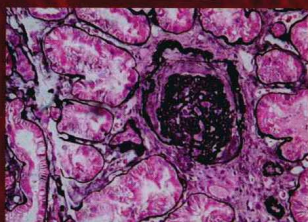
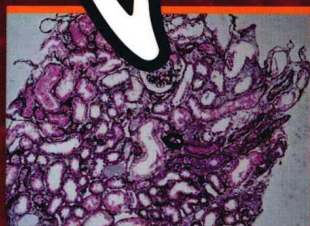


代谢性骨病学

■ 主编 邱明才 戴晨琳



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

代 謝 性 骨 病 學



代谢性骨病学

主 编 邱明才 戴晨琳

副主编 (按拼音排序)

李玉坤 马中书 张增利 朱 梅

编 者 (按拼音排序)

蔡跃增	天津医科大学总医院放射医学科
崔 瑾	天津医科大学总医院内分泌科
戴 斌	天津医科大学总医院内分泌科
戴晨琳	天津医科大学总医院内分泌科
高 桦	天津医科大学总医院内分泌科
高志红	天津医科大学总医院内分泌科
何 庆	天津医科大学总医院内分泌科
贾红蔚	天津医科大学总医院内分泌科
李凤翱	天津医科大学总医院内分泌科
李玉坤	河北医科大学第三医院内分泌科
刘 维	天津医科大学总医院内分泌科
卢 飏	天津医科大学总医院内分泌科
马中书	天津医科大学总医院内分泌科
邱明才	天津医科大学总医院内分泌科
王坤玲	天津医科大学总医院内分泌科
卫红艳	天津医科大学总医院内分泌科
袁梦华	天津医科大学总医院内分泌科
王保平	天津医科大学总医院内分泌科
王坤玲	天津医科大学总医院内分泌科
卫红艳	天津医科大学总医院内分泌科
袁梦华	天津医科大学总医院内分泌科
张增利	苏州大学放射医学研究所
郑方遒	天津医科大学总医院内分泌科
朱 梅	天津医科大学总医院内分泌科
朱铁虹	天津医科大学总医院内分泌科

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

代谢性骨病学/邱明才等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2012. 2

ISBN 978 - 7 - 117 - 14844 - 3

I. ①代… II. ①邱… III. ①代谢病: 骨疾病 -
诊疗 IV. ①R681

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 248872 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

代谢性骨病学

主 编: 邱明才 戴晨琳

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010 - 59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

010 - 59787586 010 - 59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 32

字 数: 1013 千字

版 次: 2012 年 2 月第 1 版 2012 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 14844 - 3/R · 14845

定 价: 110.00 元

打击盗版举报电话: 010 - 59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前言



目前,全球范围内对骨矿疾病的研究方兴未艾,各种会议在全球的许多地方召开,各种相关的杂志也如雨后春笋相继问世。从事这一领域的研究人员也逐年增多,从参加会议的人数可略见一斑。我本人于1983年参加了在得克萨斯州圣安东尼奥举行的第五届美国骨矿年会,参会者不过只有几百人,而到了2009年,与会者达到5000人之多,参加会议的学者来自世界各地。从基础研究到临床实际问题,林林总总,覆盖了骨代谢疾病的许多方面。因为人们现在已经意识到骨骼的正常对于人类的生存质量具有十分重要的意义。

然而,人类对骨病的研究始于20世纪20年代。钙磷代谢研究的先驱为Albright,他也是最早命名骨质疏松的学者。早在1920年,北平协和医院妇产科Maxwell教授就首先发现了许多难产的产妇是因为软骨病所致。后来,以刘士豪教授为首,朱宪彝教授为副手的研究小组对于维生素D缺乏和钙缺乏的研究令世界医务界对中国人在这一领域的研究工作刮目相看。他们共同开展了软骨病的钙磷代谢的系列研究并对维生素D在肾脏的代谢作用指出了清晰的研究方向。他们在20世纪30年代的研究工作后来在1941年刊登在*Medicine*杂志上,报告了一系列的研究数据,论文共计有三十几页,令人叹为观止。由于上述这些工作是在研究条件十分艰苦的条件下进行的,所以他们的研究手段只不过是钙磷代谢,用简陋的条件测定血清钙磷和24h尿钙磷的数值,然后进行分析。当时骨软化的高发病率与当时中国的落后和普通人的生活贫困密切相关。朱宪彝教授1951年受周恩来总理委托创建了天津医学院;于1956年加入中国共产党;1963年开始研究地方性碘缺乏病和地方性氟骨症;1984年12月25日病逝。病逝前,他草拟撰写了《代谢性骨病学》一书的纲目,组织大家共同完成。由于他的突然离世,工作自然就落在了副主编的肩上。不幸的是,朱德民教授也因为患病辞世,另外一位副主编,我国著名的骨科专家,中华骨科学会原主任委员,中华骨科杂志主编郭世绂教授毅然承担起了全书的编写和组织工作。实事求是地讲,1989年由天津科学技术出版社出版的《代谢性骨病学》的真正主编是郭世绂教授。郭老一丝不苟的工作态度和严谨的工作作风,以及他对朱宪彝教授未竟事业的责任感一直在激励着我。经过众多编委5年的努力(我是编委之一),中国第一本有关骨病的专著才得以问世。该书问世不久便销售一空。令人非常悲痛的是,在我正在努力为该书再版之际,郭世绂教授也于2009年11月19日因病去世。又一位大师去世,天津又少了一位在全国有重要学术影响的教授。20年过去了,这本书也到了该再版的时候了,我本人也到了退休的年龄,时不我待,责任感驱使我完成这一历史使命。不仅为自己的专业生涯画上一个完美的句号,也是我作为学生义不容辞的历史责任。回想自己的成长过程,我深有感触,没有党的培养,没有老师的指导,没有大家的帮助,我不可能取得今天的成就。作为回报,我有责任和义务再版这一专著,这是20年前我们的前辈们为我国代谢性骨病的研究和治疗所作出的奠基性工作。在改革开放后,在市场的作用下,一些概念性的东西被误读了,许多年轻医生对此没有清醒的认识,从而导致临床上的误诊和误治。这些对于患者而言是非常可悲的。在过去的30多年内,我们在临床实践方面取得了长足的进步,我们于1980年在国内首先开展了单光子骨密度检查,又于1983年在国内首先开展了患者的髌骨活检,建立了国内正常人髌骨形态计量学参数。我们不满足对患者的临床对症治疗,一直在努力寻求疾病的发病原因,开展病因治疗。进入20世纪90年代末期,在兄弟科室的帮助下,我们又开展了肾活检和三角肌活检,做了大量的病理学和免疫组

化的研究。到了 21 世纪,我们又在临床上开展了患者血清 25OHD_3 和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的测定(中间间断了 3 年),从而对疾病的认识上升到了三维立体的全方位的水平,而不再拘泥于仅对骨组织本身的病变。所以,我们对一些骨病的认识产生了质的飞跃,提出了一些新的理念和理论,特别是免疫损伤对肾小管和肌肉功能的影响。由于我们采用了新的治疗思维,使患者的一些临床症状得到根本改善。根据患者的病理发现,我们尝试性地应用小剂量的泼尼松治疗肾小管和肌肉的病变,取得了意想不到的治疗效果,治疗的时间也大为缩短。我们为此而感到激动和兴奋。在科学研究的道路上,没有平坦的道路可走,我们要克服许多常人难以想象的困难,获取我们希望得到的病理学的资料,以提供支持我们临床用药的可靠证据。这些临床思维的突破是集体劳动的结晶,是集体智慧的宝贵成果。它不仅属于那些为此付出辛勤劳动的医务工作者,也同样属于积极配合我们开展活检的患者、患者家属,更属于那些为我们提供无私帮助的兄弟科室。基于临床的大量实践,反复验证,我们对临床十分常见,过去没有办法治疗的获得性软骨病的患者提出了免疫抑制治疗的新理念,尝试从根本上治疗患者的病因,力争使患者达到接近完全康复的境界。这是一次高质量的飞跃,是对骨病认识的具有划时代特征的变革。没有经过亲身实践的医生对此难以理解,我们表示理解,因为任何创新都要付出代价、心血和劳动,需要临床实践的反复检验。它需要时间、需要耐心等待,允许别人怀疑、不信和质疑。我们对此有足够的耐心和冷静。此外,因为中南大学湘雅二医院的廖二元教授在此之前曾主编并出版了代谢性骨病的巨著,字数达到了 300 多万,详细叙述了有关骨代谢的基础研究内容,所以本书就不再赘述或重复相关的内容。本书的重点在临床方面,如何理解疾病的发病机制并提供病理学证据,如何开创性地治疗病因是本书的最大特点。我相信,该书的出版对于我们认识和了解临床的代谢性骨病会产生重要的思想启迪,使我们的思路更加开阔,并可能对目前国内内分泌界几乎一边倒地注重糖尿病研究和临床治疗注入新的内涵。目前国内内分泌界铺天盖地的有关糖尿病的会议和活动占用了医生的许多时间和大脑空间,使他们无暇学习和钻研代谢性骨病这一相对冷门领域,这种现象最让人忧心。然而,我愿意与国内的同行分享,代谢性骨病是在临床上常见的疾病,作为一名内分泌科医生,我们有责任了解并掌握这部分知识,这样才能成为名副其实的内分泌科医生。为了使内分泌科医生能够全面发展,国内的许多同道殷切希望我们把做过的病理材料印刷出来,供大家分享,特别是骨活检的病理切片更是弥足珍贵,因为这些都是来自我们在临床工作中的第一手资料。所有这些,都是驱使我再版该书的动力所在。尽管我们尽了很大的努力争取使资料完整,把内容描述清楚,但由于水平所限,仍难免存在不少谬误和不足之处,还望各位同道不吝赐教。

邱明才 戴晨琳

2011 年 11 月

目 录



第一章 代谢性骨病的研究概况	1
第一节 骨代谢的研究历史	1
第二节 获得性骨软化	1
第三节 骨质疏松研究的现状与展望	12
第四节 如何解读临床的生化数据	15
第五节 口服葡萄糖耐量和胰岛素释放试验在代谢性骨病中的应用	17
第二章 维生素 D 与骨代谢	19
第一节 维生素 D 及其代谢物研究的发展史	19
第二节 维生素 D 的代谢	22
第三节 维生素 D 及其代谢物的生理作用	23
第四节 维生素 D 代谢物的类似物和抗维生素 D 化合物	27
第五节 维生素 D 及其代谢产物广泛的临床用途	30
第三章 佝偻病和软骨病	36
第一节 流行病学	36
第二节 骨代谢生理学	36
第三节 佝偻病与骨软化的病理形态学	38
第四节 佝偻病及骨软化症的病因和分类	38
第五节 维生素 D 依赖性佝偻病 I 型	52
第六节 伴肿瘤发生的骨软化症	63
第七节 低血磷佝偻病或软骨病	66
第四章 肾性骨病	73
第一节 肾性骨营养不良	73
第二节 肾小管酸中毒	79
第三节 范科尼综合征	93
第四节 透析性骨病与肾移植后骨病	121
第五节 特发性高尿钙与骨软化	126
第六节 非显性肾小管损伤所致骨软化	131
第五章 甲状旁腺疾病	138
第一节 甲状旁腺的组织与生理	138

第二节 甲状旁腺功能亢进	146
第三节 甲状旁腺功能减退	180
第六章 甲状腺和代谢性骨病	196
第一节 甲状腺激素对骨代谢的作用	196
第二节 甲状腺功能亢进性骨病	200
第七章 遗传性骨疾病	206
第一节 成骨不全	206
第二节 石骨症	213
第三节 进行性骨干发育异常症	218
第四节 皮肤骨膜增厚症	221
第五节 肝豆状核变性	225
第六节 Turner 综合征	231
第七节 多发性骨纤维结构不良症	234
第八节 骨斑症	237
第八章 Paget 骨病	241
第九章 恶性肿瘤的矿物质代谢紊乱	257
第一节 高钙血症的作用	257
第二节 伴高钙血症的恶性肿瘤	258
第三节 与肿瘤有关的高钙血症发病机制	259
第四节 恶性肿瘤高钙血症的治疗	262
第十章 骨质疏松	265
第一节 原发性骨质疏松	265
第二节 皮质类固醇性骨质疏松	285
第三节 糖尿病性骨质疏松	295
第四节 肢端肥大症性骨质疏松	303
第十一章 骨的解剖结构	313
第一节 骨的解剖学	313
第二节 骨是一种组织:显微镜下的骨结构	313
第三节 骨基质内的细胞构成:骨细胞	314
第四节 破骨细胞和骨吸收	314
第五节 成骨细胞的细胞生物学:起源和功能	315
第六节 骨重建	320
第十二章 骨的发育和重建	322
第一节 各种骨细胞在骨发育和重建中的作用	322
第二节 骨基质	325
第三节 骨的矿化	326
第四节 骨的发育	326
第五节 骨的塑建和重建	327

第十三章 钙代谢	331
第一节 概述	331
第二节 钙的营养需要	332
第三节 钙的吸收的机制	333
第四节 影响肠钙吸收的因素	334
第五节 肾小球钙的滤过和肾小管钙的重吸收	337
第六节 影响尿钙排出的因素	339
第七节 血钙和血钙平衡	341
第八节 钙代谢紊乱	344
第十四章 磷代谢	348
第一节 饮食中的磷	348
第二节 肠磷的吸收	348
第三节 影响肠磷吸收的因素	349
第四节 肾磷转运	351
第五节 影响肾磷转运的因素	353
第六节 肾磷转运的指标和测定方法	356
第七节 血磷和血磷平衡	358
第八节 磷和骨、钙磷调节激素的关系	358
第九节 临床常见的磷代谢障碍	359
第十五章 镁代谢	363
第一节 概述	363
第二节 镁的营养需要	364
第三节 镁的代谢平衡	366
第四节 镁代谢紊乱与疾病	371
第十六章 枸橼酸代谢与代谢性骨病	376
第一节 枸橼酸代谢与钙及骨代谢之间的关系	376
第二节 机体的枸橼酸代谢与代谢性骨病	386
第十七章 碱性磷酸酶在骨代谢中的作用	394
第一节 血清碱性磷酸酶活性的正常值	395
第二节 碱性磷酸酶同工酶	396
第三节 骨碱性磷酸酶的定位和纯化	398
第四节 碱性磷酸酶与骨代谢	399
第五节 骨膜和软骨的骨化作用	400
第六节 在骨病中测定血清碱性磷酸酶活性的临床意义	400
第七节 与家族性碱性磷酸酶有关的骨病	418
第八节 正常血清碱性磷酸酶活性骨病	419
第九节 非骨骼疾病血清碱性磷酸酶活性	419
第十节 血清碱性磷酸酶活性测定在鉴别诊断中的地位	420
第十一节 酸性磷酸酶的临床意义	420

第十八章 降钙素和与骨代谢有关的生长因子和细胞因子	422
第一节 降钙素	422
第二节 与骨代谢相关的生长因子和细胞因子	429
第十九章 骨活检和骨组织形态计量学	433
第一节 骨标本获取和骨切片制备	433
第二节 骨组织形态计量学测量方法及切片观察	436
第三节 骨形态计量学参数生理和临床意义	438
第四节 骨形态计量学的临床应用	440
第五节 如何评价骨组织计量学	442
第二十章 肾活检、三角肌活检和骨活检对代谢性骨病的临床意义	445
第二十一章 骨代谢病的检查	448
第一节 骨转换标志物	448
第二节 骨密度测量	453
第二十二章 代谢性骨病的 X 线诊断	457
第一节 骨的成熟与骨龄测定	457
第二节 骨内矿物质含量的 X 线测量	459
第三节 代谢性骨病的基本 X 线表现	461
第四节 常见骨代谢病的 X 线表现	462
第五节 骨病 X 线表现与临床生化改变的关系	483
后记	490
附录 各种代谢性骨病骨活检照片	492
一、佝偻病和软骨病	492
二、甲状旁腺功能亢进	493
三、甲状旁腺功能低下伴软骨病	494
四、畸形性骨炎	495
五、肾性骨病	496
六、骨质疏松	498
七、氟骨症	499
八、糖尿病	500
九、皮肤骨膜增厚症	501
十、骨纤维异常增厚症	501
十一、骨皮质硬化	502
十二、股骨头坏死	503
十三、骨斑点症	503

第一章

代谢性骨病的研究概况

第一节 骨代谢的研究历史

骨代谢研究的先驱非 Albright 莫属！20 世纪 20 年代，他领导的研究小组在哈佛大学麻省总医院开展了对骨代谢的研究工作，最早提出了骨质疏松的概念。几乎与当时最先进的研究工作同时开展的是中国北京协和医院。国际上公认的事实是，自 20 世纪 30 年代起，全球有关钙磷代谢的研究文章大多出自北京协和医院，而主要研究者则是我们的前辈刘士豪和朱宪彝教授。他们的研究工作主要集中在肾性骨病、软骨病孕妇和儿童佝偻病，以及甲状旁腺功能亢进和减退。他们对维生素 D 的研究可谓是该领域研究工作的奠基石，为国际同行们所关注。他们发现，肾脏病变导致的骨病用小剂量的维生素 D 治疗基本无效，而大剂量的维生素 D 治疗就可以大幅度地增加尿钙的排出量。这首先表明维生素 D 在肾脏代谢，形成一种新的物质后发挥了作用。限于当时全世界的科技水平，缺乏必要的仪器设备，人们无法对有机化学进行研究。所以，他们误以为维生素 D 在肾脏形成硫酸维生素 D。尽管这一结论在今天看来是错误的，但这对后来的研究工作无疑指出了正确的研究方向。他们采用的研究方法十分简陋，即让维生素 D 治疗的肾性骨病患者定量钙磷饮食，每日 300mg 钙和 1000mg 磷，收集患者的血清、尿和粪便，测定钙磷。结果发现，肾性骨病患者的粪钙增多，而尿钙很少。大剂量应用维生素 D 后，患者的粪钙明显减少，而尿钙明显增加。这些数据表明，在定量钙磷饮食的条件下，肠道钙磷的吸收发生了变化，即钙磷吸收明显增加，从而出现粪钙减少、尿钙增高的现象。根据上述结果，他们得出结论，即维生素 D 在肾脏代谢后形成了一种新的物质促进钙磷的吸收。这种新物质就是后来发现的激素 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ，1963 年由美国的学者 Deluca 发现。后来证明这是一种新的激素，作用十分广泛。至今，人们对该激素的了解还在研究。2005 年由 David Feldman 等主编的 *VITAMIN D* 近 2000 页，内容翔实丰富，该激素的作用不仅局限于骨代谢和该磷代谢，而且涉及人体的方方面面。例如抗感染作用，预防并治疗呼吸道疾病，特别是对严重的哮喘患者。在预防癌症方面，该激素也发挥着十分重要的作用。因为我本人对维生素 D 的浓厚兴趣，所以我在自己身上实践了 17 年，受益良多。

第二节 获得性骨软化

一、骨质疏松应与骨软化相鉴别

骨软化与骨质疏松是性质完全不同的两种疾病，但其共同的特点是两者骨密度均低。骨质疏松是以骨强度降低和骨折危险性增加为特征的一种全身性骨疾病。骨强度主要取决于两个因素：骨密度和骨质量。骨密度用单位面积或体积的矿物盐克数表示，而影响骨质量的因素包括骨微结构、骨转化、损伤积累（如微骨折）和骨的矿化状况等。骨强度的降低使骨在遭受外力时易发生骨折。然而，近年来，骨质疏松

的诊断有单纯依赖骨密度检查的倾向,容易误诊。实际上,临床上许多骨密度低下的患者不一定是骨质疏松,而可能患有软骨病或其他伴有骨矿化不良的内科疾患。因此,严格地讲,骨质疏松应该属于内科疾病的范畴。在诊断原发性骨质疏松之前,医生应认真地排除任何有可能降低骨密度的内科疾患。也就是说,医生应系统地掌握与内科有关的基本知识,特别是钙磷代谢的知识,对患者的全身情况有所了解。

获得性骨软化与营养性骨软化的区别在于后者是由于维生素 D 缺乏,日照不足,导致体内维生素 D 不足,体内合成的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 严重不足,肠道钙、磷长期吸收不良,或钙摄入严重不足导致的骨软化。这些患者多为儿童或青少年。儿童会出现 O 形腿或 X 形腿,或出现脊柱侧弯、驼背等骨科医生非常难以处理的临床问题。青少年和成人也可以发生类似的病变,如身材高大者,由于体重过重,支撑体重的骨骼和肌肉、肌腱软弱无力,极易导致肌腱拉伤,在剧烈运动外伤后尤为明显,特别是篮球运动员,身高马大,体重超出常人许多,又在室内运动,缺乏日照,受伤的机会非常大。由于其他从事室内运动的体育项目的运动员日照也少,也同样存在维生素 D 缺乏的现象,但由于他们身材没有那么高大,体重也远低于篮球运动员,所以他们肌腱或肌肉受伤的机会就少一些。相反,由于足球运动员多在户外运动,日照的机会相对多许多,维生素 D 缺乏的机会也相对少得多。这是运动医学研究的重要内容,应该引起运动员、教练员和从事运动医学的科学工作者的高度重视。而获得性骨软化的发病机制不是简单补充维生素 D 和钙剂就能轻易解决的。其道理是这些患者几乎都存在着肾小管的损伤,病因有多种,但免疫损伤是导致获得性骨软化的重要病因。因为肾小管上皮细胞的线粒体内存在 1α -羟化酶,所以各种原因导致的肾小管损伤都可以使 1α -羟化酶活性下降, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成减少,肠道钙磷吸收减少,骨软化发生。目前的问题是,如何恢复 1α -羟化酶活性是根本解决这类疾病的关键所在。有些病因是无法解决的,如 Wilson 病;而有些疾病是可以解决的,如免疫损伤。然而, 1α -羟化酶活性恢复的程度不仅取决于疾病治疗是否及时,而且取决于肾小管损伤的严重程度。这也是我们尝试性应用小剂量醋酸泼尼松力图恢复 1α -羟化酶活性的重要的理论依据。另外一方面,肾小管损伤还可以导致许多严重的后续问题。由于骨软化,医生需要补充活性维生素 D,增加肠道钙磷吸收,有效地治疗骨软化;然而,随着肠道钙磷吸收的增加,肾小球的钙磷滤过率明显增加,但回吸收率却无明显改善,从而终尿中的钙浓度升高,肾结石的发病率就会大幅度增加,给患者带来新的痛苦。鉴于上述原因,医生和患者就会面临一个两难的境地。在补充活性维生素 D 和钙剂后,患者的骨痛症状会明显减轻,但同时发生肾结石的概率也大增。为了破解这一临床难题,在开展肾活检的基础上,以肾脏病理和免疫组化为依据,小剂量应用糖皮质激素(醋酸泼尼松 5mg tid)治疗肾小管的免疫损伤无疑是突破这一临床难题的唯一出路。我们认为,这一思路是正确的,但在临床实践中,能够取得满意疗效的患者是极少数的。这里的原因是复杂的、多因素的。由于是免疫损伤,无论是细胞免疫,还是体液免疫,这种损伤是全身的,而非仅仅肾脏。肌肉是免疫损伤的一个重要器官,由于多年来的认识误区或器官医学作怪,医生的注意力都集中在骨组织病变,而对肌肉则无了解或深入研究。患者无力或卧床不起都归罪于钙缺乏,很少有人会想到肌肉受到免疫损伤所致的肌肉无力。小剂量应用糖皮质激素可以迅速改善患者肌无力的情况。患者的临床症状明显好转。这不仅给医生带来信心和勇气,而且也可以使患者对治疗的前景充满信心,对治疗的依从性也大幅度提升。这对医患双方都是有益的。诚然,这是一种全新的治疗理念,我们面临着前所未有的挑战和争论。但是,作为医生,挽救患者的生命,解救患者于危难之中是我们的天职,患者对治疗的满意与否是我们判断治疗是否正确金标准。

继发性骨质疏松的命名本身就有许多不科学的地方,因为有些骨病的骨病变不仅没有骨质疏松,而且骨结构可能表现为骨小梁增宽和局部骨量增加,原发性甲状旁腺功能亢进就是其中之一。所以,本人认为,将骨质疏松分为原发和继发两种本身就有许多解释不了的问题,容易使人概念混淆。一般而言,骨量的多少与肾小管是否有损害关系密切。肾小管酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)和范科尼综合征(Fanconi syndrome)是常见的导致骨病变的两种疾病,而软骨病是肾小管酸中毒和范科尼综合征的一个共同特点。其主要特点为肾近曲小管转运功能的障碍,如葡萄糖、磷、氨基酸、碳酸氢根、尿酸、枸橼酸和其他有机酸,以及低分子蛋白(小于 50 000kD)。钙、镁、钾和水也排泄过多。这种综合征还常表现为肾近曲小管毒性和代谢性受损,常与多种与其发病有关的疾病有密切联系。因为范科尼综合征代表了肾小管的全面病变,因而出现多种离子转运的异常,而不是单一离子或溶液的转运障碍。线粒体呼吸障碍和肌病表明

了近曲小管产生足够能量的重要性。细胞内代谢异常导致主动转运所需的高能磷酸化合物减少,或者膜生物合成或上皮完整性有缺陷。尽管常染色体隐性遗传的胱氨酸贮积症和轻链骨髓瘤分别是儿童和成人最常见的病因,但范科尼综合征患者也常合并维生素 D (VD) 缺乏。范科尼综合征患者还常以散发、隐性、显性或性联遗传的方式表现。

骨软化症存在维生素 D 代谢异常。血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 降低,但不会升高,从而诱发低血磷和继发性甲状旁腺功能亢进。只要患者出现 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平下降,就会出现肠钙磷吸收减少、骨矿化障碍。因为 1α -羟化酶位于近曲小管细胞的线粒体内,所以近曲小管细胞代谢受损和结构的改变可能是导致血 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平下降的主要原因。轻链肾病由于维生素 D 代谢异常[血 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 降低]而诱发骨病和低磷抗 D 软骨病。这些患者营养不良,X 线检查显示严重的骨量减少,亦称为骨软化。对于软骨病患者而言,骨扫描检查必不可少。患 I 型 RTA 的成年人因全身性代谢性酸中毒而导致骨损害,钙离子由骨中释放出来。这些钙离子经尿排出,导致高尿钙,尿钙水平超过 $4\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,或尿钙/肌酐比值大于 0.2。代谢性酸中毒可影响 25OHD_3 转化为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。正常人在服用氯化铵后,维生素 D 转化为活性代谢物的过程受到抑制,但这仅是一种急性作用,慢性酸中毒则无此种作用,特别是患 I 型和 II 型 RTA 的儿童。RTA 的治疗包括口服 NaHCO_3 ,所需剂量依据受损肾单位的情况。总之,骨软化症与骨质疏松应仔细鉴别,采取得当的治疗措施,患者才会得到有效的治疗。

患者的血液生化检查对疾病的鉴别诊断非常有用。然而,血液的钙磷数值的分析应用辩证的思维去看待。高血钙并不表明人体钙富裕,有时却是活性维生素 D 和钙缺乏的重要标志。低血磷的数值应与血钙数值结合起来进行分析,因为血钙和血磷的乘积是常数。考虑患者的肾小管是否有损伤也是治疗骨软化的重要思路,是否有免疫损伤是一个十分重要的问题。组织活检是发现问题和解决问题的重要方法。我们根据肾活检和肌肉活检发现免疫损伤的证据,应用小剂量的泼尼松成功激活受到免疫损伤的肾 1α -羟化酶,大幅度提高了血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平,从根本上为患者解决了骨软化的问题,是治疗 I 型维生素 D 依赖性佝偻病的心得尝试。患者一般情况明显好转,骨密度和骨 X 线检查明显好转,由卧床不起恢复到行动如常人。

一般认为,骨密度检查只能作为一种参考的检查手段,而不能仅根据骨密度的高低作为诊断原发性骨质疏松的依据。骨质疏松的诊断和鉴别诊断还有赖于雄厚的内科学知识和内科的基本检查和分析,而骨活检能对骨结构和动力学有所了解。患者的三大常规和血尿生化检查对疾病的鉴别诊断非常有用。此外,血液的电解质,如钠、钾、钙、磷和碱性磷酸酶也非常重要。然而,血清钙磷数值的分析需要应用辩证的思维去看待。高血钙并不表明人体钙储量富裕,有时却是活性维生素 D 代谢物和钙缺乏的重要标志。低血磷的数值应与血钙数值结合起来进行分析,因为血钙和血磷(mg/dl)的乘积是常数,女性为 35,男性为 40。尿钙磷的检查对于鉴别诊断也十分重要。朱宪彝教授曾说过,低尿钙的患者必定有骨软化。这是几十年前他与刘土豪教授多年从事钙磷代谢研究得出的重要结论,到今天仍有重要的临床指导意义。在既无有机化学,又无骨密度仪的 20 世纪 30 年代,他们能够得出上述科学的结论,难能可贵。考虑患者的肾小管是否有损伤也是治疗骨软化的重要思路,也是一个十分重要的研究课题。组织活检是发现问题和解决问题的重要方法,不仅是诊断疾病的金标准,而且还可以拓展我们的思路,摒弃以器官为中心的思维模式。由于我们在临床开展了骨活检、肾活检和肌肉活检,所以对骨病变的理解有了新的体会,治疗思路也有了新的突破。因此,代谢性骨病的诊断还是要从基础开始,从最简单的三大常规开始。所以原发性骨质疏松必须要与继发性骨质疏松相鉴别,与各种类型的骨软化相鉴别,针对病因,采取个体化的方案,有的放矢地进行治疗,才能取得预期的治疗效果。最后强调的是,千万不要仅根据骨密度的降低而诊断为原发性骨质疏松,而必须与继发性骨质疏松进行鉴别,以免误诊。

二、如何正确理解骨质量

骨是人体内仅次于牙齿的坚硬组织,支撑人体,保护内脏并参与人体的代谢,具有十分重要的生理价值。另一方面,骨组织又富有弹性,正常人轻度外伤后一般不会发生骨折,所有这一切都取决于骨质量。因此,正确理解骨质量对于疾病的诊断和康复有着十分重要的意义。

骨组织包括骨量的多少、骨组织的成分构成和骨的三维结构三个方面。这三方面的合理构成决定了骨质量的好坏。一般而言,骨量的多少是以骨密度的高低为标准的。临床上所说的骨密度其实是用骨密度检测仪器,包括单光子、双能 X 线(DEXA)、micro CT 和定量 CT 测定的骨矿含量。这些测定数值可以帮助医生大概了解患者骨组织量的多少,但不能了解骨组织的构成成分。因此,尽管这些仪器具有无创的优点,但对于理解骨组织的结构、骨转换以及骨代谢还具有一定的局限性。基于上述检测方法提供的数据,许多人就很容易认为,骨量越多越好,其实不然。有些疾病骨密度很高,但同样容易发生骨折,例如大理石骨病(骨硬化)。这些患者的骨组织很硬,但很脆,也容易发生骨折。这些患者的骨髓腔容积很小,易患有贫血,也会影响骨质量。此外,这些患者还可以同时合并肾小管酸中毒,对骨结构也会产生不利的影响。少数肾性骨病的患者用 X 线检查可以发现骨密度很高,骨量很多,X 线很难穿透,但质地却很软,可以发生骨变形,出现高骨密度伴骨变形的矛盾现象,如 O 形或 X 形腿和(或)骨折。骨活检展示的病理学证据使我们了解到,骨量并非越多越好。另一方面,骨量减少易于发生骨折则是大家的共识。骨量减少的患者中也并非骨量相对少的患者较骨量相对多的患者易于发生骨折。即骨折的发生与否不仅取决于骨量,还取决于骨组织的构成和其三维结构的合理性两方面。

骨组织的构成包括矿化骨和未被矿化的类骨质两部分。正常情况下,矿化骨占全部骨组织的 90% ~ 95%,而类骨质占 5% ~ 10%。对于骨软化、佝偻病和骨矿化不良的患者,类骨质的比例明显增加,而同时矿化骨的比例明显减少。通俗些讲,就是软的成分所占的比例多了,而硬的成分所占比例少了。类骨质增加既取决于骨表面类骨质的宽度,同时也取决于骨表面类骨质的长度。前者的多少取决于类骨质合成的速度,即成骨细胞的活性,同时还取决于矿化的速度,即血液中的钙含量和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平的高低,渗透压和矿化部位的酸碱度。若上述条件能够得到生理需要的满足,类骨质就容易被矿化;反之,就会出现矿化延迟,类骨质堆积、增宽,类骨质所占比例增高。骨表面类骨质的长度对类骨质的多少也有影响。它取决于骨表面激活频率(activation frequency)的高低,即骨表面有多大比例被激活。它取决于血液中甲状旁腺激素(PTH)水平的高低。当 PTH 水平升高时,激活频率增高,即骨表面被类骨质覆盖的比例增加同时伴有骨吸收表面所占比例的增加;反之,当 PTH 水平过低时,激活频率也降低,骨表面覆盖的类骨质比例和骨吸收的比例也减少。总之,各种原因导致的类骨质增多都会显著改变骨组织的构成,骨的质地变软,骨易于变形就可以理解了。此外还有脆骨病患者也容易发生骨折。这些患者因为基因突变,Ⅰ型骨胶原合成异常,所以骨基质合成减少,总的骨量肯定减少,可多次发生骨折。此外,这些患者伴有蓝色巩膜,有助于诊断,但目前尚无有效的治疗方法。胶原是构成骨基质的主要成分。此外,骨基质还包括糖蛋白、透明质酸、Gla 蛋白和蛋白聚糖等成分,后者又包括大分子的硫酸软骨素蛋白聚糖和小分子富亮氨酸蛋白聚糖。糖蛋白包括骨连接素、生长因子和整合素,后者又包括骨桥素、骨涎蛋白和基质细胞外蛋白等。Gla 蛋白又称为骨钙素。它可以与羟磷灰石产生特异的相互作用,参与骨的矿化并调节骨转换。如果上述两方面均正常,那么骨的三维结构合理与否就成为骨组织抗骨折的重要因素。应用三维骨组织计量学可以立体评价骨小梁的连接性。就绝经后骨质疏松而言,骨小梁的结构紊乱,彼此断裂、分离,数量减少,连接性差。这样的三维结构很难承受身体所负的重量。如果发生在脊椎,出现压缩性骨折就在所难免,因为支撑椎体所必需的力学结构不复存在,所以椎体变形、驼背和身高变矮就会成为必然。用 X 线拍照的方法也可以发现骨小梁消失的情况。骨质疏松患者在股骨大转子处首先消失的是继发骨小梁(secondary trabeculae),而与地面垂直的初始骨小梁(primary trabeculae)则可以得到暂时的保留。这些骨小梁的变化对骨折的发生有重要的临床价值。

随着科技的进步,人们逐渐认识到仅凭借骨密度检查是不能客观评价骨质量的,骨活检技术的应用就显现出得天独厚的科学价值。在四环素双标记后,从人活体取下的骨标本不仅可以用于诊断疾病,而且还可以进行科学研究。制备成不脱钙的骨切片在荧光显微镜下可以测量出骨组织体积的大小,骨小梁的连接性,骨表面类骨质覆盖的多少和类骨质的宽度。根据四环素双标记之间的距离可以计算出骨的生长速度,可以测量骨吸收陷窝的大小和骨形成表面的多少以判断骨转换率的高低。此外,用骨形态计量学的方法可以测量并计算出类骨质的体积和矿化骨的体积,由此又可以获得两者间的比值。在偏光或荧光显微镜下,我们还可以观察到是否有网织骨存在。网织骨的胶原排列紊乱,骨质量差。若制备连续切片,用计

计算机可以进行三维成像,可以了解骨小梁的三维结构。依据上述参数来评价骨质量是目前公认的科学方法。然而,由于该方法对患者有创伤,所以在临床上开展困难,限制了骨活检的广泛应用。

三、骨质量与肾小管损伤

目前,骨质量的研究已成为学术界研究的热点。这是因为骨质量的高低决定了患者是否易发生骨折。除检测血和尿的生化指标可以评价骨丢失率以外,应用 DEXA 也可以计算出每年的骨丢失率。世界卫生组织(WHO)制定了诊断骨质疏松的标准。然而仅依靠骨密度来诊断骨质疏松容易误诊,例如软骨病。因此,结合临床的各项检查,参考骨密度的测定结果,全面分析,才能得出正确的诊断。除原发性骨质疏松外(包括绝经后骨质疏松和老年性骨质疏松),临床上最常遇到的骨密度减低(即骨质量下降)的患者常患有肾小管疾患,准确地掌握这部分知识对于指导我们的临床工作具有重要的意义。

肾小管酸中毒是一种不能保留碳酸氢盐和泌氢障碍的疾病,所以患者出现血浆碳酸氢盐下降和全身性代谢酸中毒。肾小管的损害包括碳酸氢盐重吸收和质子分泌减少。这样,血液和管腔之间的 pH 梯度难以形成,原来通过细胞膜分泌入管腔的氢离子又弥散回来,所以浓度梯度难以维持。目前 RTA 的分类为 I 型(远曲小管受损)、II 型(近曲小管碳酸氢盐耗竭型)和 IV 型(高血钾),而 III 型的名称不再使用,被认为是 I 型和 II 的混合体。II 型 RTA 患者丢失到尿中的碳酸氢盐最多,IV 型 RTA 最少。一些 RTA 患者肾小管受损较轻,仅表现为碳酸氢盐丢失,而无全身代谢性酸中毒。这种情况难以分类。

代谢异常所引起的骨病变是范科尼综合征和 RTA 的共同特点,而佝偻病和软骨病是各种形式范科尼综合征最常见的。其发生机制主要是高尿磷、高尿钙、维生素 D 代谢异常和肾小管磷回吸收障碍所致的低血磷所致。因为 85%~90% 的滤过磷被近曲小管 S_1 和 S_2 段重吸收,所以近曲小管转运能力的缺陷限制了磷的重吸收。范科尼综合征还存在其他形式的矿物盐和激素调节的紊乱,由于细胞外液磷水平的下降,所以高尿磷是发生佝偻病和软骨病的主要原因。这种低血磷软骨病可导致骨坏死,出现微骨折。高尿钙和肾结石特别常见于肝豆状核变性(Wilson 病),I 型和 II 型 RTA 也可有相似的病变,所以肾实质可以出现钙沉积。患者的血钙通常不降低,即使出现低血钙也不一定引起严重的临床骨病变。

范科尼综合征还存在维生素 D 代谢异常。维生素 D 代谢异常可表现为与范科尼综合征相似的近曲小管病变,但可以被维生素 D 代谢物治疗逆转。半乳糖血症、Wilson 病、酪氨酸血症和果糖耐受减低都可以引起肝脏损害,甚至出现肝硬化,从而损害维生素 D 的 25 位羟化。血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 或降低,或正常,但不会升高,从而诱发低血磷和继发性甲状旁腺功能亢进。只要患者出现 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平下降,就会出现骨矿化障碍。因为 1α -羟化酶位于近曲小管细胞的线粒体内,所以近曲小管细胞代谢受损和结构的改变可能是导致血 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平下降的主要原因。轻链肾病由于维生素 D 代谢异常(血 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 降低)而诱发骨病和低血磷性软骨病。肿瘤也可以诱发软骨病,因为这种肿瘤可能分泌一种叫做降磷素(phosphatonin)的物质,其临床特点与范科尼综合征相似。若切除肿瘤,所有的范科尼综合征症状和体征都会消失,包括代谢性骨病。Wilson 病还可以导致甲状旁腺功能减退,这可能与铜沉积在甲状旁腺有关。此外,肾移植后的慢性排斥反应诱发的范科尼综合征也可出现骨病。这种骨病可能由于尿磷排泄过多导致低血磷,也可能由于使用糖皮质激素对抗排斥反应导致骨量减少(osteopenia)。许多胱氨酸血症患者有骨质疏松。这些患者营养不良,X 线检查显示严重的骨量减少,亦称为骨软化。范科尼综合征软骨病或佝偻病的治疗要根据病因。一般而言,补充中性磷溶液,每日 1~4g,分 4~6 次服用。维生素 D 缺乏的患者用合适剂量的维生素 D 治疗可以逆转骨病。范科尼综合征和软骨病患者用 $1\alpha\text{OH}$ 维生素 D 治疗可取得很好的疗效。治疗骨髓瘤单克隆伽玛病甚至可以治愈软骨病,但中性磷和维生素 D 也是必需的。对于软骨病和范科尼综合征患者而言,骨扫描检查必不可少,以除外非骨化的纤维瘤。切除该肿瘤可以治愈患者。患 I 型 RTA 的成年人因全身性代谢性酸中毒而导致骨损害,钙离子由骨中释放出来。这些钙离子经尿排出,导致高尿钙,尿钙水平超过 $4\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,或尿钙/肌酐比值大于 0.2。当酸中毒被纠正时,尿钙排泄减少。口服碳酸氢钠可以逆转骨脱矿过程。当全身的代谢性酸中毒被纠正以后,肾钙化还要持续很久。一些患营养性维生素 D 缺乏的患者有近曲小管碳酸氢盐丢失。全身性代谢性酸中毒可影响 25OHD_3 转化为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。正常人在服用氯化铵后,维生素 D 转化为活性代谢物的过程受到抑制,但

这仅是一种急性作用,慢性酸中毒则无此种作用,特别是患 I 型和 II 型 RTA 的儿童。RTA 的治疗包括口服 NaHCO_3 ,所需剂量依据受损肾单位的情况调整。I 型 RTA 用 $1 \sim 2 \text{ mmol}/(\text{kg} \cdot 24\text{h})$ 碳酸氢钠,儿童所需剂量略大一些。II 型 RTA 需要 $10 \sim 15 \text{ mmol}/(\text{kg} \cdot 24\text{h})$,若同时应用噻嗪类药物剂量还应低一些。噻嗪类药物减少血浆容量,增加肾小管对碳酸氢钠的重吸收。

我们近来在临床上对部分甲亢和糖尿病患者开展了肾活检。病理学研究表明,这些患者也存在肾小管的免疫损伤,表现为肾小管有多种免疫复合物沉积。因此,这些患者 1α -羟化酶可能受损,临床上可表现为低钙血症或血钙偏低,而背后的原因为血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 大大降低。

总之,肾小管受损可以涉及多种疾病,这些都是通过肾活检的结果得知的。尽管患者都存在肾脏的免疫损伤,但临床表现却千差万别。由此,我们也可以从中体会到肾脏作为人体非常重要器官的“诡异”之处。因此治疗的要求应该全面。在所有的治疗中,维护好骨质量占有重要地位。由于肾近曲小管 1α -羟化酶严重受损,所以为这些患者补充 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是一种明智的选择。笔者用 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (骨化三醇)治疗过一位曾误诊 9 年的范科尼综合征患者,取得了十分满意的效果。所以,当遇到骨密度减低的患者时,我们要全面分析,作出正确的诊断,不要轻易地将患者诊断为骨质疏松,应该客观和科学地理解骨质量,应做鉴别诊断,以免误诊,延误治疗。

四、获得性骨软化与自身免疫损伤的关系

患者就诊常以骨痛为主要临床表现,严重患者可以卧床不起,不能行走,这些患者以成年人居多,但其病因常是肾小管病变。骨密度检查显示骨密度明显下降。根据以上的结果,医生常得出骨质疏松的诊断。显然,这种判断过于轻率,也不符合实际情况。对于这些患者,我们不仅要做详细的检查,如血尿钙磷、碱性磷酸酶 (ALP),甲状旁腺激素和 24h 尿的钙磷,必要时还要做血沉分析、免疫全项和风湿全项的检查,而且还要仔细地分析,学会如何解读这些数据。这些检查有助于我们对骨病的理解。由于肾脏合成人体重要的激素 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,所以肾脏的检查就应该成为我们检查的重点,肾脏活检就成为医生了解肾脏病变的直接证据。此外,我们还开展了三角肌活检,肌肉细胞表面是否存在免疫复合物就成为我们了解机体是否存在免疫损伤的间接证据。直接测定血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 有助于医生了解肾脏合成这种激素的能力,而测定 25OHD_3 则有助于了解人体合成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的底物是否充足。由于实验技术的原因,测定 25OHD_3 相对容易,而 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的测定技术比较复杂,开展起来困难较大。

骨软化的患者骨密度肯定低于正常,误诊为骨质疏松的患者不在少数。成人发病的低磷软骨病在临床上并不少见,瘤源性低磷骨软化患者则相对较少,而与肿瘤无关的低血磷患者非常多。除了低血磷外,患者还常合并有低钾血症,这些异常几乎都是由于肾小管回吸收功能减退所致,而究其原因,肾脏活检提供的直接证据为肾小管的免疫损伤。在我们治疗的几十例患者中, IgG 沉积最多,其次为 FRA (纤维相关性抗体),而 IgM 和 IgA 则比较少,其中的道理不甚清楚。导致骨软化的主要原因是 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成减少,肠道钙磷吸收减少,从而导致骨软化。所以,应用免疫抑制剂,如甲泼尼龙或泼尼松治疗免疫损伤所致的肾小管损害就成为一种新的挑战。由于我们有活检的证据,所以我们敢于应用这些免疫抑制剂来治疗这些患者。在不补充钾溶液和磷溶液的条件下,患者的血钾和血磷可以缓慢上升。这种治疗获得的治疗结果是根治性的,而非传统的缺什么就补充什么的治疗思维。以补充中性磷为例,过去我们对这些患者大量补充中性磷,结果是,大量的磷从尿中丢失,而血磷非常难以恢复到正常值的低限,而患者可因为服用中性磷过多而导致腹泻,血磷极难恢复到正常范围。应用免疫抑制剂甲泼尼龙去除附着在肾小管表面的免疫复合物,可以恢复肾小管的回吸收功能,甚至可以恢复 1α -羟化酶的功能,恢复机体自我合成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的能力,在补充足够量维生素 D 的情况下,患者的骨软化就会以较快的速度恢复。这是一种高水平的针对病因的治疗,而非原来传统的对症治疗。血钾的恢复不仅有赖于肾小管对钾离子回吸收的增加,而且有赖于肌肉细胞表面免疫复合物的去除。因为细胞内的钾离子浓度明显高于细胞外的水平,所以免疫抑制剂的使用可以改变细胞膜离子交换受阻的状态,有效地提高细胞外液钾离子的水平。过去,由于我们对这些骨病患者的兴趣聚焦在骨病变本身,没有开展肾活检和肌肉活检,所以对疾病的认识非常肤浅,只知道患者的哪些指标低就人为地补充,很少思考患者为什么会出现这些异常,道理是什么。目前,国

内只有少数医院开展了维生素 D 代谢产物 25OHD_3 和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的测定工作。这项工作对于临床的鉴别诊断至关重要。一般来说,有肾损害的患者合成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的能力普遍下降,因而必然会影响到肠钙磷的吸收和骨组织的正常重建,骨损害是一种必然的结果。

五、肾小管免疫损伤的不同临床表现

肾小管是肾脏的重要组成部分,不同于肾小球,轻度的肾小管损伤很少被医生关注,患者对此更是知之甚少。其实,肾小管对人体的健康甚为重要。这是由肾小管特殊的生理功能决定的。肾小管分为近曲小管和远曲小管,还有亨利祥升支和降支以及集合管。对于骨病而言,近曲小管和远曲小管的作用最大。近曲小管担负着重要的回吸收功能,如钠、钾、钙、磷、碳酸氢根、葡萄糖、氨基酸、水和枸橼酸等。近曲小管的损伤常表现为选择性的,即上述各种物质的回吸收障碍可以是选择性的,可以是某种单一物质回吸收障碍,也可以出现各种不同组合的回吸收障碍。根据临床患者检查的结果,医生可以判断出究竟肾小管回吸收功能有哪些问题。例如,应用口服葡萄糖耐量试验(OGTT)可以判断患者是否存在肾性糖尿,即糖耐量曲线正常,而尿糖阳性。尿氨基酸分析也可以判断患者是否存在肾小管对氨基酸的回吸收能力。远曲小管的主要功能是泌氢,即排酸功能。无论是近曲小管对碳酸氢根的回吸收障碍,还是远曲小管的泌氢障碍,都可以导致肾小管酸中毒(RTA);前者称为 I 型,后者称为 II 型。在临床实践中,患者常有两者的受累,即近曲和远曲小管同时受累,形成所谓的 III 型肾小管酸中毒,肾脏活检有助于我们理解肾小管的病变。除去酸碱平衡的调控功能之外,肾小管上皮细胞的线粒体内还有一种十分重要的酶系统,即 1α -羟化酶。它可以将肝脏合成的 25OHD_3 转化为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,是一种对人体十分重要的激素,对骨代谢而言至关重要。当肾小管受损时, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成势必会受到影响,血清中的含量大幅度下降,肠钙磷吸收明显减少,骨组织的矿化也受到严重伤害,骨软化的发生也就不足为奇了。

(一) 肾小管酸中毒(RTA)

常见的病因为干燥综合征,青少年多见。如果早期诊断成立,应马上采取免疫抑制治疗并坚持下去,疗程大约需要 2 年。患者的低钾血症和酸中毒均可以得到完全治愈。然而,对大多数患者而言,达到这种水平的难度是非常大的。其中的原因是多方面的。因为干燥综合征涉及多器官的免疫损伤,因此病因治疗是最明智的。否则,患者的病情就会进入迁延期,治疗起来十分困难。患者需要长期补钾,纠正酸中毒,而且还要治疗因为肾小管损伤所致的骨软化,难度之大难以想象。然而,经过努力和患者的密切配合,我们在疾病的治疗上取得了骄人的成绩。患者的低血钾症和酸中毒得到了彻底的纠正,骨病的问题也就十分容易解决了。该病的治疗关键是早期诊断,及时治疗。如果错过了治疗的最佳时期,彻底治愈的希望也就破灭了。

(二) 获得性低磷抗 D 佝偻病和软骨病

低血磷是临床上常见的一种疾病。患者表现为全身骨痛,特别是双侧的肋骨,有明显的触痛,骨病变的本质是骨软化。若发生在儿童,则称之为佝偻病,若发生在成人则称为骨软化病。与获得性低磷抗 D 佝偻病相对应的是性联遗传性低磷抗 D 佝偻病。这两者之间的鉴别是十分困难的,常发生误诊。其困难之处在于无有效的方法进行区分,但肾活检对于鉴别两种疾病是有帮助的。由于儿童身体较小,肾活检的开展存在困难,所以我们过去在临床上就曾经犯过错误,将获得性的自身免疫性肾小管疾病误诊为先天性疾病。当孩子长大以后再做肾活检才发现我们原来的想法是错误的。这些教训使我们终生难忘。为了避免这种悲剧的再次发生,我们开展了三角肌活检,从中找出线索,试探性地进行治疗,取得了较好的治疗效果。发现三角肌的免疫损伤证据,我们就可以小心翼翼地开展免疫抑制治疗,观察血磷的变化。如果患儿的血磷上升,就表明治疗有效,我们也就摒弃了传统的基于患儿中性磷溶液的治疗方法,从根本上解决患儿肾小管的损伤问题。此外,还有瘤源性低磷抗 D 软骨病,多发生于成人。切除肿瘤后,患者的低血磷问题也就迎刃而解了。

(三) 范科尼综合征

该病也是低血磷软骨病中的一种,是肾小管病变中最为严重的一种。其临床特点为低血磷、肾性糖尿和氨基酸尿。根据肾活检的发现,我们认识到,范科尼综合征患者的近曲小管受到了严重损伤,过期四环