

中国分子医学系列丛书

中国分子骨质疏松症学

主编

余元勋 尚希福
何光远 徐彬



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

中国分子医学系列丛书

中国分子骨质疏松症学

主编 余元勋
尚希福
何光远
徐 彬



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国分子骨质疏松症学/余元勋等主编. —合肥:安徽科学技术出版社, 2016. 4
(中国分子医学系列丛书)
ISBN 978-7-5337-6874-4

I. ①中… II. ①余… III. ①骨质疏松-分子生物学-研究 IV. ①R681.03

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 006053 号

中国分子骨质疏松症学

主编 余元勋 等

出版人: 黄和平 选题策划: 吴萍芝 责任编辑: 吴萍芝
责任校对: 张 枫 责任印制: 廖小青 封面设计: 冯 劲
出版发行: 时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>
安徽科学技术出版社 <http://www.ahstp.net>
(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场, 邮编: 230071)
电话: (0551)63533323

印 制: 合肥华云印务有限责任公司 电话: (0551)63418899
(如发现印装质量问题, 影响阅读, 请与印刷厂商联系调换)

开本: 889×1194 1/16 印张: 31 字数: 895 千
版次: 2016 年 4 月第 1 版 2016 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-6874-4

定价: 88.00 元

版权所有, 侵权必究

本书编委会

- 主 编** 余元勋(瑞士苏黎世大学医学博士,研究员,教授)
尚希福(安徽省立医院,主任医师)
何光远(安徽中医学院中西医结合医院,院长)
徐 彬(安徽医学高等专科学校,副研究员)
- 副主编** 王迎新(安徽医科高等专科学校,教授)
张晓琪(安徽省立医院,副主任医师)
李建平(安徽医学高等专科学校,副教授)
丁 平(同济医科大学附属医院,主任医师)
陈 瑾(中南大学附属医院,主任医师)
温晓妮(第四军医大学,博士)
- 编 委** 戴 宁 施车英 程景林 杨 春 陈 森
陈多学

序

21 世纪初,人类基因组 DNA 测序的完成,有助于阐明一些疾病的遗传基础;进入后基因组时期,在蛋白质、基因、基因 SNP 等水平,对疾病的发病机制进一步深入研究;基础科学的研究进展,大大发展了信号通路、离子通道、细胞因子、基因芯片、治疗作用等的分析技术,由此可深入研究疾病的分子机制、分子分型、分子诊断、分子靶向治疗、个体化给药方法、疾病预后的分子预测、大样本临床随机对照试验(RCT)等。新的技术、新的仪器设备、新的方法不断应用于临床,有效地促进临床医学的发展。一些重要疾病的研究、诊断、治疗内容,已今非昔比,《中国分子医学系列丛书》的出版,无疑是近年来分子医学成果在医学界的一次精彩亮相,其中蕴藏着无可替代的医学学术感召力,及对医学专业精神的传承和发扬。

人生“七十而从心所欲,不逾矩”。由七十高龄的余元勋教授等著名专家共同编写的《中国分子医学系列丛书》主要在分子、细胞层次水平上比较清楚地讲述一些重要疾病的信号分子、信号通路、细胞因子、离子通道等的改变,分子病理机制、分子药理机制、靶向治疗原理、新药作用等;讲述一些重要疾病的临床诊断、治疗原则与目前防治的进展;《中国分子医学系列丛书》引用资料是2006—2014年的国内外文献及一些国内专家的研究成果,反映了21世纪初期在一些重要疾病治疗方面的最新成果。其中有些成果已达到了国际国内先进水平。

本书内容丰富,阐述具有精确性、逻辑性,注意联系基础研究与临床实践、中西医结合,在对重要疾病分子医学学说的系统化方面,已融入了国内、国际的先进水平,填补了国内分子医学专业图书的缺憾。近几十年来,由于临床与基础医学家的共同努力,使一些重要疾病的分子、细胞、临床的相关内容日益丰富,方法较复杂,技术难度较高,其发展前景也十分广阔。

目前正值国内社会与经济发 展的盛世,医学界需要这样深入总结、系统整理的分子医学丛书。本丛书可作为临床各级医师、医学研究人员、生命学科研究人员的参考书,也能作为科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。

是为序。

复旦大学 吴超群教授

2015 年 7 月

前 言

骨质疏松症是严重威胁人类健康的疾病之一。我国骨质疏松症的发病率与死亡率呈明显上升趋势。近年来我国的健康调查资料显示,骨质疏松症患者已明显增加,加上人口老龄化进程的加快,使得老年骨质疏松症发病率明显上升,甚至儿童骨质疏松症患者人数也不断增加。因此应加强对骨质疏松症的防治研究,介绍骨质疏松症研究的进展,改善我国骨质疏松症的规范诊断与治疗。有鉴于此,我们组织国内著名专家,结合自己的研究成果及对国内外资料进行总结,编写了本书。

本书主要在分子水平上比较清楚地讲述:一是骨质疏松症相关的主要信号分子、受体信号通路及其在疾病中的主要改变及治疗原则;二是骨质疏松症相关的主要离子通道、转运体在疾病中的主要改变及治疗原则;三是一些重要的骨质疏松症的分子病理机制、分子药理作用、新药治疗进展、临床主要诊断与治疗原则等。

本书资料主要引用 2006—2014 年的国内外文献,反映了 21 世纪初期在骨质疏松症方面的最新成果,内容丰富,阐述具有条理性、精确性、科学性,注意联系基础研究与临床实践,在骨质疏松症相关重要问题的知识系统化方面,已包含和反映了国内外的最新研究成果,可作为临床各级骨科医师、内科医师、老年科医师、药物研究人员、生命科学人员的参考书,也能作为科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。本书还在大部分章节后列出 2012—2013 年的国内外相关重要文献,以供进一步参考、学习、研究。

本书在出版过程中,得到了全国人大常委会有关机构、安徽省卫生计生委、安徽出版集团、安徽医科大学、安徽中医药大学、安徽医学高等专科学校以及全国许多著名专家的关注、帮助,在此特别表示衷心的感谢。

由于 21 世纪初期在骨质疏松症方面的研究发展很快,新成果不断出现,我们的编写难免有不足之处,恳请前辈、同仁、广大读者多提指正意见,以便我们在再版时改进。

余元勋教授

2015 年 7 月于合肥

目 录

第一章 骨的发育学	1
一、骨的形态发生及骨形成概述	1
二、骨骼的生长发育	3
三、骨发育的相关分子	4
第二章 骨的解剖结构	6
一、骨的大体解剖	6
二、显微镜下的骨结构	6
三、骨基质内的细胞	7
四、骨再建	9
五、骨吸收	11
第三章 骨细胞的相关分子	12
一、成骨细胞	12
二、破骨细胞	31
三、骨组织细胞	33
第四章 细胞信号转导	35
一、胞外信号	36
二、信号转导网络的基本特征	41
三、信号转导分子及与疾病的关系	44
四、信号转导分子是重要的药物作用靶	44
第五章 胞内受体信号通路及其与疾病的关系	46
一、胞内受体	46
二、核受体	46
第六章 固醇类激素受体信号通路	54
一、概述	54
二、固醇类激素受体和激素反应元件	55
三、激素反应元件的作用	55
四、固醇类激素受体也可抑制基因表达	57
五、固醇类激素与转录因子间的相互影响	57
六、糖皮质激素的非基因作用	58
七、糖皮质激素与骨质疏松症	58
第七章 雌激素受体信号通路	60
一、概述	60
二、雌激素引发的非经典雌激素信号通路	61
三、雌激素的非基因组作用特点	62
四、Akt 与雌激素受体	64
五、雌激素与骨质疏松症	67
第八章 孕激素受体信号通路	69
一、孕酮的作用靶	69

二、孕激素的基因组和非基因组作用	69
第九章 维生素 D₃受体信号通路	71
一、维生素 D 受体定位	72
二、1,25(OH) ₂ D ₃ 升高血钙和血磷促进骨质矿化	72
三、1,25(OH) ₂ D ₃ 的甲状旁腺激素调控	73
四、维生素 D 与其受体的非基因组作用调控	74
第十章 Ca²⁺/CaMK 信号通路	76
一、钙离子/钙调蛋白激酶信号通路	76
二、细胞质钙离子水平上调及钙结合蛋白	79
三、钙调蛋白及钙离子/钙调蛋白激酶	84
四、钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白磷酸酶	86
五、钙离子依赖和钙离子不依赖的囊泡胞吐分泌	86
六、钙离子传感器	87
七、突触后受体介导的信号转换与钙离子	87
八、神经细胞的活动调节胶质细胞钙离子信号	88
九、内质网/肌浆网钙库耗竭操纵的钙离子通道	90
第十一章 钙离子通道与疾病	93
一、电压门控型钙离子通道	93
二、细胞膜钠钙交换体	95
三、细胞膜钙泵	96
四、心肌细胞内质网钙库储钙的释放	97
五、心肌中内质网钙的储存	98
六、钙通道病	98
七、钙通道阻断剂	99
第十二章 Wnt 信号通路与疾病	102
一、Wnt 信号通路	102
二、Wnt 信号通路的分类	104
三、Wnt 信号通路的抑制因子	105
四、与临床的关系	105
第十三章 Hedgehog 信号通路与疾病	108
一、概述	108
二、Hedgehog 的信号通路	108
三、与临床的关系	109
四、与 Hh 信号通路相关的抗肿瘤药物	110
第十四章 骨质疏松症概述	111
一、骨质疏松症的定义	111
二、骨质疏松症的分类	112
三、骨质疏松症的临床表现	112
四、骨质疏松症的危险因素及风险评估	112
五、骨质疏松症的诊断与鉴别诊断	118
六、骨质疏松症的预防及治疗	121
第十五章 骨质疏松症的防治策略	132
一、骨质疏松症的预防	132

二、饮食与运动	133
三、骨质疏松症的治疗常规	135
第十六章 骨重建与骨质量	138
一、骨重建的特点与功能	138
二、骨重建与骨量、骨强度	139
三、骨结构与骨强度	139
四、骨重建与骨微损伤的修复	140
五、干预性治疗对骨重建的影响	140
第十七章 骨质疏松症的流行病学	142
一、骨质疏松症流行病学研究方法	142
二、骨质疏松症的流行病学	145
第十八章 骨质疏松症的遗传因素	150
一、骨质疏松的遗传学证据	150
二、骨质疏松相关基因	151
三、骨质疏松药物遗传学研究	154
四、选择基因标签 SNP 和单倍型组的分析	154
第十九章 骨矿含量测定方法	156
一、X 线片测定法	156
二、X 线片光吸收法	157
三、单光子和单能 X 线吸收测量法	157
四、双能光子和双能 X 线吸收测量法	157
五、定量 CT	159
六、骨结构的 CT 测量	159
七、磁共振测量	159
八、定量超声测量	161
九、相关骨折风险评估	161
十、目前存在的主要问题	163
第二十章 骨转换生化标志物	165
一、骨形成标志物	166
二、骨吸收标志物	169
三、骨转换生化标志物测定的临床应用	173
第二十一章 原发性骨质疏松症	175
一、原发性骨质疏松症的诊断	175
二、原发性骨质疏松症的鉴别诊断	176
三、绝经后骨质疏松症	184
四、老年性骨质疏松症	189
五、男性骨质疏松症	193
六、老年性骨质疏松性骨折	195
七、特发性骨质疏松症	201
第二十二章 男性骨质疏松症	207
一、男性骨质疏松症的流行病学	207
二、男性骨量变化的规律与骨质疏松的病理特点	208
三、雄激素与骨代谢	208

四、男性骨质疏松症的发病因素	209
五、男性骨质疏松症的临床表现	213
六、男性骨质疏松症的诊断	213
七、男性骨质疏松症的治疗	214
八、男性骨质疏松症药物疗效评价	223
九、男性骨质疏松症的预防	223
第二十三章 继发性骨质疏松症	225
一、糖尿病性骨质疏松症	226
二、甲状腺功能亢进性骨质疏松症	232
三、甲状腺功能减退性骨质疏松症	235
四、原发性甲状旁腺功能亢进症性骨质疏松症	237
五、继发性甲状旁腺功能亢进症性骨质疏松症	240
六、糖皮质激素性骨质疏松症	241
七、家族性骨质疏松症	252
八、畸形性骨炎与骨质疏松症	256
九、骨性关节炎与骨质疏松症	260
十、烟、酒与骨质疏松症	261
第二十四章 钙剂、维生素 D 与骨质疏松症	264
一、钙剂与骨质疏松症	264
二、骨质疏松症的补钙方法	267
三、维生素 D 与骨质疏松症	271
第二十五章 性激素对绝经后骨质疏松症的防治	278
一、性激素及激素补充治疗	278
二、生理状态下性激素水平对女性骨量的影响	280
三、激素补充治疗对绝经后骨质疏松症的影响	281
四、激素补充治疗的利弊分析	283
五、激素补充治疗用于绝经后骨质疏松症防治的建议	284
第二十六章 选择性雌激素受体调节剂	288
一、概述	288
二、选择性雌激素受体调节剂的作用	288
第二十七章 降钙素治疗骨质疏松症	291
一、降钙素的生理作用	291
二、降钙素的药理学	293
三、降钙素治疗骨质疏松症	294
第二十八章 双膦酸盐类药物防治骨质疏松症	300
一、双膦酸盐的作用机制	300
二、药效学及药代动力学	301
三、双膦酸盐防治骨质疏松症的方案	303
四、不同双膦酸盐防治骨质疏松症的证据	303
五、双膦酸盐的副作用	307
第二十九章 甲状旁腺素治疗骨质疏松症	309
一、甲状旁腺激素的实验研究	310
二、甲状旁腺激素的临床应用研究	311

第三十章 活性维生素 D 与骨质疏松症	318
一、概述	318
二、活性维生素 D 对骨质疏松症的治疗概况	318
三、维生素 D 与骨代谢	318
四、活性维生素 D 防治骨质疏松症的机制	319
五、活性维生素 D 与骨质疏松症	324
六、维生素 D 治疗骨质疏松症	327
第三十一章 锍盐治疗骨质疏松症	332
一、概述	332
二、雷尼酸锍影响骨细胞的体外研究	333
三、雷尼酸锍治疗骨质疏松症的动物实验	333
四、雷尼酸锍治疗骨质疏松症的临床干预研究	334
五、不良反应与注意事项	335
第三十二章 维生素 K、RANKL 抗体治疗骨质疏松症	336
一、维生素 K 治疗骨质疏松症	336
二、RANKL 抗体治疗骨质疏松症的研究进展	339
第三十三章 骨质疏松症的联合治疗与序贯治疗	345
一、抗骨吸收药物间的联合治疗	345
二、抗骨吸收药物和促骨形成药物的联合治疗	346
三、抗骨吸收药物和其他药物的联合治疗	349
四、骨质疏松症的序贯治疗	350
第三十四章 骨质疏松症疗效评估原则	353
一、概述	353
二、骨质疏松症疗效评估的方法	353
三、骨质疏松症疗效评估的流程与原则	354
第三十五章 骨质疏松性骨折的诊断与治疗	356
一、概述	356
二、骨质疏松性骨折临床诊断的进展	358
三、骨质疏松性骨折的治疗	359
第三十六章 骨质疏松性骨折的临床特点及处理原则	363
一、临床特点及并发症	363
二、骨质疏松性骨折的处理原则	366
第三十七章 骨质疏松性脊柱骨折的治疗进展	369
一、骨质疏松性椎体压缩性骨折的临床问题	369
二、外科技术	371
三、椎体后凸成形术与经皮椎体成形术的生物力学研究	374
四、经皮椎体成形术或椎体后凸成形术后邻近椎体再骨折	375
五、存在的争议	376
六、存在的问题与未来的展望	377
第三十八章 骨质疏松性骨折的康复	379
一、概述	379
二、骨质疏松性骨折后的康复治疗	381
三、常见骨质疏松性骨折的康复方法	383

第三十九章 维生素 D、钙与心血管疾病	392
一、维生素 D 与心血管疾病	392
二、维生素 D 的基础研究	393
三、维生素 D 的临床研究证据	394
四、钙与血管钙化和心血管疾病	396
第四十章 骨质疏松症与骨关节炎	400
一、骨质疏松症	400
二、骨关节炎	400
三、骨质疏松症与骨关节炎的相关性	401
第四十一章 跌倒与骨质疏松性骨折	405
一、跌倒的流行病学	405
二、跌倒的后果	405
三、跌倒的危险因素	405
四、跌倒与脆性骨折风险的预测	406
五、跌倒与脆性骨折的预防	407
第四十二章 原发性骨质疏松症诊治指南(2011)	409
一、概述	409
二、临床表现	410
三、骨质疏松危险因素及风险评估	410
四、诊断与鉴别诊断	412
五、预防及治疗	415
附录 1 骨密度及骨测量方法	423
附录 2 骨质疏松症与常见疾病鉴别诊断	424
第四十三章 中医药治疗骨质疏松症概述	425
一、病因病机	425
二、实验研究	426
三、临床研究	427
四、中医辨证治疗	427
五、中成药治疗	429
六、中西医结合治疗	429
七、其他疗法	430
八、单味中药对骨质疏松症的影响	431
九、骨质疏松症中医辨证施治原则	432
第四十四章 中药治疗骨质疏松症的细胞学机制	435
一、促进成骨细胞的增殖分化,使成骨活动增强	435
二、抑制破骨细胞的活性	435
三、双向调节,抑制破骨细胞,又促进成骨细胞增殖	435
第四十五章 中药治疗骨质疏松症的分子机制	437
一、中药治疗骨质疏松症细胞的分子机制概述	437
二、雌激素受体和护骨素	437
三、一氧化氮和一氧化氮合酶	438
四、I 型胶原和基质金属蛋白酶 9	438
五、细胞因子	438

第四十六章 骨质疏松症的常用中医药综合疗法	440
一、常用中药	440
二、常用方剂	448
三、骨质疏松症的常用中成药	452
四、治疗骨质疏松症的常用验方	454
五、骨质疏松症的针灸治疗	457
六、骨质疏松症的药膳疗法	465
第四十七章 骨质疏松症的运动疗法	469
一、运动疗法防治骨质疏松症的机制	469
二、运动疗法防治骨质疏松症的适应范围	470
三、防治骨质疏松症的运动方法	471
四、不同年龄的运动方法及运动量的选择	471
五、运动疗法应注意的问题	472
第四十八章 骨质疏松症的营养疗法	473
一、营养与骨质疏松	473
二、骨营养素	473
三、营养疗法	474
第四十九章 骨质疏松症的物理疗法	476
一、电磁疗法及电疗法	476
二、超声波疗法	478
三、光疗法	478
四、磁疗法	479
五、冲击波疗法	479
六、水疗法	480
七、石蜡疗法	480

第一章 骨的发育学

骨骼是机体最大的器官,人体共有 206 块骨骼。骨骼主要包括骨组织和软骨组织。骨骼主要经软骨内成骨及膜内成骨两种方式形成。骨组织是一种坚硬的结缔组织,其主要细胞类型有成骨细胞(osteoblast,OB)、骨组织细胞(osteocyte)、破骨细胞(osteoclast,OC)等。骨基质沉积有大量的固体无机钙盐,很坚硬,是身体骨骼系统的主要组成成分。

软骨由软骨组织及其周围的软骨膜构成。根据软骨组织内所含纤维成分的不同,可将软骨分为透明软骨(如关节软骨、肋软骨)、弹性软骨(如耳及会厌的软骨)、纤维软骨(主要分布于椎间盘、关节盘、耻骨联合等处)。

骨骼特有的细胞为:

(1)软骨细胞:软骨细胞由骨髓间充质干细胞(MSC)分化而来,是软骨组织的唯一细胞。软骨细胞能合成、分泌Ⅱ型胶原、Ⅹ型胶原、蛋白聚糖等骨基质蛋白。

(2)成骨细胞:成骨细胞也起源于骨髓间充质干细胞,是骨形成的主要功能细胞,负责骨基质的合成、分泌和矿化。成骨细胞可分泌Ⅰ型胶原、其他骨基质蛋白、一些重要的细胞因子、酶类。其中骨钙素、骨桥蛋白、骨特异性碱性磷酸酶,是成骨细胞较特异表达的分子。

(3)骨组织细胞:当新骨基质钙化后,部分成骨细胞被包埋在骨基质中,成骨细胞的合成代谢停止,细胞质减少,成为骨组织细胞。骨组织细胞是成熟骨组织的主要细胞,可通过细胞突互相连接沟通,形成小管系统网络,能相互传递信息,并与骨髓内和骨外的毛细血管交通,保障组织营养和物质交换。

(4)骨衬细胞:骨衬细胞是留在骨表面的静止成骨细胞,骨衬细胞在各种内、外环境改变时的应激情况下,可转化为成骨细胞。

(5)破骨细胞:破骨细胞来源于骨髓的单核-巨噬细胞系,受多种细胞因子的直接或间接调控,经增殖、融合、分化,可发育为多核的成熟破骨细胞,能发挥溶解骨和吸收骨的作用,参与骨组织的代谢和重建。

一般认为骨形成主要是一个组织形成(包括细胞及基质)或器官形成(包括多种组织,如骨、软骨、纤维组织、骨髓、血管)的过程。骨发育主要有两种模式:一是膜内成骨模式;二是软骨内成骨模式。骨构塑主要发生于骨骼发育阶段,是指骨骼中出现的单方向的骨形成、骨吸收,并使骨形态和大小发生改变的骨生长和骨塑形的现象,是骨生长与成熟的一种方式。(图 1-1)

骨重建过程主要通过成骨细胞和破骨细胞间的耦合协调来实现。常是破骨细胞首先贴附在旧骨区,分泌酸性物质、蛋白酶等,溶解、消化骨基质与矿物质,形成骨吸收陷窝;然后成骨细胞移行至被骨吸收的骨组织部位,分泌骨胶原及骨蛋白纤维等骨基质,骨基质矿化而形成新骨,恢复骨组织原貌。骨重建是维持成年期骨组织代谢、结构、力学性能的重要过程。

一、骨的形态发生及骨形成概述

(一)骨骼的形态发生

1. 颅面骨发育

大部分颅面骨是神经嵴来源的。这些细胞由神经管的背面迁移至鳃弓等,形成包括骨、软骨在内的多种骨组织。研究发现,中脑尾侧及菱脑原节 1、2 的嵴细胞,迁移至第一鳃弓,形成上颌

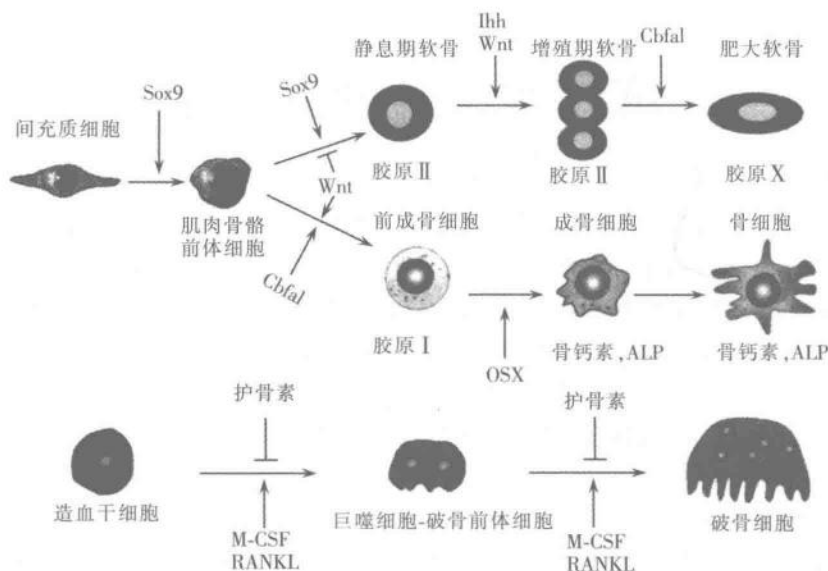


图 1-1 骨骼组织中相关细胞的主要分化过程和调节分子

骨、下颌骨、砧骨、锤骨、颞骨的部分;而来源于菱脑原节 4 的细胞,迁移至第二鳃弓形成镫骨、颞骨茎突、部分舌骨。神经嵴细胞也参与形成颅骨,如额骨、顶骨。

2. 四肢骨发育

四肢骨是由来源于中胚层侧板的细胞形成。其他的组织,如神经、血管、肌肉,由体节迁移到发育肢芽的细胞形成。

3. 中轴骨发育

轴旁中胚层分节形成体节,再分化形成生骨体节,进一步可形成椎体、肋骨背外侧等。

(二)骨发育概述

1. 膜内成骨

膜内成骨时,在充满血管的胚性结缔组织中,一群骨髓间充质干细胞增殖和聚集后,能分化为成骨细胞祖细胞,再分化为前体成骨细胞,随后变为成骨细胞,成骨细胞分泌类骨基质后,部分成骨细胞被包埋其中,成为骨组织细胞,继而类骨基质钙化成骨基质,最后形成骨组织。顶骨、额骨、颞骨、下颌骨、锁骨内侧等骨骼,主要经此方式发生。成骨细胞合成的骨基质具有如下特点:一是胶原随意排列,形成不规则的纤维束;二是骨组织细胞较大,数量较多;三是钙化较迟,不是很有秩序;这种骨是一种网织骨,骨小梁间形成血管,能促进形成可造血的骨髓。骨髓间充质干细胞在成骨细胞外周也按相同的步骤分化。然后这些网织骨按激活-吸收-形成(A-R-F)顺序,逐渐被成熟的板层骨所替代。以颅骨为例,间叶组织和结缔组织膜,先形成颅骨雏形,然后一个或多个骨化中心的骨髓间充质干细胞,能分化为成骨细胞,进行膜内成骨过程。位于骨化中心的成骨细胞,于小梁网中呈放射状向四周扩散排列,外周间叶组织则进一步分化为骨膜,骨膜内壁间充质干细胞分化为成骨细胞,而后沉积于矿化的基质中,形成平行而致密的骨板(即板层骨)。通过膜内成骨,逐渐形成颅骨的内板和外板。

2. 软骨内成骨

软骨内成骨主要经软骨形成和骨形成两种方式完成。首先是骨髓间充质干细胞在将要形成骨骼的原始带部位聚集,分化为软骨细胞,继而软骨细胞增殖形成软骨。随后软骨细胞依次发生肥大和凋亡,将血管引入软骨内部,随血管一同进入的成骨细胞、破骨细胞可以矿化软骨基质,开始成骨过程,新形成的骨组织最终取代早期形成的软骨组织。大多数骨如四肢骨、躯干骨、颅底骨

等,主要以软骨内成骨的方式形成。

如四肢长骨等经软骨内成骨发育而成。发育中的长骨包括骨骺、干骺端、两者之间的骨干。这些区域在胚胎中期已经确定,并且大小成比例地生长,直到骨骼成熟。骨骺完全由软骨形成,组织学上可分为三个区域:一是软骨最边界靠近关节间隙的称为关节软骨;二是软骨靠近干骺端形成生长板(骨骺生长板);三是关节软骨与生长板软骨之间的骨骺-生长板/干骺端连接区的骨骺软骨,在血管和成骨细胞侵入后,能形成第二骨化中心。骨骺负责骨骼末端横断面的生长、关节表面形状的形成、干骺端及骨干的纵向生长。软骨内成骨是长骨纵向生长的主要动力。软骨细胞在原始带得到补充,并且不断地在骨骺-干骺端连接区,被新形成的骨组织取代。伴随着这些协调的过程,整个骨长度逐渐增加,两端的骨骺逐渐先远处移位并远离骨中央,但骨骺本身的高度在生长阶段并不改变。骨干及干骺端的膜性骨组织,来源于骨膜形成层内的成骨细胞,经膜内成骨作用,使骨横径、骨皮质厚度都增加。骨膜处的骨形成,与骨内膜表面破骨细胞的骨吸收作用相协调,共同维持骨髓腔的大小及骨的整体形状。除四肢长骨外,骨盆、椎骨、胸骨、肋骨、肩胛骨等,也主要由软骨内成骨完成。

二、骨骼的生长发育

长骨的生长发育通过软骨内成骨进行,是一个多过程交织进行的复杂过程,主要通过以下复杂而又精密调节的过程来实现。(图 1-2)

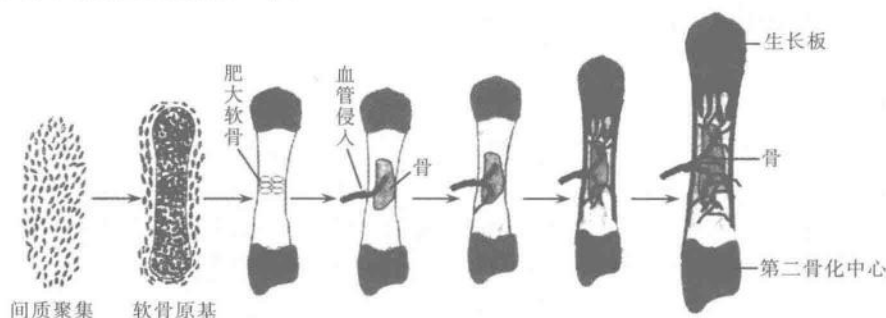


图 1-2 长骨生长过程模式图

1. 软骨雏形形成

间充质干细胞在将要形成长骨的部位聚集,并分化为前成软骨祖细胞,前成软骨祖细胞能进一步分化为软骨细胞。软骨细胞分泌软骨基质,将软骨细胞包埋其中,形成软骨组织;周围的间充质分化为软骨膜,将其内的软骨细胞包绕,形成类似预期要形成的长骨的形状,称为软骨原基。

2. 软骨周骨化

软骨周骨化,是指软骨雏形中段周围的骨形成过程。该过程先有软骨膜内血管生成,软骨膜深层的骨祖细胞分化为成骨细胞,并在软骨表面产生类骨质,随后自身被包埋于类骨质中而成为骨细胞。类骨质进一步钙化形成骨基质,在软骨胚外周形成骨领,此时骨外膜深层的骨祖细胞不断分化为成骨细胞,并从软骨中部(骨干)向两端延伸。

3. 软骨内骨化过程

(1) 软骨肥大、基质钙化、初级骨化中心形成

软骨原基的伸长及宽度的扩大,由软骨细胞增殖及软骨基质的沉积引起。在软骨原基形成后,其中心区域软骨细胞进一步成熟分化为肥大软骨细胞,后者经分泌血管生成因子等诱导血管发生、侵入软骨原基,带入成骨细胞、破骨细胞、造血细胞,使软骨细胞凋亡、钙化基质降解,最终导致第一骨化中心的形成。

(2)骨髓腔形成与骨的增长

初级骨化中央形成的骨小梁被破骨细胞分解吸收后,形成较大的次级骨髓腔。骨领的内表面,也逐渐被破骨细胞分解吸收。骨领的成骨过程,与骨吸收过程相耦联,使骨干增粗、骨组织厚度得到保持,而骨髓腔横向扩大。随着这些协调的过程,整个骨长度增加,骨髓腔的长度也增加。

(3)第二骨化中心出现及骨骺形成

在出生后,第二骨化中心出现在骨干两端的软骨中央。第二骨化中心的发生过程,与第一骨化中心的相似。通过从中央向四周的骨化,初级骨松质取代软骨组织,使骨干两端转变成早期骨骺。早期骨骺与骨干之间保留的骺软骨,称骺板。骺板的软骨细胞经历增殖、分化、凋亡,破骨细胞分解吸收钙化的软骨基质,成骨细胞增殖分化形成骨小梁,使长骨不断变长。至 21 岁时,骺板停止生长而被骨小梁取代,在长骨的骨干、骨骺之间留下线性痕迹,称为骺线。

(4)骨干密质骨形成及改建

随着骨小梁增厚,骨小梁之间的网孔变小,初级骨松质逐渐成为初级密质骨。在 1 岁左右,由于破骨细胞在初级密质骨外表面沿着长轴分解吸收骨质,逐渐形成凹向深面的纵沟,骨外膜的血管及骨祖细胞等随之进入其中;成骨细胞进行成骨过程时,先将纵沟封闭成管,再形成自外向内呈同心圆式排列的哈佛骨板。其中轴始终保留一条血管的通道,即中央管。管内尚存的骨祖细胞,贴附于最内层哈佛骨板内表面,成为骨内膜。至此,第一代骨单位(哈弗系统)形成。在此后的发育过程中,第一代骨单位逐渐被第二代骨单位取代。

三、骨发育的相关分子

1. Osterix

骨形成是一个涉及从骨髓间质干细胞向成骨细胞分化的复杂发育过程。成骨细胞定向分化受到多步骤的分子控制、不同的转录因子和信号通路的调控,包括 Indian hedgehog、RUNX2(核心结合因子 α_1)、Osterix(Osx 成骨因子)、Wnt 信号通路。Osterix 是骨形成所必需的成骨细胞特异性转录因子,含 428 个氨基酸残基,Osterix 最早是在骨髓间质干细胞被骨形态发生蛋白-2 诱导向成骨细胞分化过程中发现的。Osterix 缺乏后完全缺乏骨发育,而软骨是正常的,这为研究骨的形成打开了一个全新的窗口。Osterix 抑制 Wnt 信号通路,参与骨形成的调控。骨形成过程中 Osterix 下游的靶目标,包括 Satb2、维生素 D 受体、血管内皮生长因子、Dkk1、Sost。骨形成过程一系列信号转导分子的揭示,能为一些新的治疗药物的研发提供分子理论基础,以便治疗骨缺失疾病(如骨质疏松症和骨坏死)。Osterix 是核心结合因子 CBF- α_1 的下游靶分子。

2. 成纤维细胞生长因子受体

成纤维细胞生长因子受体(FGFRs),属于免疫球蛋白超家族成员,它们与其相应配体成纤维细胞生长因子(FGFs)结合,在组织器官发育及损伤修复过程中发挥重要作用。FGFR 已发现 1~4 型,是肝素结合生长因子家族成员。FGFR 3,含 806 个氨基酸残基,不同剪切体的分子量为 110~135kD,能在硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPG)协同下,使自身酪氨酸残基磷酸化,再经 SH2 域蛋白、磷脂酶 γ 、Ras、蛋白激酶 MAPK/PI3K 通路,产生生物学效应。FGFR 3 缺乏、FGFR 3 信号通路活性降低,可导致长骨钙化障碍、骨质减少、易骨折、骨钙素/骨桥蛋白表达水平下调等。

3. 生长激素/胰岛素样生长因子 1

软骨内成骨是人体生长、发育的重要生长方式,软骨内成骨异常会严重影响青少年的健康成长及中老年人的生活质量。生长激素/胰岛素样生长因子 1 轴,是软骨内成骨的中心轴,胰岛素样生长因子 1 是软骨内成骨必需的生长因子,维持软骨细胞代谢、骨基质蛋白合成/分解的稳态,促进软骨细胞增殖、肥大。但多种因素可使其发生变化,从而导致软骨内成骨异常。有人总结了软骨内成骨过程中影响胰岛素样生长因子 1 的因素,包括生长激素(经生长激素受体/转录因子