

主编 韩金祥

骨分子生物学



科学出版社

骨分子生物学

主 编 韩金祥

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书运用系统生物学的理论和思想,从骨的分子水平对骨相关的知识、理论和研究成果进行了总结和阐述。本书分上下两篇:上篇共十一章,主要介绍骨的解剖与生理,骨相关细胞起源、分化调节、功能、转归,骨基质矿化和调节,骨构塑与重建的分子调节,骨相关激素和因子,骨相关信号转导,以及系统生物学在骨研究中的具体应用等,每章都对相关问题进行了讨论与展望,并提出了相应的观点;下篇对常见骨相关疾病的分子生物学研究进展进行了概述,同时将对相关疾病分子生物学文献挖掘研究的成果呈现给读者,对一些尚未解决的问题进行了回顾和讨论。

本书适合骨研究领域的科研人员、临床医生参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

骨分子生物学 / 韩金祥主编. —北京:科学出版社, 2010

ISBN 978-7-03-029337-4

I. 骨… II. 韩… III. 骨—医药学:分子生物学 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 207847 号

责任编辑:王 霞 / 责任校对:宋玲玲

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年12月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2010年12月第一次印刷 印张:34 1/2 插页:8

印数:1—1 000 字数:812 000

定价:138.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《骨分子生物学》编写人员

主 编 韩金祥

副主编 崔亚洲 周小艳 钟 宁 徐恒卫

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

安新玲	常晓天	陈保立	迟名锋	崔亚洲
代国明	葛鲁娜	韩金祥	李公超	李天亮
刘建民	鲁艳芹	栾 静	潘继红	庞靖祥
单振兴	宋冠华	王 林	王志宇	王子强
徐恒卫	杨美娜	于芳沧	张登禄	张秀梅
张永英	赵 丽	郑亚冰	钟 宁	周小艳

序 一

骨疾患是威胁人类生命健康、降低生活质量的一类疾病。在我国，骨质疏松症、骨关节炎、类风湿关节炎等骨关节疾病均有较高的发病率，深入研究骨及骨疾病日渐成为生命科学领域的重点和热点。

近二十年来，医学科学技术特别是分子生物学技术的迅猛发展，有力地推动了骨和骨疾病的基础和临床研究的不断深入，使我们对骨与骨疾病有了许多全新的认识，在某些方面有了突破性进展，在骨疾病的诊断、治疗中这些研究成果得以应用和实践，并取得了良好的临床效果。

功能基因组学时代的一些新发现、新技术对于从致病关键基因、信号通路水平认识骨发育、重塑、重建以及骨关节疾病的分子机制提供了新的研究手段，使得骨关节疾病的靶向性、个体化治疗成为可能。尽管如此，骨与骨疾病中仍然有许多未知的领域亟待探索与发现。因此系统性地将近二十年来骨与骨疾病中重要的研究发现和研究成果进行汇总并编辑成册是骨研究工作者的使命之一，骨与骨疾病的研究需要一批热爱并有志为之奋斗终身的科学工作者不断披荆斩棘，攻克难关。

近日我阅读了山东省医学科学院韩金祥研究员领导的骨与骨疾病研究团队所著的《骨分子生物学》，该书除了介绍骨与骨疾病的基本知识，还系统性地归纳、总结了近二十年国内外骨与骨疾病研究中的主要成果和发现，并提出了他们对这些领域的理解和认识。该书的内容丰富翔实，主要撰写人大都是学有专长的中青年，韩金祥研究员作为主编夜以继日地反复审校书稿，保证了内容的新颖和可靠。特别是本书介绍了一些功能基因组学、生物信息学方法对于骨发育过程以及骨病的发病机制的系统分析，具有鲜明的特色。本书正是起到了系统总结骨相关领域的最新学术成果，预测未来骨分子研究热点的作用。

韩金祥研究员领导的团队正在为此不断努力、不断投入，我相信该书的出版必将推动我国骨与骨疾病研究水平的进一步提高，对于骨科学领域的研究人员、临床医生、研究生都具有很好的参考价值。

刘德培

2010年7月于北京

序 二

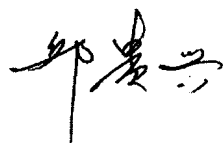
骨科学是专门研究骨骼肌肉系统的学科。近年来,随着高科技的发展和应用,骨科学的发展非常迅速,它的发展经历了由粗略到精细的轨迹,时至今日,骨科学已分出基础研究、脊柱外科、人工关节、创伤外科、骨肿瘤等多个研究领域。

近三十年来,以分子生物学、细胞生物学为核心的现代生物学的发展,形成了生命科学的基础理论。骨科学的基础研究特别是分子生物学研究正是以此为理论基础的。因此,对于骨科学研究工作者来说,除了临床研究外,必须重视基础研究。近年来,骨科学基础研究取得了很大的成就,它与临床研究结合得越来越紧密,随着转化医学的重视,所得研究成果被大量应用于临床实践,许多骨科疾病的发病机制和防治有了新的概念。对骨科学的发展起了巨大的推动作用。

中华医学会骨科学分会一直致力于促进骨科的基础研究,积极举办多种基础研究的国内外学术交流,鼓励骨科的基础研究工作者开展研究工作,为我国骨科基础研究的深入开展发挥了应有的作用。

作为骨科临床医师,及时掌握相关领域前沿的基础理论进展,特别是骨与骨疾病分子生物学方面的新机制、新发现,对于提高临床诊治水平、治疗效果判断无疑十分必要。当前国内有关骨科临床方面的新专著不断涌现,但鲜见全面阐述骨科基础理论,特别是反映骨科分子生物学进展的学术专著。而《骨分子生物学》就是一本关于骨科学基础研究的专著。该书由山东省医学科学院的韩金祥研究员担任主编,其领导的骨与骨疾病分子生物学研究团队担任编者,详细阐述了当今骨科学基础研究主要领域的基本理论,汇集了国内外有关骨科学基础研究的最新进展,并融进编著者们的丰富研究成果,全面系统地反映了骨科学分子生物学研究的全貌,内容新颖、实用,不论对基础研究者还是临床工作者来说都是一本不可多得的好书。通过阅读该书,可以清晰了解骨发育、重塑、重建过程的基因调控和信号通路调节。同时,书中针对一些骨与骨疾病分子生物学领域研究中尚未解决问题的分析,为读者提供了宝贵的参考资料。

我由衷地将该书推荐给骨科学的基础研究者和临床工作者,相信他们阅读后一定会获益良多,从而为推动我国骨科学基础研究的迅速发展、为我国的卫生健康事业做出更大的贡献。



2010年7月于北京

前言

十年前,从事有关骨相关蛋白的研究时,就一直寻求系统论述骨分子生物学的专著,迄今也没有发现。随着对该领域认识的不断深入以及研究条件的不断成熟,有了组织编写此类书籍的想法,并得到实验室同仁的赞许和响应。

综观骨分子生物学的发展历程,也不过是近30年的事,20世纪70年代创建的基因重组技术在80年代得到广泛推广应用,加上新的分子生物学技术的不断涌现,开启了骨分子生物学的实质性研究,并使这一领域的研究取得了长足的进展。诸如成骨细胞、破骨细胞的分子生物学研究以及两者相互作用的分子机制研究,骨矿化、构塑与重建的分子机制研究,大量骨相关细胞因子的发现以及骨相关细胞信号转导通路的确定等都取得了显著的成就。基于这些研究的成果,使我们对骨相关疾病的认识也进入了分子生物学时代。尽管如此,笔者认为相对其他的领域,骨分子生物学的研究无论在深度上还是在学术界受重视程度上都是不够的,有些骨分子生物学的基本问题还有待于研究。在我国,骨分子生物学的研究更是薄弱和初步的。总结近30年来骨分子生物学的研究成就,利用生物信息学等技术分析归纳相关的数据,系统地介绍骨分子生物学的进展及展望,想必对从事骨基础研究和临床治疗的同仁们是有益的,对我国骨分子生物学的发展是有益的。

本书在编纂过程中强调系统性、启发性、特色性,努力将骨分子生物学的有关问题进行系统和全面的阐述并予以展望,力求使读者能对骨分子生物学的研究进展有一个整体认识并得到一定的启迪。全书分为上篇总论和下篇骨相关疾病分子生物学两部分。总论部分主要对近30年来骨分子生物学基本理论和研究成果总结、阐述,主要内容包括骨的生理解剖,骨相关细胞的起源、分化调节、功能及转归,骨基质矿化和调节,骨构塑与重建的分子调节,以及对骨相关激素、细胞因子和信号转导的介绍等。每章节都对相关内容进行了讨论和展望,对发展趋势、存在的问题以及需要解决的问题提出了相应的观点,以望与读者交流并得到读者的指正,同时体现本书的启发性。骨相关疾病分子生物学部分主要对常见骨相关疾病的分子生物学研究进展进行概述,特别把我们对相关疾病的分子生物学文献挖掘研究的成果呈现给读者,并对一些尚未解决的问题进行了回顾和讨论,以充分体现本书的特色性。

本书是一群对骨分子生物学饶有兴趣并愿为之付出努力的年轻科技工作

者的集体智慧的结晶,是通过查阅、分析、归纳近30年里2000余篇文献,历时两年完成的。特别是我的搭档崔亚洲副教授和学生周小艳为之付出了更多的汗水,在此,对为本书付出辛勤劳动的同仁们表示诚挚的感谢和敬意!

更为感动的是我国著名分子生物学家刘德培院士和著名骨科专家邱贵兴院士对本书的编纂和出版予以热情的关注和无私的支持,他们于百忙之中认真审阅书稿并提出许多具体的指导性意见,同时欣然为本书作序。前辈们对医学发展高度认真负责的精神、对骨分子生物学研究的大力支持和关注,使我们对骨分子生物学的研究有了更多热爱的理由。

山东省医学科学院及山东省医药生物技术中心的领导和同仁对本书的编著和出版予以大力的支持和帮助,在此表示衷心感谢!

还要感谢张永英、王子强、王林、代国明、安新玲、李公超、杨美娜、宋冠华、迟名锋、张登禄、陈保立、郑亚冰、赵丽、栾静、常晓天、葛鲁娜、鲁艳芹、潘继红,他们为本书提供了资料。

尽管我们力争体现系统性、启发性、特色性的编写思路,但由于实践条件有限,特别是编著者的学术水平有限,书中难免有认识片面、阐述肤浅之处,为此,敬希广大读者提出宝贵意见。同时,本书参考了许多专家和学者的研究成果,为尊重原作者的劳动,保持资料的真实性,我们对所引用的主要文献都在各章节予以注明,但疏漏或谬误之处在所难免,敬请谅解。

韩金祥

2010年8月于济南

目 录

上篇 总 论

第一章 骨的解剖学和生理学.....	3
第一节 骨的解剖与组织.....	3
第二节 骨生理学.....	8
结论与展望	15
第二章 成骨与软骨细胞生物学	17
第一节 成骨与软骨细胞的形态	17
第二节 成骨和软骨细胞的起源	19
第三节 成骨与软骨细胞的分化	20
第四节 成骨和软骨细胞的功能	41
第五节 成骨与软骨细胞的转归	44
结论与展望	48
第三章 破骨细胞生物学	55
第一节 破骨细胞的形态	55
第二节 破骨细胞的起源与分化	57
第三节 破骨细胞的功能	75
第四节 破骨细胞的凋亡	88
结论与展望	91
第四章 成骨细胞和破骨细胞的相互作用	99
第一节 成骨细胞和破骨细胞相互作用的分子生物学研究	99
第二节 成骨细胞、破骨细胞的文献挖掘分析.....	102
第五章 骨基质与矿化.....	118
第一节 骨基质的组成及功能.....	118
第二节 骨的矿化.....	129
结论与展望.....	139

第六章 骨构塑与重建	144
第一节 骨构塑及其模式.....	145
第二节 骨重建周期.....	146
第三节 骨构塑与重建的区别.....	148
第四节 骨构塑与重建的调节.....	149
结论与展望.....	165
第七章 异位骨化	171
第一节 概述.....	171
第二节 异位骨化相关分子生物学机制.....	173
结论与展望.....	180
第八章 骨相关激素	184
第一节 概述.....	184
第二节 骨相关激素的共同作用机制.....	184
第三节 甲状旁腺素与甲状旁腺素相关蛋白.....	185
第四节 降钙素/降钙素基因相关肽家族	188
第五节 维生素 D 与 1, 25-二羟维生素 D ₃	194
第六节 生长激素-胰岛素样生长因子-1 系统	199
第七节 性腺类固醇激素.....	201
第八节 糖皮质激素.....	205
第九节 甲状腺素.....	206
结论与展望.....	208
第九章 骨相关细胞因子	214
第一节 白细胞介素-6 家族	214
第二节 巨噬细胞集落刺激因子.....	219
第三节 转化生长因子 β	222
第四节 骨形成蛋白.....	225
第五节 胰岛素样生长因子.....	228
第六节 成纤维细胞生长因子.....	230
第七节 血小板源性生长因子.....	235
第八节 表皮生长因子.....	238
第九节 血管内皮生长因子.....	241
第十节 肿瘤坏死因子.....	245
第十一节 干扰素.....	250
第十二节 骨桥蛋白.....	254
第十三节 瘦素.....	257

第十章 骨相关细胞信号转导	267
第一节 Wnt 信号途径	267
第二节 OPG/RANKL/RANK 信号系统.....	275
第三节 MAPK 信号转导途径	280
第四节 TGF- β /Smad 信号转导途径	283
第五节 Notch 信号转导途径	286
第六节 Hedgehog 信号转导途径	288
结论与展望.....	291
第十一章 系统生物学与骨分子生物学研究	298
第一节 基因组学技术在骨分子生物学中的应用.....	298
第二节 蛋白质组学技术在骨分子生物学中的应用.....	303
第三节 代谢组学技术在骨分子生物学中的应用.....	306
第四节 生物信息学方法在骨分子生物学中的应用.....	306
 下篇 骨相关疾病分子生物学 	
第十二章 强直性脊柱炎分子生物学	313
第一节 概述.....	313
第二节 强直性脊柱炎的文本挖掘分析.....	315
第三节 强直性脊柱炎分子生物学相关问题回顾与展望.....	321
第十三章 骨性关节炎分子生物学	330
第一节 概述.....	330
第二节 骨性关节炎的文本挖掘分析.....	332
第三节 骨性关节炎分子生物学相关问题回顾与展望.....	343
第十四章 骨质疏松分子生物学	353
第一节 概述.....	353
第二节 骨质疏松的文本挖掘分析.....	355
第三节 骨质疏松分子生物学相关问题回顾与展望.....	364
第十五章 骨肿瘤分子生物学	373
第一节 概述.....	373
第二节 骨肉瘤的文本挖掘分析.....	375
第三节 骨肉瘤分子生物学相关问题回顾与展望.....	384

第十六章	类风湿关节炎分子生物学	391
第一节	概述.....	391
第二节	类风湿关节炎的文本挖掘分析.....	394
第三节	类风湿关节炎分子生物学相关问题回顾与展望.....	406
第十七章	骨坏死分子生物学	412
第一节	概述.....	412
第二节	骨坏死的文本挖掘分析.....	416
第三节	骨坏死分子生物学相关问题回顾与展望.....	424
第十八章	椎间盘退行性变分子生物学	433
第一节	概述.....	433
第二节	椎间盘退行性变的文本挖掘分析.....	434
第三节	椎间盘退行性变相关分子生物学问题回顾与展望.....	444
第十九章	成骨不全分子生物学	448
第一节	概述.....	448
第二节	成骨不全的文本挖掘分析.....	451
第三节	成骨不全分子生物学相关问题回顾与展望.....	458
第二十章	骨遗传病	466
第一节	骨干性续连症.....	466
第二节	软骨发育不全.....	468
第三节	先天性多发性挛缩综合征.....	470
第四节	黏多糖贮积症.....	473
第五节	进行性骨化性纤维发育不良.....	476
第六节	低磷酸盐血症性佝偻病.....	478
第七节	颅骨锁骨发育不全.....	480
第八节	石骨症.....	482
第九节	骨斑点症及相关疾病.....	484
第十节	半肢骨骺发育不良症.....	485
第十一节	对称性长骨扩展症.....	486
第十二节	多发性骨骺发育不良.....	486
第十三节	干骺端软骨发育不良.....	489
第十四节	脊椎骨骺发育不良.....	492
第十五节	条纹状骨病.....	495
第十六节	先天性管状骨弯曲.....	496
第十七节	硬化结节病.....	497

第十八节	珠泪样骨质增生症·····	498
第十九节	畸形足·····	499
第二十节	先天性胫骨假关节·····	500
第二十一节	先天性髌脱位·····	501
第二十二节	先天性垂直距骨·····	503
第二十三节	先天性髌内翻·····	503
第二十四节	先天性屈曲指·····	504
第二十五节	先天性胫骨缺失·····	505
第二十六节	Otto 骨盆 ·····	506
第二十七节	遗传骨联合·····	506
第二十八节	茎突综合征·····	506
第二十九节	齿状突发育畸形·····	507
第三十节	第五腰椎骶化和骶椎腰化·····	508
第三十一节	神经管缺陷·····	508
第三十二节	先天性环束带畸形·····	510
第三十三节	先天性巨肢症·····	510
第三十四节	多发性骨性连接综合征及相关疾病·····	511
第三十五节	Madelung 畸形 ·····	514
第三十六节	手足裂畸形·····	515
第三十七节	Weill-Marchesani 综合征 ·····	516
第三十八节	两眼分离过远·····	517
第三十九节	全身弹力纤维发育异常症·····	517
第四十节	神经纤维瘤病·····	519
第四十一节	Apert 综合征 ·····	521
第四十二节	顶骨发育不全·····	522
第四十三节	致密性骨发育不全症·····	522
第四十四节	Marfan 综合征 ·····	523
第四十五节	短指(趾) ·····	524
第四十六节	多指(趾) ·····	526

彩图



上篇 总论

第一章 骨的解剖学和生理学

骨是一种特殊的结缔组织，骨、软骨及其附属结构组成骨骼系统（skeletal system）^[1]。骨骼系统具有重要的生理学功能，主要包括^[1~3]：①维持体型，并对肌肉起支持和附着作用，骨与骨骼肌及其他附属构件组成机体的运动系统，在神经系统的调节下，行使各种运动功能；②形成骨髓腔、颅腔、胸腔以及盆腔等，保护骨髓及器官；③作为钙、磷、镁等矿物质的储存库和缓冲库，在骨代谢相关激素的调节下，通过储存和释放钙、磷等矿物质离子，以维持机体矿物质的内环境稳态（mineral homeostasis）。本章我们将主要从骨解剖学（即器官水平）、骨组织学（即组织水平）以及骨生理学角度来简要介绍骨骼系统的组成、发生、生长发育及其生物学调控机制。

第一节 骨的解剖与组织

成人体内共有 206 块骨，总重量约占体重的 1/5，主要包括中轴骨和附肢骨两类。中轴骨由颅骨（23 块）、椎骨（26 块）、肋骨（24 块）和胸骨（1 块）组成，后三者合称躯干骨（51 块）；附肢骨包括上肢骨（64 块）和下肢骨（62 块）^[1]。骨按形状又可分为长骨、短骨、扁骨、不规则骨和含气骨五类。长骨呈长管状，分布于四肢，在运动中起杠杆作用；短骨形似立方体，分布于承受压力较大且运动较复杂的部位，如腕骨和跗骨；扁骨呈板状，主要构成颅腔、胸腔和盆腔壁，保护腔内的器官，如颅骨保护大脑，肋骨和胸骨保护心和肺，骨盆保护子宫和膀胱等；不规则骨以外形不规则而得名，如椎骨和颞骨；含气骨是指一些含有空腔的骨骼，起到产生共鸣和减轻重量的作用，如上颌骨、额骨和筛骨等。按骨组织的类型可分为密质骨（compact bone）和松质骨（spongy bone）。密质骨又称为皮质骨（cortical bone），密质骨质地致密，抗压、抗扭曲力强，约占成年人骨总量的 80%，主要分布于长骨的骨干和其他骨的表层，长骨的骨皮质较厚，扁骨和不规则骨的骨皮质较薄；松质骨呈海绵状，抗压力相对较弱，约占成年人骨总量的 20%，主要分布于长骨的骨骺部和其他骨的内部。

一、骨解剖学

在组织结构上，骨由骨质、骨膜、骨髓、神经、血管及软骨构成。骨质是骨的主要成分，分为骨密质和骨松质。骨膜是纤维结缔组织构成的膜，它包裹除关节面以外的整个骨。骨髓在长骨骨髓腔及松质骨腔隙内，分为红骨髓和黄骨髓。红骨髓内含有具有造血功能的血细胞，6 岁前后，长骨内的红骨髓逐渐转化为黄骨髓，成为脂肪的贮存库，而椎骨、肋骨、胸骨及肱骨、股骨上端骨松质内的红骨髓继续保持其造血功能。骨的血管如长骨的动脉包括滋养动脉、干骺端动脉、骺动脉和骨膜动脉，供应骨的营养。许多神经纤维伴随血管分布于骨，其中大部分是血管运动神经（内脏传出纤维），另外，骨膜中分布有

躯体感觉神经（躯体传入纤维），所以骨膜甚为敏感，骨折、骨病常引起剧痛。

下面以长骨为例，详述骨的解剖结构。

发育中的长骨由位于中段的骨干（diaphysis）和两端的骨骺（epiphysis），以及它们之间的干骺端（metaphysis）、骺软骨组成。青春期过后，长骨停止生长，骨骺与干骺端融合，骺软骨消失，在融合处只能看到一条清晰的骺线。

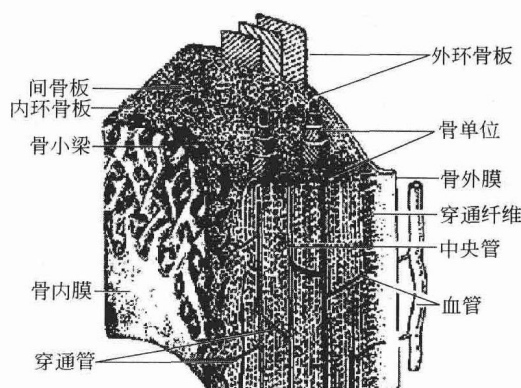


图 1-1 长骨骨干结构模式图

骨骺由一层较薄的皮质骨及其包绕的松质骨组成，皮质骨上面即是关节软骨。干骺端与骨骺类似，也由一层皮质骨及其包绕的松质骨组成，其松质骨由许多小针骨和小骨板相互连接成网络状。松质骨力学强度弱，由于关节软骨端和干骺端大部分为松质骨，因此横截面积较大便于承受较大的压力，而骨干大部分由皮质骨组成，横截面积相对较小便可承受较大的压力。骨骺与干骺端的骨髓包含在松质骨的腔隙中。骨干呈筒状，从外表面向内的主要结构依次为骨外膜（periosteum）、骨密质（compact bone）、骨松质（spongy bone）、骨内膜（endosteum）、骨髓腔（marrow cavity）（图 1-1）。

（一）骨膜

骨膜是分布在骨外表面（periosteal surface）和骨内表面（endosteal surface）的致密结缔组织膜，分别称骨外膜和骨内膜。骨内膜衬于骨髓腔、中央管及穿通管的内表面，主要由一层扁平的上皮样细胞覆衬，称为骨衬细胞（bone lining cells）。骨内膜内有丰富的毛细血管，具有营养骨质的作用。骨外膜由两层构成，其外层较厚，为致密结缔组织，纤维粗大密集，细胞成分少，有纤维横向穿入外环骨板，称为穿通纤维（perforating fiber）或 sharp-y 纤维；内层较薄，结构疏松，是生骨细胞层，含骨祖细胞、成骨细胞及小血管和神经。

（二）骨密质

骨密质由外向内可分为外环骨板（outer circumferential lamella）、骨单位（与间骨板相间排列）、内环骨板（inner circumferential lamella）（见图 1-2），其中，外环骨板与内环骨板合称为环骨板。骨骺和干骺端外周的皮质骨较薄，而骨干外周的皮质骨较厚。

1. 环骨板 外环骨板较厚，可有数层到十多层，较整齐地环绕骨干

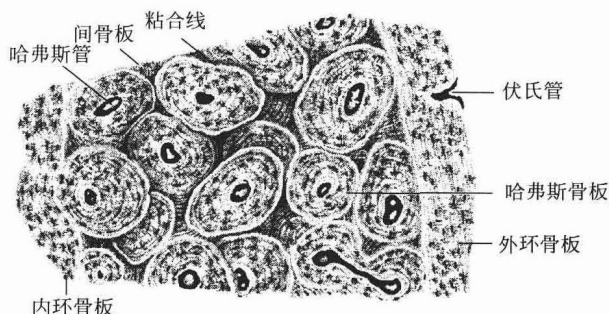


图 1-2 长骨骨密质横切磨片