

骨质疏松研究丛书

基础/编

骨质疏松 实验研究概论

主编◎黄宏兴 万雷 黄红

SPM 南方出版传媒

广东科技出版社 | 全国优秀出版社

GUZHI SHUSONG YANJIU CONGSHU

骨质疏松研究丛书

基
础
编

骨质疏松 实验研究概论

主编◎黄宏兴 万雷 黄红

SPM 南方出版传媒

广东科技出版社 | 全国优秀出版社

· 广 州 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

骨质疏松实验研究概论 / 黄宏兴, 万雷, 黄红主编. — 广州:
广东科技出版社, 2018.7

(骨质疏松研究丛书·基础编)

ISBN 978-7-5359-6969-9

I. ①骨… II. ①黄… ②万… ③黄… III. ①骨质疏松—研
究 IV. ①R681

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 127276 号

骨质疏松实验研究概论

Guzhi Shusong Shiyān Yánjiū Gāilun

责任编辑: 黎青青

责任校对: 陈 静 黄慧怡 蒋鸣亚

责任印制: 林记松

出版发行: 广东科技出版社

(广州市环市东路水荫路 11 号 邮政编码: 510075)

http: //www.gdstp.com.cn

E-mail: gdkjyxb@gdstp.com.cn (营销)

E-mail: gdkjzbb@gdstp.com.cn (编务室)

经 销: 广东新华发行集团股份有限公司

排 版: 创溢文化

印 刷: 佛山市浩文彩色印刷有限公司

(南海区狮山科技工业园 A 区 邮政编码: 528225)

规 格: 787mm × 1 092mm 1/16 印张 16 字数 320 千

版 次: 2018 年 7 月第 1 版

2018 年 7 月第 1 次印刷

定 价: 88.00 元

如发现因印装质量问题影响阅读, 请与承印厂联系调换。

『骨质疏松研究丛书』编委会

名誉主编：李坤寅 韩清民

总主编：黄宏兴

编委：（按姓氏笔画排名）

万 雷	王 凡	王 斌	王新文
王 蕾	方 坚	刘 刚	刘海全
刘崇璟	刘湘钰	江钢辉	李志辉
李俊豪	李 颖	吴玲普	吴康郁
张志海	张倍源	陈 希	陈卓伟
陈 超	邵 敏	范琳燕	罗毅文
郑维蓬	姜志强	姜 涛	秦佳佳
柴生颢	柴 爽	徐绍俊	郭雪霞
涂兴明	黄永青	黄 红	黄杰文
黄建烽	梁祖建	程英雄	谢华民
谢尚能	詹杰辉	蔡 桦	魏合伟

秘 书：万 雷（兼） 梁祖建（兼）

朱根福 李 娟

《骨质疏松实验研究概论》编委会

主 编：黄宏兴 万 雷 黄 红

副 主 编：王 凡 李 颖 柴 爽

编 委：（按姓氏笔画排名）

王高峰 付丰平 乔荣勤 刘庆浩

李泽钿 李玲慧 李 颖 张志海

邵 敏 罗 明 罗毅文 柴生颢

黄杰文 龚 浩 曾景奇 赖圆圆

霍少川

序

随着预期寿命的延长、人口结构的改变和社会老龄化发展，骨质疏松成为全球关注的、更加严重的公共健康问题，其防治已成为当今国际上的研究热点。我国人口众多，老龄化趋势越来越严重，作为老年人的头号“隐形杀手”，骨质疏松严重影响了人们对美好生活的追求，因此我们应在新时代敲响骨健康的警钟，铸就铜墙铁壁型骨骼，让“会致命的岁月痕迹”的骨质疏松这个“寂静杀手”无懈可击，有效推进“健康中国”建设，时不我待，责无旁贷！

随着现代医学的发展及多学科的交叉渗透，为展示骨质疏松领域有价值、前沿及探索性的成就，分享骨质疏松防治策略、驱动骨质疏松学术创新，推进中国骨质疏松事业新发展，广州中医药大学附属骨伤科医院集三十多年来中医骨伤科的临床诊疗、科学研究及骨伤科教育教学之经验、成果，组织专家教授编写了骨质疏松研究丛书，旨在实现骨质疏松防治理念与学术创新的深度融合，推动骨质疏松的综合防治工作，提高公众对骨质疏松危害性的认识，提供积极的预防措施，实乃可褒可扬之善举。在该丛书的编纂过程中，作者极尽绵力，汲古求新，博采众长，参详内外，探索前沿，删繁就简，去伪存真，力求言简意

赅、层次分明、通俗易懂，同时做到系统化、全面化、多方位化。

该丛书分为基础编、临床编和科普编，不但详尽梳理和介绍了骨质疏松基础研究、理论研究的国内外最新进展，骨质疏松症防治的主要循证医学证据和中医治疗的特点、预防及护理，还系统而全面地总结了继发性骨质疏松和骨质疏松性骨折的诊治经验，撷取百家精华，荟萃临床经验，撰写科普书篇，呼吁关注骨骼健康，关注骨质疏松，提升骨质疏松预防意识，爱护骨骼，保护未来。

该丛书集科学性、先进性、实用性、权威性和鲜明性于一体，为广大医护人员，尤其是从事骨质疏松防治和研究的青年学者、临床医生和学生提供了极有价值的参考资料。

该丛书科普编内容翔实，通俗易懂，图文并茂，可供广大患者与人民群众阅读，以积累知识，拓宽视野，提升素养，重视骨健康，重视骨质疏松，提高骨质疏松防治能力，远离“骨松君”。

中华医学会骨科学分会副主任委员、骨质疏松学组组长



前言

骨质疏松症是多种原因引起的全身性骨代谢疾病，涉及骨科、儿科、妇科、内分泌科等多学科，被称作“寂静的杀手”，也被称为“具有老年期影响的儿科疾病”。本套丛书旨在跨学科、跨专业、跨形式，从基础、临床、科普三个层面对骨质疏松症进行全面的解析，让广大读者了解骨质疏松症，认知“骨松君”的可怕之处，明白其可防可治，更教会大家从生活中拿起健康武器修筑骨健康长城，练就“骨坚强”御敌于国门之外。

本套丛书分基础编、临床编、科普编，共有9本，内容丰富、涵盖面广，本丛书的构思、编辑、出版，是一项庞大的工程，也是一次大胆的尝试，对于骨质疏松症的科研、教学、科普教育都有着不寻常的意义。我们更是希望通过不同形式的表达，将研究成果传播出去，让不同专业、不同知识背景的读者都能从中有所收益。

由于水平所限，书中不足和错漏在所难免，欢迎广大读者提出宝贵意见。

内 容 简 介

本书是作者参阅大量国内外相关文献的基础上，结合作者自身在骨质疏松症研究方面的成果，系统、全面地介绍了现代医学关于骨质疏松的认识及药物研究的情况；全面阐述了骨质疏松相关的骨矿、钙磷代谢调节、骨形成、骨吸收的检查以及目前常用的骨质疏松检测技术；着重对骨质疏松相关实验设计，包括实验动物模型和科研设计、骨骼细胞体外培养技术以及开展的临床研究进行深入探讨；并对当前的研究热点，如细胞相关信息通路进行详细的介绍。

本书可供骨伤科、内分泌科、妇科、老年科、检验科、放射科、中医科等基础和临床研究工作者，特别是从事骨质疏松基础研究和医务工作者和研究生参考。

目 录

第一章 现代医学关于骨质疏松症的认识

第一节 骨质疏松症的定义及分类.....	001
一、定义	001
二、分类	001
第二节 骨质疏松症的病因病理.....	002
一、内分泌因素	003
二、遗传基因	005
三、免疫功能	007
四、营养状态	008
五、物理因素	011
六、其他因素	012
第三节 骨代谢生化标志物.....	012
一、骨形成生化标志物	012
二、骨吸收生化标志物	014
第四节 骨质疏松症的细胞学基础.....	016
一、骨细胞	016
二、成骨细胞	017
三、破骨细胞	018

第二章 中医药相关研究

第一节 病因病机学研究.....	020
一、中医对骨质疏松症的认识	020
二、骨质疏松症的中医病因病机	024
第二节 辨证分型研究.....	030

第三章 药物研究

第一节 促进骨形成药物.....	040
一、甲状旁腺激素	040
二、锶盐	041

三、氟化物	042
四、他汀类药物	043
五、胰岛素样生长因子-1	044
六、雄激素	045
七、人类硬化蛋白单克隆抗体	045
第二节 抑制骨吸收药物	046
一、双磷酸盐	046
二、雌激素替代疗法	047
三、降钙素	048
四、维生素 D 及其代谢产物	049
五、半胱氨酸组织蛋白酶抑制剂	049
第三节 中药药理作用研究	049
一、单味药物及药效成分	049
二、组方中药及药效成分	054
三、中成药	061

第四章 骨质疏松症检测技术研究

第一节 双能 X 线骨密度检测技术	074
一、检测原理	074
二、检测部位	075
三、骨质疏松的 DXA 测量	076
第二节 定量超声骨测量技术	077
一、测量原理	077
二、主要参数与测量方法	077
三、影响因素	079
四、测量注意事项	080
第三节 骨显微成像检测技术	081
一、显微 CT	081
二、MR 显微镜	082
第四节 骨组织形态计量学	082
一、静态学参数	083
二、动态学参数	083
第五节 骨生物力学	085
一、基本概念	085

二、常见生物力学实验	086
------------------	-----

第五章 与骨矿、钙磷代谢调节、骨形成、骨吸收有关的检查

第一节 与骨矿有关的生化检查	089
一、血矿物质成分测定	089
二、尿液矿物质的测定	092
三、钙镁磷平衡试验	093
第二节 与钙磷代谢调节有关的检查	095
一、甲状旁腺激素	096
二、降钙素	097
三、活性维生素 D_3	098
第三节 与骨形成有关的检查	100
一、骨特异性碱性磷酸酶	101
二、骨钙素	102
三、I 型原胶原延长肽	103
四、骨涎蛋白	104
五、其他生化指标	104
第四节 与骨吸收有关的检查	105
一、羟脯氨酸	105
二、羟赖氨酸糖苷	106
三、抗酒石酸酸性磷酸酶	106
四、骨 I 型胶原降解产物	107
第五节 其他实验室检查	111

第六章 骨质疏松症实验动物模型和科研设计

第一节 实验动物的分类	112
一、一般分类	112
二、我国常用分类	114
第二节 骨质疏松症常用动物模型及造模方法	114
一、大鼠	114
二、小鼠	116
三、狗	117
四、兔	117
五、猪	118

六、羊	118
七、灵长类动物	118
第三节 骨质疏松症的科研设计和常见问题	119
一、科研设计的原则	119
二、常用骨质疏松症研究的科研设计分类	120
三、骨质疏松症科研设计中常见问题	121

第七章 骨质疏松相关经典通路的研究及进展

第一节 MAPK 信号通路	124
一、MAPK 信号通路的组成	125
二、主要的骨质疏松相关因子与 MAPK 信号通路的关系	126
第二节 OPG/RANKL/RANK 信号通路	128
一、OPG/RANKL/RANK 系统的组成	129
二、OPG/RANKL/RANK 系统对破骨细胞生成的调节	130
三、OPG/RANKL/RANK 系统与原发性骨质疏松症相关性	131
四、OPG/RANKL/RANK 信号通路对骨质疏松症的作用研究概述	132
第三节 Wnt/ β -catenin 信号通路	133
一、Wnt 信号的基本作用	133
二、Wnt/ β -catenin 信号在骨代谢中的作用	134
三、Wnt 信号对骨骼机械力学的影响	135
四、Wnt/ β -catenin 信号通路在骨质疏松症发病中的作用	135
五、靶向 Wnt 信号干预治疗骨质疏松症的进展	136
第四节 Notch 信号通路	136
一、Notch 信号通路概况	136
二、Notch 信号通路及对 OPG/RANKL/RANK 系统调控	137
第五节 BMP-Smads 信号通路	138
一、BMP-Smads 信号通路概况	138
二、BMP-Smads 信号通路的作用	138
第六节 PTH 信号通路	140
一、PTH 信号通路在骨代谢方面的功能	140
二、Wnt/ β -catenin 信号通路与 PTH 信号通路之间的交叉对话	141
第七节 PI3K/Akt 信号通路	141
一、PI3K/Akt 信号通路的组成及活化	142
二、PI3K/Akt 信号通路在骨代谢中的作用	142

第八节 Hedgehog 信号通路	147
一、Hedgehog 信号通路的组成	147
二、Hedgehog 信号通路的转导	147
三、Hedgehog 信号通路对 MSCs 分化的调控	147
四、Hedgehog 信号通路对成骨细胞的调控	148
五、Hedgehog 信号通路对破骨细胞的调控	148
六、Hedgehog 信号通道与骨质疏松症	149
第九节 NF- κ B 信号通路	149
一、NF- κ B 的组成	149
二、NF- κ B 信号通路与成骨细胞、破骨细胞	150
第十节 组织蛋白酶 K 信号通路	151
第十一节 PPAR γ 信号通路	151

第八章 基因多态性分析

第一节 基因多态性标记物与分类	156
一、限制酶片段长度多态性	157
二、小卫星	157
三、微卫星	157
第二节 可能与骨质疏松有关的基因多态性评价	157
一、VDR 等位基因多态性	158
二、ER 等位基因多态性	159
三、BGP 的基因多态性	160
四、其他基因	161
五、多基因的联合效应	162

第九章 骨骼细胞体外培养技术

第一节 成骨细胞体外培养、鉴定与功能检测技术	166
一、成骨细胞体外培养	166
二、成骨细胞常用鉴定方法	167
三、成骨细胞常用功能检测技术	171
第二节 破骨细胞体外培养、鉴定与功能检测技术	172
一、破骨细胞体外培养	172
二、破骨细胞常用鉴定方法	175
三、破骨细胞基本功能检测技术	180

第十章 骨质疏松症的临床试验

第一节 病因学研究的应用与评价	183
一、研究结果的真实性评价	183
二、研究结果的临床重要性评价	184
三、研究结果的临床实用性评价	184
第二节 诊断性研究的开展与应用	185
一、研究设计的基本原则	185
二、研究评价的方法与指标	188
三、诊断性研究的应用	191
第三节 药物试验的设计与应用	193
一、药物试验设计要点	193
二、治疗性研究质量的评价原则与方法	199
第四节 开展大规模流行病学调查	200
一、尽快开展多中心、长时间的临床试验研究	200
二、标准化与质量控制头等重要	201
三、建立正常人群 BMD 数据库, 确立诊断阈值	201
四、确立诊断标准的原则与方法	202
第五节 循证医学	207
一、文献综述的类型及其特点	207
二、系统评价的方法	208
三、Meta 分析的常见偏倚	211
四、文献综述的评价原则	212
五、当前有关骨质疏松症最主要的系统评价与荟萃分析	213

第十一章 骨质疏松实验研究实例

第一节 流行病学调查	215
实验一 广东省女性绝经后原发性骨质疏松症调查分析	215
实验二 老年男性骨质疏松症生存质量及其影响因素分析	216
实验三 影响绝经后骨质疏松症生存质量因素的多元回归分析	217
第二节 骨质疏松症与中医证型	217
实验一 骨质疏松症中医证型的聚类分析	217
实验二 原发性骨质疏松症辨证分型的聚类分析研究	218

实验三	核因子 κ B 受体活化因子配体与绝经后骨质疏松症中医证型变化的关系	218
实验四	线粒体 DNA 相关因子与骨质疏松症中医证型的关系研究	219
实验五	原发性骨质疏松症中医证型与血清 Dkk1 和 Sost 蛋白相关性研究	219
实验六	Hedgehog 信号通路与原发性骨质疏松症中医证型相关性研究	220
第三节	骨质疏松症与线粒体	221
实验一	腰大肌线粒体氧化损伤与骨质疏松症的相关性研究	221
实验二	细胞色素 C 氧化酶和 MPTP 对骨质疏松影响的研究	221
实验三	原发性骨质疏松症中医证型与线粒体 DNA 相关性研究	222
实验四	去卵巢大鼠肌骨线粒体活性变化及骨康方干预的实验研究	223
实验五	补肾健脾方对骨质疏松骨骼肌线粒体氧化应激的影响	224
实验六	补肾健脾活血方对骨质疏松骨骼肌线粒体通透转换孔调控的影响	224
第五节	中药对骨质疏松症的影响	225
实验一	补肾中药对绝经后骨质疏松症患者骨密度和细胞因子 OPG 及 RANKL 影响的研究	225
实验二	补肾健脾中药复方预防椎体成形术后再骨折的随访研究	226
实验三	补肾健脾活血方对老年女性骨质疏松患者疼痛和血清 β -CTX、N-MID、T-PINP 的影响	226
实验四	中药骨康对羟化酶活性影响的研究	227
第四节	中药对骨质疏松动物模型的影响	228
实验一	去卵巢大鼠体质量和骨密度的相关性分析	228
实验二	中药骨康对去势大鼠血清激素水平变化的影响	228
实验三	中药骨康对去势大鼠骨生物力学的影响	229
实验四	中药骨康对去卵巢大鼠腰椎骨形态计量学的影响	229
实验五	骨康对去势大鼠骨密度、OPG、RANKL 的影响	229
实验六	中药骨康对去势大鼠的骨密度和 IL-1、IL-6 的影响	230
实验七	补肾方对骨质疏松模型大鼠骨密度及胰岛素样生长因子 I 和肿瘤坏死因子 α 的影响	230
实验八	骨康对绝经后骨质疏松症模型组织中微量元素的调节作用	231
实验九	骨康方对去势大鼠肾组织 MDA、SOD、TAOC 的影响	231
实验十	中药骨康对去势大鼠骨质疏松作用机制的实验研究	232

实验十一	补肾健脾中药复方对去势大鼠血清中 Bcl-2 和 Bax 水平的影 响	232
实验十二	补肾方对去卵巢大鼠血清 TRACP-5b 和 BGP 影响的实验 研究	233
实验十三	补肾健脾中药复方对去势大鼠骨骼肌线粒体通透转孔调控 的研究	233
实验十四	补肾健脾方对去势大鼠骨骼肌 Bcl-2、Caspase 蛋白表达的 影响	234
实验十五	补肾健脾方干预去势大鼠骨骼肌 Caspase-3 和 Caspase-8 的 表达	234
实验十六	中药骨康对去睾大鼠骨密度及股骨生物力学的影响	235
第五节	中药对细胞的影响	235
实验一	骨康及其含药血清中类性激素样物质含量的测定	235
实验二	骨康含药血清对新生大鼠成骨细胞增殖影响的研究	235
实验三	补肾健脾中药复方干预成骨细胞内细胞凋亡蛋白的机制研究	236
实验四	中药骨康对破骨细胞活性及凋亡的影响	236
实验五	中药含药血清对体外培养鼠破骨细胞的影响	236
实验六	骨康含药血清对细胞共育体系中 OPG、RANKL 的影响	237