

脊柱外科临床技术丛书

骨质疏松性 椎体压缩性骨折

Vertebral Osteoporotic
Compression
Fractures

原 著 Marek Szpalski
Robert Gunzburg
主 译 党耕町



人民卫生出版社

脊柱外科临床技术丛书

骨质疏松性椎体压缩性骨折

Vertebral Osteoporotic Compression Fractures

原 著 Marek Szpalski, M. D.
Robert Gunzburg, M. D., Ph. D.

主 译 党耕町

译 者 (按姓氏笔画排列)

韦 峰 田 耘 宋纯理 张志山
李危石 姜 亮 姬洪全 殷晓雪

人 民 卫 生 出 版 社

敬告:本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确,并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展,药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时,认真研读使用说明,尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

Vertebral Osteoporotic Compression Fractures

Marek Szpalski, et al.

Copyright ©2003 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, U. S. A.

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews. Materials appearing in this book prepared by individuals as part of their official duties as U. S. government employees are not covered by the above-mentioned copyright.

骨质疏松性椎体压缩性骨折

党耕町 主译

中文版版权归人民卫生出版社所有。

图书在版编目(CIP)数据

骨质疏松性椎体压缩性骨折/党耕町主译. —北京:
人民卫生出版社, 2007. 4

ISBN 978 - 7 - 117 - 08455 - 0

I. 骨… II. 党… III. 骨质疏松 - 压缩性 - 骨折 IV. R683

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第002327 号

图字: 01 - 2005 - 5503

脊柱外科临床技术丛书 骨质疏松性椎体压缩性骨折

主 译: 党耕町

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

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 14. 25

字 数: 336 千字

版 次: 2007 年 4 月第 1 版 2007 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 08455 - 0/R · 8456

定 价: 40. 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)

前 言

骨质疏松症，随着人口老龄化成为很大的问题，毫无疑问，与此相连的其他问题将会增多。在绝经后女性中，X线片证明至少有一节椎体骨折的人数在20%~25%之间，在一些国家，65岁以上的女性患病率高过39%。在联合国鼓励下，WHO倡议并启动“骨与关节十年”（2000~2010）活动，骨质疏松症是其中的重要问题。有鉴于此，骨质疏松症的预防依然是主要目标之一，也还要改进继发病损和并发症的治疗。椎体压缩性骨折即其中之一例。本书将在病因、病理发生机制、诊断、治疗和预防方面作进一步的阐述。

本书第一章，概述与之相关的骨代谢，包括正常的与病理性的，介绍了生物力学基本原则。当代的计算机技术为更好地了解骨的超微结构和钙丢失的机制提供了方便。

本书第二章介绍椎体压缩性骨折的病因病理发生机制和临床表现。讨论危险因素、发病率、流行病学和自然病史，以及疼痛的机制、神经系统等并发症。详细地介绍了诊断程序、鉴别诊断的难点，并结合影像诊断技术与图片作了阐述。

本书的主要部分在骨质疏松性椎体压缩性骨折。保守治疗包括药物治疗、支具机械性支持、有选择的疼痛治疗、医疗体育、锻炼和重塑适应性。介绍了一些有用的新治疗。

外科治疗包括椎体加强技术和开放性手术两部分。椎体增强术包括：椎体成形术和后凸成形术。这两种技术的应用在过去一年中正广泛增加，据大量的文献报告已达到“流行的”状态。本书对这些较新的技术相应的设备及所需的生物材料作了详细的介绍。根据提供的结果讨论了可能出现的危险和并发症。

讨论了开放手术的罕见适应证。介绍了手术减压、椎弓根螺钉内固定脊柱融合术、全椎切除椎体置换术的手术技术。

特别关注了骨质疏松性椎体骨折复发的問題。预防措施除了药物途径和行为学方法以外，还包括预防性椎体加强技术。

最后，分析了骨质疏松性椎体压缩性骨折治疗中的经济问题。这是本病的大问题，据估算，在美国每年为此的医疗费用超过14亿美元。

总之，作者们相信，读者们阅读此书后将可以了解到当前在骨质疏松性骨折领域中的临床与研究的现状。毕竟，本书为该领域的临床医生和研究者而作。

Marek Szpalski
Robert Gunzburg
(党耕町 译)

目 录

第一章	骨生理学、骨生物学方面的进展及其对临床的影响	1
第二章	压缩骨折的生物力学	16
第三章	脆性椎体的生物力学和生理	23
第四章	骨质疏松性骨折、骨损伤模型化研究	29
第五章	椎体压缩骨折的危险因素和流行病学分析	43
第六章	自然病史	47
第七章	临床表现和鉴别诊断	55
第八章	后凸畸形的结果	57
第九章	骨质疏松性椎体压缩骨折疼痛的机制	59
第十章	骨质疏松性椎体骨折的神经并发症	65
第十一章	椎体骨质疏松的评价	70
第十二章	椎体压缩骨折的影像检查和鉴别诊断	76
第十三章	骨质疏松性椎体骨折的早期评估和急诊处理	81
第十四章	药物治疗基础	84
第十五章	骨质疏松症的药物治疗	88
第十六章	骨质疏松, 体力活动, 锻炼和建议	97
第十七章	脊柱压缩性骨折和矫正法	110
第十八章	疼痛的临床治疗	114
第十九章	人造骨空隙填充在椎体骨折修复中的临床应用	122
第二十章	椎体成形术和后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折	130
第二十一章	椎体成形术和甲基丙烯酸甲脂的使用	137
第二十二章	经皮注射 Cortoss 人工骨填充剂修复椎体骨折	141
第二十三章	椎板间显微外科手术治疗严重骨质疏松性骨折	148
第二十四章	经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折并发症	158
第二十五章	探索更安全的椎体成形术: 可使骨质疏松性椎体压缩骨折撑开和稳定的新型、可膨胀的、可植入的、有网状微孔的容器	167
第二十六章	椎体成形术: 预防性加固术的价值	178
第二十七章	何时需要手术?	188
第二十八章	骨质疏松性胸腰段骨折: 何时采取手术治疗?	190

2 目 录

第二十九章 磷灰石骨水泥加固椎弓根螺钉固定..... 196

第三十章 椎体切除与重建术..... 205

第三十一章 效性价比原则..... 211

第三十二章 脊柱骨折医疗和外科治疗的成本分析..... 219

第一章

骨生理学、骨生物学方面的进展 及其对临床的影响

Dirk W. Sommerfeldt Michael Hadjiargyrou
Janet Rubin Clinton T. Rubin

骨骼是一种特殊类型的结缔组织，对机体提供支持并利于活动。它还是机体矿物质的储存库，包含了体内总钙量的 99%，磷的 85%，和镁的 66%，这些都是机体功能的重要元素。这些元素和它们的相互作用有利于骨在机体的需要时加强自身结构、重建自身、维系矿物质平衡、修复自身损伤。然而，代谢的异常改变，例如增龄、营养不足、内分泌疾病或绝经使骨吸收和骨形成活动失去偶联，诱发骨丢失和骨结构的衰竭，即骨质疏松症。因此，许多预防或逆转骨丢失的防治策略都基于恢复骨吸收和骨形成的平衡⁽¹⁾。

脊椎动物出现在奥陶纪，距今约 500 万年前；它们的骨骼为肌肉提供附着点和杠杆，这样使移动和咀嚼的动作更为有效、有力。此后，骨骼已演变成为一种有生命的组织，矿化的细胞外基质赋予其刚度和强度，并根据机体活动的需要调节其自身的弹性度。从种系发生的角度来说，鹿角增加了胶原含量，而且有弹性，以适应于吸收那些有意顶撞中的冲击；鲸双颞的大泡，它的基质中几乎没有胶原，而具有最大的声传导性；迁徙中的胫骨能够耐受千万次循环性载荷而不衰，必是由它的基质由弹性胶原/矿物质的结合，具有抗载荷而避免疲劳衰竭的能力^(2,3)。

尽管骨组织具有上述非凡的性质，然而，在世界范围内伴随代谢性骨疾病的骨损伤，特别是由于骨质疏松症的存在和生活方式⁽⁴⁾的变化，非创伤性脊柱骨折、髋部骨折，表明骨组织不再是一个完善的生物学系统。根据当前骨骼疾病的流行情况和防治骨疾病与损伤⁽⁵⁾的可利用的基因的资料，医生和科学家改善对骨生物学的理解，改善骨吸收和骨形成的能力，从而最终恢复骨的健康，是一项急迫的任务。

骨 细 胞

骨是由矿化基质分布于胶原构成的有机支架之中组成的复合体。骨组织中有三种不

同类型的细胞：成骨细胞，它合成骨内尚未矿化的类骨质；骨细胞（osteocytes），它在成人骨中占总细胞数量的95%以上；破骨细胞，它是一种多核巨细胞，承担骨吸收的功能。成骨细胞和骨细胞来自多潜能基质干细胞⁽⁶⁾，而破骨细胞起源于造血干细胞，它的前体细胞是骨髓中单核细胞的一部分⁽⁷⁾。

成骨细胞（osteoblasts）

成骨细胞成立方体形，排列在骨表面上，与它的前体细胞和生物活性相对静止的骨衬里细胞相邻。紧密覆盖在表面上的骨衬细胞能够使矿化基质表面选择性的裸露，这对特定部位表面上的矿化或骨吸收是很重要的。成骨细胞锚附在表面上，依赖着广泛的细胞-基质，细胞-细胞之间经由多种不同的跨膜蛋白（integrin, connexin cadherins）和特定的受体（for cytokins, hormones, growth factors）而构成的接触，以维持细胞的功能和对代谢、机械刺激的反应^(8,9)。

成骨细胞的主要功能是形成骨组织，首先分泌类骨质，然后使其形成矿化核心和矿化。类骨质是分泌型蛋白嵌板状排列的，它是I型胶原和几种非胶原蛋白，以及蛋白多糖，这些都是骨重建反应的特定因素。成骨细胞分泌和呈现的许多蛋白对骨吸收都有信号作用，例如，骨钙素对破骨细胞的补充有提示作用⁽¹⁰⁾；诱使胶原降解的 plasminogen activator；或核因子 κ B（NF- κ B）Ligand（RANKL），它对破骨细胞发生很重要⁽¹²⁾。其他，像 Osteopontin 和涎蛋白，作为钙离子结合和细胞的附着因子⁽¹³⁾。

成骨细胞成熟的分子机制研究发现一种特定的核因子参与多能基质干细胞转化进入成骨细胞谱系。这种螺旋-环-螺旋（helix-loop-helix）因子称为 CBFA1 的，在基质干细胞分化方向中，是一种有选择性作用的核因子。CBFA1 就像其他含基质干细胞定向分化的核因子，例如由 MyoD 诱导干细胞向肌管分化。在体外实验中，CBFA1 表达成骨细胞的特性，骨发生需要 CBFA1 存在⁽¹⁴⁾。在人类某些家族中 CBFA1 杂合丢失引起锁颅发育不全⁽¹⁵⁾，在小鼠阻断 CBFA1 靶基因后可以发现一种类似的肢体短小、锁骨发育不全的情况⁽¹⁶⁾。Wnt 介导信号，作为成骨细胞功能的重要调节信号，已经确立。常染色体隐性障碍的假性神经胶质瘤-骨质疏松综合症，骨量严重丢失，被一些研究表明起自低密度脂蛋白（LDL）受体-相关蛋白 5（LRP5）的突变⁽¹⁷⁾。这些研究显示 LRP5 由成骨细胞表达，并且累及 Wnt 信号传递。在大鼠锁骨培养中，一种可溶性突变型 LRP5 可明显地减少骨厚度。一项正在进行的研究证实 LRP5 表达减少伴随着骨量减少，有可能骨量的遗传因素可归于 LRP5 基因多态性，以及成骨细胞的 Wnt 径路的其他因素。

成骨细胞的寿命范围在青年兔中约3天，在人体则为8周，此期间它每天可形成类骨质 $0.5\mu\text{m}$ 至 $1.5\mu\text{m}$ ^(8,19)。依这样的速率，人体活性成骨细胞表面上形成类骨质小面（seam），类骨质小面在开始矿化之前约 $15\mu\text{m}$ 厚度。因此它提示人成骨细胞的寿命约15天。当报告类骨质小面厚度超过 $70\mu\text{m}$ 时，它表明类骨质矿化过程中断或发生障碍（例如佝偻病⁽²⁰⁾和骨质疏松症⁽²¹⁾）。随矿化的进展，成骨细胞可能被它自身制造的矿化基质所吞没。成骨细胞处在陷窝之内，与相邻的类似成骨细胞仍保持联系，形成骨细胞网。

骨细胞（Osteocytes）

来自成骨细胞但在形态、功能与之有显著不同的骨细胞是骨中数量最多的细胞。骨

细胞作为成骨细胞分化的终末细胞，它的细胞器相对减少，诸如溶酶体、内质网，同时核与胞质比例有所增加。这些细胞继续产生，范围明显少的，基质调节蛋白（MMP；Collagen，MMP-1）这些可以完善陷窝的构筑，和自我调节其机械环境⁽²²⁾。复杂的细胞突或称丝状假足经过骨细管与相邻的骨细胞，表面的骨衬细胞相交通，构成细胞之间的广泛网络（图 1.1）。这种三维的合胞体理想地构成感受器，它可感受外界机械的或激

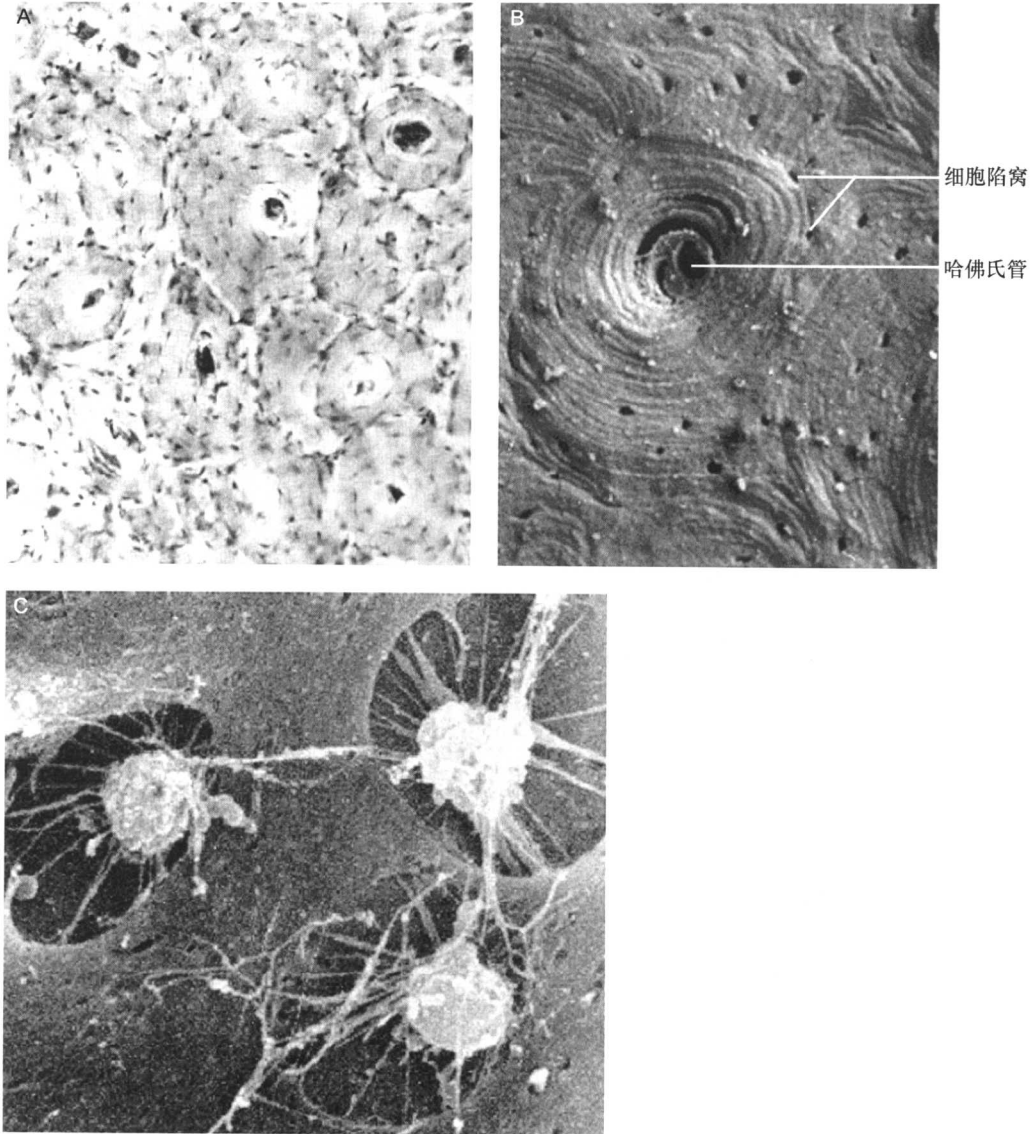


图 1.1 骨超微结构。**A.** 皮质骨磨片在光镜下的图像（350X）。可看到许多哈佛氏系统。中心黑色的圆圈是哈佛氏管，它含有营养血管。它的周围由矿化的板层骨呈同心圆式的包绕。在皮质骨内可见的许多黑点为细胞陷窝，骨细胞处在陷窝之中。**B.** 哈佛氏系统的扫描电镜图片（SEM800X）。**C.** 高倍扫描电镜图（1600X），可见每个骨细胞，它的胞突穿出陷窝壁，与相邻细胞突相连，构成错综复杂的细胞网。（经苏格兰，格拉斯科大学。功能解剖科许可复制，[Http://www.anatomy.gla.ac.uk/fab/](http://www.anatomy.gla.ac.uk/fab/)）

素的精细变化⁽²³⁾，包括指导修复、损伤基质或凋亡骨细胞更新⁽²⁴⁻²⁶⁾。鉴于，在相对安静的成人骨中骨细胞是主要的细胞成分，显然既非破骨细胞，也非成骨细胞，有理由认为，骨细胞承担着骨内空间的和临时性的细胞募集的策划⁽²⁷⁻²⁸⁾。

破骨细胞（Osteoclasts）

破骨细胞具有在郝氏陷窝处（Howships lacunae）吸收完全矿化骨的能力，这是它的主要特征。巨噬细胞和破骨细胞都来源于造血干细胞，都是具有高度迁徙性、多核和极性的细胞，它们都是制造溶酶体酶的工厂⁽²⁹⁾。它们具有高度专门化的功能和独特的结构特征，例如，多形线粒体、小泡和溶酶体⁽³⁰⁾。可能最令人感兴趣的特点就是它的顶膜，该顶膜与矿化骨基质粘贴，使破骨细胞与矿化骨机制之间形成密封的区域（图 1.2）。细胞在该区域分泌溶解酶，形成吸收陷窝。此外，破骨细胞的氢离子泵使间隙的 PH 值降至 2~4 之间，激活它自身分泌的酶，例如，抗酒石酸盐酸性磷酸酶⁽³¹⁾和组织蛋白酶 K⁽³²⁾。一个被激活的破骨细胞每天能吸收 2000,000um³ 骨质，相当于平均寿命 15~20

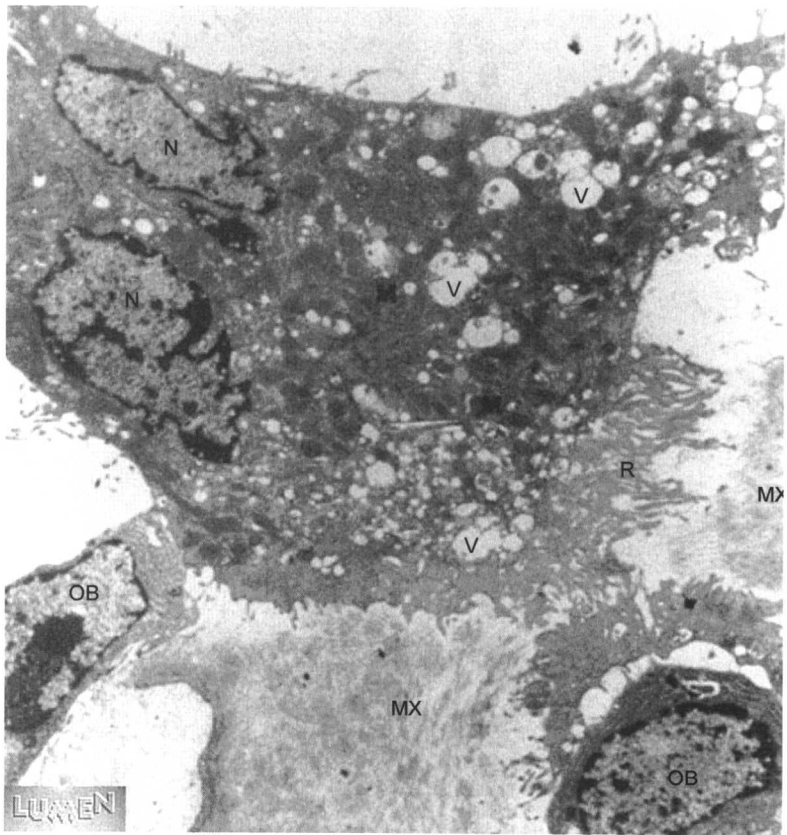


图 1.2 在电子显微镜（1500X）下见到的一个活动的破骨细胞与两个相邻的成骨细胞（OB）。可见到它的刷状缘（R）接壤于骨基质（MX），正在进行着吸收活动。注意有大量的含有溶酶体的小泡（V）和多个细胞核（N）。（经 LUMEN, Loyola University 许可复制, Medical Network, <http://www.lumen.lue.edu/lumen>）

天、7~10代的成骨细胞所形成的骨量⁽³³⁾。

控制破骨细胞分化的过程已经作了广泛深入的研究。至少在组织培养中它变得很简明，包括三个基本的部分：破骨细胞的前体细胞，它是来自造血干细胞的巨噬细胞系（macrophage lineage）；巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF），它是巨噬细胞系细胞分化、增值和存活所需要的因子；RANKL（也叫骨保护素 [OPG] 配体，TRANCE，或破骨细胞分化因子 [ODF]）^(12,34)。最重要的，促使造血干细胞进入巨噬细胞系的，是M-CSF。M-CSF作用的丧失导致破骨细胞和巨噬细胞缺失：石骨症（Osteopetrotic）的OP/OP大鼠，它分泌的M-CSF为不成熟的M-CSF终末蛋白分子，无活性，导致破骨细胞与巨噬细胞缺如⁽³⁵⁾。有趣的是，当OP/OP小鼠在生命的早期注入M-CSF时，他骨中的骨重建就不再需要M-CSF⁽³⁶⁾。这种现象的原因尚不清楚，但报告表明血管内皮生长因子（VIGF）能够救治OP/OP小鼠，这提示，在某种情况下，VIGF可以替代M-CSF⁽³⁷⁾。

成骨细胞与破骨细胞活动的耦联

在成骨细胞与破骨细胞之间存在着信息联系，以协调骨形成与骨吸收的程序，这种

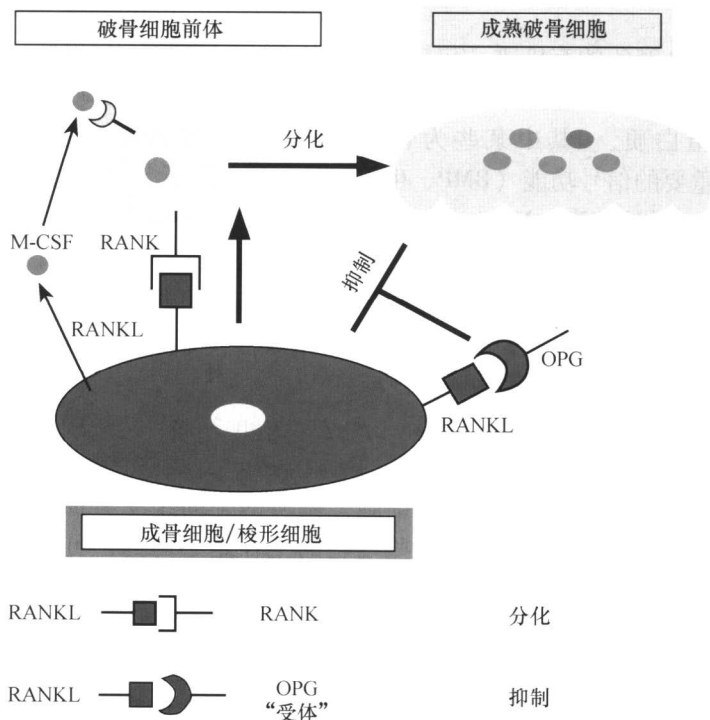


图 1.3 成骨细胞示意图。经 RANK（核因子 κ B 受体激活）-RANKL（RANK 的配体）和 OPG 相互作用的破骨细胞，RANKL 是成熟的成骨细胞表面上的跨膜受体，与破骨细胞前体跨膜受体 RANK 相互作用。这种相互作用，在 m-esf 存在的情况下，可诱使破骨细胞增殖和分化，它也能够被可溶性蛋白 OPG 抑制。（Reproduced with permission from Aubin JE, Bonmelye E. Osteoprogenitor and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Medscape women's Health* 2000; 5 (27; 5)

理念已存在许多年,但是直到1977年,它的分子生物学基础,当OPG⁽³⁸⁾被发现后不久,它的同源物配体RANKL,一种由成骨细胞和免疫细胞表达的跨膜蛋白⁽³⁹⁾的发现才被揭示。RANKL能够结合RANK(NF- κ B的受体激活剂),它是在破骨细胞前体表达的跨膜受体。RANKL与RANK相互作用,激发一种信号和基因表达潮,促使破骨细胞前体形成破骨细胞。在这种背景下,由成骨细胞分泌,也可由许多其他组织分泌的OPG,作为可溶性的,同RANKL竞争结合的伙伴,抑制破骨细胞形成,进而抑制骨吸收⁽⁴⁰⁾(图1.3)

有趣的是,RANK-RANKL-OPG系统,作为癌转移和高钙血症的调节者正在被认识。例如,骨转移的前列腺癌表达可溶性RANKL,和OPG预防骨转移⁽⁴¹⁾。伴随多发骨髓瘤的高钙血症出现RANKL-OPG轴的阻断⁽⁴²⁾。这种传递机制也表现为几种高钙激素和细胞因子的作用终点,例如,1,25(OH)₂D₃、PTH、雌激素、PGE₂、ILs、TNF α 。由于这些发现,其后仅用了3年时间,OPG作为骨质疏松治疗剂而进入临床观察^(43,44)。

细胞外基质

钙化骨包含约25%的有机质(包括细胞内的2%~5%)、水(5%)和无机的矿物质(例如羟基磷灰石)(70%)。类骨质是新近合成的基质,在矿化之前主要为胶原(94%)。其他蛋白质,(其中某些为骨内仅有,例如骨钙素)埋在细胞外基质中(ECM),具有重要的信号功能(BMP、生长因子、细胞因子、粘附分子),在矿化过程中(Osteopontin、骨连接素、Matrix Gla蛋白)以及构型(modeling)早期起重要作用,在骨重建过程吸收期释放的某些非胶原蛋白,在骨吸收与骨形成的偶联中发挥作用⁽⁴⁵⁾。敲除基因鼠的研究,使其缺失合成这些蛋白的能力,它就丧失这些蛋白中某种相应蛋白的功能。例如,骨钙素缺失鼠,则呈现骨形成增加⁽¹⁴⁾,而osteonectin(骨连接素)的缺失鼠,就会出现骨量减少,因为骨重建减少⁽⁴⁶⁾。

骨内主要的非胶原蛋白为蛋白多糖(proteoglycans),1990年中期以前,认为它的功能是一种结构性的。然而,转基因大鼠的研究表明,在生物化学水平上,至少它的某些分子,如perlecan和biglycan在确定细胞外基质的空间组织方面起作用。例如,就perlecan而言,蛋白多糖的合成,对这些动物的生存是必需的,可能因为在发育过程中,促进信号和/或生长因子相互作用的关系⁽⁴⁷⁾。

骨有机质在合成并铺垫在骨表面之后10~15天才开始矿化;在矿化过程中,迅速完成70%的矿化,余下的30%类骨质则需要数月时间(注意,类骨质小缝异常变厚是不正常的,它意味着成骨细胞活性过度,也可能是矿化功能障碍,例如骨质软化症)。尽管对矿化的实际过程了解尚差,但是几位研究者认为矿化过程的始动,起自细胞外小而圆的双层脂构成的小器(lipid-lamellar organelles),它们产生于肥大软骨细胞或成骨细胞。这些小器包含磷酸酶、磷酸酯和钙离子⁽⁴⁸⁾。达到超饱和点时,矿物质开始结晶化,这些小器崩解,矿物质进入骨基质,在基质中矿化过程以其自身固有的方式进行。在此过程中胶原原纤维,纤维连接素(fibronectin)和某些糖蛋白,例如骨连接素(osteonectin)和ostepontin,决定结晶的方向和组织⁽⁴⁹⁾。其他的糖蛋白,例如基质Gla蛋白与氨

基葡萄糖多糖 (glycosaminoglycans), 在抑制过度矿化中起作用⁽⁵⁰⁾。

骨矿物质一般为羟基磷灰石 $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{H}_2\text{O})_2]$ 。板状结晶体, 20 ~ 80 μm 长, 2 ~ 5 μm 厚。因为它比自然的磷灰石小 4 倍, 结构也不够完整, 所以它更具有可溶性与反应活动, 利于化学转换⁽⁵¹⁾。换言之, 它进一步完善为可被吸收的结晶体就更为困难, 这样, 基质的修复将受到阻碍。骨矿化的程度, 或骨矿物质密度 (BMD), 通常采用双能 X 线吸收测量仪 (DXA), 或定量 CT (qCT) 进行测定, 这是骨质疏松症的基本诊断方法⁽⁵²⁾。

骨 发 生

脊椎动物的骨骼是由三种不同细胞家系共同协调地相互作用形成的复合体; 派生于神经嵴 (neural crest) 的细胞发育为腮弓 (branchial arches), 并最终形成颅面骨; 生骨节细胞 (sclerotome cells), 它们是体节 (somites) 与中胚层起源而来的细分的细胞, 将发育为轴骨; 中胚层侧板是胚芽形成和长骨发生的出发点⁽⁵³⁾。

在形态发生的过程中, 骨形成有两种可能的机制。其一, 间充质细胞直接成为成骨细胞, 进一步形成骨。这种膜外的或膜内的骨形成间于颅骨的发生, 和上颌骨、下颌骨的形态发生。如果间充质细胞分化进程经由软骨细胞, 由软骨细胞形成软骨性模型, 或未来骨的原基, 这一过程则称之为软骨内化骨。软骨原基由间质性生长和添加性生长 (appositional growth) 而发生, 达到一定程度, 成骨细胞随血管侵入, 发生结构性骨化, 替代肥大软骨⁽⁵⁴⁾。原基的形态虽然有明显的基因影响, 然而, 有认为, 在胎儿发育期, 其骨骼的构建, 包括骨小梁的类型主要也受其经受的压力与应变的影响⁽⁵⁵⁾。

轴骨发生始于妊娠后第 4 周, 开始轴旁中胚层细胞密集形成体节, 进而形成生骨节。分化为软骨细胞并向腹侧、脊侧和外侧的神经管迁移, 分别形成椎体、椎弓、肋骨或横突的软骨原基。

在脊柱的发生过程中, 重要的是形成一个围绕神经结构能屈曲的并利于神经不断生长的管道, 神经结构发生晚, 且较慢。在软骨前阶段 (4 ~ 6 周), 脊椎原基环绕脊索形成。每一生骨节有两种成分, 头侧松散的细胞群与相邻的节段融合, 而尾侧细胞群形成椎间盘的纤维环, 并环着最终成为髓核的脊索。最尾侧的细胞与头侧细胞融合, 形成挨着的节段, 如此等等 (图 1.4)。软骨阶段, 间充质原基由软骨代替 (妊娠第七周), 最终, 在脊椎发育的骨性阶段中 (妊娠第七周至 25 岁), 软骨性脊椎内形成三个原发性骨化中心。后部两个骨化中心形成椎弓的左、右两侧束, 3 ~ 5 岁时融合。中央的及偏向腹侧的中央骨化中心形成椎体。椎骨的发育, 随着椎体和小关节的二级骨化中心形成, 至青春期才能完成。

脊柱长度的发育受复杂的基因调节和控制。例如, 脊柱发育的主基因 (master gene) 是分泌细胞因子 (sonic hedgehog)。小鼠携带这种未激活的等位基因不能形成脊柱, 并缺少肋骨的后部⁽⁵⁶⁾ sonic hedgehog 和一些高度保守的 homeotox 转录因子, 在 1990 年中期以来已经作了深入研究, 它们在肢体发育中同等重要, 调控肢体远、近段、腹脊侧和前后面协调匀称的发育⁽⁵⁷⁾。

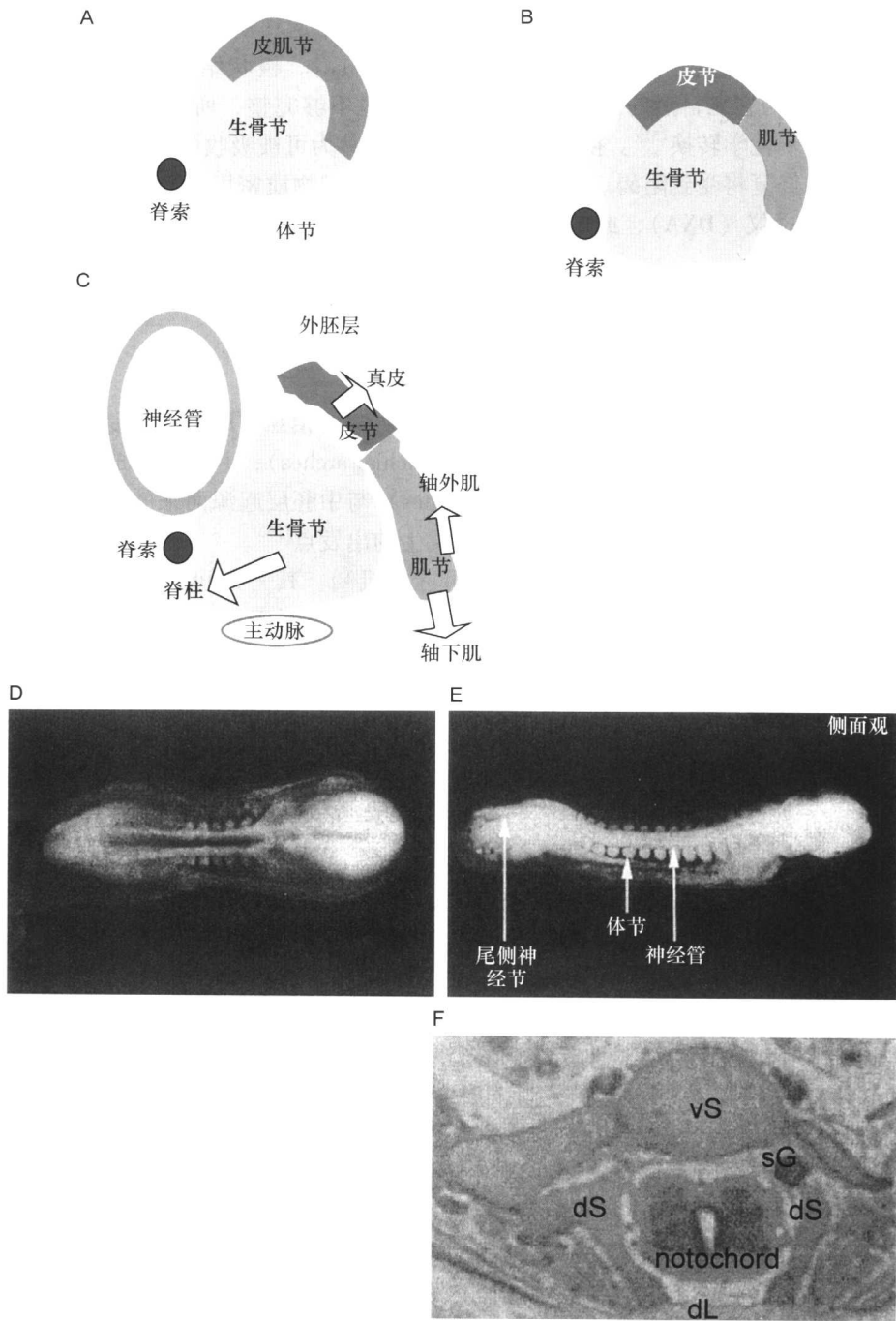


图 1.4 脊柱发生，妊娠第 4 周轴旁中胚层细胞密集成形成体节 (A)。体节内细胞进一步分化 然后在脊索外围形成骨节 (B)。生骨节细胞再分化形成软骨细胞并构成椎体原基 (C)。在胚胎第 22.5 天清晰可见体节形成 (D、E) (本图经 Kohei Shiota 同意, congenital anomaly Research Center, Kyoto University Faculty of medicine, Kyoto Japan) F 是一个 人胚胎第 35 天, T₁ 椎软骨原基的节片。腹侧生骨节 (vs) 形成椎体, 每个背侧生骨节 (ds) 形成椎弓, 出生后融合, 背侧椎 (al), 神经节 (SG) (经 Mark Hill 医师同意, cell Biology Lab. School of Anatomy University of New south Wales, Sydney, Australia)

骨的形态

骨的结构适应于功能的需要。在大体形态上，它像空心的管，对轴向应力提供有效的、经济的支持强度。骨的最大强度如同同样形状的钢管，而且在吸收和分解能量方面是后者两倍，而它的重量仅为钢的三分之一⁽⁵⁸⁾。在组织水平上观察，它致密的皮质骨外壳与其内部核心骨支架的完美构筑，使之能够很好地适应功能性承载过程中产生的复杂的应力和应变。例如，股骨近端骨小梁的分布与排列方向适应于外力和骨骺端的力矩。该区骨小梁的丢失不仅表明骨量低下，也显示股骨颈骨折危险性增加。椎体内骨小梁编织成网状分布适应于对抗轴向压力，以减少骨折的危险，即使在承载情况下的屈伸活动下也不会骨折（图 1.5），骨小梁网状结构的破坏就会发生椎体塌陷。

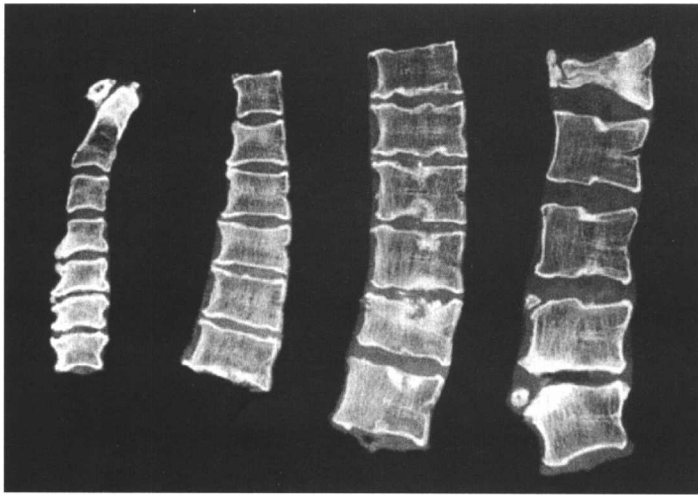


图 1.5 颈、胸、腰椎的侧位 X 线片。显示椎体内骨小梁的构筑，可见骨小梁的排列方向有利于轴向载荷。注意 C1-2 退行性改变，形成骨赘，L₁ 骨质疏松性压缩骨折（Image courtesy of Dr. M. Amling, Department of Trauma and Reconstructive Surgery, University of Hamburg, Hamburg, Germany）

在显微镜观察下，骨由两种不同组织成分构成，即编织骨和板层骨。如前面所提到的，编织骨存在于胚胎和新生儿发育期，但在健康的成人期韧带的起止点处必有编织骨，在某些病理状态时，如成骨肉瘤、转移性肿瘤，或在骨折愈合时的骨痂中，短期内可以出现由编织骨重建为板层骨的过程。在结构上，编织骨的胶原纤维排列、骨细胞分布都不规则。机械刺激能使编织骨快速生成，但最终将重建成致密的板层骨⁽⁵⁹⁾；这表明，编织骨出现是对功能活动的一种反应。

板层骨是一种成熟的骨组织，它构成皮质骨和松质骨。作为骨的结构单位，在松质骨中板层骨平行排列，而在皮质骨中构成哈佛氏系统，围绕哈佛氏管，同心圆式排列，最多有 20 层，形成圆柱状，直径约 200 ~ 300 μm，血管在哈佛氏管中走行，与哈佛氏系统壁内的骨细胞交通。它可能是原发于哈佛氏系统，由编织骨致密而形成，也可能是继

发于哈佛氏系统,先由破骨细胞吸收已存在的骨,再由成骨细胞生成新骨而形成,在成年期人体骨中主要是这种形式⁽³³⁾。

骨重建的全身性调节

骨构型 (modeling) 是成骨细胞在骨表面上直接生骨的过程,不需要预先由破骨细胞吸收骨质。例如,在外骨膜或内骨膜表面生长新骨的过程。骨重建 (bone remodeling) 则先由破骨细胞吸收骨质,形成吸收陷窝、小面,再由成骨细胞形成新骨,将之填平。这种循环过程也叫转换 (turnover),它是一个连续的激活-吸收-逆转-形成 (AR-RF) 过程,在人体中约经历 3 至 6 个月才能完成⁽⁶⁰⁾。在健康成年人中,每一瞬间约有 2%~5% 的骨处于转换中,但这种转换主要发生在代谢活跃的松质骨中。

骨重建不仅使死亡或损伤的骨组织得以更换,而且也使骨具有适应载荷改变的能力,并对营养和(或)代谢改变产生反应^(61,62)。骨重建过程的障碍将产生某种固有的骨疾病。例如,骨质疏松症就是由于在骨重建过程中成骨细胞不能完全修复破骨细胞所吸收的骨缺损而发生。因为平均骨壁厚度减少,在皮质骨中的空隙度提高,松质骨中骨小梁间距增加⁽⁶³⁾。这可能是松质骨中高转换和骨重建负平衡的结果。在增龄,或体内激素水平改变时,松质骨存在被吸收的危险,一旦骨小梁断裂就不能再度恢复。当前骨质疏松症的抗骨吸收治疗恰恰是针对这种不平衡而发生作用的。如果已矿化的骨质难于吸收(或使破骨细胞丧失功能),那么,骨吸收活动就不能超过骨形成,骨矿密度将得以维护。在某些能够耐受药物治疗的病例中,例如雌激素替代治疗⁽⁶⁴⁾,二磷酸盐治疗⁽⁶⁵⁾使其骨丢失减少,甚或骨折发生率降低正被证实,但是对骨质量的担心依然存在⁽⁶⁶⁾。

肽和类固醇激素调节体内矿物质平衡是全身性的,而非局部骨调节因素,这是普遍接受的。尽管如此,PTH 作为血清钙的主要调节激素,对骨重建仍然有显著作用。它通过增加成骨细胞膜的 RHNKL,和/或抑制 OPG 的分泌,间接刺激破骨细胞活性,促使钙、磷进入血流,同时增加骨的纯吸收⁽⁶⁷⁾。在 VitD [1,25(OH)₂D₃] 刺激骨重建的过程中,RANKL 和 OPG 也有参与。1,25(OH)₂D₃ 主要促进肠钙吸收,否则低血钙水平将导致骨的矿化不良。然而高水平的 1,25(OH)₂D₃ 将增加 RNKC 表达,进而刺激破骨细胞激活和吸收,通常,它可能抑制循环中 OPG 的水平。雌激素诱导骨形成就是经由同样的信号通路,雌二醇,正确的说,应是 17 β 雌二醇增加了成骨细胞中的 OPG 水平,抑制破骨细胞分化,激活,并促进其凋亡,从而保护骨。对雌激素缺乏后骨质疏松症的另一个解释也关系到 RANKL-RANK 轴。雌二醇的存在使本来缄默的 RANKL-RANK 相结合,从而激活细胞间信号滚动⁽⁶⁸⁾。因此,使用同样的机制,即 RANKL-RANK 相互作用,许多细胞因子和亲钙激素对骨吸收和(或)骨形成都存在双重作用⁽⁴⁰⁾。

PTH 就是另一个极好的例证,由于给药的水平和周期性不同,它可以促进骨吸收也可以促进骨形成。确实 PTH 的主要功能是维持血清钙离子处于一个狭窄的生理范围内。当血清钙低于 8mg/100ml 时,由于钙离子与甲状旁腺细胞钙受体的结合减少,而提升 PTH 的分泌⁽⁶⁹⁾。这样,PTH 水平升高,伴血清钙水平上升,当超过 10mg/100ml 时,就可以诊断为甲状旁腺机能亢进,此时也伴随骨量丢失⁽⁷⁰⁾。然而,研究业已表明,

当间歇应用 PTH (1-34) 时, 它能强烈地促进骨形成⁽⁷¹⁾。在 1,637 例绝经后骨质疏松症的前瞻性临床观察中, 每天注射 20mg 或 40mg PTH, BMD 分别增加 9% 或 13%。而与 BMD 减少相伴随的脊柱骨折发生率分别降低 65% 或 69%。尽管尚缺乏长期的随诊资料, 对用药后出现高血钙症和/或痛风的可能性还存在争论, 但是上述资料确实可以证明, PTH 具有促进骨形成、增加骨量和改善骨质量的作用, 特别是脊柱骨。鉴于此, 由美国 FDA 批准的那些用于治疗骨质疏松症的骨吸收抑制剂 (如双膦酸盐类、降钙类, 雌激素) 都被增添了一种新的认识。确实, 联合用药发挥药物的促进骨形成和抑制骨吸收的潜能, 可能降低用量, 使治疗更有效⁽⁷²⁾。

除激素调控机制之外, 一些令人兴奋的资料, 也就是支持下丘脑中枢性骨量控制机制的资料正呈现出来。Leptin 不仅调节体重, 而且在血清浓度相当低的水平情况下, 也有抑制骨量的作用。这种作用并非直接作用于骨细胞, 也不依赖于内分泌器官, 例如垂体、甲状旁腺和肾上腺, 而仅仅是由中枢神经系统单独的一种骨量控制⁽⁷³⁾。

骨内结构的适应性

骨的理想结构不仅是种系遗传的结果, 同时在机械要求的细微变化中, 它自身具有适应这种变化不断地完善自身形态和骨量的能力。骨的结构与功能的关系是复杂的。职业网球运动员的肱骨皮质骨厚度比常人增加 35%⁽⁷⁴⁾, 制动或太空飞行⁽⁷⁵⁾会有明显的骨吸收。很显然, 骨能够迅速确定其功能上的变化, 而在结构上发生适应性变化。这种“形态适应功能”的概念, 作为骨的机械适应性的表述, 于 1892 年提出, 称为“Wolff's law”⁽⁷⁶⁾。虽然它的出现已达百年以上, 但是关于功能环境实际控制骨的适应性反应的参数仍不清楚。

在骨所处的功能性活动的过程中, 具有吸引力和不变的调节性刺激是峰值应变 (Peak Strain)。峰值应变由大范围的成年人中测量而来, 它的范围在 2000 至 3500 微应变 (Microstrain) (骨的屈服点在 7000 微应变, 衰竭点在 25000 微应变)。一般意义上的峰值应变已被命名为应变动态复原 (dynamic strain similarity)⁽⁷⁷⁾, 它证明了一种概念, 即骨的生命活动向着有利于它的细胞生理活性的应力环境发展, 并且直至达到那种可能的理想状态。这进一步证明了骨是一种有生命的活的组织, 而不是无活性的物质, 机械信号对骨是有益的, 它可能能够增强灌注或弥散或提供给细胞信号调节其代谢⁽⁷⁸⁾。就机械信号对结构背景的生物学作用而言, 它可能具有合成代谢的潜能, 这种作用可能源于它的某些重要的方面, 而不是源于体力活动产生的峰值信号, 就像我们识别颜色, 区别音调与物品的质地一样⁽⁸⁰⁾。

除了一些介导骨修复的理论之外, 我们已提出过, 骨形态学的主要确定因素是极小应变, 它们来自一般体力活动中肌肉的收缩, 而非很强的体力活动, 例如维持姿势这样的活动⁽⁸¹⁾。我们在动物实验中检查了这种极小应变 (0.3G, 1G = 地球重力场), 高频 (30HZ) 地使成年羊后肢垂直地面振动, 每天 20 分钟, 每周五天⁽⁸²⁾。另一组动物为对照, 自由地在牧场活动。在胫骨内应变峰-应变峰产生的信号为 5 微应变 (5 microstrain), 而 1/1000 应变可以引起骨内屈服衰竭 (yield failure)⁽⁸³⁾。

机械刺激 1 年之后, 实验组较对照组的股骨近端骨小梁密度增加 34.2% ($P <$