

现代老年骨科全书

老年骨内科与骨疾病

中国医药科技出版社

第一章 老年骨内科疾病的起源和现代概念

第一节 中医学对骨内科疾病的论述

随着社会进步和医疗卫生条件的改善,人类平均寿命延长。高龄社会的发展,老年性骨内科疾病已引起社会极大关注。据有关专家推算,到2000年前,世界老年人总人口每年将以3%的速度增长,老年人口的比重每年也以0.3%的比例递增。预计我国老年人口在2000年将达到1.30亿,占我国总人口的11%,也就是说本世纪末,我国即将进入老年型国家行列。随之而来的是以老年性骨科疾病尤其是骨内科疾病正影响着我国如此大量的老年人群健康问题。

老年性骨内科疾病(骨代谢性疾病、骨软化病、骨质疏松症、骨质疏松性骨折)使越来越多的人深受其害,许多老年人因此而长期遭受肉体上的痛苦,甚至致残以及因各种并发症而危及生命。

尽管我们祖先在春秋战国时期就曾对骨内科疾病有不少论述和研究,解放后对骨代谢性疾病、骨质疏松症、骨质疏松性骨折有很多的研究和发明,但目前我国在这一领域里还未进入世界先进行列。然而,令人欣慰的是近年来我国医学科研人员,从我国实际情况出发,做了大量的调查研究工作,取得了可喜的研究成果。

多少年来,由于缺乏或根本没有普遍重视中医学这座宝库的发掘整理,人们普遍存在着片面的观点或偏见,认为中医落后,不科学。研究中国医学史的学者,也往往忽略医疗技术史、疾病认识史的研究,使我国卫生队伍对中医学悠久的历史处于不了解状况。今天我们提出这一理论认识为进一步了解我们祖先在骨科领域里的研究和对骨内科疾病的论著,从而提高现代骨内科疾病的认识。

公元前十一世纪到公元前八世纪的西周,是一个农业较繁盛的奴隶社会。那时文化发展,人们对自然界的认识逐渐趋向唯物观,产生了阴阳学说,八卦学说和五行学说,这些朴素的唯物主义思想,也逐步指导医学的实践并逐渐形成理论,出现了我国医学首次的医政制度和医学分科。《周礼·天官》载:“疡医、下士八人、掌肿疡、溃疡、金疡、折疡之祝药、副杀之齐”。其中“溃疡”、“折疡”,泛指骨伤及骨病。战国时代(公元前475~221年)《黄帝内经》系统全面地反映了当时的医学理论和医疗经验,记载了许多有关骨伤科方面的解剖、生理、病因、病理机制、诊断及治疗原则等内容,对某些骨疾病,如痹、痿、疽、腰腿痛等有专门的论述。1973年我国考古工作者在长沙马王堆汉墓出土了一批帛书,这些帛书的成书年代比《黄帝内经》更早,其中如《五十二病方》等,记录了骨痛、骨疽及骨肿瘤疾病。

自周代对创伤骨病的治疗大法产生之后,战国秦汉时对创伤骨病的治疗有了理论性的总结,治疗的指导思想、目的已经明确,外科技术和各种疗法,药物疗法的经验也有较大的发展,中国骨科治疗学的基础初步形成。“形不动则精不流”和“治未病”的防治观点,重视运动,防重于治的思想,是中国传统医学治疗学的中心思想。其起源于原始社会的导引疗法,后经战国时代的实践发展。而被确认并产生了理论性总结。三国时代的华佗是一位非常出色的医学专家,他创始的“五禽戏”就是导引的前身。摹仿的五种动物(虎、熊、鹿、猿、鸟)的动作(图1—1),采用全身性活动来锻炼、改善全身性的功能活动。这种学术观点至今为人们所采用,也是我国老年人强身健体的经验总结。华佗指出的导引“五禽戏”,能使血脉流通,“亦以除疾”、“并利蹄足”,并强调“引挽腰体、动诸关节、以求难老”的学术观点是运动与抗衰老的辩证关系。



图 1—1 华佗创始的五禽戏
(1)虎;(2)熊;(3)鹿;(4)猿;(5)鸟

三国到南北朝时对腰腿痛的治疗,主要还是针灸疗法。葛洪认为腰连腿痛是“肾气虚衰而当风卧湿”所致。他选用的方药,至今还是临床常用的“独活寄生汤”的基本方药。

明、前清时期,在骨痈疽和骨肿瘤的论治方面,其显著的特点是在病因机理上强调了肾的关系,内外合参、八纲辨证,骨疽的治疗必须清死骨,方用温补,骨肿瘤以温补消散等治疗方法。丹溪治一老人坠马,腰痛不可转侧,脉散大,重取则弦小而长。选用补气活血法,认为老年人因年老体衰,身体枯萎,骨骼衰败,治宜补气血为主至今被医学界所公认。现代医学的骨代谢学说,骨生化学检查、骨密度测量也证明人体随年龄增加而出现骨与关节的退行性变、骨质疏松症、骨代谢性疾病。

《内经》“肾主骨”学说,主要内容是认为肾所藏精、所主的液可以化生骨髓,骨髓可以滋养骨骼的生理关系;以及肾主骨在病理机制上的相互影响的理论;还包括了“腰为肾之府”的相互影响的理论;还包括了“腰为肾之府”的概念。《内经》关于腰背、腰腿痛病因病理的记载,症状的描述,已具备了诊断学的内容。现代医学研究:肾虚者有下丘脑——垂体——性腺轴功能的减退,性腺激素的分泌减少,从而可导致成骨功能下降以及骨质疏松的发生。可见肾虚是导致衰老引起骨内科疾病发生的重大原因。

老年医学萌发于我国先秦和古希腊时代,但真正发展成一门新兴的独立学科还是本世纪 50 年代的事。古希腊名医 Hippocrates(公元前 486~377 年)不仅创立了医学和预防医学,而且对老年医

学也作出了重大贡献。他提出了衰老机制的“温热”学说,认为衰老是天生温热的储藏量逐渐减少的缘故。自古至今,中国传统医学对骨科的发展大致可分为春秋战国时期,汉晋南北朝时期、隋唐时期、宋金元明时期、清朝及建国后等,随着历史的发展,它逐渐形成较为完善的医疗理论体系,对于骨内科疾病也逐步由现代社会科学及临床医学研究不断发展和提高。

(曹建中)

第二节 老年骨内科疾病的现代概念

老年骨内科疾病这一名词的提法是我们研究的新课题。近年来内分泌学的发展突飞猛进,其中一个新的而且非常重要的篇章就是代谢性骨病。它对于临床内分泌学新分支的成长主要建筑在我们对于甲状旁腺素,维生素 D 代谢产物以及降钙素的认识,不断发展的钙、磷和其他若干微量元素代谢和骨组织细胞计量学的应用,多少年来在代谢性骨病上有很多的研究和发展。

1885 年由 Pommer 首先提出骨质疏松(osteoporosis)一词,其意为骨量减少的一种疾病。1948 年 Albright 认为这种病是骨小梁形成减少,蛋白质代谢异常的一种疾病。1955 年 siissons 认为骨质疏松症是骨支持组织含量减少,但矿物质成份仍保持于高水平的一种骨结构改变。随着社会科学技术的发展,以及这一病症所致的骨折的增加,各国科学家对骨质疏松症给予极大的关注。20 世纪中期以来,许多世界著名的科学家(美国的 W. A. peck, L. A. Avioli, B. L. Riggs; 日本的 T. Fujita, H. Dorimo; 澳大利亚的 B. E. C. Nordin, T. J Martin; 丹麦 C. Christiansen)等对这一病症进行了精辟的阐述。WAPECK 认为以骨量减少为特征、骨组织显微结构改变和骨折危险度增加的疾病称为骨质疏松症。

1990 年 10 月第三届国际骨质疏松症哥本哈根学术研讨会上,来自世界各国学者专家共同拟定确立了骨质疏松症的定义,认为“骨质疏松症是先以骨量减少,骨组织显微结构受损以及随之而来的骨折危险性增加的一种疾病”。1991 年 12 月第一届国际脊柱相关疾病学术研讨会在北京召开,脊柱相关疾病是现代医学领域中从脊柱力学角度出发研究脊柱与疾病关系的一个新兴边缘科学,是目前国内外医学研究的一个新课题。中国中医研究院骨伤科研究所,张长江教授根据大量的临床资料与研究证实,现已有 70 多种疾病与脊柱力学平衡失稳有关。一些老年骨内科疾病也由此而找到病因和治疗方法。1992 年 5 月 8 日~11 日在北京召开了第一届骨质疏松和代谢性骨骼疾病国际研讨会。近 1000 名中外学者就中国传统医学对代谢性骨骼疾病的诊治问题、世界范围骨质疏松流行情况问题、代谢性骨骼疾病的致病原因和预防问题,进行了研讨。1993 年 3 月 27 日~4 月 2 日,第四届骨质疏松国际研讨会在香港举行。来自世界各地的数千名会议代表交流了骨质疏松方面的科研成果和临床经验进行了新的切磋。1993 年 4 月 4 日~5 日,由中国科学技术协会和中日友好医院共同发起的第四届骨质疏松国际研讨会北京卫星会议,会议目的在于交流骨质疏松症的研究方法和临床技术,并将涉及风湿病学、矫形学、妇科学、老年医学及内分泌学的疾病研究、预防、诊断和治疗的新方法。

70 年代以来发现人口的平均寿命延长,而老年人在人口中所占的比例也逐渐上升,因增龄所致的骨代谢性疾病、骨质疏松症、骨质疏松性骨折这方面的报导也屡见不鲜。在大量的实验研究和临床、康复等文献报道中,而又以老年骨代谢性疾病,骨质疏松症等为多见。所以在 90 年代的今天,我们提出老年骨内科疾病这一概念是很有必要的。

老年骨内科疾病,是指由骨代谢性骨病、骨质疏松症、骨质疏松性骨折(自发性骨折)所引起的骨疾病。换一句话说,是指除暴力外伤骨折外的各种原因所引起的内分泌功能紊乱,骨矿物质或

骨基质代谢紊乱所引起的骨组织、生物化学、骨形态学变化及伴随而出现的一系列临床症状与体征的代谢性骨疾病。老年人下丘脑中调节内分泌的生物胺,如多巴胺、去甲肾上腺素均降低,下丘脑受体可能减少,对糖皮质激素和血糖的反应减弱;随着年龄的增加,内分泌代谢紊乱、营养障碍、运动减少、各种代谢障碍、化学物质中毒等致病因素均可导致骨骼量与质的生理病理改变。老年骨内科疾病应该包括哪些疾病?目前并无明确划分,我们认为凡属上述致病因素引起的骨组织生物化学及骨形态学改变;集中在老年人身上的疾病表现,应为老年骨内科疾病的范畴。

(曹建中)

第三节 老年骨内科疾病的特殊性

骨骼是一种具有生命,按力学原理组成其内部结构,新陈代谢活动非常活跃的组织。骨自胚胎形成起,便开始循环不已的旧骨被吸收,新骨质形成的平衡代谢转换过程。人体约在30~35岁以骨总量形成最高骨峰值期。大约经过短暂的1~5年正负平衡后,从35~45岁始,骨峰值随年龄的增长开始逐年下降。骨质的吸收大于骨质形成,每年骨量减少0.25%~1%。而以女性绝经期的5~10年内,骨质丢失速度最快,每年约减少2%~3%。国内报道:绝经后妇女以前5年为明显,其丢失达5%~19%,以后逐年减少,至60岁以后与男性相当。65岁后的骨量丢失速度趋于减慢。男性更年期的到来,性腺功能随增龄而减退,睾丸酮水平的下降,多数研究表明50~70岁机体内总的游离的生物可利用的睾丸酮水平开始下降,它直接与骨形成减少有关。亦可来解释男性骨质疏松症的发生为什么会迟于女性患者的这一临床现象。老年人由于骨外膜下骨皮质形成不活跃;而骨髓腔中骨内膜下骨小梁的骨吸收较快,因而骨髓腔逐渐扩大,骨皮质层变薄,每单位体积中的骨质含量减少,骨骼变得脆弱易折。在X线骨形态学变化观察中可以证实:老年人的骨骼形态,骨纹理走向远不及青壮年的骨纹理分布的均匀度。随年龄增大骨量的减少,虽然已公认是一种自然发展的衰老过程,但有许多因素可以影响这一过程的加速或延缓。不同的种族、不同的年龄、不同的职业、不同的地区及个人生活嗜好,其骨质丢失的速度也不尽相同。骨质疏松骨量减少到一定程度,且老年人肌张力的减退,行动的灵敏性与稳定性降低,使之关节内应力发布失调不均,因此轻度的外力亦可导致骨折。由于骨量的减少,骨韧性的下降,同时骨重建活性降低,因而导致骨骼、关节、肌肉废用性改变的恶性循环,说明了导致老年性骨病的特殊性。

(谢 平)

第四节 老年性骨内科疾病的诱发因素

各种因素导致的老年性骨病,几乎多数都是以骨质疏松及并发症为常见表现。对于骨质疏松症的病因及发病机理的实质问题,目前仍在探索研究之中。大多数学者认为:它不是单纯的骨生理老化,而是在骨生理老化的基础上多种因素共同作用结果,这些公认因素大致有以下几个方面:

(一)内分泌因素

CANALISE 实验研究报道证明性激素、雌激素,雄激素和孕激素对于抑制骨吸收,促进骨生长,在维持骨量中起着重要作用。特别是女性骨质疏松症发生绝经后或卵巢切除术后这一事实似乎进一步肯定雌激素在骨质疏松发病中的作用。这一实验现象可能是由于雌激素的缺乏,骨对甲状旁腺激素的敏感生增加,导致骨吸收增加,也可能是雌激素直接作用于骨组织。目前已有研究证实成骨细胞上有雌激素的受体。对于男性更年期的骨丢失病理生理认识,一个主要因素似为成骨功能

随增年而减低。由于男性雄激素的蛋白合成作用对骨基质形成有利,一般男性 70 岁以后,雄激素的减少程度才达到影响骨代谢水平。有关骨生理老化内分泌因素的研究近年来十分活跃。认为骨质疏松的发生发展与体内内分泌代谢紊乱密切相关。除性激素外,至少还可以肯定骨质疏松与影响骨细胞功能的某些激素及全身局部调节因子有关。如甲状腺素、降钙素、糖皮质激素,生长激素,维生素及骨生长因子等对骨生长有调节作用的物质代谢紊乱而诱发老年性骨病。

(二)废用性因素

老年人运动量减少,肌肉逐渐萎缩,肌强度减弱,机械刺激减少,骨形成由于失去了必要的应力刺激而逐渐减弱。临床证明,长期卧床患者更易发生骨质疏松,体力劳动者发病率少于脑力劳动者,女性的高发病率也可能与其肌肉不如男性发达,运动量相对较少有关。由于机械性负荷运动和肌肉量的减少,均可降低骨形成活性。适量的活动形成的骨骼负荷重量或对张力的反应会刺激骨的重建功能。

(三)营养因素

由于老年人机体新陈代谢水平降低,胃酸分泌的减少,影响了钙的吸收转化;进食量减少,食入的钙,镁,磷及其它矿物盐,蛋白质等与骨形成的有关物质不足,低钙饮食且无力增加肠道钙吸收,以及维生素 D 摄入肠道或皮下生成减少,体内钙水平处于负平衡而影响骨的形成。机体慢性消耗性疾病,蛋白质分解大于合成,使之机体负氮平衡,使骨的有机基质生成不良,维生素 C 的缺乏亦影响骨基质形成,主要是使胶原组织的成熟发生障碍所致。

(四)其它因素

药源性骨质丢失,常见于糖皮质类固醇临床应用,而从两个途径发挥对骨形成的不利影响,直接抑制骨形成和抑制肠道钙吸收所造成的继发甲状旁腺功能亢进,间接增加骨吸收。其它一些药物,如肝素;大伦丁,苯巴比妥等药物,临床过量应用,造成体内维生素 D 代谢障碍而诱发骨质疏松症。酗酒与吸烟对两性都是骨质疏松发病率高的一个危险因素,乙醇对骨骼代谢和抑制成骨功能有直接影响,乙醇对皮质醇代谢的影响也可能与骨质丢失相关。吸烟导致胃肠道钙吸收减少,雌激素代谢加快或女性绝经期提前及男性睾丸酮水平下降有关。收集一组 35 例骨质疏松症病例,绝经期提前到 43~45 岁之间这一临床现象认为,均与 8~10 年的嗜烟史有关。

(谢 平)

第五节 老年骨内科疾病的临床表现与诊断

老年性骨病所致骨质疏松。临床主要表现为缓起性骨隐痛伴随不定点肌肉酸痛;另一种表现则以腰背部深部慢性广泛性锐痛出现伴全身乏力;国外学者 SATOHK 认为,急性腰背部痛是最常见和最主要的临床表现。但是这种急性腰背痛必然是在脊椎椎体骨质疏松的前提下发生骨折所导致的临床症状。判定老年性骨质疏松症其临床症状,为腰背部沉重感,脊椎四肢无定点酸痛,肢体关节活动不利。脊椎的曲度失去正常生理曲度,身高变矮呈衰老体态。肌张力松弛,一处或多处无诱因的自发骨折。以上症状再结合 X 线的骨形态学改变,X 线的骨量测定,即可确立诊断。目前老年骨病的骨学检测技术在探索中发展甚快,除单光子,双光子,双能 X 线吸收,定量计算机测量以外,中子活化分析,康普顿散射法,核磁共振,超声传导及其生化检测在具备条件的医院已开始探索性运用。而目前国内外在无条件的开展上述骨科检查手段的医院,大多数广泛应用 X 线骨形态学检查与骨密度测量法。作者一组老年性骨病所致骨质疏松,均由 X 线形态学检查确立诊断。X 线骨形态学检查常用于脊椎,股骨,跟骨及桡骨,腕掌骨,而以脊椎的常规检查为主,判定骨质疏松的程度有其

重要临床意义。因为脊椎是骨质疏松最早累及的部位,这一现象可能与脊椎松质骨丰富,所受应力大小有关。X线对脊椎的直接检查与骨质疏松的相关性较好,主要是根据椎体形态及骨小梁变化作出判断有无骨质疏松及其程度。早期表现可见椎体密度减低,随着骨吸收多于骨形成这一病理过程发展,水平方向的骨小梁吸收变细,分支减少,沿应力线分布的纵向骨小梁逐渐由宽变窄呈垂直的栅栏状排列,后期纵向骨小梁逐渐吸收,椎体抗应力减退,以胸腰椎负重节段导致楔形,鱼椎状或两者同时存在的混合变形,这种脊椎形态的改变也决定了人体形态的改变,即所形成龟背,圆背及身高减低。值得指出的是,骨形态学的X线检查一定要注意其影响因素,如骨形状不规则,X线片的失真,及视觉偏差。以免造成X线骨形态学检查的判断失误。(谢平)

第六节 老年性骨病的预防与治疗原则

老年性骨病的转归几乎都是以骨质丢失所致骨质疏松及并发症出现,围绕骨质疏松症的发生发展机理及防治途径,基础医学,临床医学及生物工程学和其它相关学科,从各自领域进行了大量的研究探索工作,以求解决危害老年人群健康的这一难题。

目前医学界认为预防老年性骨病的骨质疏松最佳途径,强调在骨生长成熟期储备较多的骨量,力求提高成人骨组织的骨峰值,此骨峰值的高低对其人体进入老年后的骨质丢失速率与持续时间均有其临床意义。骨峰值高,其骨丢失发生较迟,速率较慢,因此,要从营养的角度和体育锻炼增加骨的储备量,来达到机体最好水平的骨储量,以防进入老年后的骨病骨质丢失。机体的运动锻炼作为一种刺激因素,促进机体的血液循环加快,起到了中医学的舒经活络,强壮筋骨的健身作用。但是老年人的运动量应是循序渐进,运动量的异常集中,反之也会导致机体的损伤。

各种骨病所致骨质疏松改变,均是由骨的吸收与骨的形成不平衡造成。破骨和成骨的协调作用,是保持正常骨量的必要条件。因此,在总的治疗方案上,一是解除致病因素,二是采取抑制骨吸收和刺激骨形成的治疗原则,来达到纠正骨代谢紊乱。现代医学常用下列几种治疗方法。性激素治疗,钙补充法、维生素D补充法、甲状腺素降钙素与活性维生素D联合应用疗法、氟化钠疗法、中西医结合支持疗法。上述治疗措施中的无论哪一种均是按照抑制骨吸收和刺激骨形成的总体治疗原则进行制定的。

抑制骨吸收的治疗方法:以雌激素,降钙素和钙为抑制骨吸收的主要药物,为临床首选用药,钙和雌激素主要是降低新骨再塑,而且可降低破骨细胞的作用。雌激素的临床使用,可延缓或防止骨量丢失,改善负钙平衡。降钙素的作用则主要抑制破骨细胞的活性,减少破骨细胞的数量,从而抑制骨吸收,减慢骨量丢失速率,同时具有止痛,改善活动功能的临床效应。值得指出的是雌激素作为一种阻止骨质丢失的首选药物,但同时又可能伴发一种或多种生理代谢紊乱,尤其是女性患者的子宫内膜高度增生或癌变的危险性,临床已有资料报道。因而主张采取相应周期性应用或同时采取孕激素联合用药,亦可降低子宫内膜增生或癌变的危险性。服用剂量为乙烯雌酚0.1mg~2mg/日,乙炔雌二醇5ug~25ug/日为参考剂量,同时适时加用黄体酮或丙酸睾酮等蛋白质合成激素,联合应用减少副作用。对不愿意或不能服用雌激素治疗的患者,降钙素是一种较为理想的临床用药,其应用剂量50IU隔日应用。钙是骨骼正常生长的物质基础,高钙饮食能延缓与增龄有关的骨质丢失。补充钙摄入量1000~1500mg/日,亦采取维生素D联合钙剂治疗,促进钙在肠道的吸收,纠正老年人机体负钙平衡。每日以钙剂1000mg加维生素D3000IU为参考剂量,短期间歇疗法较合理。

刺激骨形成治疗方法,对老年骨病骨质疏松的理想治疗,应是刺激骨形成提高骨骼的质量,临床用罗钙全治疗,有促进肠钙吸收,间接减少骨吸收,使用剂量0.25~0.75ug/日,但应注意高钙血

症与高尿钙症副作用。生理量甲状旁腺激素能促使成骨细胞合成新骨,激活肾 $1-\alpha$ 羟化酶使钙三醇合成增加,肾小管再吸收钙增多,有利于骨基质钙化。但超量的甲状旁腺激素则能抑制成骨细胞,加强破骨细胞的活性,导致骨吸收大于骨形成、骨量减少。因此严格掌握临床用药剂,是否把甲状旁腺激素作为合成治疗剂,还有待于积累更多的临床资料来证实。合成类固醇可增加全身骨量,但其男性化以及碳水化合物,肝功能,脂肪代谢的紊乱而受到一定限制。有研究表明给氟加上适量的钙可增加骨形成和骨量。其作用主要是促进胶原蛋白合成刺激成骨,临床应用量 $50\sim 80\text{mg}/\text{日}$ 加钙剂 $1000\text{mg}/\text{日}$,维生素D $5\text{万IU}/\text{日}$,每周 $1\sim 2$ 次应用,其肠胃道副作用及骨脆性的增高应予以注意。现代老年骨病的骨质疏松还未完全形成安全有效的治疗体系,因此要慎用易致平衡失调药物来减少临床治疗中的副作用。除了现代医学的上述治疗原则外,中医学从支持人整体观念出发,注重调整阴阳调和气血,使阴阳盛衰通过调理达到平衡内环境稳定平衡。中医对老年性骨病骨质疏松症的钙内环境失调与代谢紊乱,首先以肾辩证为主,其次肝、脾、胃。认为肾的生理过程与骨骼的生长,发育,强壮,衰老的生理过程是一致的。以肾主骨理论为指导,对老年性骨科疾病进行辨证施治,补肾壮骨治本。临床药物组方,龙骨、牡蛎、熟地、杜仲、枸杞、山药、牛膝、肉桂、龟板、黄芪、珍珠、党参等药物,均以促进骨质形成。其临床所应用的上述药物或合成中成药,多是以复方的形式治疗疾病,其治疗作用并非单纯以化学成份作用解释,它的科学本质在于系统调节,强调从整体上把握药物的调节效应,启动机体自我修复能力达到疾病治本目的。

(屈国衡 谢 平)

第七节 老年骨代谢

一、骨的发育与再造

骨骼起源于中胚层及其所产生的体节,人体胚胎发育于第三周末,神经管两侧轴旁中胚层分裂成若干分节的上皮细胞,即体节,最先一对体节于人体胚胎发育16天后出现胚胎头端,由此新的体节从头到尾依次出现,约每日增加3对左右,到第五周末便增加到 $42\sim 44$ 对。其中枕部4对,颈部8对,胸部12对,腰部5对,骶部5对,尾部 $8\sim 10$ 对。

胚胎于第四周初,形成体节的腹侧壁和内侧壁的上皮样细胞高度增生,逐渐失去上皮细胞的形态而变成多形性,这些细胞总称为生骨节或巩节,它们形成疏松的网状组织,又称为间充质,间充质细胞的主要特征之一,就是它们具有向多方面分化的能力。它们可以变成成纤维细胞,成软骨细胞或成骨细胞,随内环境的变化,这三种细胞可以相互化生。这些由间充质分化的各种细胞各有其不同功能,或纤维细胞主要形成网状组织,腱、韧带等;成软骨细胞形成软骨,成骨细胞则形成骨组织。

软骨和骨均属结缔组织,各种结缔组织均由间充质细胞衍化而来。未分化的间充质细胞有形成各种结缔组织细胞的能力,如成纤维细胞,成软骨细胞或成骨细胞。当一团间充质细胞在分化成熟的结缔组织过程中,各个间充质细胞开始分化的时间并不一致,因此成熟的结缔组织中含有未分化的间充质细胞,它们根据内环境的状况仍有能力分化成其它结缔组织细胞,这种过程即组织化生,骨和软骨的生成发育均须经过衍化与化生的过程。

(一)软骨的生成

人体胚胎期,形成软骨的间充质细胞在其周围形成软骨母质,使这些母质细胞逐渐分离,并埋置于母质中,其所在部分形成陷窝,每个陷窝内可有一个或多个细胞,此时陷窝内的细胞已衍化为成熟的结缔组织细胞,即软骨细胞。而那些尚未分化的间充质细胞则紧在新生的软骨周围。贴在内

层的间充质细胞继续形成新软骨,而居于外层的则形成两个未分化的间充质细胞层,最终形成软骨膜,其内层为成软骨细胞层,外层为成纤维细胞层。软骨膜包绕关节软骨,但在相对的关节软骨面上则无软骨膜。成熟的软骨内没有血管,软骨细胞的营养来自骨外膜血管,通过软骨母质而弥散到软骨细胞内,软骨的母质由粘多糖和胶原纤维构成,使之表面光滑,具有高度韧性,能承受重力和磨损。

(二)骨的生成

骨的生成分三型,即软骨内化骨,膜内化骨,和混合性化骨。软骨内化骨是在软骨胚的基础上化骨;膜化骨是由致密的间叶纤维组织直接化骨,混合型化骨即先为膜化骨,然后又出现软骨化骨。无论哪一种化骨其基本过程都是相似的,即在成骨细胞的作用下,形成含有胶原和粘合质的母质,之后成骨细胞被埋置其中,形成类骨或骨样组织。类骨形成后,矿物盐则沉积在有机骨基质的网架状结构中或其表面。类骨经矿物质矿化后即成为骨组织。软骨内化骨是在生长发育期间长骨的干骺端的骨骺板和骨骼内进行的,骨骺板内骨化不断向干骺端方向延展,使骨增长,这种骨的增长主要是软骨细胞在干骺端的增生活跃,成熟的软骨细胞转向退变时其间质发生钙化,遗留成行的陷窝,有血管和成骨细胞长入,成骨细胞在陷窝壁形成类骨,经过矿物盐的沉积形成骨。最初形成的骨的骨小梁排列与骨长轴一致,新生骨小梁吸收后代以再生骨小梁,其分布均按其所受应力而定,使其具有生理需要强韧度。

(三)骨的重建

旧骨不断吸收,新骨不断形成,称为骨骼的重建,自胚胎形成始,每时每刻骨组织都处于不断的骨吸收与骨形成的更新之中。正常成人的骨骼约 10 秒钟发生一次重建。旧骨不断破坏,新骨不断形成,这种新旧不断转换的过程,首先从旧骨吸收开始,而骨吸收的过程是依靠两组骨组织细胞成份的活动来完成的,主要是间质细胞通过有丝分裂增生为原始骨细胞变为破骨细胞,最后被激活为多核巨大的破骨细胞来完成旧骨吸收的过程。破骨细胞在完成旧骨吸收的同时,随即分化为单核前成骨细胞,最后被激活为成骨细胞,通过成骨细胞的生理活动,包括硷性磷酸酶的合成分泌完成骨重建。生长发育期的骨重建活动异常活跃,破骨细胞进行骨吸收和成骨细胞形成新骨,二者同时进行呈动态平衡。当机体进入中老年期,随年龄的增长,骨的重建活动减弱,而导致骨量丢失,同时骨重建活动与机体多系统疾病,废用性神经营养障碍,内分泌状况等因素密切相关。骨组织重建活动还可受多种激素的影响,而主要是受甲状旁腺激素影响,其次降钙素、甲状腺素、性腺激素,肾上腺皮质激素等均可影响骨细胞重建活动。

(谢 平 屈国衡)

二、钙磷代谢

(一)钙、磷分布

钙是构成人体的重要元素之一,对维持人体的循环、呼吸、神经、消化、内分泌、肌肉、骨骼、泌尿及免疫等系统正常生活功能有着重要的作用。在人体的含量仅次于氧、碳、氢、氮,居第五位,骨钙量约占人体总钙量的 99%,成人骨钙含量(60kg 体重)约为 1180g。软组织含钙量为 0.7%。细胞外液钙约占体重的 0.0015%,总量约 1%(其中血浆含钙量为 300~350mg),组织间液为 650~700mg,牙齿为 7g,约 11g 在软组织中(细胞内),不到 1.0g 在血浆及细胞外液中。在细胞外液中的钙量虽很少,但在体内常影响着酶的活性,细胞半透膜的通透性和神经肌肉的兴奋性。

磷在体内的含量仅次于钙,约为成人体的 1%(60kg 体重正常人含磷总量为 650~700mg)牙齿 7%。磷对生物体的遗传代谢,生长发育、能量供应、参与钙、磷代谢等方面不可缺少的元素。

(二)老年人钙、磷代谢的特点

体内的钙磷含量随年龄增长而逐渐增加,于子宫内胚胎骨骼化之前,钙之含量极少。以后逐渐增加,直到生长停止,磷也有相似情况,但铜与铁的比例,则成人低于婴儿。成人每公斤体重每天钙的吸收量相当于 10mg 时,即可保持钙的平衡。由于难以准确测量钙、磷的摄入与排出,因此进行钙磷平衡研究必须对由于收集与测量方面不可避免的误差进行平衡,同时注意排除患有其他疾病如骨折或其他改变,并严加控制摄入与排出的总量。

钙、磷代谢在人体中十分复杂,钙、磷之间相互制约,二者的相乘积维持一定的常数,当食物中磷含量增高时,也可引起骨质丢失现象。动物实验高磷饮食,可使尺骨的骨吸收率成倍增加,而骨的形成即减半,髂骨翼的吸收率增加更为明显。

骨组织是活组织,始终进行着新陈代谢的活动,骨转换包含钙的吸收及沉积。增龄对骨转换带来影响。也必然会对骨钙、磷代谢产生影响。有人指出“增龄对骨代谢(骨钙形成、钙吸收)的影响—— ^{45}Ca 液闪测定,随动物年龄增加,骨组织的放射活性 dpm 和单位体积比放谢活动 dpm/v 都明显下降”,说明增龄使 ^{45}Ca 沉积率下降,亦使 ^{45}Ca 于吸收增加。

随着年龄的增加,饮食钙、磷的需要量也要适当增加。但影响钙、磷吸收的因素很多,①摄入不足,老年人消化器官功能衰退,食欲下降,加上含钙、磷的优质食物来源不足或搭配不合理;②老年绝经后妇女骨吸收增加,骨钙释放增加尿钙排泄量也增加;③肠钙的吸收率下降,60 岁以上的老年人,肠钙的吸收率随年龄的增加成进行性下降,妇女尤其显著。这可能与维生素 D 的缺乏或维生素 D 代谢异常有关。随年龄的增长,肾脏 1α -羟化酶的活性逐渐下降, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成的量也减少,致使肠钙吸收减少。但值得一提的是,同样的维生素 D 水平,老年人肠钙吸收显著低于成年人,这说明除去维生素 D 活性代谢物减少外,肠粘膜吸收的功能也明显减退。

Morqan 将钙磷代谢概念分为三个部分:①流量(fluxes)——肠、肾与骨;②控制者——影响流量;③内环境稳定系统(homeostatic system)缓冲细胞外液浓度——对流量的变化。

(三)老年人钙、磷日需量的推荐

老年人钙、磷的补充已引起了国内外有关专家的认识。钙的日需量根据个体差异,联合国粮农组织(FOA)和世界卫生组织(WHO)专家推荐的成人钙的需要量,每天 400~500mg,妊娠后 3 个月后哺乳期可增加到 1000~1200mg,美国国家科学研究会(NRC)推荐的“钙的日推荐量”(RDA)一般为 360~1200mg。我国的钙、磷日需量,有专家推荐,每日钙、磷的需要量(表 1—1)。

表 1—1 老年人钙、磷日需要量

组 别	每日钙需要量(mg)	每日磷需要量(mg)
青春发育期	1000~1200	
怀孕期	1200~1500	1500~2000
哺乳期	1000~2000	1500~2000
成人(两性)	400~500	1300
绝经期妇人	1200~2000	1000~1500
老年人	1000~1200	1000~1400

老年人由于消化、吸收等方面的机能都有所退化。因此,为保证骨质代谢的正常需要,每日摄取量因较成年人增加 50% 左右,即每日不少于 1000~1200mg 为宜。磷也是膳食中不可缺少的。根据不同年龄、不同生理情况,每日磷的需要量成年人 1300mg,老年人 1300~1400mg。但必须注意,保持钙、磷的适当比例,而足够的维生素 D 和日光照射,也是钙的有效吸收和利用所必不可少的。另

外,对已发生骨质疏松症的人群进行临床观察,发现均有长期摄入低钙饮食和钙吸收不良或排泄增加,而致使钙、磷比例失调的历史。现在普遍认为营养疗法是防治骨质疏松症的基础,也是重要手段之一。而预防比治疗更奏效,切实可行。为此提倡老年人平时要注意摄取高钙饮食,进行合理配餐,以减少钙的丢失,从而防止或减少骨质疏松的发生。

(曹建中 屈国衡 曹 宏)

三、维生素与骨代谢

随着医学科学的发展,近年来对于维生素的传统概念又有了新的认识。老年人所以容易患骨质疏松症,其主要原因之一是与体内维生素的浓度过低有关。

(一)维生素 D

维生素 D,作为一种抗佝偻病因子被人们发现,至今已有 70 年的历史了。近 20 多年来,对维生素 D 有了更深刻、更本质的认识,它不仅是一种维生素,也是一种激素前体,其活性代谢物是一种内分泌激素,其作用方式和其他类固醇激素是很近似的。其作用的靶器官也不只限于肠、骨、肾、其他组织,如大脑等都有这种激素的受体。维生素 D 及其代谢物是第一个把维生素和激素联系起来的物质。

维生素 D 对骨的作用,当人体维生素 D 缺乏时,最重要的临床表现就是佝偻病和软骨病,因此维生素 D 及其活性代谢物对骨的作用是显而易见的。60 年代初,多数学者认为维生素 D 对骨的作用主要是通过增加肠钙吸收作用而实现的。维生素 D 能增加钙、磷在小肠内的吸收,是调节钙、磷代谢所必须的物质,可促进肠内钙、磷的吸收,维持血钙、血磷的平衡,促进钙、磷存于骨中。因此维生素 D 缺乏后,对更年期和老年期妇女易发生骨质疏松症和骨折。1970 年 Kodicek 对 1,25—二羟基维生素 D_3 [$1,25(OH)_2D_3$] 快速生物效应进行了研究。此后越来越多的事实表明 $1,25(OH)_2D_3$ 是维生素 D_3 的活性代谢产物。它与甲状旁腺及降钙素一起被人们称为钙调节激素。这一重要概念的确立使维生素 D 的研究进入一个新阶段,成为维生素的甾体类激素研究最活跃的领域。1979 年有人发现人体乳腺癌细胞株 (MCF-7) 中存在着 $1,25(OH)_2D_3$ 受体,这一发现使人们开始探索维生素 D 激素系统抗肿瘤作用。维生素 D 激素与脑和其他内分泌系统的联系,将启示人们探索体内钙平衡的中枢调节和多种反馈回路调节的关系,探索骨代谢、免疫调节以及抗肿瘤之间的内在联系。在不久的将来将会产生新的成果。

1. 对骨吸收的作用

维生素 D 及其活性代谢物主要包括 $25-OHD_3$ 和 $1,25-(OH)_2D_3$ 与其他骨吸收促进剂一样。可使破骨细胞的活性和数量增加,这一点无论在活体还是离体试验均得到证实。实验观察维生素 D 中毒的动物,破骨细胞所致骨吸收占主要地位,骨细胞所致骨吸收仅有轻度增加。老年人骨质疏松症,其主要原因之一是与体内维生素 D 的浓度过低有关。这种维生素 D 能使骨钙蛋白增加,促进各方面来的钙吸收。它们能选择性地促进肠管内的钙吸收,但不促进骨质里的钙吸收。它们是钙的调节激素,其作用十分重要。但这种钙结合蛋白发生作用是受维生素 K 影响的。此外,这种钙结合蛋白也存在于肾脏中,能防止钙离子结晶(即可预防钙盐结石)。维生素 D 对胰岛素分泌有影响,可以防止胰岛素释放过多。

由此可见,维生素 D、维生素 K 都直接或间接地影响着骨的吸收,是骨代谢的主要参与者,不少骨质疾病的发展都同维生素 D 的存在有密切关系。

2. 对骨形成和骨矿化的作用

在成年人由于骨骺已闭合,不存在软骨板矿化不良和过度生长的问题,但可出现明显的矿化障

碍,在骨小梁和皮质骨表面可以积聚大量的未矿化的类骨质,并可出现不规则的骨结构。出现骨质破坏和骨质增生,导致颈椎病、腰腿痛和一些骨与关节疾病。

有关资料表明,北京地区健康人血清 25 羟基维生素 D_3 水平与年龄的关系,635 名 0~87 岁不同年龄组血清钙(Ca)、磷(P)碱性磷酸酶(AKP)和 25 羟基维生素 D_3 [$25(OH)D_3$]水平随年龄、性别和季节变化的规律。结果表明:①AKP 和 $25(OH)D_3$ 与年龄的相关性最强,磷次之,钙最强, $25(OH)D_3$ 与年龄呈明显负相关($P<0.01$),41 岁以后因增龄而降低更为明显;②AKP 和 $25(OH)D_3$ 有明显的男女性别差异($P<0.05$),总的倾向是女性低于男性,提示 41 岁以后女性比男性发生代谢性骨病的可能性大;③ $25(OH)D_3$ 有明显的季节性变化,其含量在冬春季明显低于夏秋季($P<0.001$),也就告诉我们春季发生维生素 D 缺乏的可能性更大。

3. 对骨胶原的影响

目前,对 $1,25(OH)_2D_3$ 对骨胶原的影响报道仍有不一致的地方,1976 年就有报道证明维生素 D 可以促进氘标记的脯氨酸合成骨胶原。1978 年报道 $1,25(OH)_2D_3$ 可减少颅骨细胞培养中 I 型胶原的合成。近年 Harrison 采用印迹法测定了 $1,25(OH)_2D_3$ 处理大鼠成骨肉瘤细胞 ROS17/2.8 对前胶原基因转录速率有一个时效和量效的抑制作用。在用 $10nM 1,25(OH)_2D_3$ 对该细胞处理 24 小时后,前胶原转录率减少为对照组的一半,而总 RNA 和 β -肌动蛋白的转录均未受到抑制。说明 $1,25(OH)_2D_3$ 特异地抑制前胶原的转录。

在采用活细胞计数、同位素掺入和细胞周期三项增殖指标及细胞形态学、细胞化学(碱性磷酸酶(AKP)和骨形态发生蛋白)等分化指标,观察 $1\alpha,25$ 二羟基维生素 D_3 [$1,25(OH)_2D_3$]处理后人成骨肉瘤细胞 OS—732 的改变。结果表明: $1,25(OH)_2D_3$ 对 OS—732 细胞增殖的抑制呈明显的时效和量效关系,以 $10^{-7}MOI/L$ 最强; $1,25(OH)_2D_3$ 对细胞 DNA、RNA 的蛋白质合成均有抑制作用,以对 DNA 的抑制作用最强;同时, $1,25(OH)_2D_3$ 使细胞内 G_1 期向 S 期移行受阻,使进入 S 期的细胞明显减少;此外经 $1,25(OH)_2D_3$ 处理后,细胞胞体增大,核型比较规则,核/质比值减少,核仁减少,而碱性磷酸酶和骨形态发生蛋白的合成增强。表明 $1,25(OH)_2D_3$ 有不同程度递逆转 OS—732 恶性表型的作用。

(二)维生素 C

维生素 C 有广泛的生理功能,目前已广泛应用于临床,对其防治感冒、防治动脉硬化,大剂量治疗肿瘤、抗衰老等作用已引起国内外有关专家极大的兴趣。在研究软骨的过程中,人们发现,随年龄和负重的增加,关节软骨发生退行性变化,通过生物学分析,其中一个重要原因是由于关节软骨基质的主要成份蛋白多糖和胶原发生退行性变化。由此可见,对于关节软骨损伤的修复也是一个难题,容易发生退行性变,甚至造成创伤性关节炎。在寻找一些延缓软骨蛋白多糖或促进软骨细胞合成蛋白多糖、DNA 和胶原的药物中,人们发现 Vit C 参与胶原合成,维持羟赖氨酸羟化酶的活性和促进软骨细胞合成 DNA。

文献报道,在老年人白细胞中 Vit C 几乎是年轻人的三分之一,如能每天补充 80 毫克 VitC,方能达到年轻人的水平。有人报道一组年龄为 62~94 岁的 204 名男人和 263 名妇女的白细胞抗坏血酸浓度与维生素 C 摄入量的材料:妇女的平均值为 23.9 微克/108 个细胞,比男人的 18.1 微克/108 个细胞明显增多。采用人工关节软骨组织块进行体外培养,观察不同程度的 VitC 对软骨糖胺多糖的影响。认为关节软骨是由软骨细胞、纤维和基质所构成,细胞仅占基质容积的 1%~10%,胶原占干重的 50%~60%,蛋白聚糖与基质的 90%而糖胺多糖(GAG)占蛋白多糖的 80%~90%,可见 GAG 是蛋白聚糖的主要成份。GAG 在生理 PH 条件下可电离为带大量负电荷的基因,具有强力的亲水性,使关节骨含水量达 70%~80%,使关节软骨具有润滑、弹性、耐摩等重要生理功能,随着年

龄的增长,软骨蛋白聚糖的主要改变表现在:大分子降解成分子,糖醛酸的含量减少,硫酸软骨素和半乳糖胺的比例降低,而硫酸角质素和蛋白质的比例增高,同时胶原纤维增粗,排列不规则,软骨的功能发生退行性变化,弹性及耐摩擦能力降低,骨关节疾患容易发生。

ApieterAprills 曾观察三种多肽类的生长因子、胰岛素与维生素 C 对软骨、细胞体外培养作用,发现维生素 C 在促进蛋白聚糖合成速度明显高于其他肽类因子。在这里是唯一促进 DNA 合成和 GAG 合成的因素。VitC 对软骨细胞生长和 GAG、蛋白聚糖的促进作用说明维生素 C 有可能延缓关节软骨退行性变的过程。

近年来对维生素 C 抗衰老和防治骨关节疾病有很多论述,其作用机制还有待进一步研究。

四、激素与骨代谢

激素的种类很多,包括①垂体前叶激素;②甲状腺素(T_4);③甲状旁腺激素(PTH);④降钙素(CT);⑤性激素(雌激素与雄激素);⑥肾上腺皮质类固醇。本节只作重点阐述。

(一)甲状旁腺激素(简称 PTH)

PTH 是由约 84 个氨基酸(分子量为 9500)所组成的单链多肽。PTH 与骨的发育,成熟有关。甲状旁腺激素促进蛋白质分解,增加尿钙排泄。甲状旁腺激素能增加尿磷的排泄,使磷酸肌酸分解增加,且 T_3 可直接作用于肾,使肾小管重吸收磷减少,尿磷增加。甲状旁腺激素过多时,可引起钙、磷代谢紊乱,发生负钙平衡,负氮平衡,骨骼脱钙,长期低钙可致骨质疏松,同时由于骨吸收增强,骨更新率加速,加重骨质疏松,甚至引起纤维囊性胃炎,发生继发性甲状旁腺机能亢进。此时,可发生严重的骨痛,骨畸形,甚至病理性骨折。

(二)降钙素(Calcitonin 简称 CT)

CT 是由甲状腺的滤泡旁 C 细胞分泌,在胸腺与甲状腺中也存在,它是由 32 个氨基酸组成的多链,分子量约 3500~3600。

CT 的分泌主要受血钙浓度的调节,也间接受甲状旁腺素的影响。血钙浓度升高时,降钙素分泌增加;血钙浓度降低时,则抑制降钙素的分泌。甲状腺素有升高血钙的作用,所以能间接促进降钙素分泌;大剂量 CT 能降低血钙,也促进甲状旁腺素的分泌。在甲状旁腺素和降钙素共同调节下血钙浓度便能稳定于适宜水平。

降钙素对骨的作用主要是抑制骨的吸收,阻止骨盐溶解,尿中羟脯氨酸排泄减少,破骨细胞数量迅速减少,活性减弱,血清 Ca^{2+} 浓度下降。②抑制肾小管对磷的吸收,促进磷的排泄。③实验证明,小量降钙素可抑制小肠对钙的吸收。

(三)性激素

1. 雌激素

雌激素对骨的作用可分为①刺激原成骨细胞的生长,可能是通过对成骨细胞的原发性组成代谢作用,并对间充质,对细胞或基质有损害作用;②可引起基质的透明变性;③可造成原发性破骨与溶骨,随即发生大量骨髓瘤的形成;④损害骨髓网状细胞,以瘢痕形成的作用,形成大量骨。由于雌激素受垂体激素的控制,对于软骨生长,钙化与骨化两者有协同作用。

美国华盛顿大学教授 Avioli1987 年撰文阐述钙、绝经和骨质疏松一文指出:在儿童和青年期钙摄入量的多寡是女性绝经期前后,骨总量高低和进入老年后骨折率高低的一个决定性因素。Avioli 指出,对于绝经前的妇女(35~50 岁)每日钙摄入量还要提高,总量至少为 1200~1500mg。日钙摄入低于此量则不能保持人体钙代谢的平衡,不能降低骨丢失和维持骨健康。实验证明,大幅度提高钙摄入量,是维持骨健康预防骨折的根本出路。绝经后妇女每日服用 1500~2500mg 钙质,经 X

片证实,椎骨骨折率减少 50%。

更年期妇女雌激素水平低下时,骨质吸收加快,可导致骨质疏松,有人对 27 例绝经后骨质疏松的妇女及无骨质疏松的妇女进行对照观察,发现骨质疏松的患者受轻微外伤后,均易发生脊椎压缩性骨折,而血清钙、磷、碱性磷酸酶均正常。经研究证明,绝经后加速了骨质的吸收。但是并非所有绝经后妇女,都发生骨质疏松。是否因绝经后妇女性激素过低而发生的,发现 67 例绝经后妇女阴道涂片显示雌激素水平高者,测量桡骨密度值也显著增高,支持了性激素水平低时可发生骨质疏松的观点。一般绝经越早骨质疏松发生得也越早。由于骨质疏松多见于脊椎,因而腰背痛是常见症状。

目前,多数学者认为,骨质疏松是雌激素水平下降引起的。对腰背痛较严重的更年期妇女,可适当给以性激素类的药物,同时注意营养和身体,以预防和治疗骨质疏松症。

2. 雄激素

睾丸酮对人体的生长作用,在睾丸发育不全,阉割或垂体切除后,才能表现出来,说明睾丸酮对生长的刺激力有限。绝经后,血清雌二醇水平显著下降,血浆雄甾烷二酮及雌酮的浓度均显著降低。

随着年龄的增长,其排出量缓慢下降,绝经后卵巢仍分泌相当的雄激素,且较绝经前为多。这可能是由于卵巢门细胞与黄素化间质细胞,在绝经后受到大量促性腺激素刺激,于是分泌更多的睾酮。卵巢分泌睾酮上升,伴同雌激素下降,可以解释老年妇女有时会出现男性化现象。

(四)肾上腺皮质类固醇

肾上腺皮质功能不全,如施行过肾上腺皮质切除术的动物,仍保持氯与脱氧皮质酮,长骨轻度增长,可能和皮质内的生长限制器的消失而稍刺激于生长有关。肾上腺皮质产生雄激素类固醇,于尿中出现 17-酮类固醇。在病理情况下,如肾上腺皮质增生,或有良、恶性肿瘤,此种激素的排出量有所增加。

大量肾上腺皮质激素能影响胶原合成,促进胶原分解,从而影响骨折愈合过程中骨胶原的含量。葡萄糖类固醇为引起老年性骨质疏松的原因之一,且与 Cashing 综合症有关。于老年,肾上腺产生的葡萄糖类固醇与 17-酮类固醇均不减少,而 Cushing 综合症的特点就是葡萄糖类固醇过度产生。临床研究证明,抗合成代谢的葡萄糖类固醇可阻止骨基质的合成,而将骨形成与骨吸收的平衡转向于骨吸收。葡萄糖类固醇的作用机制在于降低了合成代谢。对于细胞生长的减少与有机基质的沉积是量变,而骨质吸收的限制,则为细胞间物质的质变,这种变化也反映在变性关节病时移植肾上腺皮质发挥的限制作用。肾上腺皮质类固醇使普通结缔组织的原纤维与基质产生重要变化,而且骨与软骨的此类变化只不过是时间问题。

文献指出:对鼠投与少量皮质醇,可增加破骨细胞的数量,减少成骨细胞数量,但作甲状腺切除后,不出现上述情况。因此认为皮质醇可促进 PTH 的分泌。投与大量皮质醇时,可抑制骨生成细胞向破骨细胞的转化与破骨细胞向成骨细胞的转化,从而抑制了骨的形成。

糖皮质激素的种类很多,临床上也十分常用。但他对骨质的作用与雌激素恰恰相反,能引起骨质减少。长期应用可出现很多并发症,如胃痛、胃出血、肥胖、多毛、浮肿、血压升高、血钾降低、动脉硬化、骨质疏松、肌肉萎缩等。对于老年人来说更容易促进蛋白分解,抑制蛋白质合成,增加钙的排泄,除引起骨质疏松、骨质减少外,严重时还可产生自发性骨折,因此,应用糖皮质激素对人体既有有利的一面也有不利的一面,临床上确实需要应用时,应当全面考虑、权衡利弊,慎重选择,尤其对老年肝肾功能不全者,更应谨慎对待。

(曹建中 曹 宏 曹雁翔)

五、运动与骨代谢

运动通过肌肉活动产生对骨的应力,刺激骨形成。多少年来,人们已经发现了长期的安静和固定,将导致骨质疏松。

肌肉重量约占体重的 40%。典型的人体骨骼肌是由上万个长梭形肌纤维构成。纤维直径 50~70um,长度从数毫米至数十厘米不等。

肌肉收缩时主要表现出两种不同的生理特征:力量和耐力。力量是指肌肉兴奋后收缩时产生的力或张力。尽管调节肌收缩产生能量的因素极为复杂,但肌肉的最大收缩力(PO)常和收缩物质的生理横切面相关。耐力是指维持一定时间的收缩的能力或多次反复收缩的能力。一般说来耐力的大小可以取得的肌收缩的能源多少有关。

(一)骨骼肌的机械特性

机械的变形压力可使骨矿含量沿外力方向增加,骨骼肌的机械特性表现为力和收缩速度。肌肉收缩时产生的力或张力的调节有两种不同方法:①刺激频率:刺激的频率加快产力也增加,直至达到 PO。快肌(fastewitchm, FT)在较高频刺激下可达到 PO,慢肌(Slow-twitchm, ST)则在较低频刺激下即达 PO。快肌和慢肌在标准化的横切面下其 PO 相似。两种不同产生 PO 横式可能由于肌浆网中释放和结合钙或肌球蛋白 ATP 酶动力特性不同所致。肌浆网内钙的含量可能影响收缩反应;②刺激募集较多肌纤维即可增加力的产生。募集的肌纤维数量常由兴奋的神经原数量来决定。

肌肉收缩速度指肌肉兴奋后产生张力(等张收缩)或发生缩短(等张收缩)的时间。骨骼肌的最基本机械特性是力——速度相关性(force-velocity reloeity relationship),它描述了肌肉在一次等张收缩中所产生的力和时间的关系。

对这些因素的考虑有助于了解某些肌肉练习中不同肌纤维类型的不同作功需要。肌纤维的走向在粗大肌肉中常呈扇形分布面,与肌腱拉力线有一定的成角,这种肌肉常因纤维较多,且主要为快肌,故能产生较大的力,相反在细长肌肉中纤维常与肌腱平行排列,因肌纤维少,且主要为快肌,故能产生较大的力,相反在细长肌肉中纤维常与肌腱平行排列,因肌纤维少,且主要为慢肌,故产力较小,但可更有效地向肌腱传递张力,有利于力的维持。电刺激能激活成骨细胞,其骨矿含量增加的程度,取决于电刺激的强度。实验已观察到在发生形变的骨表面,成骨细胞的活性升高。

(二)肌纤维的亚细胞结构及其功能

骨骼肌纤维的亚细胞结构及其功能(表 1—2)

表 1—2 骨骼肌亚细胞结构及其功能

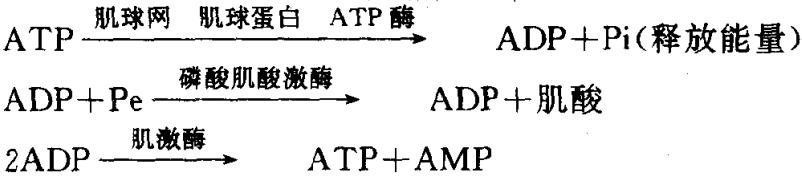
亚细胞结构	主要部位	主要功能
内 膜	细胞膜	传播动作电位
T 管	沿细胞膜某些部位向细胞内陷入	将动作电位传至细胞内部,包括终末池
终末池	内膜下邻近 T 管	释放钙离子引起肌萎缩
肌浆网(纵沟)	包绕肌原纤维	吸收钙离子引起肌舒张
肌球蛋白 (myosin)	肌节中的 A 带,粗的肌丝	催化 ATP 降解与肌动蛋白相互作用,产生并使纤维缩短
肌动蛋白 (actin)	肌节中的 I 带,粗的肌丝	与肌凝蛋白相互作用,产生力并使肌纤维缩短

续表 1-2 骨骼肌亚细胞结构及其功能

亚细胞结构	主要部位	主要功能
原肌球蛋白 (tropomyosin)	位于两个互相缠绕的肌动蛋白分子的“沟”中	阻止肌动蛋白与肌球蛋白相结合
肌钙蛋白 (troponin)	沿肌动蛋白分子的特殊部位	蛋白复合物的调节剂;1. 与原肌球蛋白与肌动蛋白结合;2. 与钙离子结合并引起原肌球蛋白和肌动蛋白排列改变,从而使肌动蛋白和球蛋白的改变

(三)骨骼肌能量的产生

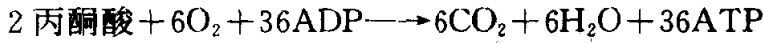
骨骼肌仅含少量 ATP(5~7umol/g),在肌收缩中必须尽快再合成。肌肉的另一高能磷化物为磷酸肌酸(PC),它可以和 ATP 分解产物 ADP 起作用重新合成 ATP。



但骨骼肌中磷酸肌酸含量也极有限(15~20umol/g),倘较长时间收缩时,就需要从其他物质主要是糖和脂肪酸取得能量。



首先用于合成 ATP 的是肌糖。人类骨骼肌含肌糖 15~25mg/g,视饮食和训练程度而言。肌收缩时主要调节酶和磷酸化酶及磷酸果糖激酶使肌糖代谢至丙酮酸以较快地产生少量的 ATP,此丙酮酸进一步代谢降解至 CO₂,同时产生较多的 ATP。反应主要在线粒体内进行:



丙酮酸氧化能力主要依赖于肌纤维中线粒体的数量和质量。在某些肌纤维中糖元分解能力明显大于线粒体代谢丙酮酸的能力,则丙酮酸在胞浆中转化为乳酸,此类肌纤维为无氧代谢功能纤维。大部分肌纤维利用血糖的能力低于利用肌糖。肌纤维同样可利用血脂肪酸:



(四)肌纤维的功能单位

肌纤维的基本功能单位为运动单位(motorunit)。它由一个神经元和其所支配的肌纤维所构成。同一运动单位的纤维化生理特性相似。大量运动单位构成一个肌肉。在大部分哺乳动物的肌肉中至少存在三种类型的运动单位,就是慢——氧化型即 I 型,快速——氧化——糖原分解型即 II a 型和快速——糖原分解即 II b 型。三型运动单位的主要特性(表 1-3)。

表 1—3 不同运动单位的生化、生理特性

运动单位类型	I a 型	I b 型	I 型
肌球蛋白 ATP 酶	高	高	低
肌浆网钙摄取能力	高	高	低
缩短速度	高	高	低
等张收缩时间	快	快	慢
氧化酶	高	低	中—高
最大血流容量	高	低	中—高
糖原分解能力	中—高	高	低
每运动单位中相对肌纤维数	中等	多	少
每运动单位产生张力	低→高强度	高强度	静止→低→高强度
不同作功的募集模式疲劳	中等	易	不易

Ⅱ型运动单位中的肌纤维多系慢肌纤维,具有较强的有氧代谢能力,Ⅱa型的肌纤维兼有氧代谢及无氧代谢取得能量。

每一骨骼肌三类运动单位比例不同,很多。

(五)不同运动形式对骨骼肌影响

不同运动的形式可归纳为二点:①对骨骼肌代谢的影响;②对骨骼肌功能和特性的影响(表 1—4)。

表 1—4 不同运动对骨骼肌代谢和功能特性的影响

运 动	主 要 刺 激	主 要 适 应	对功能影响
耐力运动	在相对低强度下反复收缩	1. 增强线粒体 2. 无氧途径改变少 3. 稍有肌肥大	1. 增强肌力耐量 2. 运动中节省糖原 3. 动作中较少产生乳酸
力量运动 (重抗阻)	间断增加力的负荷 (单位肌横断面)	1. 肌肉横断面增大 2. 可能相对减少线粒体 3. 肌纤维类型无改变	1. 增强肌力 2. 耐力可能下降
代偿性过负荷 (代偿性肥大)*	缓慢增加力的负荷 (单位肌横断面)	1. 肌纤维增粗 2. 快肌纤维向慢肌纤维转化 3. 保持氧化能力	1. 增强机械功能 2. 增强纤维张力的能力 3. 不易疲劳
肢体制动	减少单位肌横断面力的负荷 减少肌收缩频率	1. 肌萎缩 2. 氧化酶减少 3. 可能慢肌纤维向快肌纤维转化	力量耐力均下降

* 指肌或肌群损伤后相邻肌代偿性过度负荷

(六)运动对神经内分泌调节的影响

运动可通过神经内分泌的调节机能,影响机体的钙代谢平衡,运动对骨形成提供充分的矿物营养素(mineral),使局部及全身的骨矿含量增加。伴随雌激素的增加骨矿含量增加。运动使绝经后妇女的血中雌激素浓度轻度增加。伴随雌激素的增加,骨组织对甲状旁腺激素(PTH)的感受性降低,减弱了破骨细胞的活动,引起血中的钙磷含量减少,作为代偿,机体尿钙排泄减少,并通过增加 1, 25(OH)₂D₃,促进肠道的钙吸收及骨组织以外的骨组织再利用。另外,长期适宜的运动可以降低胰