

西安医学院 学报丛刊

大 骨 节 病 专 辑

(向国庆三十周年献礼)



西安医学院

大骨节病专辑

西安医学院大骨节病研究室

编辑者 西安医学院学报编辑室

西安南郊小寨西路

印刷者 西安医学院印刷厂

内部资料 请交换

1979.10.

1014

R68
XAY
2-0

目 录

建国以来我国关于大骨节病的研究.....	西安医学院大骨节病研究室 (1)
大骨节病病因研究概况.....	西安医学院大骨节病研究室 (4)
大骨节病患者机能代谢变化.....	西安医学院大骨节病研究室 (15)
大骨节病的临床诊断与鉴别诊断.....	西安医学院大骨节病研究室 (21)
大骨节病的病理解剖学.....	西安医学院大骨节病研究室 (27)
大骨节病人关节软骨和髌软骨的 软骨细胞电镜观察.....	西安医学院大骨节病研究室 河北新医大中心实验室电镜组 (33)
大骨节病骨软骨代谢研究.....	西安医学院生化教研组 西安医学院大骨节病研究室 (41)
大骨节病患者尿中羟脯氨酸含量的测定.....	西安医学院大骨节病研究室 (48)
应用双向和单向醋酸纤维薄膜电泳分析 尿中酸性氨基多糖.....	西安医学院生化教研组 西安医学院大骨节病研究室 (53)
病区水、粮在大骨节病发病中的作用.....	西安医学院原大骨节病基础教研组 (61)
大骨节病十六岁以上外来人发病情况分析.....	西安医学院大骨节病研究室 (70)
大骨节病(干骺端病变)自然修复的研究.....	西安医学院大骨节病研究室 (72)
关于“跖子病”.....	西安医学院大骨节病研究室 (77)
骨的生物化学及其进展.....	西安医学院生化教研室 田梦玉 (82)

建国以来我国关于大骨节病的研究

大骨节病在世界上已经有一百三十年的研究历史。解放前，我国在国民党反动政府统治之下，对该病未进行过任何防治或研究工作。解放后，在毛主席革命路线指引下，在各级党委的正确领导下，防治科研人员深入发病地区，大搞群防群治，并进行了各个方面的研究工作，取得了很大成绩。本材料仅就手头不够完备的资料，把我国三十年来有关本病的研究概况汇报如下。

一、关于流病、外环境调查和病因研究

通过大面积的调查，已查明本病的地方性。全国的发病地区共有十四个省（区）的部分县、社、队。在病区内可以有“健康岛”，大片非病区内也可以出现“病岛”。目前各地的病情，有相对稳定的（如山西），有变轻或已变成非病的（如吉林、辽宁的一些病区），也有增重的（如陕西的一些病区）；据近年的一些流病观察，在同一病区之内，病情也是会波动的，有的年份病情加重，有的年份病情减轻，表现为活跃病区、相对静止病区以及静止病区的不同形态。还有少数新病区出现的报告，但未见病区蔓延现象。居住在病区内各民族均可发病，一般以农业人口发病多。各年龄都可罹患，多发年龄常在八至十五岁之间，在重病区发病年龄可提前。

关于发病地区自然环境的研究，近十多年来，由于地学工作者大量参加工作而有很大进展。在病因研究上形成了主张“生物地球化学学说”、“水中有机物中毒学说”和“粮食真菌中毒学说”三个学派。生物地球化学派的研究，指出了我国的主要发病地区系从东北向西南呈带状、分布在我国东部季风湿润地区和内陆干旱地区的过渡地带，病区的生物地球化学环境是以可溶性无机元素离子的显著流失为基本特征，另一方面也有利于某些元素的相对积累。地理环境中的化学元素，主要通过水、粮和其他食品而影响人体。大量的分析工作表明，病区水、土、粮中一般以硫、镁、钾、钠低，而锶、钡、铁、锌、硅高。曾从某单一元素的缺乏或过多以及从元素离子之间的比例关系上（ Ca/Sr 、 $\text{Sr}/\text{SO}_4^{2-}$ 、 $\text{Ba}/\text{SO}_4^{2-}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}/\text{Si}$ 、 S/P 、 $\frac{\text{Sr}/\text{SO}_4^{2-}}{\text{总离子量}} \times 100$ 、和 $\frac{\text{Sr} + \text{Ba}/\text{SO}_4^{2-} + \text{Mg}}{\text{总离子量}} \times 100$ 等等）探讨了与本病发病

的关系，目前还没有统一的认识。水中有机物中毒学派则注意了植物残骸分解形成的有机物污染水源而致病的可能性，并从基础理论上把我国病区自然环境分为四类，论证了其共同特点是具有富含腐殖质的还原环境、水流不畅、水质不良或有严重的有机污染；指出了水中所有分析数据（包括无机元素）中，只有腐殖酸（-OH）与本病显示出最明显的平行关系，并且提出了判断病区饮水水质好坏的标准（以腐殖酸（-OH）的含量0.1毫克/升为分界

线)。还有些研究报告指出了病区水中易分解的有机物、“酚阳物”、富里酸、阿魏酸等以及反映水中有机物性质的E 250/E 220值的高低都与病情相关,改水防病得到良好效果等。目前推测,水中的有机物或直接毒害人体,或干扰体内无机元素的代谢,又或与无机元素形成毒性更大的螯合物,从而致病。

粮食真菌中毒学派也进行了系统的流病调查和实验室工作,提出了本病的致病因子是通过当地生产的粮食进入人体,而与饮水无关。粮食中以小麦和玉米能传播致病因子,而大米则不能。病区的玉米和小麦中可检出较多的镰刀菌,而大米内部则较少检出,病区玉米以检出串孢镰刀菌变种为主,与非病区检出的以串孢镰刀菌为主不同。据发现,用活跃病区玉米和串孢变种培养物饲养幼犬,能引起类似人类大骨节病的某些改变。因此建议在病区可改旱田为水田,改主食玉米为主食大米的办法来预防和消灭本病。

目前这三种病因学说,都已积累了十分丰富的研究资料,为今后深入探讨病因提供了较好的基础,但极需在进一步的实践验证中,去伪存真,才能达到最终解决本病病因的目的。

二、关于防治方面的研究

本病的病因虽未阐明,三十年来,发病地区的广大群众和防治研究人员在大搞群防群治的基础上,已总结、创造了不少防治方法,取得了不同程度的效果,使许多病人解除了病痛,恢复了劳动力,对社会主义革命和社会主义建设起到了积极的作用。

目前,主要的预防措施有三类:一类是从饮食中补充某些无机元素。如陕西的锅巴盐,试点已十一年,累计的新发率为5.48%,最后五年无一例新发。山西的草木灰、卤碱和石膏均曾报告试点的预防效果较为满意。根据他们最近的考察,认为草木灰生活化起到一定的预防作用,卤碱和石膏改水的预防效果看不出规律性。由于这三种办法的预防试点都存在着一一些问题,故尚不能做出明确的结论。

第二类是找好水源和改良水质进行预防。吉林省在换水和打井防病方面做了大量工作,并取得了较明显的效果。目前各地有不少病区正因地制宜地进行改水,或结合大搞农田水利进行打深井,同时解决灌溉、人畜用水和防病问题。值得指出的是,深井水也有个水质好坏的问题,能否防病,水质才是主要的。

第三类是换粮防病。早年,我国曾进行过换粮防病试验,未见明显效果。近据哈医大大骨节病研究室和双鸭山市防疫站报告,一九七二年黑龙江省双鸭山市长胜公社新村大队开始换粮防病试验,已连续七年,收到显著效果。在水源一致的条件下,换粮区病情已经控制,没有新患发生,旧患亦已大部好转,而对照点病情则继续发展。这一事实,值得重视。

近年调查还发现,一些非病区由于主食中玉米比例增加和豆类的减少或消失而变成新病区,提示今后在防病中注意主食品种的适当搭配,纠正偏食,改善饮食营养,可能有积极意义。

关于本病的治疗方法,除针灸、拔火罐、理疗等法以外,使用过的药物相当多,但以含硫药物的使用时间较为悠久,使用地区亦较广泛,据不完全统计,从一九六四至一九七六年全国二十二个试点应用 SO_4 或含硫药物,约共治五千八百三十六人(不包括锅巴盐的使用

人数)，其临床有效率为百分之五十九点九至九十三点四五，X线有效率为百分之三十三点八七至六十九点四。但由于在这些疗效报告中，对于投药试点的选择上，对照点的设立以及疗效判定标准等方面，仍存在着一些问题，故尚不能认为已经定论。镁盐、卤碱、草木灰等都曾报告有较好的疗效。今后对待这些药物和办法，似仍需在总结经验教训的基础上切实加强试点工作，以便得出更明确的结论。最近，甘肃报告使用亚硒酸钠和维生素E治疗，可使本病X线干骺型病变骨质全部修复，干骺骨骺型的好转率达百分之八十三点五，并从而推论本病的主要原因是水土中缺硒。鉴于病区水土资料有缺硒的报告，缺硒作为本病病因的问题，值得进一步研究。

用中草药治疗本病，使用过的药味和方剂很多，也有不同的疗效，今后被宜加强筛选、研究和推广工作。

总之，本病迄今还没有针对病因的特效防治方法。在目前，似仍可运用科研上已取得的有关认识，制订因地制宜的综合性防治措施，包括改水、打井，防止粮食霉坏，纠正偏食、改善饮食营养，大搞爱国卫生运动，改变不卫生习惯，改善居住条件，预防和治疗其他疾病等，对已患则坚持合理的服药治疗，特别是对早期患者的积极治疗有重要意义。防治工作，要宣传群众、发动群众，并且落实措施，就能得到效果。

三、关于X线和临床早期诊断方面的研究

三十年来，我国关于本病的X线研究，除查明了病变的好发部位及其发生率外，还在苏联和日本的三型三期分法的基础上，独立地分出骨端型，形成了目前国内应用较广的四型分类法。进而明确了骨端型可直接地发病而来，而且可作为本病X线早期诊断指标之一，还指出了病区一定年龄段的人群中骨端型和干骺型检出率的不同可以做为反映病区病情消长的一个指标。又在一九六一年和一九七三年所制订的本病X线早期诊断标准和防治效果判断标准的基础上，已对全国十数个非病市县的健康青少年万余名，进行了指骨X线变化的调查研究，为进一步探讨本病X线早诊指标和鉴别诊断提供了依据。

在临床早期诊断上，吉林省发现了双手对称性指末掌弯可作为临床早期诊断依据之一。最近山西省还从临床和X线对比中，提出了手指末节掌屈、手指末节与掌骨头不能密切接触和手指向掌侧弯曲三种临床早期体征，认为比X线变化出现为早，并从而建议将本病分为早、中、晚三期以取代原来的一期三度法。

四、关于患者内环境方面的研究

在生化学上，早期曾对病人的血和尿中若干生化指标进行了普查，并且弄清了本病不是原发性钙磷代谢障碍性骨病。后来注意了软骨代谢方面的研究，曾采用³⁵S示踪技术证明了本病并非由于外环境缺硫而引起；而且发现了患者体内有硫代谢障碍，主要表现为硫酸化不足的酸性粘多糖从尿中排泄增高，而含硫的酸性粘多糖排泄降低，可能与病人软骨基质分解增高有一定关系；但由于还有一些结果互不一致的研究报告，故尚未定论。最近又发现病人的尿肌酸和羟脯氨酸的排泄量都与病情相关。用发射光谱法还发现病人血液、骨组织和骺板软

骨的锶含量高于健康人，结合外环境水土粮分析亦有病区锶、钡含量偏高的报告，故锶与本病的关系问题尚有待澄清。

关于本病的人体病理，经二十余年的工作，认识虽有提高，但积累的解剖病例不够多，研究尚不够充分。早期曾描述了病人的软骨和骨方面各种巨体和组织学变化，指明了本病主要累及软骨内化骨的骨骼，病变本质是软骨的营养不良性改变。后来进而认识到本病软骨的病变与正常骺板和关节软骨年龄性变化的联系和相互区别。近年提出了本病早期病变的特征是从关节软骨深层开始的软骨坏死和**骺板肥大细胞坏死**；并且开创了指掌关节病理与X线变化的对比研究；又对病人软骨坏死过程进行了较系统的研究，对本病骨与软骨的病变特点作了一些新的概括，并且探讨了X线的骨端型、先期钙化带增宽、硬化、凹陷等变化的病理学基础。至于超微结构方面的研究，目前正在开始，仅有个别报道。实验病理方面，各个病因学说都还没有复制出公认的实验动物模型。

综上所述，三十年来我国关于大骨节病的防治研究取得了不少进展和成果，有些已超过国外有关水平。今后要明确主攻方向，加强协作，避免力量分散和不必要的重复工作，要有严密的研究计划，狠抓措施落实；除进一步澄清已发现的一些重要线索之外，也要加强基础理论方面的研究工作。所以，研究的任务还是很艰巨的。我们坚信，在以华主席为首的党中央领导下，随着我国社会主义革命和社会主义四个现代化的推进，本病的研究步伐将会大大加快。我国的地方病防治科研人员，在中共中央北方防治地方病领导小组和中央卫生部的直接领导下，经过不断努力，一定能最终解决本病病因，从而控制、消灭本病，实现毛主席“送瘟神”的遗愿，为人类作出较大的贡献。

（西安医学院大骨节病研究室莫东旭整理）

一九七九年六月二十三日在北方地方病科研工作会议上的汇报发言

大骨节病病因研究概况（综述）

西安医学院大骨节病研究室

大骨节病是1849年在亚洲东部乌洛夫(Уров)河流域内И.П.尤连斯基(И. П. Юренский)发现的一种地方病。1861年帝俄军医卡辛(Кашин)首先报导了本病。1901年莫斯科医生贝克(Бек)较详细地进行了临床研究，并定为一个独立疾病。

在我国，早在1908年刘建封氏已在“长白山江岗志略”中对本病进行了较详细的描述。在陕西，也有百余年以上的历史。但解放前在反动政府统治时期，对该病的研究工作却凤毛麟角。直至1934年，张凤书在沈吉和长图铁路沿线发现许多关节肿大、身材矮小、当地居民称为大骨节病的人之后，日本高森等人(1935年)在长图沿线一带进行了调查，才确定当地

的大骨节病与苏联卡辛—贝克氏所描述的尚系一种病，并开始进行研究。1957年苏联医学科学院乌洛夫病研究站前站长Н. И. 汝拉夫了夫 (Н. И. Журавлев) 等人前往陕西麟游，确认陕西的柳拐子病和东北的大骨节病也是同一种病。自此后才开展了广泛的研究工作。

目前已知本病流行的国家有：中国、苏联、日本、越南、朝鲜、瑞典、波兰、蒙古人民共和国。此外，在印度、德国、西班牙、意大利、葡萄牙和非洲某些地区也有类似本病的报导。

在国内主要分布于陕西、黑龙江、四川、吉林、辽宁、内蒙、河南、山东、河北、山西、甘肃、西藏、青海和台湾等十四个省市自治区的某些县。

本病自有记载以来，至今已有一百多年历史，但病因依然不清。在病因研究方面，中外学者曾作了大量工作，提出过许多学说，如：放射性物质中毒说 (И. А. Богашов, 1906)、铅中毒说 (И. И. Сакавич, 1922)、传染中毒说 (Барнкин和Захаров, Выгойчик, 1926—1928)、铁的慢性摄取过剩说 (日本人稗田、林宜正、相矾1937。) 以及内分泌说：即认为本病系一种甲状腺源性关节炎，(В. Г. Шапачев, 1923)。但是所有这些学说，都随着实践认识的不断深入而相继被淘汰。近三十多年来。尤其是近十几年来，由于地学科学工作者，配合医学部门，展开了对大骨节病的研究，从而使病因研究工作推向了一个新阶段。目前，主要集中于三种学说：生物地球化学说；水中有机物中毒说和食物性真菌中毒说。现分述如下：

生物地球化学说

生物地球化学说，是指大骨节病的发生与特定的地理环境有关。即在一定的气候、土壤地带内，由于某些化学元素含量不足或失去平衡而引起的一种营养性、生物地球化学性疾病。该学说是由苏联地球化学和分析化学研究所А. П. 维诺格拉多夫 (А. П. Виноградов) 等人提出。该氏认为，大骨节病特定的地理环境特点是岩石、土壤和水中缺乏钙，相对地镉多，钙/镉比值相应减少。

根据：

1. 水质分析证明：患区水中矿物质含量减少，尤其是钙含量特少；
2. 有些位于沼泽地而发病率很高的村庄的居民，迁至干燥草原地带后，大骨节病乃消失。因为沼泽地的水中所含腐败植物和泥炭质，同水中盐相结合，使水脱盐，故其成分近似蒸馏水；
3. 病区的健村水都位于石灰石矿的附近，而病村水未流经石灰石矿；
4. 大骨节病患者以及患区动物骨骼中钙含量明显低下；
5. 病区水中除缺钙外，铅、钼、镉增多，镉多又可影响骨的钙磷以及有机硫磷代谢。

1938年П. Н. 巴雷 (П. Н. Палей) 又分析了患区的各种饮水，证明病区水中钙含量确实少。一般在15—20毫克/升，健村饮水多在50毫克/升以上。

根据以上事实，А. П. 维诺格拉多夫等人提出：大骨节病是由于患区环境中低钙高镉，钙/镉比值失调的结果。

近几年来,对矿质学说仍在增加着新的研究成果。1975年, A. A. 康斯坦丁诺夫指出:大骨节病区确有低钙高镉现象。实验证明,食物中钙少确能促进镉的利用,导致骨组织中镉含量的增加,但是生活条件中的低钙高镉并不能成为大骨节病唯一的和决定性的致病原因,因为有些矿化度和钙都很低的地区,并未发现大骨节病,相反,一些非病区也有Ca/Sr比例失调现象。因此,本病原因除钙低镉高外,还与其他元素,首先是铅、锌、钼、锰、铜、银有关。因为大骨节病患者骨中锰、锌、铁、尤其是银的水平特高。另外,病区和毗邻非病区比较,病区正处在多金属(Ag、Zn、Pb)的矿区,多金属矿床的分布与大骨节病的分布非常一致,由此,康氏认为矿区常量及微量元素对破坏造骨过程起着重要作用,环境中一定化学元素的过多或不足,引起钙盐在骨骼处的沉积不足,以致形成变形关节。

对低钙高镉,钙/镉比例失调之病因说,在我国也有许多地学和医学工作者进行了调查研究。发现在东北和山西省某些病区的水质和土壤中,确有低钙和钙/镉比值偏低的现象,但在另一些省(如陕西)的某些病区水中镉,钼量并不高而钙也不少。相反,病区水粮中的钙明显高于非病区。钙/镉比值病区宽于非病区,所以,镉多钙少的说法,不完全符合我国实际。病区水粮饲养的动物也未发现有低钙现象,用单纯高镉低钙饲料喂养的动物,其骨骼改变类似佝偻病,也不像大骨节病的变化。

尽管如此,关于大骨节病的生物地球化学观点,在国内尤其是近十几年以来,却得到广大地学及医学部门的进一步肯定。大骨节病的发病确有明显的地区性,发病地区在我国从东北向西南呈带状分布。处于我国东部季风湿润地区和内陆干旱地区的过度地带。该地带的自然条件,既有利于某些元素(如镁、硫酸根、钴、铜、碘、钼、锂等)淋溶,又有利于一些元素(如镉、钼)相对积累。其次,在我国东北、陕北、甘南某些地区,本病发生在沼泽、泥炭环境中,沼泽泥炭土,有机质丰富,是一种缺氧的还原环境,矿质化作用很弱,一部分元素长期“逗留”在死有机残渣中,一部分元素(金属阳离子)却被有机质所“禁锢”,所以,环境中有些元素(如钴、铜、锂、钙、镁、硫酸根等)显得贫乏。有些元素(如铁、锰、镉、钼、硅等)在酸性还原条件下,迁移能力增大,由此可见,本病即可发生在一定生物——气候带,也可发生在沼泽泥炭地区,但两处地理环境却有共同特征,某些化学元素含量基本相同。另外,还有人指出,病区的生物地球化学环境是温带——暖温带,半湿润——半干旱森林微酸性至微碱性土壤地带的剥蚀地貌地区,以可溶性无机元素离子的显著流失为基本特征。所有这些地理特点都支持大骨节病的生物地球化学说。

地理环境中的化学元素,主要通过水、粮和其它食品影响人体。根据对各地病区水粮分析结果证明,在病区水粮中,一般是硫、镁、铜低而镉、钼、硅较高。但也有些患区在某一个元素与发病之间并无规律性变化,因此许多研究单位,除探讨某一元素与大骨节病的关系外,还用地理相关法,寻找与该病有关的相关因子。从生物地球化学观点出发,在国内现已提出的看法(包括相关因子)有:

1. $\text{Sr}^{++}/\text{So}^{=}_4$: 中国科学院南京土壤所根据患区水粮分析发现钙/ $\text{So}^{=}_4$, 镉/ $\text{So}^{=}_4$, 钼/ $\text{So}^{=}_4$ 与大骨节病病情有明显相关性,病区宽于非病区。一般,镉/ $\text{So}^{=}_4$ 以及镉+钼/ $\text{So}^{=}_4$, 病区都在1%以上,而非病区都在1%以下,因此从离子关系而不从绝对量考虑,该所倾向于大骨节病土壤地球化学特征可能是镉、钼多而 $\text{So}^{=}_4$ 少。

2. $\frac{\text{Sr}^{++}/\text{So}_4}{\text{总离子量}} \times 1000$ 黑龙江大骨节病研究所根据对大骨节病早期患者血、骨

和患区水粮菜常量和微量元素测定结果表明：患者血和骨中锶含量明显升高。另外，该所还发现在患区与非患区水、粮、菜中 So_4 ，锶、总离子量的相对量（比值K）之间存在着明显的差异性及规律性。其关系可用 $K = \frac{\text{Sr}^{++}/\text{So}_4}{\text{总离子量}} \times 1000$ 式表示，一般当K大于4时为

病区，K小于4时为非病区。由此，该所指出： $\frac{\text{Sr}^{++}/\text{So}_4}{\text{总离子量}} \times 1000$ 比例失调是导致大骨节病的原因，提高水中硫，控制锶，使K值下降，病情减轻，含硫药物治疗大骨节病的原理即在此。

3. $\frac{\text{锶} + \text{钡} / \text{So}_4 + \text{镁}}{\text{总离子量}} \times 1000$ ：山西地防所对其全省十几个主要患区和非患区水质分析结果表明： $\frac{\text{锶} + \text{钡} / \text{So}_4 + \text{镁}}{\text{总离子量}} \times 1000$ 的比值与大骨节病发病间有一定规律性。

其比值，重病区>轻病区>非病区>绝对非患区，由此，该所认为大骨节病病因，绝非某一元素单独作用的结果，而是镁、硫、锶、钡等元素比例失调的结果。

4. 硫/磷：贵阳地化所对大骨节病患者骨质分析表明，患者骨质灰分总量显著低于健康人，钙、镁、铁、铅、锰等元素也显著低下，唯磷有偏高趋势，另外，患区人民多食玉米，而患区玉米含磷量亦高。高磷可造成人体钙镁缺乏，同时还能使更多的硫消耗于解除磷的危害，导致用于软骨代谢所需硫的有效浓度降低。据此，该所认为：磷、硫可能是控制本病的一对主要矛盾，而大骨节病的发生系由于偏食了含硫、钙、镁低而磷高的玉米，加上蛋白质和维生素缺乏所致。另外，该所还从元素、离子之间的关系提出本病与水质关系的数字模型，

即用毫克当量/升作单位计算。 $FD = \frac{I}{\sum me} [\text{镁} + 0.75 (\text{钾} + \text{钠}) + \text{硫酸根}]$ 。当FD<70时，即为病区饮水。

5. 硅/ So_4 ：黑龙江嫩北农场马明杰同志根据：①大骨节病患者各管状骨、手、足、腕踝、肩、膝等关节的硅含量比正常者高几十倍，而且患者发硅也高；②病区水中硅/ So_4 比值与病情成正相关。含硫药物改水纠正硅/ So_4 比值，对防治大骨节病有良好效果，以及③用高硅食物饲养幼犬，能复制出和人类大骨节病较相似的病理变化。故认为：大骨节病发生的主要原因是硅硫代谢紊乱。

6. 钙/硅：辽宁省林土所和辽宁省地研所根据①患者头发中钙/硅比值低于健康人；②本病多处是在以元素淋失为主和沼泽泥炭土酸性还原条件下的地区，该地区地表活动性元素组合变化方向，可使硅相对积累；③病区饮水在煮沸条件下水中可检出白色片状结晶物，该物主为硅酸盐，其量多少与患病率呈正相关；④水中硅酸盐含量可影响水中阴阳离子平衡。因此硅与本病的关系值得进一步研究。

7. 缺乏镁盐是造成大骨节病的主要因素：1670部队、北京军区后勤部队和山西省安泽县革委会地方病联合工作队根据①大骨节病患区饮用水中以及患者血和骨中镁含量低且与病情呈平衡关系；②使用含镁药物后，血镁增加，病情下降；③大骨节患者发镁有偏低趋向，尤其以小于20岁的男性患者为明显；④动物实验也表明，在病区水粮中加入镁，可使动物软骨对³⁵硫的吸收增加，以改善软骨的硫代谢。据此该部队认为大骨节病的主要原因是饮水中缺乏镁盐。但是也有资料表明，患区水中镁含量的高低与非病区无明显差异。

总之，许多人认为，大骨节病是“水土病”，其发生与一定的生物地球化学特点有关。但在水土中是什么因子致病，各地正在进行工作，尚无统一看法。

饮水有机物中毒说

该说：认为大骨节病是由于植物残骸分解形成的有机物污染水源而引起人体的一种慢性中毒。

早在1924年~1927年В. Г. 什怕巧夫 (В. Г. Шпачев) 用病区水作动物实验已证明有机污染水对机体有损害作用。

1939年Н. И. 丹波洛夫 (Н. И. Днпилов) 认为饮水中的病毒、细菌、植物分泌物能致病。

1943年——1970年间，日本的泷泽延次郎，野口喜三雄，绪方知三郎、张法健等人对我国东北地区和日本的大骨节病，进行了大量流行病学调查和水、土、植物的分析以及动物实验等实验室工作，1970年泷泽著《日本卡辛—贝克氏病的研究》一书，系统地总结了1939—1970年间日本对大骨节病研究的全部结果，指出了水中有机物与大骨节病的关系，认为阿魏酸、对羟基桂皮酸是致病因子，其根根：

1. 水质分析：1943—1944年野口、泷泽、绪方等十人对我国东北重患区的水进行测定，结果未发现无机成分与患病率之间有关系，但患区水的高锰酸钾耗氧量却显著增高，且与病情呈平行关系。当高锰酸钾消耗量在3.00以上时，本病就增多，故作者们认为致病因子是植物性的而非动物性的。

2. 动物实验：泷泽等将我国东北重患区井水，在50℃下浓缩50倍，给发育期的大黑鼠连续皮下注射14天，发现该鼠出现了与东北大骨节病患者基本相同的病变。

1956年，泷泽、野口等人又用日本患区的饮水，在50℃下浓缩100倍，进行动物实验，也获得了和上述实验相同的结果。另外，他们还发现，如果将浓缩液在100℃下煮沸35分钟，对动物所引起的变化却很轻。水中的该种物质，还可被活性炭吸附。据此，他们认为此物质为有机物。并肯定，如将患区饮用水煮沸30分钟，可使其分解为无毒。

此外，泷泽等曾用水提取患区土壤及其埋藏植物中的致病物质(常温50℃、100℃)，浓缩后进行动物实验，也获得了与上述相似的阳性结果。如果把该种物质煮沸30分钟以上，也可破坏其致病作用。故推测大骨节病是由于患区土壤中埋藏的植物或其可溶性成分，进入饮水中所致。

为了进一步寻找是何种植物成分导致大骨节病，作者们便采用患区水源附近的40多种植

物叶子的水溶性提取物作动物实验,结果证明:在10余种非食用性植物叶子中,特别是“蕖、芦苇、扁柏、杉、盐肤木、核桃”等的植物中含有较多的致病物质。

3. 阿魏酸和对羟桂皮酸是大骨节病病因;本病的致病物质既然是植物残骸分解产物,那么究竟是何种成分?沈泽等人进一步用化学方法对北海道患区泥炭进行提取,证明该致病物质是属于富里酸中的弱有机酸系统,皆有、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-C=C-$ 基团。故推则,在致病物质中有含羟基的不饱和酸,此弱酸提取物,后经鉴定具有和阿魏酸与对羟桂皮酸相似的结构,以后沈泽等又用阿魏酸和对羟桂皮酸做动物实验,也获得了和我国东北患区饮水相同的变化。此外,池川氏用气象层析法进一步检出了井水中的大骨节病病因物质——阿魏酸和对羟桂皮酸。

4. 消除病因实验:1968年沈泽等开始在日本大骨节病病区作消除病因物质实验。当时将患村饮水先经砂滤,再经串联的二个活性炭柱流出,或加活性炭混合搅拌过滤,用此种处理水饲养动物,证明不再能造成大骨节病样改变,据此,沈泽等提出两种预防大骨节病的方法:一是在患区饮水中按照1%比例加入活性炭,常温下搅拌二小时后过滤,另一方法是在100℃下连续煮沸30分钟。

综上所述,沈泽等认为:大骨节病是由于患区天然水中含有阿魏酸和对羟桂皮酸引起,此物质可被活性炭吸附或煮沸30分钟而消除。

关于水中有机物与大骨节病的关系:在国内很早也有人提出过,近十几年以来,通过大量流行病学的调查和实验室分析工作,进一步充实和丰富了这方面的内容:

(1) 天然有机环境、饮水水质与大骨节病密切相关:广面积的调查发现,许多病区(如东北三省、陕北、甘南某些地区)是处在森林蔽日,杂草丛生、水流不畅、枯枝落叶遍地复盖的沼泽泥炭土环境之中,而这些地区的自然环境又有利于腐植酸的形成和积累。

(2) 水质分析,大量分析资料证明大骨节病病区水中 $KMnO_4$ 消耗量偏高,而水、土中腐植酸总量和腐植酸($-OH$)的含量普遍病区高于非病区,且与大骨节病患病率呈平行关系。一般来说,当饮水中腐植酸含量小于 $0.1mg/升$ 时为非病区,大于 $0.2mg/升$ 时为重病区。1971年吉林二所也检验了水中有机物总量、易分解的有机物和酚样物,证明水中易分解的有机物和酚样物含量偏高。也有资料表明:病区饮水中富里酸含量与病情相关者。辽宁省防治地方病研究所曾用薄层层析法,分离鉴定了若干患区饮水中某些有机酸成分,从中也发现患病程度与腐植酸总量紫外吸收光度高度有关。

(3) 动物实验:1974年赵大昌等用红松阔叶和胡桃楸叶浸出液饲养大白鼠,结果动物骨质也显示出某些病理改变,而对照动物不明显。作者认为这是浸出液中的有机物作用的结果。

(4) 改水可以防止大骨节病的发生:1964年以来,吉林省有关单位相继在抚松、靖宇、敦化、安图、车丰等地进行改水防治大骨节病。实践证明,改水可以防止大骨节病的发生,改水前后水中阴阳离子无显著差异,只有耗氧量和腐植酸含量明显减少。

以上这些工作,构成了本病病因研究上的“水中有机物中毒”观点。

至于有机酸如何致病问题,有人认为:广泛存在于病区饮水中的带羟基($-OH$)功能团的腐植酸可能引起了人体内硫酸软骨素的代谢障碍,阻碍软骨和成骨作用,从而导致大骨节

病。也有人认为：腐植酸对机体的毒害作用，可能通过两条途径：①直接起着毒害作用或干扰机体对无机元素有比例的吸收，破坏机体内多种元素的平衡；②在化学元素迁移富集过程中，腐植酸又与许多无机元素（包括微量元素如铜、钴、铅、锌、锰、钼等）结合形成螯合物，螯合物进入机体后起着毒害作用。因为无机元素与有机化合物结合形成的螯合物对机体的毒性，比单独无机元素的毒性更大。

食物性真菌中毒学说

该说认为大骨节病是由于患区居民吃了被镰刀菌污染的粮食而引起的慢性中毒。有毒霉菌在谷物上出现，和某一地区特定气候条件有关，该霉菌污染的谷物可产生毒素，或者由于蛋白质的氨基酸转变成有毒的胺类。这些有毒物质可引起供养髌软骨和干骺区血管的管壁狭窄，以致形成骨软骨基质的营养不良。

该学说是1943——1945年苏联乌洛夫病研究站站长Ф. П. 谢尔盖耶夫斯基 (Ф. П. Сергеевский) 和Н. И. 汝拉夫廖夫 (Н. И. Журавлев) 等人提出。其根据为：

①患区自农业集体化后，大骨节病明显减少，在儿童及青少年中，几乎再见不到重型病人，过去疾病顽固灶状分布的村庄，灶状已开始消失，而在所有居民中间，轻型大骨节病开始蔓延。以前不得病的家庭里，出现了隐性的、表现很微弱的病例。这些地区的水源并未改变，唯一的改变是由原来病区田地里打下的粮食，都归了公共粮库。上述现象的出现，只能解释为在粮库里有病的粮食和营养价值充分的粮食混合在一起所致。

②许多患村居民，由于工业和农付业的发展，开始吃国家供应粮，自此以后便不再患本病。近十几年来，在大骨节病患病率明显下降的同时，甲状腺肿患病率变化不大，所有这些都不能用水源学说来解释。

大骨节的发生既然与粮食有关，是什么东西通过粮食而致病的呢？Ф. П. 谢尔盖耶夫斯基等人，据根本病发病地区是灶状分布，发病时间是波浪性，好发年限又和潮湿多雨年度相一致的特点，首先考虑到生物因子，主要是真菌和本病的关系。

1948年—1952年苏联医学科学院营养研究所Ю. И. 鲁宾斯坦因 (Ю. И. Рубинштейн) 等人，对粮食进行认真观察。发现从患区采集的小麦，严重地被镰刀菌所污染。从中分离出的镰刀菌或其培养物对动物有毒，把从患区谷物土壤里分离出的镰刀菌感染粮食，用该粮饲养动物（大白鼠、幼犬）可使动物骨质发生改变。

另外，在一些病区土壤中的镰刀菌，特别是新月孢子菌属 (*Fusarium Sporotrichiella* Var. *Posa Bilai*) 的分布和本地区大骨节病灶的新旧程度有直接关系，即老病区该类镰刀菌少，而新病区多。有些地区本病基本消灭成为健康区，其原因之一可能系该病菌病原体，被其所保存的土壤中的霉菌抗生物物质所抑制的结果。

至于该菌如何致病问题，有人认为是有毒镰刀菌及其毒素本身的作用，也有资料表明，该有毒镰刀菌株，在小麦生长中一方面能降低谷物中酒精可溶性蛋白及许多氨基酸含量，特别是降低酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸的量，组氨酸、精氨酸、苏氨酸也有不同程度下降。另一方面，被感染的谷物还可产生许多氨基酸分解产物——胺类（如酪胺、色胺、尸胺、组胺、腐

胺等)是这些胺类导致了骨软骨的病理改变。

对真菌中毒学说尚有许多人持有不同意见。首先,用真菌感染的谷物,对实验动物虽具有某种毒性,只能说明该株真菌对实验动物是有害的,并不能证明动物所得的是人的大骨节病。另外,不仅从患区土壤、植物、谷物中能分离出霉菌,而且从非患区也能分离出来,毗邻两村,一村为患区,另一村为非患区,用气候条件特殊,霉菌毒素形成不同来解释,是不能令人信服的。

但支持该观点的人却说:尽管此学说在某些方面(特别是制造动物模型方面)还存有一些缺点,但依然是迄今“最完整”、“最全面”地阐述本病病因的学说。

食物性真菌中毒学说,在我国也受到一部分人支持。哈医大卫生系大骨节病研究室、自1965年以来,通过对病区和非病区大量流行病学调查发现:

1. 同饮一个水源的职工户和农业户,在生活水平基本相同的情况下,由于供应粮食不同(当地自产粮和国家供应粮)患病也异。农业户发病率高、重,职工户发病极轻或无,从而指出,本病致病因子是通过当地生产的粮食进入人体,与水无关。

2. 居住在同一村庄,甚至同一院落,饮同一水源,但吃不同种类粮食的人群,患病也异。一般吃大米不得病或极轻,吃玉米和小麦者得病重。由此说明不同种类粮食,传病作用不同。小麦、玉米是传播致病因子的主要途径,而大米不传病,在病区改旱田为水田可以消灭大骨节病。

3. 通过对黑龙江、辽宁、四川、云南等地病区和非病区多种粮食中微生物检查的结果表明,病区大米中未检出镰刀菌,而玉米镰刀菌的检出率达20%。非病区玉米中的检出率虽然也很高,但和病区者种属不同,病区以串孢镰刀菌变种为主,非病区却以串孢镰刀菌为主。

4. 把30%的有毒尖孢镰刀菌菌粮,掺至以非病区玉米为基础饲料中,饲养大白鼠或幼犬,结果实验动物出现类似人类大骨节病样改变。

5. 换粮可以控制大骨节病的发生,改善现患病情,由此,该研究室同志认为串孢镰刀菌变种(尖孢镰刀菌)是引起大骨节的原因。

我室对病因的认识

根据流病调查、内外环境分析以及本省所采用的主要有效防治措施,提示大骨节病和硫之间有一定关系。为此,西安医学院大骨节病基础教研组自1969~1974年间主要围绕“硫与大骨节病的关系”问题进行研究。在陕西省地防所、南京土壤所、武功水保所、北京地理所以及宝鸡市防疫站和麟游县防疫站协作下用示踪方法共进行了400余例大骨节病患者和健康人体内硫代谢的研究和20余批近2000只动物用患区水粮对动物机体影响的研究。

一、大骨节病患者的硫代谢:对陕西省不同病区和非病区的患者和健康人进行了对比研究。所得结果为:

1. 大骨节病患者24小时全尿 ^{35}S 排出率和健康人无明显差异(1970—1971、1971—1972年)。

2. 大骨节病患者尿酸性粘多糖中 ^{35}S 掺入率明显低于健康人。在正常情况下, 儿童尿酸性粘多糖的主要成分为硫酸软骨素。所以, 尿酸性粘多糖中 ^{35}S 掺入率的高低, 可间接反映硫酸软骨素的代谢情况。由此, 可认为大骨节病患者硫酸软骨素代谢障碍。

3. 每克尿酸性粘多糖中 ^{35}S 的渗出率和每克尿酸性粘多糖中的含硫量都是患者低于健康人。即患者尿酸性粘多糖在组成上是以非硫酸化部分增多, 而硫酸化部分减少。

4. 大骨节病患者24小时尿硫酸酯排泄量增加。

二、病区水粮对动物机体的影响: 用病区水粮喂养动物至一定阶段后, 实验动物出现了:

1. 和大骨节病患者相似的尿酸性粘多糖中 ^{35}S 掺入率降低和尿硫酸酯的升高以及24小时全尿 ^{35}S 排出率与对照组间无明显差异的变化。

2. 软骨硫酸软骨素中 ^{35}S 摄取率升高而排泄迟缓。在人不能取材的情况下, 对动物还直接检查了其骨和软骨的硫代谢和形态学的变化。结果提示: 实验动物骨软骨对 ^{35}S 的摄取率, 常随动物的一般状况而变动。一般是病区水粮组高于非病区水粮组, 这似乎表明, 实验动物软骨内硫酸软骨素的合成功能尚无碍。但用自显影法证明其排泄迟缓。大骨节病患者以及实验动物尿酸性粘多糖中 ^{35}S 掺入率降低, 可能是排泄迟缓的结果。

3. 骨质疏松: 与软骨硫代谢改变的同时, 实验动物胫骨干骺端出现骨质疏松的特多(50—100%)。这种形态学的变化与许多营养缺乏性饲料所引起的骨质变化、大骨节病病区水中有机提取物注射所引起的骨质变化、大骨节病患区植物枯枝落叶浸液饲养动物所引起的骨质变化以及食物真菌中毒实验所引起的大白鼠骨质变化, 均颇相似。

三、分析: 用病区水粮饲养动物至一定阶段, 引起了和大骨节病患者体内某些硫代谢相似的变化, 说明引起大骨节病的致病因子存在于病区水粮中。可能是这些致病因子导致患者体内硫代谢发生改变, 表现为尿酸性粘多糖中 ^{35}S 掺入率降低和其硫酸化部分减少, 而非硫酸化部分增多以及尿硫酸酯增加。引起这些变化的原因, 并非是外源性缺乏无机硫。

1. 锶与上述变化的关系: 大骨节病患者血锶和骨锶增高, 而锶的主要作用又是脱钙增磷, 固硫于软骨, 尤其是固硫于干骺端, 可能是由于硫固着于干骺端, 导致 ^{35}S 排泄迟缓和尿酸性粘多糖中 ^{35}S 掺入率降低, 从而影响软骨硫酸软骨素的更新。另外, 脱钙容易造成骨的矿物质代谢障碍, 在此基础上可能更利于大骨节病病变的形成。但是, 有资料表明饮食中锶多所引起的是“锶性佝偻病”, 而不是骨质疏松。另外, 锶多还不能解释大骨节病患者和实验动物尿硫酸酯的增多, 故多锶只能为大骨节病的发生造成有利条件, 不能成为唯一的原因。

2. 水中有机物与上述变化的关系: 外环境调查分析证明, 患区饮水中腐植酸含量与大骨节病之间呈平行关系, 随饮水进入体内的酚酸类物质, 可以与体内硫酸盐结合形成酯类由尿排出, 从而, 一方面导致尿中硫酸酯增高, 另方面供给软骨组织硫减少, 导致硫酸软骨素形成障碍。

3. 粮食霉坏变质与上述变化的关系: 大骨节病患区粮食(特别是核蛋白部分)霉坏变质特多。粮食霉坏后, 其中的某些氨基酸如色氨酸分解产生色胺, 酪氨酸分解产生酚等有毒物质。这些带苯环的物质, 进入体内也可和硫酸结合解毒, 形成酯类由尿排出(如甲酚和硫

酸结合形成硫酸甲苯酚和水)。这进一步导致尿硫酸酯增多, 软骨供硫减少。

4. 蛋白质和上述变化的关系: 许多资料都曾指出, 患区粮食蛋白质含量较低, 尤其是玉米特低, 造成机体蛋白质缺乏, 动物实验也证明, 病区水粮饲养的动物, 其体内蛋白质较低, 蛋白质缺乏的结果, 一方面造成骨的有机基质形成障碍, 发生骨质疏松, 另方面含硫氨基酸也少, 造成体内供硫减少。

体内硫的供给减少, 消耗又增多, 供给软骨组织的硫进一步减少。硫是构成硫酸软骨素的主要原料, 软骨生长愈旺盛, 其摄取的硫量愈大, 随着软骨细胞的肥大, 摄取硫的量也随着增加。供给软骨组织硫减少的结果, 可能导致硫酸软骨素形成障碍, 表现为组织水平缺硫, 骨软骨中 ^{35}S 排泄迟缓, 尿酸性粘多糖中 ^{35}S 掺入率降低以及尿酸性粘多糖中非硫酸化部分增多和硫酸化部分减少。

硫酸软骨素是由软骨细胞合成后, 分泌至软骨基质中, 构成软骨基质的主要成分, 其主要功能是维持软骨弹性。其含量的减少, 总要出现软骨弹性的障碍, 特别是负荷能力障碍。所以过度体力负荷, 常常加重加速大骨节病的变化。

另外, 有资料表明: 给实验动物投以适量含硫药物或富含蛋白质的食物(黑豆), 动物的尿硫酸酯则进一步增加, 骨质疏松发生率下降, 骨软骨硫酸软骨素中 ^{35}S 排泄速度加速以及尿酸性粘多糖中 ^{35}S 掺入率增加, 这进一步提示, 实验动物机体内结合解毒能力加强, 硫酸软骨素代谢得到改善。

5. 镁与上述变化的关系: 在硫酸软骨素合成过程中, 需要许多酶的参与, 如ATP硫酰化酶, APS激酶以及硫酸转移酶等。而这些酶又受 Mg^{++} 激活。有资料表明, 大骨节病患区水中以及患者血液和头发中的 Mg^{++} 含量偏低。 Mg^{++} 不足势必导致有关酶的活性降低, 从而影响硫酸软骨素的合成。动物实验也表明, 在病区水粮中, 加入一定量的氧化镁, 能促进硫酸软骨素的合成及其排泄。因此, 低镁同样能促使上述变化的出现。

综上所述, 使我们初步认为, 大骨节病的致病因子可能是一种“毒物”。该“毒物”目前仍应从病区水粮中寻找。水中有机质和粮食霉烂变质的一些氨基酸分解产物值得重视。但高锶、低镁、蛋白质缺乏以及过度体力负荷, 也是促使本病发生的重要条件。如果改善这些条件, 即使致病因子存在, 也不一定发病, 否则, 即使致病因子不太强, 也可发病。

另外, 有机物和无机元素结合形成的螯合物, 对机体的毒害也值得重视。

(刘致涵整理)

参 考 文 献

1. П. Ф. Котрахов, Уровская Болезнь, Р₁₁₋₃₀, 1953.
2. 稗田亮太郎、林宜正、井上一男, 日病会志(27): 624—636, 昭和12(1937)年
3. 松下至、稗田亮太郎, 日本病理学会会志33: 319—322, 昭和18(1943)年
4. Б. Зогрофский, Г Терзиев, и Др, Клин. Мед. (2): 92—97, 195
5. К. К. Сергеев, Клин. Мед. (6): 9—15, 1958
6. А. А. Константинов, Клин. Мед (2): 107—111, 1975.

7. Г. М. Геллер, А. С. Фомина и Шлыгина: Вopr питания, (4): 47—52, 1957.
8. 黑龙江大骨节病研究所: 1963—1973防治研究资料汇编P₁₁₇₋₁₁₈
9. 沈阳林土所: 地方病防治研究动态(10): 14—20, 辽宁地研所1973, 10
10. 辽宁省地方病综合防治队: 地方病防治研究动态(7): 16—17, 1972. 4.
11. 沈医大骨节病研究组: 同上
12. 西北水保所: 地方病水土病因研究资料汇编P₈₋₈₃, 1975. 1
13. 王凡、李广生: 吉林医科大学学报(3): 11—21, 1959. 12
14. 辽宁地研所: 地方病通讯(3): 36—44, 吉林地方病二所, 1975
15. 全国克山病病因地学联合调查组: 1974年克山病病因地学联合调查总结报告
16. 中国科学院南京土壤所: 地方病资料汇编P₃₂₋₈₂, 陕西省地方所1973, 5
17. 中国科学院地理研究所: 同上P₁₋₃₃
18. 中国科学院贵阳地化所: 同上P₂₈₋₁₀₃
19. 中国科学院南京土壤所: P₇₋₁₀陕西大骨节病防研队1972. 6
20. 化学地理研究室地方病研究组: 地理集刊(1): 26—31吉林省地理研究所1975
21. 黑龙江省大骨节病研究所: 1963—1973年防治研究资料汇编P₁₁₈₋₁₁₈, 1974. 3
22. 黑龙江省大骨节病研究所: 同上P₂₀₂₋₂₁₄
23. 黑龙江省大骨节病研究所: 同上P₁₂₁₋₂₀₂
24. 山西地方所: 地方病资料汇编(4): 39—50山西地方所1975, 12
25. 中国科学院贵阳地化所: 克山病大骨节病研究工作简讯, 环境地质与健康(1): 5—6, 1972
26. 中国科学院贵阳地化所: 同上P₁₀₋₁₀
27. 辽宁林土所、地理所: 地方病防治研究动态(12): 20—54. 辽宁防治地方病研究所1976, 1
28. 1670部队等地方病联合工作队: 地方通讯(2): 3—37吉林省地方病二所, 1976.
29. 沈泽延次朗: 日病会志(58) 1968
30. 长尾孝一、井出延次朗: 地方病防治研究动态(8): 18—25, 辽宁省地方病综合防治队1972, 4
31. 魏奉群: 科研资料(1): 40—42辽宁地方病综合防治队, 1972, 1
32. 化学地理研究室地方病研究组: 同19, P₁₁₈₋₁₁₈
33. 吉林省防治地方病联合工作队: 克山病大骨节病资料汇编, 1971, 10
34. 长春地质学院地方病科研组: 科研资料汇编, 吉林地方病二所, 1972, 12
35. 沈阳林土所赵大昌: 地方病通讯(3): 11—16
36. 林年丰: 大骨节病的水土病因研究P₁₋₃长春地质学院地方病科研组, 1978, 7
37. 林年丰: 同上P₃₋₁₀
38. 林年丰: 同上P₂₀₋₃₀
39. 吉林地方病二所等: 地方病通讯(3): 5—10