

# 骨骼疾病的临床与生化

CLINICAL AND BIOCHEMICAL DISORDERS  
OF THE SKELETON



原 著 ROGER SMITH  
PAUL WORDSWORTH

主 审 杨述华 王 岩  
主 译 邵增务 夏志道



人民卫生出版社

# 骨骼疾病的临床与生化

CLINICAL AND BIOCHEMICAL DISORDERS OF THE SKELETON

原    著 ROGER SMITH  
PAUL WORDSWORTH

主    审 杨述华 王  岩

主    译 邵增务 夏志道

主译助理 车  彪

人 民 卫 生 出 版 社

## 敬告

本书的作者、译者及出版者已尽力使书中的知识符合出版当时国内普遍接受的标准。但医学在不断地发展,随着科学研究的不断探索,各种诊断分析程序和临床治疗方案以及药物使用方法都在不断更新。强烈建议读者在使用本书涉及的诊疗仪器或药物时,认真研读使用说明,尤其对于新的产品更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致事故与损失负责。

需要特别声明的是,本书中提及的一些产品名称(包括注册的专利产品)仅仅是叙述的需要,并不代表作者推荐或倾向于使用这些产品;而对于那些未提及的产品,也仅仅是因为限于篇幅不能一一列举。

本着忠实于原著的精神,译者在翻译时尽量不对原著内容做删节。然而由于著者所在国与我国的国情不同,因此一些问题的处理原则与方法,尤其是涉及宗教信仰、民族政策、伦理道德或法律法规时,仅供读者了解,不能作为法律依据。读者在遇到实际问题时应根据国内相关法律法规和医疗标准进行适当处理。

## CLINICAL AND BIOCHEMICAL DISORDERS OF THE SKELETON

By Roger Smith, et al.

© Oxford University Press 2005

*Clinical and Biochemical Disorders of the Skeleton* was originally published in English in 2005. This translation is published by arrangement with Oxford University Press and is for sale in the Mainland (part) of The People's Republic of China only.

## 骨骼疾病的临床与生化

邵增务等主译

中文版权归人民卫生出版社所有。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

骨骼疾病的临床与生化/邵增务等主译. —北京: 人民卫生出版社, 2009. 4

ISBN 978-7-117-11210-9

I. 骨… II. 邵… III. 骨疾病-临床医学  
IV. R681

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 006814 号

图字: 01-2007-3579

## 骨骼疾病的临床与生化

主 译: 邵增务 夏志道

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂(富华)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 26.5 插页: 2

字 数: 916 千字

版 次: 2009 年 4 月第 1 版 2009 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11210-9/R·11211

定 价: 78.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

# 序

本书作者给他们自己设立的是一个艰巨而又困难的任务。他们实际上已经超越了在六十多年前由 Fuller Albright 定义的“代谢性骨病”——骨质疏松症、骨软化症、甲状旁腺功能亢进症以及 Paget 病,而囊括了几乎所有比较少见甚至罕见的骨科疾病。编纂一本有关这些疾病的临床和生物化学特征的书籍在过去几乎是不可能的。现在这个目标能够实现是基于以下一些原因。首先是骨骼的细胞与分子生物学和生物化学研究的重大进展;其次是对小鼠和人类遗传学的揭示,以及将小鼠基因的敲除、人类基因的激活与失活突变等研究结果应用到了骨骼系统生物学。

不必掩饰自己的偏见,任何人只要简单地看看过去十年涌现出的大量使转录因子、细胞因子、生长因子、激素及其受体基因失活而产生的小鼠骨骼表型的数量和特性,我们就会惊异于骨骼在进化上的重要性。先前被认为局限于血液病学、免疫学、其他代谢性疾病,乃至神经科学领域的一些调控因子,现在已经显示为正常骨发生和功能所必需。十年前与之同名的书籍会有十分不同的内容。Smith 和 Wordsworth 充分运用了他们丰富的临床知识和对骨科常见病与罕见病的理解,并将这些知识与骨的生物与遗传方面的主要科学进展紧密联系起来。这种临床敏锐性扩大到了很多无法治疗和罕见的疾病。在那些领域病人来到后得知几乎没有治疗可以提供,但是却从那些真正地既对患者又对疾病本身感兴趣的医生的关怀中受益。

作者正确地引导他们的临床读者去研究第 2 章中有关骨的生理学与病理学的内容。在分析中,他们前瞻性地而且透彻地总结了前十年所有伟大的进步。其中几个深刻地改变骨生理学与病理学观点的例子是:转录因子 Cbfa1 的发现,没有它新生小鼠将没有骨骼只有软骨;对破骨细胞的生理性调控和骨吸收所必需的 OPG-RANKL-RANK 系统的发现;通过激活和失活突变而发现 Wnt/Frizzled 是一种重要地控制骨骼形成的信号系统。该章所提供的背景知识使每个读者都能应用这些新发现去理解疾病的发生机制。一个特别有用的部分是这一章简洁通俗地解释和说明了如何学习基因以及基因突变,这些铺垫的安排使得读者在随后的阅读中欣赏到许多我们已经从遗传疾病中学习到的知识。

至于“经典的”代谢性骨病包括骨质疏松症、骨软化症、甲状旁腺功能亢进以及 Paget 病,其骨矿物代谢参数的应用几乎没有变化。尽管如此,作者还是描述了现代骨基质生物化学研究产生的新方法,应用标志物测定法以评价骨形成和骨吸收。这些方法在骨质疏松中的应用被批判性地分析,并且作者们已经明确指出改进这种技术还有很长一段路要走,但是希望就在眼前。类似地,他们对现有的骨量测定方法,尤其是骨密度的测量进行了欢迎而批判性的回顾。

成骨不全临床分类已经需要重新审视,这是因为在数种胶原基因中发现了有影响的突变;且由于二膦酸盐在几种类型的成功应用,这种骨组织脆弱性疾病的处理已发生了深刻的变化。软骨发育不良性综合征临床范围很广,并且基因突变显然发生在本质上差异很大的分子范围,包括转录因子(Cbfa1、SOX9),激素受体(PTH/PTHrP 受体),酶(组织蛋白酶 K、芳香基硫酸酯酶和其他的酶)等,根据其临床表现而归于一类。对于骨硬化症,尽管人为改变小鼠基因显示有多种途径导致该综合征,但是很明显人类的骨硬化症起因于几种十分不同的基因变异。近年被发现的包括空泡 H<sup>+</sup>-ATP 酶亚单位和氯通道-7 基因。这一章回顾了非常有价值的有关小鼠和人类的数据,这些将有助于理解将来发现的人类骨硬化症。剩下的难题如精确鉴别多器官结缔组织紊乱的遗传性疾病如 Marfan 综合征等也被考虑。如同在本书中讨论的其他疾病一样,仔细的临床描述将是遗

转型-表现型关联研究方面很有价值的资源。

本书涉及了广泛的在代谢和遗传上确定的骨病及其生物化学、分子和遗传学基础。其内容不仅对临床工作者具有指导意义,而且对那些需要了解分子事件如何决定临床结局的从事骨生物学基础科学研究的科学家们来说也有很高的价值。本书示意图的自由应用,准确的 X 线片以及疾病分类表的仔细选择深受读者欢迎且对内容的理解很有帮助。

我很荣幸能读到这本著作,并且非常乐意向大家推荐这本很有价值的参考书,这本书带给我们的是到 21 世纪初为止关于骨病的遗传和生物化学基础方面的最新知识。祝贺 Roger Smith 和 Paul Wordsworth 两位把他们对临床的深刻领悟与现代生物化学以及分子生物学紧密结合在一起所取得的成就。

**T John Martin**

**墨尔本大学医学荣誉教授**

**墨尔本,澳大利亚**

**邵增务 夏志道 译**

# 前言

对于许多临床工作者来说,正常和异常的骨骼生物学仍是一个很大的疑团。最近的研究已经解开的仅仅是其复杂性的一个片段。我们已知的骨骼生物学知识,包括骨骼细胞的起源、功能以及相互作用,骨骼遗传学和分子医学的进展已经通过大量对骨质疏松症的研究而得以填补。所有这些都与现代医疗实践有关。要了解正常和疾病骨骼内发生了什么所需要的信息量通常很难从一个简短的指南中得到。

此书的目的之一就是填补这一空白,对代谢性骨病从其最广阔的含义上提供一个简明的解释。本书内容基于一个大学背景的医学与骨科中心的大量临床和研究经验。编写的最初目的是针对那些因照料患有这些疾病的病人而需要了解这些疾病的原因和相应治疗的临床工作者。其主要对象是那些感到骨骼疾病迷人而难解的医学生、研究生、内科医生、风湿病学家和骨科医生。该书也会引起内分泌学、遗传学、儿科和病理学方面的同事的兴趣。

本书经过了长时间的酝酿。回头看来这是一件好事,因为直到现在才有可能从分子与临床两方面解释多种骨病,建立二者之间的联系,从而对代谢性骨病做一个几近全面的描述。

近年来,骨骼疾病的研究重点与热点已经发生了巨大的变化,钙代谢不再占据骨生理的中心位置。骨基质分子紊乱同等重要,且生理和病理性骨骼发育的生物学越来越引起我们的重视。骨质疏松症以往在很大程度上被忽视,现在由于许多正当的理由而完全征服了该领域。这不仅仅是因为骨质疏松的发病率高、危害大、经济负担重,还因为其治疗的可能性。的确,对很多人来说,骨质疏松症与代谢性骨病已经变成了同义词,所有关于骨骼的研究项目都变得与预防骨丢失有关。这样造成的结果是那些不常见骨病的危害性被严重忽视。有些读者可能仍然感到在本书中这些罕见骨病得到了不成比例的突出。我们采取如此安排是基于以下理由:第一,那些常见的“经典”代谢性骨病如骨质疏松症、骨软化症、Paget 病、甲状旁腺性骨病等在其他著作中已经有了较详细的论述;第二,同时也是更重要的,是这些罕见骨病常常被误诊而带来更多的临床难题;第三,正是这些疑难疾病中分子机制研究的进展最为迅速,其生物学与临床意义最引人注目。

我们没有尝试给出全部参考文献,因为这样做既低效又不恰当,而且其他大量著作中有详尽的参考文献录。在可能情况下,我们尽量选择最新的和容易查找的综述。我们鼓励读者自己查阅这些文献。那些真正热心的读者应该查找专业期刊,特别是《新英格兰医学杂志》(New England Journal of Medicine)和《柳叶刀》(The Lancet),那里可以找到最新进展和权威性综述。对那些仍感到知识贫乏的读者,很多电脑资源现在提供的信息达到了远远超过我们能够消化吸收的程度。其中的很大一部分是未经处理的,应谨慎采用。我们的目的是对影响骨骼系统的生化紊乱提供一个清晰易懂的描述,且在合理的篇幅内表达该医学领域的复杂性和激动人心之处。本书以《Clinical and Biochemical Disorders of the Skeleton》命名,以突出其分子基础,区别于其他众多关于骨代谢性疾病的著作,也避免了与 Roger Smith 以前的著作产生混淆。

临床医生的任务可能看起来很简单——做出对疾病的正确诊断,了解其病因并对其进行治疗。当处理骨骼问题时,没有什么会比真实情况更遥不可及。我们希望本书将易读而且在临床上有用,同时能让一些困难的事情易于理解。

ROGER SMITH  
PAUL WORDSWORTH  
邵增务 夏志道 译

# 致 谢

Ann Burrows 见证了该书面世的过程,并参与了多个版本的修订,以幽默而富有智慧的方式纠正了书中一些严重的语法错误,对此我们深表谢意。也感谢 Hilda Moore 对前几章的编排工作,她特意将 Roger Smith 编写的同课题的内容收录其中,而且保留了原文的风格。Paul Cooper 对书中的插图及注释做了大量富有建设性的工作,Eve Hollis 负责文献检索部分,提出了许多宝贵的意见,感谢他们两位对本书的辛勤付出。OUP 也对我们的工作表现出了前所未有的耐心,对此,我们表示感激,本书的成功出版是对他们耐心的最好回报。

在过去的几年里,本书编写工作也获得了来自牛津众多同仁的支持,他们是:Nick Athanasou,Michael Benson, Tim Cundy 等等。另外 Matthew Brown, Dorothy Halliday 和 Jane Hurst 也给予了许多帮助。我们非常感谢那些对本书出版做出努力和给予支持的朋友,它的价值与荣耀是属于大家的。对书中可能出现的错误以及可能给大家带来的不便,我们表示由衷的歉意。

# 计量单位换算表

本书为反映其英文原版之风格,并且避免反复换算带来不必要的计算错误,保留了部分英制计量单位。鉴于我国推广使用法定计量单位之要求,现将这些单位与法定计量单位的换算关系列表如下。本表仅供参考。

| 英制单位(符号)                 | 法定计量单位(符号)  | 换算关系                                                    |
|--------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|
| 埃(Å)                     | 米(m)        | $1\text{Å} = 10^{-10}\text{m}$                          |
| 盎司(常衡)(oz)               | 克(g)        | $1\text{oz} = 28.35\text{g}$                            |
| 盎司(药衡)(oz)               | 克(g)        | $1\text{oz} = 31.10\text{g}$                            |
| 盎司(美液)(oz)               | 升(L)        | $1\text{oz} = 0.02957\text{L}$                          |
| 盎司(英液)(oz)               | 升(L)        | $1\text{oz} = 0.02841\text{L}$                          |
| 磅(lb)                    | 克(g)        | $1\text{lb} = 453.59\text{g}$                           |
| 标准大气压(atm)               | 帕(Pa)       | $1\text{atm} = 101\,325\text{Pa}$                       |
| 达因(dyn)                  | 牛(N)        | $1\text{dyn} = 10^{-5}\text{N}$                         |
| 打兰(美液)(dr)               | 升(L)        | $1\text{dr} = 0.0037\text{L}$                           |
| 打兰(英液)(dr)               | 升(L)        | $1\text{dr} = 0.00355\text{L}$                          |
| 当量(Eq)                   | 摩尔(mol)     | $1\text{Eq} = 1\text{mol}$ (1价离子)                       |
| 当量(Eq)                   | 摩尔(mol)     | $1\text{Eq} = 0.5\text{mol}$ (2价离子)                     |
| 当量(Eq)                   | 摩尔(mol)     | $1\text{Eq} = 1/3\text{mol}$ (3价离子)                     |
| 尔格(erg)                  | 焦(J)        | $1\text{erg} = 10^{-7}\text{J}$                         |
| 辐透(ph)                   | 勒(lx)       | $1\text{ph} = 10^4\text{lx}$                            |
| 格令(gr)                   | 克(g)        | $1\text{gr} = 0.064799\text{g}$                         |
| 毫米汞柱(mmHg)               | 帕(Pa)       | $1\text{mmHg} = 133.322\text{Pa}$                       |
| 华氏度(°F)                  | 开/摄氏度(K/°C) | $1^{\circ}\text{F} = 5/9\text{K}(^{\circ}\text{C})^{*}$ |
| 加仑(美)(gal)               | 升(L)        | $1\text{gal} = 3.785\text{L}$                           |
| 加仑(英)(gal)               | 升(L)        | $1\text{gal} = 4.546\text{L}$                           |
| 居里(Ci)                   | 贝可(Bq)      | $1\text{Ci} = 3.7 \times 10^{10}\text{Bq}$              |
| 卡(Cal)                   | 焦(J)        | $1\text{Cal} = 4.18\text{J}$                            |
| 夸特(qr)                   | 千克(kg)      | $1\text{qr} = 12.70\text{kg}$                           |
| 夸脱(美)(qt)                | 升(L)        | $1\text{qt} = 0.946\text{L}$                            |
| 夸脱(英)(qt)                | 升(L)        | $1\text{qt} = 1.137\text{L}$                            |
| 拉德(rad)                  | 戈(Gy)       | $1\text{rad} = 10^{-2}\text{Gy}$                        |
| 雷姆(rem)                  | 希(Sv)       | $1\text{rem} = 10^{-2}\text{Sv}$                        |
| 厘米水柱(cmH <sub>2</sub> O) | 帕(Pa)       | $1\text{cmH}_2\text{O} = 98\text{Pa}$                   |
| 哩(mi)                    | 米(m)        | $1\text{mi} = 1609\text{m}$                             |
| 伦琴(R)                    | 库每千克(C/kg)  | $1\text{R} = 2.58 \times 10^{-4}\text{C/kg}$            |
| 码(yd)                    | 米(m)        | $1\text{yd} = 0.914\text{m}$                            |
| 品脱(美)(pt)                | 升(L)        | $1\text{pt} = 0.473\text{L}$                            |
| 品脱(英)(pt)                | 升(L)        | $1\text{pt} = 0.568\text{L}$                            |
| 蒲式耳(美)(bu)               | 升(L)        | $1\text{bu} = 35.24\text{L}$                            |
| 蒲式耳(英)(bu)               | 升(L)        | $1\text{bu} = 36.37\text{L}$                            |
| 英尺(ft)                   | 米(m)        | $1\text{ft} = 0.3048\text{m}$                           |
| 英寸(in)                   | 米(m)        | $1\text{in} = 0.0254\text{m}$                           |

\* 此为温差度量的换算。对于温度而言可按下式换算:摄氏度 = 5/9(华氏度 - 32)

# 目 录

|       |                         |     |
|-------|-------------------------|-----|
| 第 1 章 | 绪论 .....                | 1   |
| 第 2 章 | 骨的生理学与病理学 .....         | 4   |
|       | 简介 .....                | 4   |
|       | 骨骼的发育 .....             | 5   |
|       | 骨结构 .....               | 6   |
|       | 骨骼细胞 .....              | 7   |
|       | 骨量 .....                | 18  |
|       | 骨基质 .....               | 22  |
|       | 软骨基质 .....              | 28  |
|       | 骨的矿化 .....              | 29  |
|       | 钙的代谢 .....              | 29  |
|       | 磷、镁代谢 .....             | 35  |
|       | 骨细胞转换的测量 .....          | 36  |
|       | 遗传学,人类基因组和 DNA 技术 ..... | 39  |
|       | 骨生物学中的转基因动物 .....       | 49  |
|       | 骨与软骨疾病 .....            | 49  |
|       | 讨论 .....                | 51  |
|       | 小结 .....                | 52  |
| 第 3 章 | 诊断与检查 .....             | 60  |
|       | 简介 .....                | 60  |
|       | 生长和身高 .....             | 60  |
|       | 临床特点 .....              | 62  |
|       | 检查 .....                | 67  |
|       | 生化检查 .....              | 68  |
|       | 放射学检查 .....             | 78  |
|       | 骨活检 .....               | 82  |
|       | 其他检查 .....              | 87  |
|       | 讨论 .....                | 87  |
|       | 小结 .....                | 87  |
| 第 4 章 | 骨质疏松症 .....             | 90  |
|       | 简介 .....                | 90  |
|       | 定义 .....                | 92  |
|       | 骨质疏松症与骨折 .....          | 93  |
|       | 骨折的流行病学评价 .....         | 95  |
|       | 病理生理学 .....             | 100 |
|       | 骨量和骨密度 .....            | 102 |
|       | 骨强度 .....               | 104 |
|       | 骨质疏松症的病因 .....          | 105 |
|       | 绝经后骨质疏松症 .....          | 105 |
|       | 骨质疏松症的其他原因 .....        | 118 |
|       | 讨论 .....                | 129 |

|              |                                  |            |
|--------------|----------------------------------|------------|
|              | 小结 .....                         | 131        |
| <b>第 5 章</b> | <b>骨质疏松症和维生素 D 缺乏病 .....</b>     | <b>144</b> |
|              | 简介 .....                         | 144        |
|              | 病因 .....                         | 144        |
|              | 病理生理学 .....                      | 146        |
|              | 临床特征 .....                       | 148        |
|              | 特殊类型的骨质疏松症 .....                 | 153        |
|              | 讨论 .....                         | 166        |
|              | 小结 .....                         | 167        |
| <b>第 6 章</b> | <b>甲状旁腺与骨骼 .....</b>             | <b>172</b> |
|              | 简介 .....                         | 172        |
|              | 高钙血症 .....                       | 172        |
|              | 甲状旁腺活性过度 .....                   | 173        |
|              | 甲状旁腺功能减退和甲状旁腺抵抗 .....            | 179        |
|              | 讨论 .....                         | 183        |
|              | 小结 .....                         | 184        |
| <b>第 7 章</b> | <b>畸形性骨炎(Paget 病) .....</b>      | <b>188</b> |
|              | 简介 .....                         | 188        |
|              | 病理生理学 .....                      | 188        |
|              | 流行病学 .....                       | 189        |
|              | 遗传学 .....                        | 191        |
|              | 临床表现 .....                       | 192        |
|              | 生化检查 .....                       | 195        |
|              | 影像学 .....                        | 196        |
|              | 病理 .....                         | 197        |
|              | 鉴别诊断 .....                       | 197        |
|              | 治疗 .....                         | 198        |
|              | 家族性扩张性骨溶解(FEO) .....             | 201        |
|              | 扩张性骨骼高磷酸酶症 .....                 | 202        |
|              | 幼年 Paget 病(特发性高磷酸酶症) .....       | 202        |
|              | 讨论 .....                         | 203        |
|              | 小结 .....                         | 204        |
| <b>第 8 章</b> | <b>肿瘤性疾病及其他非甲状旁腺因素高钙血症 .....</b> | <b>208</b> |
|              | 简介 .....                         | 208        |
|              | 骨癌的病理生理学 .....                   | 208        |
|              | 其他引起高钙血症的非甲状旁腺因素 .....           | 212        |
|              | 高钙血症的病理生理学 .....                 | 214        |
|              | 高钙血症的临床特征 .....                  | 214        |
|              | 高钙血症的鉴别诊断 .....                  | 214        |
|              | 高钙血症的治疗 .....                    | 214        |
|              | 讨论 .....                         | 215        |
|              | 小结 .....                         | 216        |
| <b>第 9 章</b> | <b>成骨不全 .....</b>                | <b>219</b> |
|              | 简介 .....                         | 219        |
|              | 定义和分类 .....                      | 219        |
|              | 病理生理学 .....                      | 221        |
|              | 临床类型 .....                       | 223        |

|                                            |            |
|--------------------------------------------|------------|
| 检查 .....                                   | 228        |
| 诊断 .....                                   | 228        |
| 预后 .....                                   | 229        |
| 治疗 .....                                   | 230        |
| 生化:基因型和表现型 .....                           | 232        |
| 遗传咨询 .....                                 | 234        |
| 产前诊断 .....                                 | 234        |
| 非意外伤害 .....                                | 235        |
| 骨质疏松症假神经胶质瘤综合征 .....                       | 236        |
| 讨论 .....                                   | 237        |
| 小结 .....                                   | 238        |
| <b>第 10 章 软骨发育不全 .....</b>                 | <b>245</b> |
| 简介 .....                                   | 245        |
| 定义和分类 .....                                | 247        |
| 病理生理学 .....                                | 248        |
| 软骨发育不全 .....                               | 248        |
| 季肋发育不全 .....                               | 253        |
| 致死性侏儒症 .....                               | 253        |
| 脊柱骨骺发育不良 .....                             | 253        |
| 斯蒂克勒综合征 .....                              | 255        |
| Kniest 发育不良 .....                          | 255        |
| 软骨生长不全 .....                               | 256        |
| 多发性骨骺发育不良 .....                            | 257        |
| 假性软骨发育不良 .....                             | 257        |
| 干骺端软骨发育不全 .....                            | 259        |
| 骨畸形性发育不良 .....                             | 261        |
| 颅缝早闭 .....                                 | 261        |
| 其他的发育异常 .....                              | 262        |
| 讨论 .....                                   | 265        |
| 小结 .....                                   | 266        |
| <b>第 11 章 骨硬化症和骨样硬化 .....</b>              | <b>270</b> |
| 简介 .....                                   | 270        |
| 分类 .....                                   | 273        |
| 骨硬化症 .....                                 | 273        |
| 骨样硬化 .....                                 | 279        |
| 讨论 .....                                   | 284        |
| 小结 .....                                   | 285        |
| <b>第 12 章 马方综合征及其相关疾病 .....</b>            | <b>289</b> |
| 简介 .....                                   | 289        |
| 马方综合征 .....                                | 290        |
| 相关疾病 .....                                 | 300        |
| 讨论 .....                                   | 300        |
| 小结 .....                                   | 301        |
| <b>第 13 章 Ehlers Danlos 综合征与相关疾病 .....</b> | <b>305</b> |
| 简介 .....                                   | 305        |
| 分类 .....                                   | 307        |
| 病理生理学 .....                                | 307        |

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| 临床特征 .....                            | 308        |
| EDS 特殊类型 .....                        | 309        |
| 鉴别诊断 .....                            | 313        |
| 治疗 .....                              | 313        |
| 讨论 .....                              | 314        |
| 小结 .....                              | 314        |
| <b>第 14 章 酶缺乏和骨骼系统 .....</b>          | <b>316</b> |
| 简介 .....                              | 316        |
| 高胱氨酸尿症 .....                          | 317        |
| 低磷酸酶症 .....                           | 320        |
| 尿黑酸尿症 .....                           | 323        |
| 粘多糖贮积症 .....                          | 325        |
| 铜酶代谢异常 .....                          | 328        |
| 讨论 .....                              | 329        |
| 小结 .....                              | 329        |
| <b>第 15 章 骨纤维结构不良 .....</b>           | <b>332</b> |
| 简介 .....                              | 332        |
| 病因 .....                              | 332        |
| 骨病理学 .....                            | 334        |
| 临床特征 .....                            | 335        |
| 鉴别诊断 .....                            | 338        |
| 治疗 .....                              | 338        |
| 巨颌症 .....                             | 340        |
| 家族性骨纤维结构不良 .....                      | 340        |
| 讨论 .....                              | 340        |
| 小结 .....                              | 341        |
| <b>第 16 章 骨纤维发育不全与其他原因的矿化不全 .....</b> | <b>343</b> |
| 简介 .....                              | 343        |
| 骨纤维发育不全 .....                         | 343        |
| 其他的矿化疾病 .....                         | 347        |
| 讨论 .....                              | 349        |
| 小结 .....                              | 349        |
| <b>第 17 章 异位矿化 .....</b>              | <b>351</b> |
| 简介 .....                              | 351        |
| 异位钙化 .....                            | 352        |
| 异位骨化 .....                            | 357        |
| 讨论 .....                              | 368        |
| 小结 .....                              | 369        |
| <b>第 18 章 最新进展 .....</b>              | <b>372</b> |
| 词汇 .....                              | 379        |
| 附录:儿童身高表 .....                        | 397        |
| 索引 .....                              | 399        |
| 译后记 .....                             | 410        |

第1章

绪论

以往“代谢性骨病”通常指全身骨骼系统的紊乱,特别是矿物质代谢异常。主要有四种表现支持这种观点:骨质疏松症、骨软化病或维生素 D 缺乏病(佝偻病)、Paget 骨病和甲状旁腺骨病 (Albright and Reifenstein,1948;Fourman and Royer,1968;Pater-son,1974)。这些是经典的代谢性骨病的表现。与此相关联的还有肾结石(Nordin et al.,1993)和骨肿瘤(Gerbhardt and Mankin,1990)(表 1.1)。

因此经典代谢性骨病的定义基于对钙、磷、镁和

碱性磷酸酶的测定。病理学家过去清楚地指出骨骼显然有比矿物质盐更多的成分,而不仅仅由“粉笔”构成。那时没有方法可以测定这些骨基质的非矿物质成分,因此它们在很大程度上被忽视了。

目前这种情况已经改变。胶原家族和其他的骨基质成分已经占到重要的位子,新的代谢性骨病已经出现,成骨不全和软骨发育不全依次被发现(参见第 9、第 10 章)(Royce and Steinmann,2002)。这些新的发现由许多酶、细胞信号和转录因子的基因突变

表 1.1 典型性代谢性骨病

| 疾病(章)          | 病因(表或图)                                                       | 研究现状                                                      |
|----------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 骨质疏松症<br>(4)   | 多种(表 4.1,图 4.9)<br>遗传重要性(表 4.5)                               | 定义和测量法<br>遗传原因<br>预测骨折<br>生化标志<br>治疗                      |
| 骨软化症<br>(5)    | 多种(表 5.1,图 5.1)                                               | 维生素 D 不足的影响<br>PHEX 基因突变<br>氯化物途径和 FGF23 基因的突变<br>致癌的骨软化症 |
| 甲状旁腺性骨病<br>(6) | 多种(图 6.1,图 6.4)<br>MEN 综合征(表 6.6,表 6.7)<br>假性甲状旁腺功能减退症(表 6.9) | 长期甲旁亢对骨骼的影响<br>CaSR 基因突变<br>肿瘤抑制基因<br>GNSA1 突变<br>印迹作用    |
| Paget 病<br>(7) | 多种(图 7.2)<br>一些遗传(表 7.1)一些病毒<br>相关疾病(表 7.6)                   | 哪种病毒?<br>病因性突变<br>治疗<br>可能的相关疾病<br>骨保护素缺乏                 |
| 骨骼与恶性疾病<br>(8) | 多种(表 8.3,图 8.1)                                               | 骨吸收生物学<br>骨髓瘤细胞的影响<br>治疗                                  |

引起(表 1.2)。对许多罕见紊乱的研究阐明了骨细胞生物学,因而我们可以从中学习与其相关的更常见的疾病。这里需强调的是临床实践不总是和生物化学的进展齐头并进的。

了解骨细胞生物学当前的观点对熟悉骨生化疾病及其治疗是最基本的(参见第 2 章);要给出正确诊断,临床知识仍然头等重要。在本书的第 4 章到第

7 章讲述了“经典”的代谢性骨病;它们是常见的、多因子的、有时是多基因的表现。第 8 章阐述了恶性疾病对骨骼的影响。第 9 章到第 17 章描述了新的代谢性骨病,它们大多数是少见的、通常是单基因的。

每个章节的侧重点不同,但是每个章节的构成大体一致。文章的开始是简介,主要描述某个疾病的发展概要并给出重要的参考文献。然后用分子学专

表 1.2 新代谢性骨病

| 疾病(章)                     | 病因(表或图)                                                                            | 研究现状                                                                              |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 成骨不全<br>(9)               | I 型胶原基因突变<br>(表 9.1,图 9.1)                                                         | 鉴定新类型<br>治疗<br>骨质疏松假神经胶质瘤综合征<br>LRP5 基因                                           |
| 软骨发育不全<br>(10)            | 多种胶原和非胶原基因突变<br>(表 10.1,表 10.2)                                                    | 骨生物学<br>FGFR 基因突变<br>骨缝提前关闭<br>转基因动物<br>外科治疗                                      |
| 骨硬化症和骨样硬化<br>(11)         | 缺陷破骨细胞中的基因突变<br>(表 11.3,图 11.1,图 11.2)<br>过量新生骨(表 11.4)                            | 破骨细胞生物学<br>氯化物途径和 ATP 酶基因突变<br>Engelmann 病<br>SOST 基因(骨样硬化)<br>家族性高骨密度<br>LRP5 基因 |
| 马方综合征<br>(12)             | 原纤维蛋白基因突变(图 12.3)                                                                  | 分类<br>原纤维蛋白化学<br>治疗                                                               |
| Ehlers Danlos 综合征<br>(13) | 许多胶原缺陷(表 13.1,图 13.1)<br>粘蛋白 X                                                     | 基因型和表现型关系<br>蛋白聚糖的作用                                                              |
| 酶缺乏<br>(14)               | 许多不同的突变(图 14.1)                                                                    | 骨生物学<br>酶替代                                                                       |
| 纤维结构不良<br>(15)            | 激活突变 G 蛋白(图 15.2,15.3)                                                             | 细胞生物学<br>镶嵌现象<br>治疗                                                               |
| FIO 和相关疾病<br>(16)         | 不清(图 16.1)                                                                         | 病因                                                                                |
| 异位矿化<br>(17)              | 常不清楚(表 17.1,表 17.2)<br>ANK 基因突变(图 17.1)<br>BMP 过表达(FOP);G <sub>3</sub> α 蛋白缺陷(POH) | 软骨钙质沉着病;ANK 基因<br>异位骨化<br>发育模型缺陷<br>鉴定突变基因                                        |

有名词恰当准确地描述疾病的病理生理学表现。特别强调与诊断有关的临床表现。然后是处理意见,特别是有争论的,比如骨质疏松症。最后是讨论和简短的要点归纳小结,讨论部分浓缩概括了临床方面的问题、当前的研究和进展。我们处理了那些从我们的经验来看棘手的临床问题。有特殊价值的个例我们就引用,而没有讨论那些我们没有个人经验的疾病。图表是解释这些生化疾病的病因和转归的最佳方式而被广泛使用。关于所有这些疾病的新信息正以高速和(对于骨质疏松症来说)几乎不可抗拒的速度产生。我们已经努力将这些信息加入本书,但是不以影响那些公认的研究结果为代价。最后一章是近期出版的文献和进展。

读者将发现那些描述骨代谢的作者很少将其简化。一个明显的不足就是他们没有解释命名的原因及为何同一成分却有多个同义命名。通常那些名字借用自其他学科,例如 Wnt, frizzled, hedgehog, decapentaplegic, SMADS, 还有许多其他来自果蝇的研究中。许多词都是简写或者缩写。有时候经过推敲有些不同的词都是一个意思,例如转录因子 cbfa 1, 以前被称为 osf 2, 现在叫作 runx 2; ODF 同时也被称为 RANKL、TRANCE 或 OPGL。有时这种名字上的混乱看起来没有逻辑性,例如在骨标志物中 PYD 被称作 HP 或 Pyr, DPD 被称作 LP 或 D-Pyr。这些名称通常被创造以彰显其优先性和独一性。当有多个可选择的名称时,我们会在文字中首次提及及时给出。这些名词尽可能地在术语表中和其他书中使用的缩略语一起给予解释。

表 1.1 和表 1.2 归纳了经典的和新的骨代谢疾病的主要病因和当前的研究。有价值的数据由 Bilezikian (1995)、Avioli 和 Krane (1998)、Bilezikian 等 (2002)、Royce 和 Steinmann (2002)、第 4 版 ASBMR primer (Favus, 1999) 提供。Scriver 等 (2002) 描述了酶相关的、胶原异常的和许多其他影响骨骼的疾病。遗传代谢性骨病由 Econs (2000) 介绍, 这些疾病的病理学由 Athanasou (2001) 介绍。对罕见的疾病, 如骨发育不良, 图谱很有用 (Spranger et al., 2002); 对于特殊综合征的细节, 网络资源特别有价值。我们在恰当的地方给出与人类的孟德尔遗传目录表对应的 MIM 号码。染色体位子的异常表由 McKusick (1998)、McKusick 和 Amberger (2002) 复制到网络并供在线检索(在线孟德尔人类遗传 OMIM™, 2000)。目前骨骼疾病的数据库已经建立 (Ho et al., 2000)。细心的读者将会注意到基因命名时常(而且造成混淆地)变化。一些缩略语来自 HUGO (2002)。只要可能, 别名

均加有括号。

彭昊 译 邵增务 校

## 参考文献

- Albright F, Reifenstein EC (1948). *The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins.
- Athanasou NA (2001). *Pathological Basis of Orthopaedic and Rheumatic Disease*. London: Arnold.
- Avioli L, Krane S (1998). *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*, 3rd edn. San Diego, CA: Academic Press.
- Bilezikian J (1995). Calcium and bone metabolism. In: Becker K (ed.) *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 2nd edn. Philadelphia, PA: Lippincott, pp. 431-638.
- Bilezikian J, Raisz L, Rodan G (2002). *Principles of Bone Biology*, 2nd edn. San Diego, CA: Academic Press.
- Econs MJ (2000). *The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease*. Totowa, NJ: Humana Press.
- Favus M (1999). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 4th edn. Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins.
- Favus M (2003). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 5th edn. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research.
- Fourman P, Royer P (1968). *Calcium Metabolism and the Bone*, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific.
- Gebhardt MC, Mankin HJ (1990). The diagnosis and management of bone tumors. In: Avioli V, Krane SM (eds) *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*, 2nd edn. Philadelphia, PA: WB Saunders, pp. 753-92.
- Genew HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). Department of Biology, University College London. <http://www.gene.ucl.ac.uk/cgi-bin/nomenclature/searchgenes.pl> (accessed 2004).
- Ho NC, Jia L, Driscoll CC et al. (2000). A skeletal gene database. *J Bone Miner Res* 15: 2095-122.
- McKusick VA (1998). *Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders*, 12th edn. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
- McKusick VA, Amberger JS (2002). Morbid anatomy of the human genome. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (ed.) *Principles and Practice of Medical Genetics*, 4th edn. London: Churchill Livingstone, pp. 175-298.
- Nordin BEC, Need AG, Morris HA (1993). *Metabolic Bone and Stone Disease*, 3rd edn. Edinburgh, Churchill Livingstone.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnical Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (accessed 2004).
- Paterson CR (1974). *Metabolic Disorders of Bone*. Oxford: Blackwell Scientific.
- Royce P, Steinmann B (2002). *Connective Tissue and its Heritable Disorders*, 2nd edn. New York: Wiley-Liss.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. (2002). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edn. New York: McGraw Hill.
- Spranger JW, Brill PW, Posnanski AK (2002). *Bone Dysplasias. An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development*, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press.

## 简介

骨生物学的初学者就像在毫不知情中被扔进了深水区。骨骼尽管表面上看来简单而惰性,其实却是一种复杂得令人惊讶而且忙碌的组织。我们对骨组织内生物学变化的认识不断提高,但仍不完全。以骨专有细胞的分化和活动为中心的研究是骨生物学的特殊领域,目前正高速发展并且与临床医师密切相关。而近来遗传学和分子医学的飞跃发展为我们现阶段的研究做出了巨大贡献。

## 骨骼细胞

在生命过程中,骨不断地形成、吸收、塑形和重塑 (McDonald and Gowen, 1993; Noda, 1993; Raisz, 1995; Favus, 1999; Bilezikian et al., 2002)。骨骼的存在和结构完全取决于骨专有细胞的形成、数量、寿命和活性,这些细胞是由许多相互影响的因子共同调控的 (Ng et al., 1997)。

骨骼细胞具有所有细胞的一般特性 (Alberts et al., 2002)。它们的起源、分化、增殖、活动和效应是由许多众所周知的途径来介导的,包括:力学和化学刺激、受体途径、信号转导、转录和翻译 (Hruska et al., 1993; Bilezikian et al., 2002)。另外,它们还有自己非常特殊的功能,包括合成(成骨细胞)、破坏或者吸收(破骨细胞)以及感受机械应力(骨细胞)。

遗传、力学、营养和内分泌对骨骼细胞活性有着非常重要的影响。骨骼细胞之间的复杂联系也由于为数众多的小分子和短效的细胞衍生化学信使(即细胞因子)所介导。

骨骼细胞决定了骨组织的生理学和病理学。没有骨骼细胞起源和活动的知识,不可能真正理解代谢性骨病。我们需要知道骨骼细胞的来源、转归,相互联系以及在健康和疾病中的作用。一些比较全面的综述强调了这一快速发展的课题 (Karsenty, 1999; Bilezikian et al., 2002)。

本章的主要部分定义了骨是一种以骨骼细胞为

中心的组织。主要解决的问题有:骨形成与吸收之间的联系,骨量的控制,成骨细胞产生的胶原和非胶原,矿化的神秘机制,矿物平衡的复杂性以及骨骼细胞活性的生物化学测量。

在骨生物学的诸多领域有很多新的重要信息。尤其是在骨骼细胞之间的信息交流和骨细胞发育途径的阐述上有了重大的进展。因此,由成骨细胞谱系基质细胞产生的破骨细胞分化因子(ODF,被称为骨保护素配体;OPGL,即现在的 RANK 配体;RANKL)的发现,可以与诱导骨保护素受体共同控制成骨细胞,这是阐述骨吸收与形成的重要一步 (Yasuda et al., 1999; Takahashi et al., 1999, 2002; Hofbauer et al., 2000; Li et al., 2000b)。除此之外,转录因子 Cbfa 1 (现在也被称为 Runx 2),与 Osterix 一起决定成骨细胞表型,这在理解间充质细胞和间充质前体细胞的命运中发挥了重要的作用 (Bonn, 1999; Aubin and Triffitt, 2002; Sandell and Towler, 2002)。关于成骨细胞对周围环境的应答与这样的细胞可以形成肌肉、软骨、脂肪组织的认识一样也是十分重要的。成骨细胞与肌肉中异位骨化(参见第 17 章)、与利用基质细胞修复骨缺损、与骨丢失的原因和预防(参见第 4 章)有特殊的关系。

发育生物学最近的新发现为骨发育不良(参见第 10 章),以及进行性骨化性纤维发育不良发育模式异常的病因的研究作出了有价值的贡献(参见第 17 章)。在骨形态发生和骨骼来源于神经管嵴细胞、来源于生骨节体的分割区、来源于中胚层侧板 (Olsen, 1999; Glorieux et al., 1998) 的胚胎发育中的早期变化提高了临床相关性。此外,细胞信号途径的基质和效能仍是骨研究领域的最前沿,近来发现 LRP5 基因突变发生在骨密度异常增高或减低紊乱的 Wnt 信号转导途径中,这一成果更是激励了这一领域的研究工作。Wnt 信号转导途径刺激了成骨细胞的数量和活性,并且与骨质疏松的形成也密切相关。

许多研究进展的例子将在后续章节给出。骨骼的紊乱可以越来越明显地以骨骼细胞活性异常的观点来理解 (Karsenty, 1999)。所以,如果没有其他原

因,建议读者不要忽视本章而匆匆地去找所谓“临床”的东西。如果想进一步了解骨骼细胞可以做什么,读者可以参考 Bilezikian 等(2002),Compston 和 Ralston(2000)的章节,以及 2000 年 9 月 1 日 Science 杂志(Ducy et al.,2000;Rodan and Martin,2000;Teitelbaum,2000),2003 年 5 月 15 日 Nature 杂志的综述(Boyle et al.,2003;Harada and Rodan,2003;Helms and Schneider,2003;Karsenty,2003;Kronenberg,2003;Mariani and Martin,2003),它们更加全面地介绍了骨生理学的内容。

## 遗传学和基因组学

快速发展的相关遗传学,基因组学和分子医学领域以及有效的研究技术对提高骨生物学的认识具有根本的重要意义。本章有一部分是关于这些学科的,许多临床的实例会在后面的叙述中遇到。

## 骨骼的发育

我们需要知道骨骼的起源,哪一骨骼从哪儿发生,骨骼的发育模式如何确定,以及控制骨骼后续发育的因素。这一信息除了具有内在的生物学意义,也具有临床意义,特别是在骨骼发育异常、颅缝早闭(参见第 10 章)、骨质疏松症(参见第 11 章)以及骨模式发育缺陷中(Glorieux et al.,1998)。

脊椎动物的骨骼起源于三个不同的位置:神经管嵴外胚层——大部分颅面骨;生骨节,成熟体节分化部分——肋骨和椎骨;侧板中胚层——四肢骨骼。如果不考虑其胚胎期起源,每个骨块都来源于间充质浓集,它们显示出将来骨骼轮廓和外形模式(Horton,2003)。一部分间充质浓集经过软骨内骨化,另一部分经过膜内骨化。

大多数骨包括中轴骨和四肢骨,经历的是第一个过程。间充质细胞前体细胞短暂地分泌 I 型和 III 型胶原,非软骨的蛋白聚糖和纤维结合素。在胚胎发育早期,间充质细胞的浓集构成了骨骼发育的雏形。软骨形成首先开始于合成软骨的胶原(II 型、IX 型、XI 型)和蛋白聚糖。在这些未来的骨中心,肥大软骨细胞合成 X 型胶原和碱性磷酸酶。接下来,肥大软骨被侵入血管所带来的细胞降解,这些血管也带来骨化作用的先驱——成骨细胞。骨化离心蔓延,剩下的软骨被限制在骨髓和干骺端之间成为生长板。正是在这含有大量发育中的软骨细胞纵列的区域,细胞外分子突变效应可以显著的反映出来,并且控制着骨的线性生长。

第二种途径(发生在头盖骨和颅骨)的发生没有

前述的软骨形成。间充质细胞直接分化为成骨细胞,并且没有特殊的软骨胶原或蛋白聚糖。

早期的骨骼发育包含两个主要的独立事件。一件为发育模式;另一件为间质的间充质细胞向成软骨和成骨谱系的定向发展,最终发育成软骨中的软骨细胞和骨骼中的成骨细胞(见“骨骼细胞”)。

若干个转录因子家族控制着骨骼的发育模式。其中重要的是同源盒基因(Hox)和配对盒基因(Pax)。同源盒基因(Hox)排列在四个基因簇中,成前后位表达结构。Glorieux 等(1998)详细地说明了在小鼠中这些基因突变的详细效果,包括骨组成的缺失或者增加以及形状转化。我们需要认识到目前关于四肢形成以及发育模式的知识仍然是粗浅的和有争议的,这一点非常重要(Dudley et al.,2002;Mariani and Martin,2003)。

生长因子及基质分子和早期的骨骼发育也有着密切的关系。与成纤维细胞生长因子及其受体一样,骨形态发生蛋白和生长分化因子也具有中心重要地位。这些生长因子及其受体基因突变会导致一系列的软骨发育不良,其中软骨发育不全症最为常见和重要。在这些基质分子中,胶原在骨骼发育中起到了极为重要的作用。它们来源于骨骼事件的开始过程,有关它们的基因突变将在第 9 章和第 10 章中阐述。

早期骨骼间充质浓集的进一步发展取决于骨的类型。对于膜内成骨的颅面骨,尤其是骨缝的部位,为了适应颅脑的生长以及骨缝的延迟闭合,需要非常精细的调节(Iseki et al.,1999;Jiang et al.,2002)。这种控制是由许多生长因子和转录因子来调节的。颅骨来源于两种不同的细胞起源——神经管嵴和中胚层,它的发育是复杂的,发育过程中出现错误的后果是严重的(Helms and Schneider,2003)。这些调控基因突变会导致发育紊乱,如我们知道的颅缝早闭(参见第 10 章)。

软骨内成骨过程在不成熟和发育中的骨骼以生长板为中心发生。软骨可以通过软骨细胞分裂而迅速生长。在生长板可以区分出 4 层相互重叠的区域,向着骨干的方向依次为储备层、增生层、前肥厚层、肥厚层。其生长是由公认的全身性调节因子(例如生长激素和胰岛素样生长因子-1、甲状腺激素、雌激素和雄激素)和局部的调节因子( $\beta$  转化生长因子、成纤维细胞生长因子受体、甲状旁腺素相关肽)共同控制。近来有许多关于甲状旁腺素相关肽和形态发生素印度 hedgehog(Ihh)基因在软骨细胞生物学方面的相互关系的研究报道。延长的生长期决定了大多数成人的身材大小,而并非是潜在生物学机制的差异决定了人与鼠的差别(Horton,2003)。许多软骨发育不良是由控制骺板发育的调节因子基因突变导致