骨质疏松症的超声诊断	132
第六节	定量 CT	135
第七节	骨组织计量	139
第七章	骨质疏松症的鉴别诊断	155
第一节	骨软化症和佝偻病	155
第二节	原发性甲状旁腺功能亢进症	165
第三节	佩吉特骨病	182

contents

第八章 骨质疏松症的治疗	189
第一节 钙剂与骨质疏松症	189
第二节 活性维生素 D 与骨质疏松症	194
第三节 性激素与骨质疏松症	200
第四节 降钙素与骨质疏松症	206
第五节 甲状旁腺激素与骨质疏松症	212
第六节 双膦酸盐与骨质疏松症	216
第七节 氟化物与骨质疏松症	222
第八节 维生素 K 与骨质疏松症	225
第九节 中医药治疗骨质疏松症	231
 第九章 骨质疏松症的预防和预后	241
第一节 骨质疏松症的预防	241
第二节 骨质疏松症的预后	248
 第十章 骨质疏松症研究的新动态	251
第一节 骨质疏松症的发病机制研究进展	251
第二节 骨质疏松症的诊断技术进展	259
第三节 骨质疏松症的治疗进展	261
 参考文献	269



第一章 骨骼的结构与功能



第一节 骨的结构

一、骨的形态与功能

人体骨骼系统由 206 块大小、形态不一的扁骨和长骨所组成,并由致密结缔组织互相连接构成一定形状的骨架,完成支撑人体,保护内脏如心、肺、脑、胃肠等的功能;同时参与运动、造血和贮存钙、磷,保持内环境稳定的作用。

骨骼是具有丰富的血管、淋巴管、神经,同时不断进行修复、重建及新陈代谢的一种器官。

二、骨的结构

所有骨都是由骨质、骨髓和骨膜构成的。

(一) 骨质

由骨密质和骨松质两种组成。骨密质在表层,也称皮质;骨松质在骨内部,也称为海绵骨。骨密质由多层骨板构成,致密而坚硬,耐受性强,分布于骨的表面,占人体骨量的 75% ~ 80%。其力学特征为:在受压时,其极限强度和极限应变要比受拉时相应的数值大,而拉伸时弹性模量数值比压缩时大。

骨松质结构疏松,呈海绵状,由相互交织的骨小梁排列而成,主要存在于椎骨、骨骺端等处,占人体骨量的 20% ~ 25%;骨松质由许多厚薄不一、间距不等的骨小梁相互交错排列而成;骨松质的表面积为骨密质的 6 倍以上,代谢速率较骨密质高 8 倍左右;骨松质的强度和弹性比骨密质小得多。

(二) 骨膜

骨的表面,除关节以外,都被骨膜覆盖,分为内外两层。骨外膜紧贴在骨的外表面,内膜衬在骨髓腔壁的内面和骨松质的腔隙内。外膜是由纤维结缔组织构成的纤维膜,其内层含有高活性的间叶组织细胞,同骨内膜的间质细胞一样可分化为成骨细胞和破骨细胞,参与骨的吸收和重建,在骨的修复与重建中功能活跃。骨膜外层是纤维结缔组织,在成熟骨膜受到损伤时,骨膜内层处于静止状态的间叶组织细胞可活跃增生转化为骨细胞。骨膜丰富的血管和神经穿入骨质,起到营养神经的作用。

(三) 骨髓

分布于骨髓腔中,分为红骨髓和黄骨髓。成年前均为红骨髓,约 6 岁开始长骨骨髓腔内的红骨髓逐渐转化为黄骨髓。红骨髓具有造血的功能,可产生红细胞、白细胞和血小板等。黄骨髓由脂肪细胞组成。

骨髓除造血功能外,还有防御、免疫和修复创伤等功能,骨髓中含有幼稚的间叶组织细胞,可以向纤维细胞、骨细胞方面分化。

三、骨的连接

人体骨架的形成,是由关节、韧带等相互连接而成,可分关节连接和直接连接两种形式。

(一) 关节连接

1. 关节结构 关节由关节面、关节囊和关节腔组成。关节面

是构成关节的骨面,骨面上覆有薄层的关节软骨,表面光滑,覆有少量的滑液,两骨之间的摩擦系数小于 0.002,利于活动。关节腔内呈负压,对维持关节的稳固性有一定作用。

有些关节根据功能的需要还有些辅助结构,如关节盘,即位于两关节面之间的纤维软骨板,周缘附着于关节囊,使关节面更为适合,增加关节稳固性。此外,还有韧带,是连于相邻两骨之间纤维结缔组织束,使关节更加稳固。

2. 关节运动 关节通过神经支配肌肉的收缩,进行运动,主要有屈和伸、内收和外展、内旋和外旋三组运动方式,某些关节如腕、肩等关节可完成复合的环转运动。

(二) 直接连接

有些不运动的部位,每块骨之间由纤维结缔组织或软骨直接连接,其间无间隙,这种连接使骨之间无活动或仅有少许活动,如头颅只有一对下颌关节能运动,其余均不能运动。

(张秀珍)

第二节 骨的组织结构与代谢

一、组织结构

骨组织由细胞和细胞基质组成。骨细胞有成骨细胞、骨细胞和破骨细胞。基质内有机质占 35%,无机质占 65%。骨细胞可调节无机成分,维持血清钙浓度和机体内环境矿物盐的稳定,同时,不断地进行骨的形成与吸收的代谢功能。

(一) 骨细胞

骨外膜内层和骨内膜的原始间叶细胞,又称生骨细胞,或前

成骨细胞。骨原细胞为成骨细胞和破骨细胞的原始细胞。在一定条件下,成骨细胞和破骨细胞均可与骨原细胞互相转换。有时,在骨的吸收过程中,释放的骨细胞也可以恢复为生骨细胞。同样,成骨细胞可以融合破骨细胞,骨吸收过程中释放的骨细胞也可以融合成破骨细胞。因此,各种骨细胞间存在互相转换的关系(见图1)。

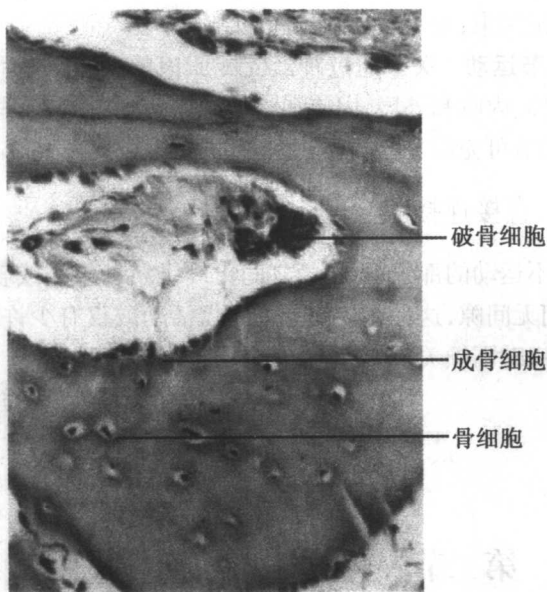


图1 骨的细胞

1. 成骨细胞 是骨形成、骨骼发育与生长及维持新陈代谢的主要细胞。成骨细胞来源于骨原细胞,成骨细胞不再进行有丝分裂,其形态与功能有关,在新的骨基质形成时,其功能活跃,排列成一层立方或矮柱状的上皮样细胞结构。细胞间以短突起连接。在新骨生长停止时,功能下降,呈扁平梭形。直径为 $20 \sim 50\mu\text{m}$,单个核,核大而圆,一般有1个或2个核仁。胞质呈嗜碱性,组织化学碱性磷酸酶(ALP)反应呈强阳性及高碘酸希夫(PAS)反应阳性颗粒(见图2)。

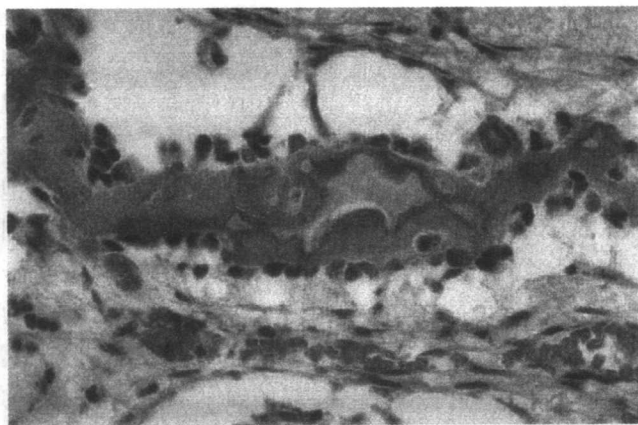


图2 新发育的胎儿骨内成骨细胞顺腔隙排列，
并沿钙化的软骨棘沉积为骨

电镜下，成骨细胞核膜呈双层，有孔，胞质内有大量的粗面内质网和游离核蛋白体，发达的高尔基体并连有许多大泡。线粒体丰富，可见高电子密度颗粒，为磷酸钙颗粒。胞质中有相当大的小泡，内含有无定形或絮状物，此小泡即为光镜所见的 PAS 反应阳性颗粒，还可以见到溶酶体及脂滴(见图3)。

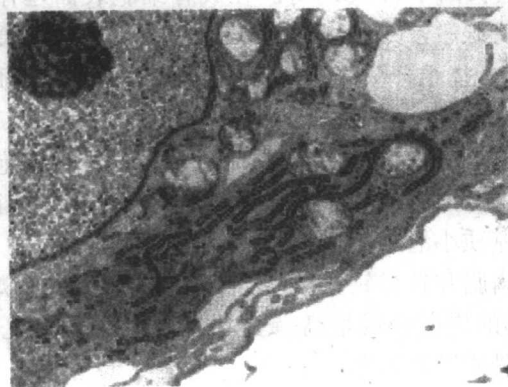


图3 成骨细胞电镜照片

成骨细胞合成蛋白质的能力很强,主要合成分泌有机质,即前胶原蛋白和无定形基质。有机质主要是胶原纤维,其产生的过程分为细胞内和细胞外两个阶段。胞内过程包括装配 α 多肽链、 α 链羟基化和特异残基的糖化等一系列形成前胶原蛋白分子的过程。这些分子位于分泌小泡内,呈球形,而后变为椭圆形,泡内纤维丝顺其长轴平行排列,最后形成长形分泌颗粒,从成骨细胞排出,在细胞外装配成胶原原纤维和骨胶原纤维。新近有研究发现,一些分泌成分可能直接自细胞基质产生,或在细胞内为可溶性原胶原(tropocollagen)大分子,成骨细胞组织培养中可见其微细结构能输出蛋白质,并可浓缩含胶原的氨基酸。早期细胞的呈交叉带的胶原纤维在邻近的成骨细胞处出现,但在细胞内并未见到,推测成骨细胞合成分泌的产物是可溶性原胶原,一旦输出胞外,原胶原大分子端端相连,形成交叉带的胶原纤维,数靠近成骨细胞的胶原纤维最幼稚,原胶原纤维互相平行叠加、紧贴,部分交织。

成骨细胞同时合成分泌非胶原蛋白如涎蛋白、硫酸软骨素、骨钙蛋白、骨桥蛋白等,还可分泌含硫的葡聚糖、蛋白聚糖和多种生物活性物质,胰岛素样生长因子(IGF)、转化生长因子(TGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等。在成骨细胞表面还存在雌激素(E_2)、甲状旁腺激素(PTH)、 $1,25-(OH)_2-D_3$ 等激素受体。通过这些受体与配体结合调节成骨细胞的活性,影响类骨质的形成和矿化过程。

成骨细胞同时参与类骨质的矿化过程。成骨细胞合成前胶原蛋白和无定形物质,然后由分泌小泡分泌出细胞表面,为圆形结构,称为基质小泡,分布在成骨细胞附近的类骨质中,富含碱性磷酸酶、磷脂和针样钙盐结晶。当其破裂后,碱性磷酸酶作用底物使局部的磷酸合成增高,钙盐结晶成为钙化核心并逐渐扩大,以致类骨质迅速钙化。

2. 骨细胞 成骨细胞在成骨过程中一旦被周围基质所包埋,即成为骨细胞。骨细胞可保证骨的完整性,作为骨存活的标志。

骨细胞可分为幼稚、成熟和老化三个阶段。幼稚的骨细胞即刚被埋入基质之中的阶段,仍保持着成骨细胞的特征。如 ACPAA (ALP) 及 PAS 反应呈阳性,高尔基体仍然较大,内质网也很丰富扩张,游离核糖体较多,也具有成骨细胞样的其他功能。当进入到较成熟的骨细胞阶段时,其功能不活跃,细胞器发育逐渐变差。ALP 及 PAS 阳性颗粒消失。细胞体积变小,呈扁圆形,具有很多突起,一个细胞占据一个陷窝,其胞外突起呈放射状,细长小管称为骨小管,相邻骨小管相连接,沟通形成小管系统。骨细胞通过骨小管相互传递信息,并与骨髓及骨外膜毛细血管相通,以保持物质交换及细胞营养。成熟的骨细胞并非静止状态,代谢活动较活跃,正常情况下总骨细胞陷窝数 $3.9\% \pm 0.6\%$ 为骨细胞陷窝。如在较多甲状腺激素作用下,溶骨作用加强,陷窝数目及大小均增加,陷窝内出现不成形的胶原纤维。陷窝边缘不规则,陷窝壁粗糙不平。电镜下可见陷窝壁先失去骨盐,继而骨胶原纤维溶解,最后仅剩少量无定型基质,这种现象称为骨细胞性溶骨。在高浓度的降钙素作用下时,成熟的骨细胞又可进行继发性骨形成,骨陷窝周围基质中又有新的钙盐沉积。正常生理条件下,以上两种作用即溶骨和成骨作用交替进行,处于动态平衡。老化的骨细胞呈皱缩状态,核固缩。但在降钙素的作用下仍可恢复为成熟骨细胞状态。综上所述,骨细胞可以合成骨基质,并能摄取带标记的甘氨酸,还参与骨溶解和骨形成。骨坏死后,骨陷窝空虚,骨细胞消失或皱缩。一般情况下,骨细胞可以转化为静止的前成骨细胞,再转化为成骨细胞。

3. 破骨细胞 破骨细胞为骨吸收细胞,分泌酸离子和蛋白溶解酶,降解骨基质和溶解及吸收钙离子,转移到血液中。来源于骨髓前单核细胞所发育成的前破骨细胞为多核巨细胞,体积较大,直径可达 $30 \sim 100\mu\text{m}$,典型的破骨细胞其胞质为嗜碱性,发育为成熟的细胞为嗜酸性(见图 4)。组织化学染色破骨细胞质呈酸性磷酸酶(ALP),抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)及抗酒石酸酸性腺苷三磷酸酶(TrATPase)阳性反应。胞内胞核较多,一般 $15 \sim 20$

个,有的多达几十个胞核。核膜较平滑,染色质颗粒细小,分布均匀,着色较浅,每个核有一二个核仁。电镜下可见胞质内容含线粒体,散在的粗面内质网,较多的游离核蛋白体,大量的“空泡”和较低电子密度的胞质体及中心颗粒等。破骨细胞的主要功能是骨吸收,破骨细胞皱褶缘(ruffled border),在破骨细胞表面由胞质所形成与骨基质相连处,呈刷状或横纹状,在皱褶缘的内侧有非常细小的管,终于胞质内的空泡,皱褶缘外侧可见到游离结晶及胶原纤维丝,示皱褶缘使骨质分解的作用,并在胞质细胞管和胞质内可见到吸收进来的骨基质分解产物。在皱褶缘与基质接触的部位可见到裸露的胶原纤维,在胞质空泡内未见到此物质,示胶原纤维溶解在细胞外。同时破骨细胞膜还有清亮区(clear zone),位于骨基质相连的胞膜上,表面光滑,外形与附着的骨基质轮廓一致,含有肌纤维蛋白的纤维丝,清亮区的功能是把吸收的骨基质包埋起来。

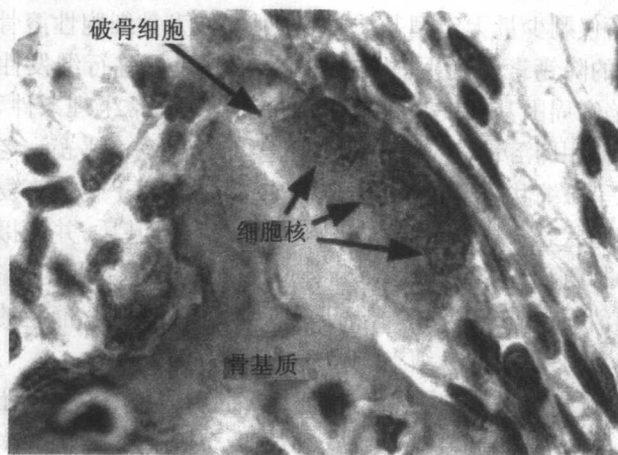


图4 破骨细胞

破骨细胞吸收过程分为两个阶段。

(1) 细胞外阶段:破骨细胞释出水解酶及前胶原酶进入破骨细胞皱褶缘与骨基质相连之间,使纤维之间的基质发生分解。基