

临床医师诊疗全书

DIAGNOSIS AND THERAPY HANDBOOK



北京医科大学出版社

现代风湿病诊疗手册

主 编 孙 瑛

编写者 (按姓氏笔划排序)

王启民	孙 瑛	孙 莉	冯传汉
任汉云	刘 晖	李小霞	江 滨
刘一怒	任侠飞	华鸿宝	陈 敏
杨铁生	阎丹琳	何晓琥	吴东海
商生梯	邵书雍	张国良	何权瀛
孟昭豪	杨 莉	赵钟岳	骆冬英
郭军骥	施曼绮	贺联印	赵立明
倪 磊	贾汝琳	栗占国	高伯山
崔刘福	唐登华	黄 烽	黄次波
谭星宇	谭昇顺	戴富林	

北京医科大学出版社

XIANDAI FENGSHIBING ZHENLIAO SHOUCE

图书在版编目(CIP)数据

现代风湿病诊疗手册/孙瑛主编. —北京:北京医科大学出版社, 2002.5

(临床医师诊疗全书)

ISBN 7-81071-156-3

I. 现… II. 孙… III. 风湿病-诊疗-手册
IV. R593.21-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 098375 号

北京医科大学出版社出版发行

(100083 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内)

责任编辑:刘鼎新 靳新强

责任校对:翁晓军

责任印制:郭桂兰

山东省莱芜市圣龙印务书刊有限责任公司印刷 新华书店经销

开本:880mm × 1230mm $1/32$ 印张:18.25 字数:520 千字

2002 年 6 月第 1 版 2002 年 6 月第 1 次印刷 印数:1-6000 册

定价:38.00 元

版权所有 不得翻印

前 言

近 20 年来风湿病学在我国得到了突飞猛进的发展。从事风湿病学专业的同道们在长期的临床研究工作中积累了丰富的经验,在此我们共同努力编写了“现代风湿病诊疗手册”,愿为我国风湿病学事业的发展添砖加瓦。

本书的特点:内容新颖、简明扼要、重点突出。本书全面介绍了各种常见的风湿性疾病及免疫缺陷病。另外还介绍了风湿性疾病的心理和康复治疗,备有图解,以利于医生指导患者进行肢体的各种体能锻炼,便于患者早日恢复和保持关节的功能。

本书在编写过程中得到了众多同仁的支持和帮助,尤其是北京大学人民医院骨科冯传汉、赵钟岳、蒋化龙教授,风湿免疫科贺联印教授,北京儿童医院结缔组织室何晓琥教授等为本书撰稿、修改并提出宝贵意见。还有一大批年轻有为的医务工作者也付出了辛勤的劳动,在此一并表示衷心感谢。

由于编者的专业水平有限,书中内容难免有错误、缺陷,不足之处敬请同道们及广大读者批评指正。

编者

2000.5

目 录

第一章 概 论	(1)	银屑病性关节炎	(141)
骨、关节、骨骼肌的结构与功能	(1)	慢性炎症性肠病关节炎	
胶原、蛋白多糖、滑膜细胞	(9)	——克隆病与溃疡性结肠炎	(143)
骨关节的临床检查方法	(16)	第四章 弥漫性结缔组织病	(148)
关节穿刺术与滑膜液检查	(48)	系统性红斑狼疮	(148)
关节镜检查	(54)	药物性狼疮	(155)
风湿病的实验室检查	(65)	硬皮病	(158)
关节炎的影像学检查	(80)	多发性肌炎与皮肌炎	(161)
常见疾病影像学检查	(84)	干燥综合征	(165)
放射性核素骨关节显像	(91)	混合性结缔组织病、未分化结缔组织病、重叠综合征	(172)
神经肌电图检查	(94)	抗磷脂抗体综合征	(179)
第二章 临床风湿病	(106)	第五章 血管炎	(182)
类风湿性关节炎	(106)	大动脉炎	(182)
幼年类风湿性关节炎	(113)	结节性多动脉炎	(188)
幼年强直性脊柱炎	(120)	过敏性血管炎	(193)
成人 Still 病	(122)	过敏性紫癜	(196)
复发性周期性关节炎综合征	(125)	Wegener 肉芽肿	(198)
第三章 血清阴性脊柱关节病	(128)	巨细胞动脉炎与风湿性多肌痛	(202)
强直性脊柱炎	(129)	Cogan 综合征	(207)
赖特综合征与反应性关节炎	(136)	结节红斑	(210)
		雷诺综合征	(212)
		Churg-Strauss 综合征	(214)
		白塞病	(218)

血清病	(226)	马凡综合征	(345)
脂膜炎	(228)	成骨不全症	(346)
第六章 风湿热	(239)	先天性髋关节发育不良	
第七章 骨关节炎	(244)		(348)
骨关节炎	(244)	高胱氨酸尿症	(350)
第八章 感染性关节炎	(254)	Ehlers-Danlos 综合征	(352)
细菌性关节炎	(254)	第十三章 软组织风湿痛 ..	(355)
性病伴发的关节炎	(258)	下腰背痛	(355)
结核性关节炎	(268)	颈肩神经根压迫综合征	
莱姆病	(273)		(358)
寄生虫性关节炎	(277)	胸廓出口综合征	(361)
第九章 内分泌及代谢性骨		肩痛及反射性交感神经营	
关节病	(283)	养不良综合征	(362)
甲状腺机能减低症(桥本		纤维肌痛综合征	(366)
甲状腺炎)	(283)	第十四章 其他类型的关节病	
肢端肥大症	(284)		(370)
甲状旁腺机能亢进症 ..	(285)	神经性骨关节病	(370)
结晶性关节炎	(292)	结节病	(373)
骨质疏松症	(314)	复发性多软骨炎	(379)
褐黄病、Wilson 病	(322)	创伤性关节炎	(384)
第十章 血液病伴发的关节病		无菌性骨坏死	(386)
.....	(327)	创伤性骨坏死	(386)
白血病的关节表现	(327)	非创伤性骨坏死	(387)
血友病性关节炎	(328)	童年特发性骨坏死	
地中海贫血性骨关节病		(骨软骨病)	(391)
.....	(330)	分离性(剥脱性)软骨炎	
血色素沉着病	(331)		(397)
第十一章 肿瘤伴发的关节炎		色素性绒毛结节性滑膜炎	
.....	(333)		(399)
多发性骨髓瘤	(333)	肥大性骨关节病	(401)
滑膜瘤及滑膜肉瘤	(337)	Tietze 综合征	(407)
第十二章 遗传与先天性疾病		腕管综合征	(408)
伴发的关节病 ..	(342)	畸形性骨炎	(410)
粘多糖病	(342)	大骨节病	(414)

第十五章 免疫缺陷病	(417)	激素在风湿病中的应用	···	(446)	
原发性免疫缺陷病	·····	(417)	免疫抑制剂的应用	·····	(452)
抗体免疫缺陷病	·····	(417)	慢作用抗风湿病药	·····	(457)
细胞免疫缺陷病	·····	(421)	免疫增强剂或调节剂	···	(460)
联合免疫缺陷病	·····	(423)	抗痛风药	·····	(463)
吞噬功能缺陷病	·····	(427)	新药研究	·····	(470)
补体缺陷病	·····	(429)	中医辨证施治	·····	(475)
获得性免疫缺陷综合征	·····	(429)	风湿病的外科手术治疗	·····	(481)
第十六章 风湿病的治疗 ···	(433)	关节炎的康复治疗	·····	(485)	
非甾体抗炎药的应用	···	(433)	关节炎的心理治疗	·····	(566)

第一章 概 论

骨、关节、骨骼肌的结构与功能

骨的结构与功能

骨骼分为皮质(致密)骨和松质骨。前者约占骨骼的 80%, 主要位于长骨骨干。松质骨与骨髓腔的细胞密切接触, 形成的骨小梁被骨内膜覆盖, 总的面积很大。松质骨位于椎体, 骨盆和长骨上、下端。人体的骨骼不断通过骨(外)膜生长新骨并从骨内膜和哈弗系统的再塑形得到更新。

骨的发育: 幼年时在长骨的两端形成骨骺板和骨骺软骨, 前者有软骨静止区、增殖区及肥大区。在软骨肥大区内有毛细血管侵入, 开始出现钙化, 在此区以下的软骨进一步钙化, 形成干骺的初级松质骨, 其中有由钙化软骨组成的小梁及钙化的骨基质。随着骨骼的发育, 这些初级小梁被吸收, 为完全由骨质组成的小梁所代替, 最后形成正式的松质骨。骨干皮质的发育是通过骨膜的新骨形成完成的。首先形成编织骨及板层骨, 继之在胎儿发育晚期, 板层骨内形成哈弗系统。破骨细胞先在骨内造成多数管状通道, 血管长入后, 在成骨细胞的作用下形成多层同心的圆柱状新骨, 称作为骨单元。随着骨干的成长, 骨髓腔变大, 稍后在骨骺软骨中出现化骨中心, 和骨骺板一样逐渐转变为骨。

幼年时期, 骨长度的生长在骨骺板处进行, 其速度取决于软骨细胞的增殖程度。在胎儿和幼儿期, 骨皮质加厚但骨干并不变粗, 这是由于骨内膜的骨吸收和骨(外)膜的骨形成速度相等。在这种情况下, 成骨细胞的骨基质合成与破骨细胞的骨吸收是控制生长的因素。在儿童 6 岁时及青少年 14 岁左右, 先后出现两个骨长度生长高峰。

在此之后骨髓闭合,骨长度的生长停止。在有些骨内已见不到单纯由于骨内膜而引起的骨吸收。相反,可能出现骨内膜的新骨形成,因之皮质加厚。骨皮质增加直到20岁,20~35岁骨形成与吸收保持均衡,35岁以后到老年,不断失去骨质。长骨的骨质损失主要由于骨内膜的骨吸收增加所致,新的骨单元形成跟不上哈佛系统的吸收,导致骨皮质中出现由于骨吸收而出现的空腔。骨小梁也有广泛吸收,在脊柱中特别明显。剩余承重的骨小梁可能变粗。妇女更年期,由于雌激素减少或停止分泌,骨质吸收尤为明显,称为绝经后骨质稀疏,常易骨折。

成骨细胞由间质的先质细胞分化而来,具有很强的蛋白合成能力,合成的骨基质主要由I型胶原组成,此外尚有骨钙素(osteocalcin)、糖蛋白、蛋白多糖类及少量脂类。成骨细胞膜上结合有碱性磷酸酶,它是成骨细胞的标志之一。成骨细胞还能产生若干生长因子,并储存于骨基质中,如转化生长因子(TGF)、骨形态发生蛋白(BMP)、血小板衍生生长因子(PDGF)和类胰岛素生长因子(IGF)。成骨细胞对矿化新形成的骨基质起重要作用,目前还认为它与破骨细胞相互作用而介导骨质吸收。

骨基质在成骨细胞和钙化的部分之间形成一薄层骨样组织。随着骨的生长,成骨细胞为基质所包围,转变为骨细胞,后者仍有合成少量骨基质的能力。基质最后钙化,骨细胞所在处形成骨陷窝。成骨细胞与骨细胞之间通过骨基质内的小管有胞浆突相连,可以传递信息。有人认为在细胞与骨之间的细胞外液能输送营养物质。钙化骨内的骨细胞成熟后,活动减少,但在某种情况下,如甲状旁腺功能亢进,可以恢复活动,造成骨的吸收,即所谓的骨细胞溶骨。

破骨细胞位于哈佛系统中和骨小梁表面含有10~20个核,直径可达100 μ m,是人体唯一能形成骨吸收陷窝的细胞。破骨细胞与骨面接触处胞膜褶皱,并在该处形成封闭性强酸度的内环境,而降解骨质、释出钙质。破骨细胞含有大量溶酶和耐酒石酸的酸性磷酸酶,还有降钙素受体,后者是破骨细胞的组化标志。它们还含有三磷酸腺苷酶空泡作为质子泵(proton pump),酸化褶皱膜下微环境。近年发现酪氨酸激酶(tyrosine kinase)在形成破骨细胞及发挥其骨吸收作用

中十分重要。

在正常情况下,软骨的钙化发生在骨髓肥大区,并无与骨形成时的骨样组织、板层骨或骨单元相类似的结构。在电子显微镜下,于软骨钙化开始阶段可能见到含有钙的基质小泡,系细胞的胞浆排出细胞外所形成。这些小泡可能也具有诱发胚胎骨钙化的能力。在初级松质骨中,钙化的软骨将被吸收。造成这些吸收的细胞有人称为破软骨细胞,但可能就是破骨细胞。

骨形成与吸收的调控:骨形成被一系列全身性内分泌及储存在骨基质中的生长因子所控制。最主要的全身性的内分泌是1,25二羟维生素D₃(以下简称维生素D),它对钙化新生骨质起主导作用,缺乏维生素D,只能形成骨样组织,这种病情,在儿童称为佝偻病,成人称为软骨病。

生长因子中,TGF- β 及IGF-I是胶原合成和新骨形成的强刺激物。BMP促进骨缺损的修复,在实验动物中能产生异位(如肌肉内)骨形成。生长因子可在破骨细胞降解、吸收骨质时释放出来。

破骨细胞产生质子进而通过碳酸酐酶系统形成氢离子,泵至破骨细胞膜边缘而脱去骨质的矿物质(主要是钙),进而由分解蛋白的溶酶如葡糖醛酶B(B glucuronidase)、组织蛋白酶D(cathepsin D)降解。

骨吸收也受全身性内分泌控制。甲状旁腺素(PTH)增加破骨细胞的形成并刺激它们吸收骨质。维生素D在破骨细胞分化前,促使其前体单核细胞融合成为成熟的多核破骨细胞,并通过一些辅助细胞活跃骨吸收,这些作用是由环磷腺苷介导的。降钙素可以暂时的抑制骨吸收,它抑制破骨细胞的形成,并使后者收缩,脱离骨吸收面,分裂成单核细胞。降钙素长时间存在,可使破骨细胞的降钙素受体下调其功能,而“逃脱”降钙素的作用。

有几种细胞活素和激素与骨吸收密切相关,前者包括白细胞介素I(IL-1),肿瘤坏死因子(TNF)和淋巴毒素。IL-1由单核细胞以及骨的细胞在炎症性刺激下产生,促使破骨细胞活跃,而吸收骨质,在全身投药的情况下,迅速出现高血钙。类风湿性关节炎、牙周病、以及某些肿瘤破坏骨质与它有关。TNF及淋巴毒素由单核细胞、免疫

细胞和骨衬套细胞产生,作用与 IL-1 相同,它们引起骨髓瘤的骨质破坏。IL-6 是 B 淋巴细胞的生长因子,与骨髓瘤的发生有关,IL-6 与 IL-1、TNF 及淋巴瘤毒素对骨吸收有协同作用。雌激素是破骨细胞吸收骨质的强抑制剂,所以妇女绝经后,迅速带来骨吸收造成的骨质稀疏,这一病情可用雌激素治疗控制。

骨的化学:骨的主要组成部分包括胶原及矿物质,前者组成骨基质;后者为磷酸钙,大部分形成羟基磷灰石的微小结晶。此外还有糖蛋白、酸性粘多糖、脂类、非羟基磷灰石的磷酸钙盐,以及镁、碳酸盐、钠、氟化物等的离子。这些物质虽然含量甚少,但对骨的代谢和骨的物理特点均有很大影响。

骨的胶原以细胞外的纤维形式出现,每条纤维由多数纤维丝组成。每条纤维丝的长度为数个胶原分子的长度,每个胶原分子约长 3000Å (Å: angstrom 埃,光线和辐射线波长单位 $= 10^{-10}\text{m}$),直径为 5~7 个胶原分子的直径[每个胶原分子的直径为 1.6nm(16Å)]。这些胶原分子呈细长状,由三个螺旋状彼此环绕的多肽链组成。胶原纤维中的胶原分子之间有 40nm(400Å)的间隙。这些间隙与胶原的钙化有密切关系。胶原分子有多种氨基酸,其中脯氨酸及羟脯氨酸为胶原所特有,其他蛋白很少有含此两种氨基酸者。骨胶原分解时,羟脯氨酸由尿排出,可以作为判断骨基质胶原代谢变化的依据。

骨内的钙和磷酸盐发生沉积后形成一种非结晶的磷酸钙盐,后者才逐渐转变为羟基磷灰石结晶。这是一些小的骨结晶,但不像合成的羟基磷灰石结晶那样纯,除钙、磷酸盐和羟基外还有其他离子,如碳酸盐、钠、钾及镁,结合在晶体内或附在其表面。晶体表面上的磷酸盐可能为焦磷酸盐所替代。氟的摄入较多,则羟基磷灰石可能变为氟磷灰石,影响骨结晶的大小和溶解性。

骨的磷灰石结晶为多种趋骨性元素提供了很大的迅速交换面积。其中包括骨内正常矿物质的交换,也包括其他有毒的元素,如镉、铅、钷、铀及镭等。同时也为放射性核素骨扫描提供了可能性。

对于骨内矿物质的沉积是如何开始以及如何进行的机制,到目前为止尚不完全清楚。

磷酸盐的沉积:成骨细胞内的碱性磷酸酶具有很大活性,在骨形

成活跃时,血清磷酸酶的活性也大大增加。因此 1923 年 Robinson 首先提出,碱性磷酸酶能使矿物质沉积部位的磷酸盐浓度增高,诱发磷酸钙盐的沉积。到目前为止尚未能完全证实,但也无法否定。此外,一些与钙或磷酸盐结合的物质,如唾液蛋白、磷蛋白、脂蛋白或脂类均可释出钙及磷酸盐的离子以增加矿物盐沉积处的离子浓度。

以胶原为核心进行矿物质沉积:胶原纤维的结构可能使其成为首先发生骨内矿物质沉积的部位。胶原纤维内胶原分子之间有一定的空隙,矿物盐可能在开始时沉积在该处。胶原的数量也会影响矿物质沉积的类型和程度。

骨基质内其他非胶原性物质对矿物质沉积的影响:骨样组织内及钙化进行处含有糖蛋白、酸性粘多糖及脂类,这些物质可以影响钙化的进展,可以携带与其结合的钙及磷酸盐到已有部分矿物盐沉积的部位,并释出这些离子,也可以作为形成结晶的核心。

骨细胞输出钙到矿物质沉积处:骨细胞可在其线粒体或特殊的空泡内聚缩钙,然后将其输送到钙化部位。

抑制钙化的因素及其作用机制:不少因素可以抑制钙化过程,如血清或其超滤过液可以抑制胶原的钙化。实验中也发现焦磷酸盐能抑制钙化。在软骨及骨的钙化区中能见到焦磷酸酶的活动显著增加,这可能是由于钙化时需要除去焦磷酸盐。也有人观察到胚胎骨的培养中焦磷酸酶可以加速钙的摄取。还有一些抑制钙化的有机物质,可能是多肽。为了诱发钙化,有时需要除去这些物质。软骨内也有一种蛋白粘多糖可以抑制钙化,因为发现在钙化区内这种物质的浓度明显降低。

关节的结构与功能

关节分为不动关节和可动关节。不动关节仅有少许活动或无活动,不形成滑膜。活动关节则自由活动,后来形成滑膜关节。

不动关节有三种形式:

(一)纤维组织,称为韧带结合,颅骨骨缝及茎突舌骨韧带均属此类。

(二)软骨,称为软骨结合,如耻骨联合、胸肋关节等。

(三)骨性联线。

关节软骨:人体的软骨共有三种,即透明软骨、弹性软骨及纤维软骨。滑膜关节关节面上的软骨为透明软骨,为关节活动提供一个平滑的滑动面。关节软骨由软骨细胞及基质组成。软骨基质由Ⅱ型为主的胶原纤维及纤维丝形成的网组成,其间充满了一种无定形的粘多糖——硫酸软骨素,这两种物质,给予关节软骨弹性和张力。软骨细胞即位于此基质中的陷窝内。关节软骨系骨发育过程中一直未骨化的软骨层。在形成关节腔的早期,关节软骨的表面与其他类型的软骨一样,具有一层类似软骨膜的间质,但由于日后关节的活动,这层间质逐渐消失。

关节软骨的细胞排列分为四层,接近表面者较小,呈扁平状。深层的软骨细胞较大。最深层的软骨基质发生钙化,钙化软骨与软骨分界处称为潮线,钙化软骨之下为软骨下骨层。在骨生长期,此层逐渐为骨所替代,而软骨则从表面上生长。关节软骨内的胶原纤维形成与关节面垂直的束,在接近关节面处分为较小的束,呈扇状分开,最后与关节面平行,形成一个致密交错的胶原纤维网。在骨生长期,关节面下的软骨细胞中能见到有丝分裂。当骨生长停止后,这种活动也停止,这可能是由于骨与软骨连接处钙化所致。由于软骨钙化,软骨内的营养物质扩散作用消失。随着年龄的增长,关节软骨内软骨细胞的数目逐渐减少。有人认为;软骨细胞能够合成基质是补偿关节软骨磨损的一种有效方法。由于关节软骨没有软骨膜,再生能力甚差,仅在其周边及有滑膜附着处可能有一些再生。因此软骨中央部分的损伤,即使表浅也可以长时间不愈合。

关节软骨,没有血运,依靠滑膜液提供营养。关节面受压时,软骨内的液体外溢,解压时,软骨吸收滑膜囊内液体而带入营养物质,如同海绵排吸水分一样。因此关节活动对维持关节软骨细胞生存,是极为重要的。

滑膜:滑膜的血运、淋巴引流和神经分布均甚丰富。滑膜为一层结缔组织,无上皮细胞,源自胚胎期形成关节时的间质。滑膜细胞有两型:A型细胞类似巨噬细胞,细胞器丰富,包括溶酶体、空泡。B型为类成纤维细胞的未分化细胞,含有较多粗面内质网。在滑膜内层

表面上细胞较多,但并不形成连续的细胞层。滑膜细胞有较强的再生能力并能转变为软骨细胞,为其附近的关节软骨提供修复。分布在滑膜上的神经主要在血管上,滑膜受到挤压,立即产生疼痛并常有出血。

滑膜液:虽然滑膜上无腺体或上皮,但可分泌小量粘稠的液体,称为滑膜液,系一种血清透析液,含有与血浆蛋白相同的蛋白。另外,滑膜液中还含有高度聚合的透明质酸,来自结缔组织基质,使滑膜液具有粘稠性。滑膜液中也含有来自基质的硫化粘多糖及组织液。滑膜液中有多种细胞,包括单核细胞、大吞噬细胞、原始细胞、滑膜细胞及白血球。由于滑膜的微血管有微孔,不少物质都可以进入滑膜液或由滑膜吸收,通过的速度与分子的大小有关。晶体物质可以迅速向两个方向扩散。滑膜液内大分子蛋白由淋巴引流,需要较长时间,颗粒状物质则由大吞噬细胞所摄取。

滑膜液的功能主要是为关节提供润滑作用。有人观察到,干燥的关节的摩擦系数较之有滑膜液润滑的关节要大 14 倍。透明质酸是起润滑作用的物质。实验中在关节内注入透明质酸酶,造成滑膜液内透明质酸的降解后,关节面的磨损大大增加。此外,滑膜液还是为大部分关节软骨提供营养的一个主要途径。临床上经常可以见到脱落的软骨块能在滑膜液中存活相当长的时间,甚至还可以长大。

关节润滑除了滑膜液之外,还有两种重要机制:

(一)关节软骨是有弹性和充有液体的组织,关节承受压力时,液体即向受压点周围表面渗出,润滑关节面,称为水力润滑(hydrodynamic lubrication)。

(二)滑膜产生一种糖蛋白(lubricin),暂译为“润滑素”。它与关节软骨结合而保留一层水分子保护关节面。

上述两种润滑机制,是人工关节不能获得的。

关节的功能,除了使肢体及躯干能活动或运动之外,还有分散关节面承受应力的作用。例如:人体自高位跳下前及着地之时都主动地或反射地屈曲髋、膝、踝诸关节。着地的一刹那,上述关节还会进一步屈曲。这样,地面冲击关节的力量,能在关节屈曲滑动中,分散于大部关节面而不集中于一点。与此同时,应力也被关节周围的韧

带、肌肉群在控制关节过度活动时,分担与吸收,从而避免关节的损伤。

骨骼肌的结构与功能

人体肌肉有三种,即骨骼(横纹)肌、心肌和平滑肌,与骨科有关的,主要是骨骼肌具有收缩的功能。

肌外膜包着整块肌肉。肌束膜包围肌束。肌内膜包着每个肌细胞,其下有基底膜和肌膜(sarcolemma),后者是应激(可兴奋)膜,与神经细胞膜一样,能接受传入的神经信号。肌细胞是多核的,位于细胞周边。骨骼肌镜下可见交替的横纹,所以又称横纹肌。

肌细胞含有起收缩作用的蛋白:肌动蛋白(actin)和肌球蛋白(myosin),它们的分子相互交错,肌束收缩时,彼此嵌插靠拢,松弛时回到原位。原肌凝蛋白(tropomyosin)和肌钙蛋白(troponin)是起松弛作用的物质。肌细胞内的肌红蛋白,能结合氧离子,输入细胞内。

肌收缩时所需能量,不同的阶段有不同的来源。收缩开始时,由肌内的三磷酸腺苷和磷酸肌酸提供,随后上述物质在无氧条件下分解肌糖原或葡萄糖释放能量,长时间运动,则依赖氧化碳水化合物以及脂肪供给。

肌肉收缩由运动神经传入的冲动引起,运动神经的分支在肌肉的止点结构称为运动终板,板内小空泡含有乙酰胆碱,在神经冲动下释放出来作用于肌膜上的受体,使前者去极化(与神经细胞相同),钾钠离子进入膜内使肌细胞收缩。

肌肉收缩包括:等张收缩,如提移重物,肌长度缩短,但力量保持均衡;等长收缩,如持举重物,保持原位不动,肌长度不变。肌肉萎缩分为废用性萎缩和去神经萎缩,前一类由于不使用肌肉而引起,如久病卧床、僵直关节周围的肌肉,恢复使用功能即能复原。后一类是由损伤支配某一肌肉的运动神经引起的。初始阶段,该肌对乙酰胆碱敏感而出现自发颤动,随后只有用电流直接刺激肌肉才能收缩,继而肌肉纤维化。

(冯传汉)

胶原、蛋白多糖、滑膜细胞

胶原的结构和代谢

胶原是一种坚韧的纤维蛋白,它将机体的细胞和组织紧密连接在一起,维持其结构的强度。本世纪四十年代通过光学显微镜观察到系统性红斑狼疮、系统性硬化症、多发性肌炎、结节性动脉炎等疾病的结缔组织的胶原纤维发生纤维蛋白样变性,因此这些疾病被称为“胶原病”。在以后的数十年的研究中发现了硬化症患者的胶原合成增加,而其他胶原病与胶原缺陷的直接关系尚不清楚。通过对骨、软骨、肌腱、韧带、滑膜、皮肤等结缔组织中存在的主要大分子结构和功能的研究,发现在不同的结缔组织中存在至少 15 种不同类型的胶原以及蛋白多糖和糖胺多糖类物质,后者可使软骨、滑液、玻璃体等组织吸取水分和无机离子,使组织保持弹性。另外,结缔组织中还存在一些其他大分子物质,如弹性硬蛋白,它可形成无定形的高弹性纤维;微纤维蛋白(fibrillin),形成眼和主动脉的悬韧带中的微纤维;纤维粘连蛋白,形成纤维网,其对细胞的附着和分化很重要。构成基底膜的大分子物质主要有Ⅳ型胶原、基膜粘连蛋白、巢蛋白(nidogen)和基底膜特异蛋白多糖,即所谓的硫酸肝素蛋白多糖等。结缔组织中的大分子成分对于维持正常的组织结构和功能起着十分重要的作用。已发现许多由于结缔组织中的成分基因变异引起的疾病,但至今所发现的大多是胶原基因变异所致。

【胶原的结构】

胶原的种类很多,分类方法也不尽相同。根据 D.J.Prockop 等报道,15 种不同类型的胶原基本上可归纳为四大类:原纤维胶原、基底膜胶原、原纤维相关胶原和短链胶原。它们在体内各组织的分布情况见表 1-1。

I 型胶原分子是由两个相同的 α_1 多肽链和一个 α_2 肽链组成的。 α_1 和 α_2 链的主要结构是每第三个氨基酸是甘氨酸的重复出现。约含 1014 个氨基酸。每个链的主要结构可写成 $(\text{Gly-X-Y})_{338}$ 。在 X 位

置的氨基酸常是脯氨酸,在Y位置的氨基酸常是羟脯氨酸。这种结构在其他蛋白中是很少见的。在 α 链中甘氨酸-脯氨酸-羟脯氨酸顺序重复出现是其三个链组装成三螺旋形成这一特性所必需的,这种结构也是胶原蛋白所独具的特点。在胶原的三螺旋结构中,甘氨酸残基被包入靠近三螺旋中心很小的空间里,在那里仅有像甘氨酸这种最小的氨基酸残基才能被容纳。脯氨酸和羟脯氨酸残基起稳定三螺旋结构的作用。每一个 α 链的-G-X-Y-重复序列中的X-或Y-位置上,包含有疏水氨基酸或带电氨基酸。在三螺旋结构的表面上的疏水的和带电的氨基酸可确保每一个分子与其最邻近的分子均能以交错 $1/4$ 分子长度的方式相结合。数千个这样的分子形成一个胶原原纤维。在不同的组织中,由胶原形成的原纤维在直径上和三维构象上均有很大差别。这可能是由于不同的原胶原纤维之间结构不同,或是与其他大分子之间的相互作用的结果,也许是受到细胞的和来自其他原纤维的外力的作用之故。Ⅱ型胶原和Ⅲ型胶原则与Ⅰ型胶原不同,它们由单纯一种 α 链组成。每种胶原都有不同的组织分布。Ⅴ和Ⅺ型胶原是由三个不同类型的 α 链组成,它们在组织中以原纤维的形式存在,但量很少,还没有被广泛研究。基底膜中的Ⅳ型胶原形成一网状结构。Ⅶ型胶原形成细小的原纤维束,在皮肤的基底膜和真皮上层之间起到一种固定作用。Ⅸ和Ⅹ型胶原是在Ⅰ型和Ⅱ型原纤维的表面发现的,可能在各种原纤维之间起到一种垫圈的缓冲作用。对由短链胶原形成的结构(Ⅷ和Ⅹ型)和其他胶原的了解尚不多,但可能形成细的原纤维,与细胞表面有密切关系。

【胶原基因的结构】

胶原基因一些少见的特点决定了胶原蛋白在结构上的特性。主要的原纤维胶原(Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型)的每个基因有52~54个外显子,编码大的三螺旋的蛋白质结构的外显子有一个特定的54个碱基对的基本模式。大多数外显子都是54个碱基对,从一个完整的甘氨酸密码子开始,以一个完整的Y位氨基酸密码子结尾。其他的外显子是108个碱基对(两个54bp),还有一个外显子是162个碱基对(三个54bp)。某些外显子在54个碱基对主体上发生微小的变异,它们含有99个碱基对(54bp+45bp)。除了Ⅰ型前胶原的前 α_1 基因中有一