

05262

各种因素對於骨骼結構及發育的影响並論及畸形的成因

張作幹 著



科学出版社



各种因素對於骨骼結構及
發育的影响並論及畸形的成因

張作幹 著

科 学 出 版 社

內 容 提 要

本文是一綜合性報告，闡明正常的骨骼結構在發生過程中的矛盾統一現象，反常的結構是遺傳及環境因素如物理因素、激素、營養物質及藥物等使骨骼的正常發展過程失去平衡所致。引証有關骨骼發生的實驗結果來表明不同因素可以引起相同的畸形，而同一物質又可以在不同的發育期間產生不同的畸形。雖然全文著重於骨骼，尤其是短肢畸形，但同時也奠定了畸形發生的基本概念。

各種因素對於骨骼結構及 發育的影響並論及畸形的成因

著 者 張 作 幹

出版者 科 學 出 版 社

北 京 朝 陽 門 大 街 117 號

北京市書刊出版業營業許可證出字第 061 號

印刷者 北 京 西 四 印 刷 廠

總經售 新 華 書 店

1957 年 2 月 第 一 版

1957 年 2 月 第 一 次 印 刷

(京)0001-5,760

書 號 : 0684 字 數 : 38,000

開 本 : 787×1092 1/32

印 張 : 1 15/16 總 頁 : 10

定價: (10)0.55 元

目 录

一	偶發畸形与实验胚胎学畸形	1
二	骨的正常發生	5
	(一)膜內成骨	5
	(二)軟骨內成骨	6
	(三)骨小梁系統的建立	9
	(四)骨骼在形成过程中的矛盾統一現象	10
三	影响骨發生的因素	13
	(一)遺傳上的畸形: 1. 成骨不全 2. 脆性骨質硬化 3. 外生骨疣 4. 軟骨發生不全	13
	(二)物理性的影响: 1. 改形性适应 2. 运动的影响 3. 机械性震动与鷄卵的孵出 4. 温度的影响 5. X光的影响	15
	(三)內分泌的影响: 1. 垂体生長素 2. 甲狀腺 3. 性腺 4. 甲狀旁腺 5. 腎上腺皮質素 6. 胰島素	19
	(四)营养物質的影响: 1. 維生素 (1)維生素A (2) B族維生素 (3)維生素C (4)維生素D (5)維生素E	25
	2. 礦物質的影响: (1)鈣 (2)錳 (3)銅質 (4)碘	31
	(五)藥物的影响: 1. 磷 2. 氟 3. 銻 4. 鉈 5. 苯甲醇 6. 胎盤藍 7. 秋水仙鹼 8. 3-乙	

醯吡啶 9. 磺胺类 10. 毛果芸香鹼	
11. 尼克醯胺 12. 硼酸	32
(六) 高空缺氧的影响	38
(七) 骨質移植及浸液之与骨質形成	38
四 总结	41
参考文献	45

一 偶發畸形与实验胚胎学畸形

胚胎的發育是整体的反应过程，正常的發育需要正常的內在和外在环境的平衡，使其增長与分化正常地發展。分化出来的構造又互相影响、适应与調整，前因后果，有步驟有秩序地推进。如在整体調整上脫节或失去平衡，必有不同的反应，这种反应成为它的內在因素，影响下一运动。如果一步一步追究上去，最初的內因一样的是机体和当时的环境相互作用的結果。所謂反常的遺傳因素，在胚胎学上的表現是在發育过程中某种的脫节，而这脫节是由於胚胎对当时的环境失去或缺乏正常的适应性或調整性。調整性改变的原因是在它的种族發生史上受了环境的影响。这里所謂不同的反应，在形态上的表現是或大或小的變異，大變異比較少，但往往引起人們的注意，称之为反常發生，而小變異則往往未曾注意。正常与反常沒有明确的严格的界限，但是拿显著的来比則截然不同。

反常現象在發生上的表現是多种多样的，有大小、数量、形狀、位置及構造等等。在大小上，从个体的大小來說有巨大畸形(Giantism)和侏儒(Dwarfism)；从局部來說有長指(趾)(Hyperphalangism)与短指(趾)(Branchydactylism)畸形，从数量上来看有个体的与局部的重复。个体的重复如一个卵子發育成兩個个体的同卵孿(Identical twin)。因双生比較普遍，一般的不認為是畸形，但是一次生三、四、五或六胎时就觉得希奇，而其結果还是皆大欢喜，不以为

怪。如果一个卵子在發育过程中形成两个沒有完全分离的个体，所謂联孿 (Conjoined twin)，便目为怪胎。从發生上說，孿与联孿的成因基本上是相同的，但在時間上有先后之別，程度上也不一样。

局部的重复發生較为普遍，以肢体为例有重手 (Dichirus) 和多指 (趾) 畸形等，和这相反的是缺少某一部分，如併指 (趾) (Syndactyly) 与併肢 (Sympodia)，更严重些的有半肢 (Hemimelus)、短肢 (Phocomelus) 或小腿 (Micromelus) 及無肢 (Amelus)。

畸形現象經病理学家、解剖学家及胚胎学家的努力，文献积聚甚多，而且年有增加，但限於就偶然發生的材料作形态学上的观察，真正成因不詳，於是有各种不同的推测，意見难以統一。自从实验胚胎学發展后，各种偶然發生的和遺傳上的畸形几乎都可以用实验的方法产生。在孿与联孿方面，將受精卵用头髮或細玻璃絲分割为兩半时就得到孿^[1]，或減少細胞膜鈣的含份，使粘度降低，裂球互相分离，亦可形成两个分离的个体^[2]。要是只把受精卵捆紮而不予分割，則产生不同程度的联孿，視捆紮的松紧而定。內臟反位 (Situs inversus) 在兩棲类可以由原腸頂的倒換来产生。脊柱裂 (Spinal bifida) 曾因在神經胚时水中加食鹽，抑制了神經板的癒合所致^[3]，也可由原腸胚形成时內胚層內迁的反常，出現不同程度的外凸原腸胚 (Exo-gastrulation) 所引起^[4]。外凸原腸胚又可以發生無心 (Acardius) 或無头 (Acephalus) 等畸形。最早是 Michalovsky，后来是 Bagg 用 5% 的氯化鋅 ($ZnCl_2$) 注射到鷄的辜丸里可以引起畸胎瘤 (Teratoma)，瘤內有軟骨、骨、肌、脂肪、結締組織、神經組織、上皮、腺体及毛囊等物質，如用氯化鋅和垂体促性腺

激素一起注射，則出現率更高^[4]。

在畸形發生中知道比較詳細的一種是獨眼畸形 (Cyclopia)。下起軟體動物的烏賊，上至人胎都曾發現過，在實驗胚胎學中也常有發現。烏賊的獨眼畸胎可用鋰鹽抑制脊索和眼區的分化來引起^[4]，用鎂鹽、乙醚、酒精等抑制作用也得到同樣的效果^[5]。化學的方法也給魚胚帶來上述畸形^[3]。在其他脊椎動物，會由各種化學物質及機械性損害，超速离心机、放射線、電、高溫、丙酮、丁酸及異種交配等產生。

根據新近的綜合性報導^[6]，人類的畸形發生不僅是多樣性而且是相當普遍的現象：

	%	調查地區	著者
新生嬰兒中有畸形的	2.1	英國利物浦	Malpas, J.P., 1937
	3	美國紐約	De Porte, J.V., et al, 1945
新生嬰兒死於畸形的	0.6	美國1944年全國統計	
	0.8	美國費城	Murphy, D.P., 1947
小產中有畸形的	4.9		Kotz, J. et al, 1941
	7.5		Mall, F.P., 1917
死胎中有畸形的	70		McKeown, T., et al, 1951

百分比的高低視地區、年代而異，在貧困、戰爭及饑荒的地區和年代里比較的高。畸形的發生也隨母親的年齡而增加，從30歲起漸漸增加，40歲以上尤為顯著。卵在過度成熟後受精往往發生畸形。更值得注意的是幾乎所有人類的畸形都可以在動物中用營養缺乏的實驗來產生。所以畸形發生在人和動物有着共同的理論基礎。本報告根據動物實驗所得的結論想可同樣的應用到人類。

實驗胚胎學闡明了畸形發生的一些基本機制。但從上述情況可以了解到發生畸形的條件可以是機械的、物理的、

化学的、無机物質的及有机物質的、有生命的及無生命的。究竟何者是主因？从胚胎生理方面来分析的綜合性文献和書籍，近来已出現不少^[1-12]，均曾涉及異常發生，但或仅罗列現象，或仅根据局部情况来推究局部成因，总的概念不甚明确。深信根据过去的一些紀錄，就内外环境對於骨的結構与發生的影响作初步的总结，對於了解畸形的發生当有裨益。

現根据新近的一些骨骼發生的文献，先对正常發生現象作簡單的分析，然后了解一下那些因素可以影响骨的發生，尤其是短肢或小肢畸形。在另一方面是引証一些比較有系統的實驗，如不同的因素引起相同的效果，而同一因素在不同时期有不同的效果，希望能够从这些縱的和橫的观察里，可以對於畸形的發生，进而對於正常發生的基本机制得到較為明确的認識。因文献过多，主要的是根据新近的文献作簡單介紹。

二 骨的正常發生

骨的正常發生詳組織學教本，此處僅略作復習后提出教本所未常提及的一些現象，尤其是几种矛盾統一現象，作為分析骨骼畸形發生的基礎。

骨的發生有兩種方式，一種是直接從結締組織或間充質形成硬骨，一種是間充質先形成軟骨，然後軟骨被破壞，逐漸換上骨質，前者稱膜內成骨，后者稱軟骨內成骨。

(一)膜內成骨(圖 1、2、3) 在將要形成骨骼的地点，梭狀的間充細胞膨大成星狀，細胞突互相連接成網，細胞間質里有細微的膠原纖維埋藏在無定形的基質里。細胞間質里漸漸出現致密的細條叫骨有機質，它很快的就鈣化成為骨質。這些細長的骨質叫骨小梁，因在切片中被切成細條狀，故又名骨小刺(圖 2)。他們漸漸加寬加長，並互相吻合成網狀。有一部分細胞被陷在骨質的腔隙里叫骨細胞，向外撒出的細胞排列在骨小梁外週的是成骨細胞。后者的細胞質富於嗜鹼質，排列密時成上皮樣(圖 3)。

成骨細胞在骨小梁外週一層一層的添上骨質，一部份的成骨細胞又被困在骨質里成為骨細胞，而另一部份撒出來和新從結締組織細胞分化而成的成骨細胞一起排列在骨小梁外週。骨小梁在立體情形下所以是板狀骨質所合成的網。這種網狀骨質稱松骨。骨小梁也可以繼續加厚成為哈氏系，最後只留下血管和神經的通路叫哈氏管，環繞在管外的向心性骨板是哈氏板。哈氏系組成骨密質。所以松質

和密質在發生过程和組成上無甚區別，所不同的只是一松一密，後者的骨板層數較多而保留的腔隙較小而已。骨骼的外週和內週往往有一層密質，其骨板與外表面及內表面平行，叫骨內板和骨外板，他們是由骨外膜和骨內膜形成的，是膜內成骨。

(二)軟骨內成骨 軟骨成骨的發生首先是在具有骨骼雛形的軟骨中部，細胞漸漸膨大，細胞質出現空泡，愈近中心愈顯特出，成為向心性的分化(圖4)。接着細胞排列成行，漸顯放射狀(圖5、6)。這些膨大細胞之間的軟骨基質，其嗜鹼性物質隨細胞膨大的程度而愈多，近中心處的基質鈣化，細胞也隨着有分解現象(圖7、8)。鈣化的基質往往只佔最後3—7個細胞的空間。

和軟骨的变化同時發生的是軟骨的外週。包在軟骨表面的軟骨膜內層，在軟骨的中段以膜內成骨的方式形成骨質，像腰帶似的包在軟骨外面(圖4、5)，它的外邊的軟骨膜遂改名為骨膜，而這骨質則稱為骨膜下骨(圖6)。骨膜內層在發育期間也叫生骨組織(圖5)。它的血管連同胚胎性的間充細胞向內面擴展，一方面繼續形成骨質，另一方面却局部的把骨膜下骨分解成很多孔洞(圖5、6)，由之而侵入細胞在膨大和分解之中，而基質已鈣化的軟骨里，把死亡的細胞和鈣化的基質分解掉，造成空隙以為血管擴充的基地(圖8、9)。此時軟骨幹中段的外週有骨膜下骨的束縛，軟骨細胞不能從側面補充，侵蝕出來的空隙因而得以直接擴展到骨膜下骨的內面(圖5)；而兩端有很多分化中的軟骨細胞，它們向中部增殖、生長和分化，和骨縱軸平行地排列成行，細胞仍舊經過由扁平而膨大、出現空泡、基質鈣化等過程(圖8)。血管及其帶入的間充細胞向這些膨大而有空泡的

細胞侵入，細胞行列之間的基質因較多而暫時未被侵蝕(圖9)。成骨細胞在這些保留下來的細條的軟骨上形成骨質，這些新形成的骨質是初級骨小刺，含有不規則的細條軟骨質(圖9)。這些初級骨小刺和骨膜下骨的不同在於存在着軟骨基質，此外也比較的松(圖6)。所以骨化先發生在纖維骨的中心叫初級骨化中心，形成的腔是初級骨髓腔。血管在這裡沿軟骨細胞的行列侵入，所以是和骨縱軸平行的，而骨小刺是在血管之間形成的，所以總的來說也是和縱軸平行的(圖8、11)。血管有分枝並互相吻合，骨小刺因此也是縱行網狀而有分枝。

軟骨在兩端繼續分化成細胞柱和嗜鹼性及鈣化的基質。細胞柱之長短及整齊與否，視發育速度而定，發育得愈快則愈整齊而愈長(圖8)。血管不斷的向膨大細胞侵入，初級骨小刺繼續形成，骨化中心於是向兩端推進，這是骨在早期的縱的增長(圖6、7)。骨膜下骨隨着骨之縱增而向兩端伸展，它在骨髓端包到骨化中心稍上的外週(圖6)，所以是在膨大細胞柱地帶。骨外膜在外週一層一層的增加骨板，使骨的直徑增加和縱的生長配合(圖6)。和外增同時發生的是骨髓腔的擴大，靠近骨幹地帶的血管及其鄰近的胚胎性細胞，把初級骨小刺以及骨膜下骨的內面的骨質吸回，使骨髓腔(圖6)擴大，這是骨髓的增長方式。骨的厚度由外增而內減，不致臃腫。在骨髓腔的外週，尤其在骨髓端，骨質吸回後所產生的空隙里，成骨細胞再在血管之間形成骨小刺或骨小梁，其形成過程和膜內骨及初級骨刺基本上是一樣的，但不再含有軟骨基質了。所以在發育中的骨切面上，兩側較密而無軟骨基質的骨質是骨膜下骨(圖6)，相當於成長骨切面上的骨外板但較疏松。骨髓端靠近骨化中心

的松、直而有軟骨基質的骨小刺是新形成的初級骨小刺(圖7、8)。和這些骨小刺相連而靠近骨幹方面的是沒有軟骨基質的次級骨小刺。這些骨小刺仍然是縱行而網狀的松質骨，其轉變為密質骨的情形和上述的膜骨密質的形成相同。故軟骨內成骨是一方面軟骨在內部增長、分化、分解、被血管所侵而換上骨質，另一方面是骨膜的胚胎性組織直接形成骨質來包在骨幹外週。在個體成熟過程中，各長骨的骨骺和骨骺端分別在不同時期癒合，骨的縱增於是停止。在癒合前，骨骺軟骨板的細胞繁殖率和分化原已減弱，軟骨板漸薄，細胞柱紛亂，而血管的侵入和骨質形成的速度沒有相應減低，所以軟骨板紛紛被侵透，並為骨質所包圍，成為軟骨小島，不能再事生長(圖11，三)。這些島漸漸的被吸回，在重建時軟骨完全消失，但次級骨小刺仍舊比較密而網狀。要經過幾次的吸回與重建，再三調整後才使骨骺和骨骺端的骨小梁系統取得一致的形態。所以成年時軟骨板的消失和軟骨發生不全的提前消失，在形態上有很多相同之點^[22 23]。

骨膜下骨的外長和軟骨內成骨的內長，固然是骨生長的主要方式，並且兩者必須互相配合地發展才不致骨形過寬或過短，實際上骨之能形成一定形狀及其縱增的主要因素在於他的吸回與重建過程。如果單有軟骨板的生長、分化與骨化，以及骨膜下骨的疊加，而沒有吸回，骨的形狀是畸形的(圖10，二)。在發育的後期單靠軟骨板的生長，會使肱骨和股骨的近端的頸部愈來愈長，分叉愈顯著而達不到縱的增加的目的，必然在吸回和重建的速度有局部的不同才免致形成棒狀(圖10，二、三)，骨骺端的吸回與重建是骨的縱增的重要環節(圖10，三)。

從以上所述的骨發生可知軟骨細胞柱長而整齊，骨小

刺尤其是初級骨小刺細而長，而骨膜下骨較薄等現象是表明骨的縱增很活躍。如果細胞柱短而零亂，骨小刺短而分枝多是表明縱增的遲緩。骨膜下骨粗厚是表明直徑的生長較快於縱的生長。

(三)骨小梁系統的建立 以後在骨兩端的軟骨又和形成初級骨化中心的時候一樣發生了次級骨化中心，即骨髓的骨化中心、數目及出現的先后各骨不同。股骨和肱骨的近側同時存在的有兩個主要的次級中心，而遠側只有一個。次級的骨化中心始終不及初級中心活躍，但具調節作用，對骨骼兩端的形態有重要影響。各中心之間留有軟骨，組織由此向兩面繁殖、增長、分化，以供初級和次級骨化中心之需，但向初級中心分化比向次級中心的快。這一片軟骨叫骨髓軟骨板。一端只有一個次級中心時，中間的骨髓軟骨板平而稍凸，所形成的骨小梁一般的和骨幹平行而稍向兩側伸展（圖 11，二），當骨髓骨化中心活躍時，它的凸的角度大，使軟骨板成 V 字形，骨小梁則作弓狀。這是由於細胞柱在骨化活躍時是垂直地向骨化表面分化，血管是沿細胞柱的方向即與骨化表面垂直地侵入軟骨，而骨刺是在血管之間形成的，所以骨小梁的排列與結構，和血管及細胞柱的方向，骨髓軟骨板的形狀，及幾個骨化中心的活動狀態有直接關係（圖 11）。骨髓軟骨板作 V 形時，建立的骨小梁系統成為弓形即 Λ 形。即使在骨小梁被吸回，重建時，如果血管分佈沒有很大改變，其基本形狀當與原來的相類似（圖 11，一）。但該時可能因環境條件或內部需要使血管的方向有所改變，重建的骨小梁的形態亦將隨之而改變。如果一端同時有三個骨化中心，即一個初級中心對着二個次級中心時，它們之間的骨髓軟骨板將作雙 V 或 W 形，這樣骨髓上形成

了兩個弓形交叉的小梁系統，如肱骨和股骨的近端。三個中心發展不平衡時影響軟骨板的形狀和骨小梁的結構。次級中心一般的圓或卵圓形，骨化遲緩，故小梁網狀、密、向四面放射，而不含有軟骨基質（圖 11）。在骨骼發育的最後階段，骨骺軟骨板消失時，骨骺的網狀的小梁被保留下來。不難想到愈近骨幹方面的骨小梁被吸回和重建的次數愈多，離原來的結構狀態愈大，相反的離骨骺端愈近則和原來的形態愈相似。骨膜下骨在胚胎時期雖然比軟骨內骨的骨小梁密，但仍顯網狀，到骨骼生長的后期，增長的速度減而質更密，成為密質的一部份。

根據上述發生情形，可知骨小梁的結構和血管的分佈情形及骨化中心的活動有關。骨化中心的活動聯系到骨骺軟骨板的形狀和血管侵入的方向，由而決定骨小梁形態的建立。骨骺端只有兩個骨化中心時，軟骨板平坦，故骨小梁比較的直，略顯漏斗形，如肱骨、股骨的遠端和脛骨的兩端。有三個中心時軟骨板顯屈曲狀，曲度愈大，骨小梁的弓形亦愈顯著，如肱骨和股骨的近端。實際上，這兩塊骨的近端不只三個中心，但同時在一個平面上存在的有三個。成骨的骨小梁是建立在胚胎發生的基礎之上的，所以基本上和上述形態相同，但在整個發育過程中，各骨化中心的活動和血管的分佈情形，又有實驗證明是因當時的生理需要而改變，以與骨骼的機械作用，如支持體重及槓桿作用相適應^[13]。究竟如何引起改變，生理上的需要和遺傳上的作用如何影響骨化中心，軟骨板、血管，而最後引起骨小梁在吸回和重建上的改變，目前毫無紀錄可資參考，神經活動如何影響骨內的血管，由之而影響骨質的營養亦無從知悉。

（四）骨骼在形成過程中的矛盾統一現象 從上述發生

情形,可知軟骨內骨在形成过程中有多种的矛盾統一現象。骨骼的結構是在相互配合調節中發展而成的,失去这种关系就会产生異常的結構。下面是这种关系的主要方面:

1. 軟骨細胞的繁殖与分化 若是軟骨細胞的繁殖慢而分化快,血管随分化的速度而侵入,这样必至骨骺軟骨板愈来愈薄,終於多处被穿通和破坏,由新形成的骨質予以分隔和包圍,而失去生長作用,而於最后被消灭(圖 9, 三、五),骨的縱的生長於是大为減弱,只关节軟骨尚能繼續緩慢的骨化,以致骨骺端特別粗大,如軟骨發生不全(圖 9, 五)及肢端肥大等症。

2. 軟骨分化与血管侵入 軟骨的分化有兩方面,一方面是細胞膨大,細胞質出現空泡,另一方面是軟骨基質的鈣化。基質不鈣化或細胞的分化不徹底会影响血管的侵入,於是一長列的膨大的軟骨細胞积聚起来,血管不能侵入,如佝僂病(圖 28)。

3. 血管侵入与骨化 侵入快於骨化則骨刺細而長,相反的是粗而短。这是鑑定骨骼生長速度的主要根据。另一鑑定縱的生長方法是以軟骨的細胞柱之長短及整齐与否而定,長而直的快,短而紊乱的迟緩(比較圖 8、24、31)。

4. 骨膜下骨的形成与骨骺端的骨化 前者的生長方式亦称疊加,后者相对的名为內長。兩者的速度相称时形成一定的寬、長、直徑与厚度的比例。前者盛於后者則骨之縱長/直徑指数減,如軟骨發生不全之長骨短而粗厚(圖 16),相反的如性腺激素机能过低时骨細而長(圖 26)。

5. 骨膜下骨的形成与吸回 骨膜下骨形成的速率高於骨髓腔面的吸回則骨幹的密質厚,否則薄。

6. 骨質的吸回与重建 吸回多於重建,骨質疏松,骨小

刺稀少,否則多而密(圖 15)。吸回与重建是骨骼形成一定形态的重要方式(圖 10)。

7. 骨有机質的形成与鈣化 骨有机質形成时必须鈣化,否則是廢品,如佝僂病(圖 32)。