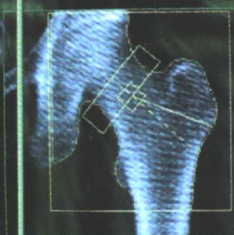
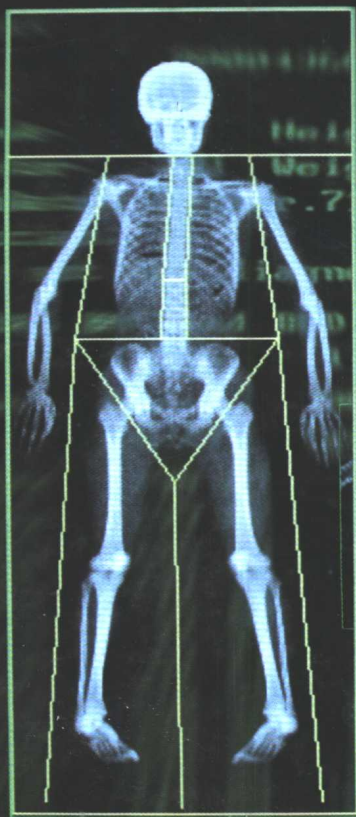


主 编 廖二元 谭利华
GUEST EDITORS YEBIN JIANG
HARRY K. GENANT

METABOLIC OSTEOLOGY

代谢性骨病学



人民卫生出版社

METABOLIC OSTEOLOGY

代谢性骨病学

主编 廖二元 谭利华

GUEST EDITORS YEBIN JIANG

HARRY K. GENANT

副主编 王平芳 刘石平

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

代谢性骨病学/廖二元等主编. —北京:人民卫生出版社, 2003

ISBN 7-117-05708-4

I. 代… II. 廖… III. 代谢病:骨疾病-诊疗
IV. R68

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 071807 号

代 谢 性 骨 病 学

主 编: 廖二元 谭利华

GUEST EDITORS YEBIN JIANG

HARRY K. GENANT

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 75.75

字 数: 3021 千字

版 次: 2003 年 10 月第 1 版 2003 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05708-4/R·5709

定 价: 148.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编者

(按姓氏笔划排名)

- | | | | |
|-----|---------------------------|-----|---------------------------------|
| 毛季萍 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 何 凌 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 |
| 王平芳 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 何明大 | 中南大学湘雅二医院中医科 |
| 王运林 | 华中科技大学同济医院 | 张 红 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 |
| 王旭生 | 珠海市人民医院骨科 | 李 剑 | 中南大学湘雅二医院病理科 |
| 邓小戈 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 李 霞 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 |
| 方团育 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 李 晶 | 中南大学湘雅二医院骨科 |
| 皮银珍 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 杨 锋 | 湖南省新邵县人民医院内分泌科 |
| 冯 琼 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 杨 雅 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 |
| 伍汉文 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 肖立伟 | 中南大学湘雅二医院口腔科 |
| 伍贤平 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 肖新华 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 |
| 刘石平 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 苏 欣 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 |
| 刘幼硕 | 中南大学湘雅二医院老年病科 | 陈志衡 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 |
| 刘 敏 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 陈蒂侨 | 清华大学体育教研室 |
| 刘 红 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 单鹏飞 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 |
| 刘辉文 | 湖南省邵阳市中心医院内分泌科 | 周智广 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 |
| 向光大 | 广州军区武汉总医院内分泌科 | 周后德 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 |
| 朱旭萍 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 林滨洲 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所(电脑制图) |
| 朱兆夫 | 中南大学湘雅二医院口腔科 | 罗湘杭 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 |
| 汤佳珍 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所 | 范松青 | 中南大学湘雅二医院病理科 |
| | | 金 亚 | 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢 |

- 内分泌研究所
- 胡平安 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 胡春宏 中南大学湘雅二医院肿瘤科
- 钟 妮 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 钟惠菊 中南大学湘雅医院内分泌科
- 顾慧敏 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 唐炜立 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 莫朝晖 中南大学湘雅三医院内分泌科
- 袁凌青 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 郭丽娟 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 郭世绂 天津医科大学
- 郭 亚 中南大学湘雅二医院图书馆
- 梁 敏 广西医科大学第一附属医院内分泌
科
- 黄 干 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 黄秋霞 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 黄琪仁 上海交通大学附属第六人民医院
- 章振林 上海交通大学附属第六人民医院
- 盛志峰 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 彭 健 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 彭佑铭 中南大学湘雅二医院内科
- 彭依群 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 蒋 波 中南大学湘雅二医院神经内科
- Yebin Jiang Department of Radiology, Univer-
sity of California San Francisco
(UCSF), USA
- Harry K Genant Osteoporosis and Arthritis Re-
search Group, University of Califor-
nia San Francisco(UCSF), USA
- Jenny Zhao Osteoporosis and Arthritis Resea-
rch Group, University of California
San Francisco(UCSF), USA
- 谢 辉 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 超楚生 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 雷闽湘 中南大学湘雅医院内分泌科
- 廖二元 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 廖慧娟 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 翟木绪 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 谭利华 中南大学湘雅二医院放射科
- 薛 延 北京积水潭医院内科
- 戴如春 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所
- 魏启幼 中南大学湘雅二医院病理科
- 金 燕 中南大学湘雅二医院内分泌科代谢
内分泌研究所

序

1948年, Albright 将代谢性骨病定义为广泛性的骨病, 至今仍是恰当的。骨骼的病变很多, 创伤、感染或肿瘤损坏骨骼的局部就会发生骨折、骨炎或骨瘤, 这些都不是代谢性骨病。激素或代谢异常、肿瘤释出某些细胞因子、遗传缺陷使某些酶、蛋白质或细胞不正常从而影响骨骼的形成、重建或代谢才会发生代谢性骨病, 因而, 代谢性骨病可定义为骨的代谢紊乱性疾病或由于代谢异常所致的骨疾病。影响骨代谢的作用机制虽然是广泛性的, 但由于局部的结构、功能和易感性有其特殊性, 故代谢性骨病也可以有局限性的表现。

骨骼是支持人体的框架, 是活动和劳动所必需。骨骼是钙、磷和镁等矿物质的储藏库, 又参与酸碱平衡的调节。骨髓寓于骨髓腔内, 是血液系统和免疫系统的源泉。所以骨骼参与许多生理功能且正常的骨代谢为生命所必需。早在 1942 年, 刘士豪教授和朱宪彝教授就在肾性骨病的研究方面取得卓越成就, 在国内外有重要的影响, 为中国代谢性骨病的先驱。近年来更多学者认识到代谢性骨病的重要性, 研究内容逐渐广泛和深入, 研究队伍日益壮大。

代谢性骨病包括许多病种, 虽然近一、二十年来随着分子遗传学的迅速发展查明了一些代谢性骨病的分子病因, 但仍有不少疾病的病因和病理生理尚待阐明, 诊治方法还需进一步探讨。内分泌学、儿科学、妇产科学、内科学、骨科学、肾病学、老年医学、放射学及基础科学都与代谢性骨病有密切联系。编著此书的目的, 其一是希望此书对广大的临床工作和教学工作者有所帮助。代谢性骨病中诸多疾病的诊断、鉴别诊断、治疗和发病机制在一般的医学教科书中并无详述, 阅读此书可有所遵循和借鉴。其二是希望能帮助提高专科医师的学术水平, 故此书取材内容力求新颖、广泛和深入。其三是内容亦包括代谢性骨病最新的研究动态, 希望对研究者有所启发。

本书第一、二篇着重于骨的生理、病理和代谢调节, 广泛深入地介绍了骨的基础研究成果。第三篇介绍了代谢性骨病的诊断方法与研究技术。第四至第七篇详尽地介绍了各种代谢性骨病、体质性骨病、内分泌代谢疾病和系统性疾病伴骨病的病因、发病机制、临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗和预防。

在本书中, 介绍了我们几十年来在代谢性骨病医疗、教学和科学研究中的许多经验, 其目的是与读者们交流经验, 取长补短, 相信这样可共同促进我国代谢性骨病研究的发展。

伍汉文

2002 年 11 月

前言

代谢性骨病 (metabolic bone diseases) 是指各种原因所致的以骨代谢紊乱为主要特征的骨疾病。代谢性骨病属于代谢性疾病 (metabolic diseases) 中的一类特殊疾病, 临床上以骨重建 (bone remodeling) 紊乱所致的骨转换率异常、骨痛、骨畸形和骨折为特征。引起代谢性骨病的病因很多, 根据病因和病理特征可分为四类: ①骨质疏松症 (osteoporosis); ②骨质软化症 (osteomalacia); ③骨质硬化症 (osteopetrosis); ④混合性骨病 (mixed bone diseases)。而体质性骨病 (constitutional bone disorders) 是一类先天性骨的生长、发育异常性疾病, 以骨构塑 (bone modeling) 受损导致的先天性骨畸形为特征, 一般不伴或仅伴有轻度的骨代谢紊乱。

和内分泌学一样, 现代医学的许多进展推动着代谢性骨病迅速向纵深发展, 已经取得了许多重要的成果, 其诊断治疗水平在不断提高。继 1961 年发现 PTH 和 1962 年提出激素受体学说以来, 近三、四十年来代谢性骨病的研究与发展十分迅速。人们对骨和软骨的发育与代谢进行了深入研究。首先, 发现骨组织的多种功能是相互偶联 (成骨细胞-破骨细胞偶联) 的, 其机制主要涉及到细胞因子、生长因子和内分泌/旁分泌激素间的偶联 (如 OPG/RANK/RANKL 系统)。其次, 有关调节骨代谢的各种激素的作用机制也被阐明或基本阐明, 骨代谢激素 [如 PTH/PTHrP、CT、 $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$] 和雌激素等及其受体作用机制的研究, 使我们对骨代谢的调节和对代谢性骨病发病机制的理解深入到了基因水平和分子水平。第三, 阐明了一大批代谢性骨病的分子病因, 如 $\text{G}\alpha$ 亚基基因突变所致的 McCune-Albright 综合征和假性甲旁减、维生素 D 受体 (VDR) 基因突变所致的维生素 D 抵抗性佝偻病/骨质软化症、雌激素缺乏性绝经后骨质疏松症和 FGFR 基因突变所致的软骨发育不良综合征等, 并且可用分子生物学技术查明这些代谢性骨病的分子病因。第四, 由于双能 X 线吸收测定仪 (DXA) 的广泛应用, 在代谢性骨病的骨量测量与诊断方面有了突破性进步。DXA 使骨密度测量的敏感性和特异性出现了质的飞跃, 并同时涌现了骨超声、定量 CT (QCT)、定量 MRI (QMR) 及微 CT (micro CT) 等诊断技术。另一方面, 由于大量骨代谢生化标志物 (如骨源性 ALP、BGP、OPG、TRAP5b、NTX、CTX 等) 的发现和应用, 也使代谢性骨病的病情观察有了更为可靠的评价依据。除测量 BMC 和 BMD 外, 有些仪器 (如骨超声、QMR、QCT、 μCT 等) 还可对骨的“生物质量” (如脆性、力学强度与韧性等) 进行非创伤性观察。将激光共聚焦技术和疲劳损伤技术应用于骨微结构的研究和微结构的三维重建, 找到了评价骨微结构与功能的新途径。第五, 在代谢性骨病的治疗方面, 以 SERM、二膦酸盐和降钙素为标志的新的制剂已广泛应用于临床, 显著提高了代谢性骨病的防治效果。例如, 二膦酸盐已经开发了第三代产品, 使这类药物的抗骨吸收活性提高了数千至数十万倍, 而副反应进一步减少。多中心、随机、双盲对照的跨国性药物临床实验结果, 澄清了许多长期以来悬而未决的疗效争论问题。例如, 美国的“妇女健康初始行动 (Women Health Initiative, WHI)” 计划的多中心临床试验结果, 否定了结合雌激素 (CEE) 0.625mg/d 加甲羟孕酮 (MPA) 2.5mg/d 的长期雌、孕激素补充疗法方案, 从而引发了有关雌激素补充治疗 (ERT) 和激素补充治疗 (HRT) 的新一轮讨论和研究热潮。雌、孕激素补充治疗的疗程和剂量有待进一步确定, 乳腺增生和乳腺癌作为 ERT 或 HRT 最主要的担忧更加受到人们的重视。

中华民族近代医学与代谢性骨病研究的奠基人和先导者刘士豪教授和朱宪彝教授等曾为我国的代谢性骨病研究作出过杰出贡献。在新的世纪里, 我们更有责任和信心把这一事业发扬光大。近年来, 以原发性骨质疏松症为核心内容的代谢性骨病研究在我国已取得很大进展。全国已有众多单位完成了骨质疏松的流行病学调查, DXA 的应用和骨代谢生化标志物的测定已经相当普及。不少单位还在抗骨质疏松新药评价、中药开发等方面取得了可喜成绩。

代谢性骨病是内分泌代谢疾病中研究最活跃的部分之一。人们付诸大量精力和财力从事这方面的研究自有其道理。随着社会、经济的迅速发展及人口老龄化的加剧,我国的骨质疏松发病率已经并将持续逐年增加,估计在本世纪的前半叶我国将成为全球骨质疏松最流行的地区之一。另一方面,由于经济发展的不平衡、民族生活习惯的延续和许多慢性疾病谱的变化,维生素D缺乏与低钙摄入现象仍将在相当长的时期内成为我国代谢性骨病防治的核心问题。除此之外,新的治疗技术(血液透析、器官移植、肿瘤介入治疗和化疗的应用等)也势必在提高病人生存质量和延长生存时间的同时,增加了骨质疏松等代谢性骨病的风险和防治任务。因此,从这些方面看,代谢性骨病的研究和防治现状还远远达不到形势对我们的要求。我国代谢性骨病的研究和防治工作必须加大力度,提高速度和质量。

20世纪80年代末,朱宪彝教授主编了我国第一部《代谢性骨病学》(天津科学技术出版社,1989年)。继而又有多本有关骨质疏松症的专著出版,如郭世绂教授主编的《骨质疏松·基础与临床》(2001年,天津科学技术出版社)、刘忠厚教授主编的《骨质疏松学》(科学出版社,1998年)。与此同时,在一些内分泌学与内科学的教科书与参考书中,也都增加了代谢性骨病的篇幅。这些对我国代谢性骨病学的发展起到了举足轻重的推动作用。

中南大学湘雅医学院是我国开展骨代谢研究最早的单位之一。早在1956年,伍汉文教授就开始了重金属中毒与骨病变的临床研究。从上世纪70年代开始,湘雅医学院的骨代谢研究重点是骨质疏松症。首先,在伍汉文教授的领导下,用十多年时间对主要内分泌代谢性疾病(如糖尿病、Graves病、甲减、Cushing综合征等)的钙、磷、镁、铁、铜、锌、氮等的代谢进行了广泛而深入的研究,创建了多种实验方法,获得了许多新的发现,《钙磷代谢失衡与糖尿病慢性并发症的关系研究》于1992年获得国家科技进步三等奖。继之,从1992年起,我们又以绝经后骨质疏松症为主要研究对象,对其病因、发病机制、流行病学、诊断方法与防治措施进行了大量研究,除《原发性骨质疏松症的诊断与防治系列研究》于2002年获得国家教育部科技进步一等奖外,还获得其他多项国内外奖励。在历时10年的研究中,我们主要做了下列工作:第一,从1995至2003年测定了11000多例38个骨骼部位的BMD,建立了3156人5~90岁共18个年龄段的BMD正常值参考数据库。第二,探讨了BMD与骨折等因素的关系,确定了我国南方地区原发性骨质疏松症的发病率。第三,建立了小动物模型BMD测量分析的系列技术,用骨丢失敏感区划分等方法提高了BMD测量的敏感性。第四,将以上方法推广应用于骨质疏松的流行病学调查、临床诊断、骨折预测、疗效观察、动物模型鉴定和抗骨质疏松药物疗效评价等工作中,推广应用的学科范围涉及中西医内科学、骨科学、妇产科学、老年病学、风湿病学、药理学、生物化学、食品卫生与公共卫生学和药物研制开发等领域。第五,应用分子生物学技术对雌、孕激素及其衍生物与成骨细胞和骨重建的关系进行了深入的研究,先后应用基因芯片、cDNA代表性差异分析和cDNA序列快速筛选等技术,对雌二醇相关性基因进行了研究,探讨了雌二醇上调和下调成骨细胞表达的目的基因谱。探讨了雌二醇、尼尔雌醇和孕激素抗骨质疏松的作用机制。研究并用大肠杆菌成功表达了骨基质Gla蛋白(MGP)。与此同时,我们还在国际上率先开辟了骨基质金属蛋白酶系(MMPs)及其组织抑制因子(TIMPs)与骨质疏松关系的研究领域,发现MMPs/TIMPs在骨代谢调节中的重要作用。这些工作深化了我们对骨质疏松的认识,也得到了国内外专家的高度评价,并获得2002年度全国优秀博士论文奖。第六,应用激光共聚焦技术创建了骨微损伤、骨形态计量学、骨生物力学和骨疲劳损伤指标,创建了一些新的骨质疏松观测技术和评价指标,并应用于骨质疏松的早期诊断、药物疗效评价和病理形态学研究中。第七,对骨代谢的生化标志物进行了比较研究,同时鉴定和应用了一些新的标志物(如OPG)来协助骨质疏松症的诊断、鉴别诊断和病情判定。第八,建立了有近6万常住居民的骨质疏松社区防治网点和骨质疏松三级预防体系,根据我国南方居民的劳动、生活习惯,探讨了符合我国国情的防治方案。第九,针对绝经后骨质疏松症的基本病因,在长期ERT临床经验的基础上,总结、研制了国家Ⅲ类新药——复方尼尔雌醇片,并试用于临床,获得了良好的防治效果,这一开发性研究的临床前试验和临床初步试验均得到国内外专家的支持、认可和赞同。

在以上工作的基础上,湘雅医学院相关学科的近70位专家教授对本学院100年来的相关研究和医疗工作,尤其是上述的研究工作与成果进行了总结,并邀请国内外一些著名专家学者,组织编著了这本《代谢

性骨病学》，其目的是交流学术思想，提高我们的医疗、教学和科研水平，达到促进我国代谢性骨病发展的目的。在此，对所有关心和支持我们工作的各位专家、领导和朋友们表示衷心的感谢。

本书分为七篇 74 章，共 280 万字，附表 278 个，图 550 幅，参考文献 7200 余条。第一篇主要介绍了骨分子生物学和骨生理学的基础知识和最新进展；第二篇介绍了各种代谢性骨病的组织病理学和分子病理学知识；第三篇介绍了代谢性骨病的临床诊断技术（如 X 线照片、MRI、CT、骨显像、 μ CT、骨超声、BMD、骨代谢生化标志物测定等）和实验研究技术（如骨组织形态计量、骨微损伤和骨生物力学分析、细胞培养、分子生物学、动物模型、染色体畸变与基因突变等）；第四、五两篇详细介绍了代谢性骨病、遗传性骨病与体质性骨病的病因、发病机制、诊断与鉴别诊断、预防与治疗；第六、七两篇介绍了一些内分泌代谢疾病和系统性疾病与骨代谢的关系，以及这些继发性代谢性骨病的诊断方法与防治措施。

本书较全面地总结了我们数十年来在代谢性骨病医疗、教学和科研工作中的经验，本书的大部分资料、图片和数据均来源于湘雅学府。同时，我们也借鉴、引用和参考了国内外的其他研究成果，以求完善。本书具有下列主要特点：①资料收集广泛。本书既包括了湘雅学府几十年的医疗、教学、科研成果与经验，又浓缩了近几十年来国际上在代谢性骨病方面的最新成果。②基础与临床紧密结合。欲深入理解代谢性骨病的临床表现、实验室改变、诊断要点和防治方法，就必须对骨代谢的基础知识有全面而深入的认识。因此，对相关的基础研究与检测技术也作了较多介绍，基本包括了近代最新、最先进的各种技术与方法。③常见病和罕见病并举，相互兼顾。本书除详细介绍了常见代谢性骨病的病因、发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗与预防等方面的知识外，也尽量收集了少见的代谢性骨病病种，其中还包括了近年鉴定的新病种（如 G 蛋白病、离子通道病、生长因子受体病、器官移植性骨病、肿瘤相关性骨病等）。④代谢性骨病相对于临床医学的其他学科而言，其发展显得滞后，尚有大量的问题有待进一步研究。因而，本书以各种方式提出这些问题，并对这些问题进行了评论和讨论，这样可为读者提供进一步思索的空间，提出进一步研究的热点与方向。此外，本书在编著格式、写作风格等方面也有鲜明的特色，并尽量遵照循证医学原则，除对中外文献作必要的筛选外，还标出资料的来源与出处，便于读者进一步研究。

本书的编写工作得到国内外老一辈医学家、同行专家和各方朋友的大力支持、鼓励和关心。趁此机会，我们特别感谢湘雅学府伍汉文教授和超楚生教授的悉心指导！特别感谢中华医学会骨质疏松与骨矿疾病学会主任委员孟迅吾教授和其他专家的指导！特别感谢被引用资料和文献的国内外专家和朋友！特别感谢 HARRY K. GENANT 教授、YEBIN JIANG 教授、郭亚女士为本书的写作提供了大量文献资料和悉心指导！特别感谢人民卫生出版社的领导和编审们！

知识的更新总是快于人们的认识，虽已付诸大量心血，也无法做到尽善尽美。我们希望本书能起到抛砖引玉的作用，为推动我国代谢性骨病学的发展起到一些作用。同道们能批评指正本书中的错误和缺失，悉心指教，正是我们所热切希望的。

编 者

二〇〇三年五月于长沙

PREFACE

Metabolic Bone Diseases (MBDs) are special diseases arising from disturbances in the metabolism of bone. Clinically, bone remodeling disturbances cause abnormal bone turnover manifested by bone pain, deformation and fracture. There are numerous causes of MBDs; based on their pathological features, MBDs can be classified into four categories: osteoporosis, osteomalacia, osteopetrosis, or mixed bone disease. On the other hand, constitutional bone diseases, the inherited disorders of bone growth and development, are characterized by bone deformation caused mainly by bone modeling disturbances which may or may not be accompanied by mild metabolic bone problems.

As in the realm of endocrinology, progresses in modern medicine have prompted the rapid development of our knowledge of MBDs, and many important achievements have been made in the diagnosis and treatment of MBDs. The discovery of PTH in 1961, the introduction of the hormone/receptor theory in 1962, and the development in the study of metabolism of bone and cartilage on cellular and molecular levels have greatly strengthened our overall knowledge and understanding of MBDs. There are many milestones in this realm. First, the mechanism of coupling between osteoblastic and osteoclastic lineage cells was confirmed; this mechanism involved the coupling among cytokines, growth factors and endocrine/paracrine hormones (e. g. the OPG/RANK/RANKL system). Second, various hormone functions in regulating bone metabolism have been clarified. The study of osteotropic hormones (e. g. PTH/PTHrP, CT and $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$), estrogen receptors and its subtypes (ER-alpha and ERbeta) has increased our understanding of their roles in regulation of bone metabolism and pathogenesis and phenotypes of MBDs at the genetic and molecular levels. Third, the mechanisms and molecular etiology of some MBDs have been elucidated (e. g. McCune-Albright syndrome and pseudohypoparathyroidism type 1a are caused by Gsalpha subunit mutations, and vitamin D resistant rickets is caused by vitamin D receptor gene mutations, postmenopausal osteoporosis is caused by a lack of estrogen, chondrodysplasia is caused by FGFR gene mutations, etc.). Also, molecular biology techniques have been used to detect the molecular etiology of MBDs. Fourth, due to the wide applications of dual X-ray absorptiometry (DXA) and quantitative testing of bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC), diagnosis of MBDs has been significantly improved. DXA provides greater sensitivity and specificity of BMD measurement while many other diagnostic techniques such as bone ultrasonography, quantitative CT (QCT), quantitative MR (QMR), micro CT (μCT), etc. have also emerged. Furthermore, with the discovery and application of large numbers of bone metabolic biochemical markers (e. g. bone-specific ALP, BGP, OPG, TRAP5b, NTX, CTX, etc.), evaluation of MBDs has become more reliable. Besides BMD measurement, some instruments (e. g. bone ultrasonography, QMR, QCT, CT, etc.) can be used to indirectly observe the biological quality of bone (e. g. fragility, biomechanical features, bone microstructure, etc.). By applying laser scanning confocal microscopic and MRI microscopic techniques to the bone

ultrastructure and 3D-reconstruction of bone ultrastructure, researchers have developed a new way to evaluate bone ultrastructure and function. Fifth, in the treatment of MBDs, new pharmaceuticals as SERM, bisphosphonates and calcitonin are widely used. As a result, the efficacy of prevention and treatment of MBDs has improved remarkably. For example, bisphosphonates have developed to the third generation and their anti-absorptive effects have increased a thousand times while side effects have been minimized. International randomized and controlled clinical trials (RCTs) are solving persistent vexing questions about effects of major drugs. For instance, in the United States, the study of the Women's Health Initiative (WHI) has repudiated the use of long-term replacement therapy with combined CEE 0.625mg/d plus MPA 2.5mg/d. Thus, a new round of research and tide of discussion have been triggered in regard to ERT (estrogen replacement therapy) and HRT (hormone replacement therapy) in patients with postmenopausal osteoporosis. The course and dosage of estrogen and progestin need to be further established. Moreover, the major concern about breast cancer as the result of ERT or HRT will continue to receive a great deal of attention and scrutiny.

Professors Liu Shihao and Zhu Xianyi, the founders and precursors of modern medicine and the study of MBDs in China, have eminently contributed to national research on MBDs in China. In this new century, it is our responsibility to continue this work and we are confident that advancements will be made. In recent years, studies of MBDs with primary osteoporosis as a focus have made great progress in China. Countrywide, many research institutes have contributed studies on a census of the prevalence of osteoporosis. DXA applications and tests of bone markers have been widely used. Many institutes have made significant achievements in evaluating new drugs and developing new Chinese medicines for MBDs.

MBD research is one of the most active areas of study in endocrinology; there are several reasons why researchers spend large amounts of time and money in pursuit. Along with the rapid development of our society and economy, the morbidity of osteoporosis has continued to grow year after year. It is estimated that osteoporosis will reach epidemic proportions in China by the end of the first half of this century. On the other hand, because of the imbalance of economic development, enduring ethnic customs and numerous changes in the chronic disease spectrum, lack of vitamin D and low calcium intake are and will continue to be principal issues of MBDs in our country for an extending period of time. While new medical techniques (such as hemodialysis, organ transplantation, tumor chemotherapy, etc.) will undoubtedly improve the quality and prolongation of life for patients, the risk for osteoporosis will continue to increase; therefore, the work of prevention and treatment of MBDs continues to be in high demand. It is evident that the current status quo of MBD research, prevention and therapy does not adequately meet the requirements of this situation. Our works on MBD research, clinical prevention, and treatment must not only become more extensive and superior in quality, but also improve at a faster rate.

At the end of 1980s, Professor Zhu Xianyi was the chief editor of the first book on this topic—the Metabolic Bone Diseases (Tian Jin Technology Publisher, 1989). Many others followed, such as Osteoporosis - Fundamental and Clinical, edited by Professor Guo Shifu (Tian Jin Technology Publisher, 2001) and Osteoporosis, edited by Professor Liu Zhonghou (Scientific Publisher, 1998). At the same time, chapters on MBDs were added to textbooks and reference books of endocrinology and internal medicine. All these efforts have decisively driven the development of our knowledge of MBD

in this country.

Xiang-Ya Medical School of Central South University was one of the earliest schools to launch research work on MBDs in China. As early as 1956, Professor Wu Hanwen began clinical research in heavy metal toxicosis in relationship to MBDs. Since the 1970s, Xiangya Medical School has focused on osteoporosis in topics of bone metabolism study. First, under the leadership of Professors Wu Hanwen, Chao Chusheng and Liao Eryuan, etc., the school spent over ten years doing extensive research on the metabolism of calcium, phosphorus, magnesium, iron, copper, zinc, nitrogen, etc. in endocrine diseases such as diabetes mellitus, Graves disease, hypothyroidism, Cushing syndrome, etc. This research led to many modified experimental methods and numerous new discoveries. Our work on the relationship between the imbalanced metabolism of calcium and phosphorus and diabetic chronic complications gained the nation's third highest ranking award for technology development. Then, beginning in 1992, we conducted a great deal of research work on the pathogenesis, epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. In 2002, our series studies in diagnosis, prevention and treatment of primary osteoporosis gained the Chinese 1st-Rank Award for Technology Development from the National Education Department. Additionally, we have earned many other national and international awards in recognition of our research achievements. In ten years of research, we have achieved many accomplishments: First, from 1995 to 2002, using the Hologic QDR 4500A DXA, we examined BMD of over 3000 subjects at 38 sites, and developed the most extensive BMD Reference Database for the population, and established BMD normal ranges, divided into 18 age-segments from 5 to 90 years old. Second, we investigated the relationships between BMD and osteoporotic fractures, etc. and determined the prevalence of primary osteoporosis in Hunan. Third, we established small animal models for measuring and analyzing BMD and used the so-called "regions of interest" of bone loss to improve the sensitivity of BMD tests. Fourth, we applied established methods in epidemiological investigations, clinical diagnosis, fracture risk evaluation, antios-teoporotic effects, appraisal of animal models and so on. These applications have also been extended to other areas, including orthopedics, gynecology and obstetrics, geriatrics, rheumatology, pharmacology, biochemistry, food hygiene, public hygiene, new drug studies, etc. Fifth, we used molecular biological techniques in extensive and in-depth study of the mechanisms of estrogen/proges-tin action in bone. We used gene microarrays, cDNA representative difference analysis, techniques of fast cDNA microarray screening, etc. to study the regulation of estradiol-related genes and target the gene spectrum of osteoblasts up-and down-regulated by estradiol, nylestriol and levonorgestrel. We used *Bacillus E Coli* to successfully express bone matrix Gla protein (MGP). In the meantime, we have lead in research of the relationship between osteoporosis and bone matrix metalloproteinases (MMP) as well as tissue inhibitors of MMP (TIMPs), discovering the importance of MMPs/TIMPs in regulation of bone remodeling. All this work has not only increased our knowledge of osteoporosis but also gained the highest regard by national and international experts. As a result, we earned the National Excellent Doctoral Dissertations award in 2002. Sixth, we set up guidelines for evaluating bone microdamage, bone histomorphometry, bone biomechanics and bone fatigue injury by using laser scanning confocal microscopic techniques and inventing new techniques to study osteoporosis, including early diagnosis, evaluation of drug effects and the characteristics of histomorphology of osteoporosis. Seventh, we completed a comparison study on bone metabolic biomarkers; in the meantime, we

also identified and applied some new markers (e. g. OPG) to assist in clinical diagnosis, differential diagnosis and evaluation of treatment effects. Eighth, we established network organizations in a community population of 60,000 and a three-level osteoporosis prevention and treatment system. Considering the work and living customs of southern inhabitants in China, we searched for and developed a plan of osteoporosis prevention and therapy which would be suitable and appropriate for this region of the country. Ninth, considering the critical deficiency in estrogen and progestin in postmenopausal osteoporosis and based upon long-term ERT clinical experience, we developed the nation's third class new drug-Compound Nylestriol Tablet (CNT). Clinical testing has basically confirmed the favorable effects of CNT in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.

Based on all the aforementioned work, almost seventy experts and professors in Xiangya Medical School, concluding the accomplishments achieved within a hundred years by the school, in association with some notable international scholars, referring to relevant national and international treatises and documents, produced this book "Metabolic Osteology". Its purpose is to promote an exchange of academic ideas and foster improvement of the clinical practice, teaching and research in the advance of our nation's work on MBD. Taking this opportunity, we would like to express our appreciation to all the experts and friends who have cared for and supported our work over the years and continue to do so.

This book, *Metabolic Osteology*, is divided into 74 chapters in 7 parts totaling 2,800,000 words. Included are more than 278 tables and 550 figures and more than 7200 references. The first part introduces the basic knowledge and most recent progress in bone molecular biology and bone physiology. The second part describes the histopathology and molecular pathology of MBD. The third part introduces the techniques used for clinical diagnosis of BMD (such as X-ray, MRI, microMRI, CT, microCT imaging, ultrasound, metabolic biomarkers of bone, etc.) and the techniques of laboratory research (such as bone histomorphometry, microdamage biomechanics, cell culture, molecular biology, animal models, gene mutation analysis, etc.). The fourth and fifth parts discuss the etiology, mechanism, diagnosis, differential diagnosis, prevention and treatment of each MBD and constitutional bone disorders in great detail. The sixth and seventh parts explore the relationship between bone metabolism and endocrine diseases as well as with other systemic diseases. Additional information is presented including the diagnosis, prevention and treatment for these secondary MBDs.

The book rather completely presents our accomplishments regarding clinical practice, teaching and research of MBD over the past decades. A great deal of information, pictures, and data have been obtained from Xiang-Ya Medical School. At the same time, to make the book more comprehensive, we referred extensively to worldwide study results. This book has the following features: ①The collected data are comprehensive. This book not only includes a century of the Xiang-Ya Medical School's clinical, academic and research experience, but also consolidates the most up-to-date international accomplishments pertaining to MBD. ②Theoretical and clinical skills are presented in combination. To understand the clinical manifestations of MBD, laboratory findings, key diagnostic points, the methods of treatment, we must thoroughly understand the fundamentals of MBD. Therefore, we have used both clinical and theoretical aspects as cores in presenting related research work and testing techniques. Most of the recent and advanced techniques and ideas are presented. ③Common MBDs and numerous uncommon MBDs are jointly presented. We specifically introduce the etiol-

ogy, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, prevention and treatment of common diseases in detail. Additionally, we have endeavored to include rare types of MBDs, including some recently discovered, such as G-protein diseases, ion channelopathies, diseases related to receptor gene mutations, transplantation bone diseases, tumor-related bone diseases, etc. ④Progress in understanding and treating MBDs has lagged behind other clinical subjects. Questions regarding MBDs that demand answers or solutions continue to exist in theory and clinical practice; therefore, in this book, we have used a variety of methods to introduce these questions for evaluation by our readers, to stimulate further thought and to propose new research topics and directions. The book is distinguished in its edited format and written style. We have endeavored to adhere to the principles of evidence-based medicine. All national and international references have been screened and sources of data are identified for the convenience of our readers' further study.

During the editing and publishing this book, we have received a great deal of support and encouragement from medical professionals, fellows, experts and friends at home and abroad. Taking this opportunity, we would like to express our gratitude to Professors Wu Hanwen and Chao Chusheng for their devoted attention and coaching. We especially appreciate the guidance of Professor Men Xunwu, director of the Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research (CSOBMR), and other senior experts. We especially appreciate those Chinese and foreign experts and friends whose data and references have been quoted in this book.

Knowledge updates fast. Although we have gone to painstaking efforts in writing this book, it is impossible to produce a flawless work. Our intentions and our efforts have been, according to the ancient Chinese saying, to throw away bricks to find jade. We hope that this book will encourage more work in the future to drive the development of our knowledge of MBDs in China. Thus, we enthusiastically look for your criticism and comments; please inform us of any mistakes and/or omissions.

Eryuan Liao, MD
Professor and Director
Institute of Endocrinology and Metabolism
The Second Xiangya Hospital
Central South University
Changsha, Hunan, China
Yebin Jiang, MD, PhD
Associate Professor
OARG, Box 0628, UCSF
Department of Radiology
University of California
San Francisco, USA

Harry K. Genant, MD
Professor of Radiology, Medicine, Orthopedic Surgeon, and Epidemiology
University of California
San Francisco, USA

目 录

第一篇 骨分子生物学和骨生理学	1
第一章 骨的发育与成熟	1
第二章 骨组织的一般结构	12
第三章 骨构塑与骨重建	16
第四章 骨有机质	27
第五章 骨组织细胞	47
第六章 骨矿物质	78
第一节 钙	78
第二节 磷	93
第三节 镁	99
第七章 骨代谢的内分泌激素	109
第一节 甲状旁腺素与甲状旁腺素相关肽	109
第二节 维生素 D	122
第三节 降钙素/降钙素基因相关肽	144
第四节 生长激素-胰岛素样生长因子-1 系统	161
第五节 性腺类固醇激素	170
第八章 调节骨构塑和骨重建的生长因子和细胞因子	184
第一节 转型生长因子	184
第二节 成纤维细胞生长因子	190
第三节 骨形态生成蛋白	194
第四节 胰岛素样生长因子/胰岛素样生长因子结合蛋白系统	201
第五节 护骨素/核因子- κ B 活化因子受体/核因子- κ B 活化因子受体配体系统	208
第六节 集落刺激因子	217
第七节 血小板衍生生长因子	220
第八节 血管内皮生长因子	223
第九节 骨桥素	226
第十节 瘦素	230
第十一节 其他细胞因子与炎症因子	237
第十二节 骨组织粘附分子	246
第十三节 骨组织细胞间的连接与通讯	254
第九章 碱性磷酸酶	259
第十章 骨基质金属蛋白酶家族与骨代谢	268
第二篇 代谢性骨病病理学	277
第一章 骨病理学与分子骨病理学	277
第二章 骨标本的制作与染色技术	279
第三章 代谢性骨病的病理特征	287

第四章 骨肿瘤病理	303
第三篇 代谢性骨病的诊断与研究技术	309
第一章 X线照片	309
第二章 计算机断层摄影和磁共振成像	347
第一节 计算机断层摄影	347
第二节 磁共振成像	357
第三章 骨显像	366
第四章 骨结构的X线摄影、显微X线摄影、计算机X线断层摄影、显微计算机X线断层摄影及显微磁共振成像	374
第五章 骨矿定量	398
第六章 骨矿含量和骨矿密度测量	423
第一节 骨量测量概况与基本原理	423
第二节 双能X线吸收法测量骨密度	427
第三节 大样本女性人群骨量测量和骨质疏松患病率调查	435
第七章 骨定量超声测量	464
第八章 骨组织形态计量学	474
第九章 骨微损伤	482
第十章 骨的生物力学	490
第十一章 骨组织细胞培养技术	502
第十二章 代谢性骨病动物模型	511
第十三章 骨转换生化指标	526
第十四章 骨代谢动态试验与特殊试验	546
第十五章 骨的分子生物学技术	556
第一节 基因突变与代谢性骨病	556
第二节 基因诊断	565
第十六章 代谢性骨病科学研究的若干问题	576
第十七章 循证医学与代谢性骨病	590
第四篇 代谢性骨疾病	605
第一章 代谢性骨病的诊断与防治原则	605
第一节 诊断方法及其评价	605
第二节 诊断原则与程序	618
第三节 防治药物——钙制剂	623
第四节 防治药物——氟制剂	630
第五节 防治药物——二膦酸盐	633
第六节 防治药物——雌激素	642
第七节 防治药物——选择性雌激素受体调节剂	649
第八节 防治药物——植物雌激素	653
第九节 防治药物——利尿剂	657
第十节 运动治疗	662
第二章 绝经后骨质疏松症	669
第一节 流行病学	669
第二节 病因与危险因素	671
第三节 病理生理和组织病理	681

第四节 临床表现、诊断与鉴别诊断	693
第五节 治疗与预防	701
第三章 老年性骨质疏松症	717
第四章 特发性青少年低骨量和骨质疏松症	721
第五章 家族性骨质疏松症	724
第六章 男性骨质疏松症	729
第七章 废用性骨质疏松症	737
第八章 骨质硬化症	747
第九章 甲状旁腺疾病	752
第一节 甲状旁腺和甲状旁腺素	752
第二节 原发性甲状旁腺功能亢进症	755
第三节 家族性甲状旁腺功能亢进综合征	779
第四节 甲状旁腺功能减退症	785
第十章 佝偻病与骨软化症	802
第十一章 维生素 D 不敏感综合征	819
第十二章 甲状旁腺素不敏感综合征和过敏综合征	829
第十三章 钙受体病综合征	842
第十四章 地方性氟骨症	849
第十五章 体重、运动、血脂与骨代谢	860
第十六章 微量元素与骨代谢	867
第十七章 维生素与骨代谢	874
第十八章 代谢性骨病的辨证施治	880
第一节 肾主骨理论与代谢性骨病	880
第二节 佝偻病的辨证论治	883
第三节 骨软化症的辨证论治	884
第四节 甲状旁腺功能亢进性骨病的辨证论治	885
第五节 原发性甲状旁腺功能亢进性骨病的辨证论治	886
第六节 骨质疏松症的辨证论治	887
第七节 肾性骨营养不良症的辨证论治	890
第五篇 遗传性代谢性骨病与体质性骨病	893
第一章 遗传性代谢性骨病和体质性骨病	893
第二章 成骨不全	904
第三章 石骨症	908
第四章 变形性骨炎	914
第五章 肾石病	923
第六章 多发性骨纤维结构不良症	947
第七章 磷酸酶病	955
第八章 致密骨发育不全症	963
第九章 软骨发育不全综合征	966
第十章 进行性骨化性纤维增殖症	974
第十一章 高尿酸血症	980
第十二章 骨生长发育异常综合征	990
第一节 身材过高综合征	990
第二节 骨畸形综合征	997