

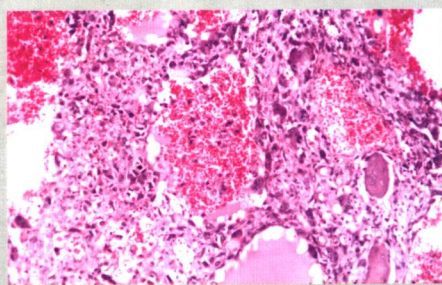


华夏英才基金学术文库

主编 丘钜世 黄兆民 韩士英

骨关节肿瘤学

——病理与临床影像三结合



 科学技术文献出版社



华夏英才基金学术文库

骨关节肿瘤学

——病理与临床影像三结合

名誉主编 刘子君 肖官惠
主 编 丘钜世 黄兆民 韩士英
副 主 编 文剑明 王连唐 孟俊非 廖威明 沈靖南
主编助理 李 扬 陈冬瑛 高振华

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

骨关节肿瘤学:病理与临床影像三结合/丘钜世等主编.-北京:科学技术文献出版社, 2006.1

ISBN 7-5023-5032-2

I. 骨… II. 丘… III. 关节疾病:肿瘤-诊疗 IV. R738.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 032720 号

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038
图书编务部电话 (010)58882959,(010)58882958(传真)
图书发行部电话 (010)68514035(传真),(010)68514009
邮 购 部 电 话 (010)58882952
网 址 <http://www.stdph.com>
E-mail: stdph@istic.ac.cn
策 划 编 辑 陈玉珠
责 任 编 辑 付秋玲
责 任 校 对 赵文珍
责 任 出 版 王芳妮
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京地大彩印厂
版 (印) 次 2006 年 1 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 787×1092 16 开
字 数 508 千
印 张 22
印 数 1~3000 册
定 价 148.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字130号

内 容 简 介

全书内容共分十章,第一章为概论,介绍骨关节的组织结构特点、骨肿瘤分类、骨关节肿瘤的临床诊断及治疗进展、骨关节肿瘤的影像学表现及新技术的应用、骨关节肿瘤的病理学诊断和新技术应用。第二~十章以国际卫生组织出版的《骨肿瘤组织学分类》(第二版)为纲,分别论述了成骨性肿瘤、成软骨性肿瘤、骨髓性肿瘤、骨巨细胞瘤、其他结缔组织肿瘤、其他肿瘤、骨的瘤样病变、骨转移性肿瘤、关节肿瘤和瘤样病变等的临床、影像和病理改变的特点、诊断和鉴别诊断要点、治疗原则和预后估计。既反映国内外有关研究最新成就,又能达到精练实用的目的。

本书得到了华夏英才基金的大力资助。

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一一家中央级综合性科技出版机构,我们所有的努力都是为了
使您增长知识和才干。

骨 关 节 肿 瘤 学

——病理与临床影像三结合

名誉主编 刘子君 肖官惠
主 编 丘钜世 黄兆民 韩士英
副主编 文剑明 王连唐 孟俊非 廖威明 沈靖南
主编助理 李 扬 陈冬瑛 高振华

编 委 (以姓氏笔画为序)

文剑明	中山大学中山医学院病理教研室
王连唐	中山大学中山医学院病理教研室
王 晋	中山大学附属第一医院骨科
丘钜世	中山大学中山医学院病理教研室
朱全胜	中山大学中山医学院病理教研室
乔 慧	中山大学中山医学院病理教研室
李 扬	中山大学中山医学院病理教研室
李 智	中山大学中山医学院病理教研室
张惠忠	中山大学附属肿瘤医院病理科
张 静	广州市第一人民医院病理科
沈靖南	中山大学附属第一医院骨科
陈冬瑛	中山大学中山医学院病理教研室
陈应明	中山大学附属第一医院放射科
孟俊非	中山大学附属第一医院放射科
高振华	中山大学附属第一医院放射科
徐栋梁	中山大学附属第一医院骨科
黄兆民	中山大学附属第一医院放射科
黄 纲	中山大学附属第一医院骨科
彭挺生	中山大学中山医学院病理教研室
韩士英	中山大学附属第一医院骨科
曾 敬	中山大学附属肿瘤医院病理科
董书堃	中山大学附属第二医院病理科
廖威明	中山大学附属第一医院骨科

摄 影 钟觉民

前言

骨关节肿瘤可分原发性和继发性两大类。原发性肿瘤多发生于骨关节的间叶组织，并向骨、软骨及纤维组织等分化，形成各类不同性质的肿瘤；继发性肿瘤乃指其他器官组织发生的恶性肿瘤转移至骨关节所致，即骨转移瘤，因多数是癌肿的转移，又称之为骨转移癌。由于骨关节受到损害，常会导致机体残废，甚至可因转移至其他脏器而危及性命。

骨关节肿瘤的发病部位多深处于骨关节内，往往给临床诊治带来较大困难，因此，特别要求临床、影像及病理三方面的紧密结合。即由临床方面提供患者年龄、性别、全身和患部的症状表现，由影像学提供病变范围和影像特点，由病理确定病变性质和肿瘤组织分化程度，以制定恰当的治疗方案。在我国，从20世纪60年代开始，就有多个医学院校推行了这种“三结合”诊断骨肿瘤的制度。当时中山医学院谢志光、秦光煜及邝公道等教授就领导三大学科组成了骨肿瘤诊断的三结合小组，定期讨论骨肿瘤的诊断。在1993年中山大学还成立了骨肿瘤研究中心并由黄承达、刘子君、肖官惠等教授领导和协调有关工作，定期会诊讨论骨关节肿瘤的病例，收到很好的效果，也积累了较丰富的资料。

近二十年来随着国内外医学科学的发展，骨关节肿瘤学也有明显的进步，如临床方面，外科分期的明确界定，各种辅助疗法（化学药物治疗、放射疗法和免疫疗法等）的合理使用及各类假体的进一步完善，使保肢手术范围不断扩大；在影像学方面，CT和磁共振（MRI）新技术应用；在病理学方面，免疫组织化学的使用，分子生物学研究的进展，某些肿瘤的组织发生及肿瘤的特性得以阐明，使骨关节肿瘤的病理学分类进一步完善，并有望在肿瘤的基因治疗上进一步探索。上述成果，均反映在本书各章节中，以便推广应用。

本书内容分十章，第一章为概论，包括骨关节的组织结构特点；骨关节肿瘤分类；骨关节肿瘤的临床诊断及治疗进展；骨关节肿瘤的影像学表现及新技术的应用；骨关节肿瘤的病理学诊断和新技术应用。第二～第十章则以国际卫生组织（WHO）出版的《骨肿瘤组织学分类》（第二版）为纲，分别论述各骨关节肿瘤及瘤样病变的临床、影像和病理改变的特点，诊断和鉴别诊断要点，治疗原则和预后估计等，力求图文并茂，既反映国内外有关研究的最新成就，又能达到精练实用的目的。

本书得到了华夏英才基金的大力资助，以致能够顺利出版，特此致谢！

丘钺世

目 录

第一章 概论	1
第一节 骨及关节的组织发生和结构特点	1
第二节 骨关节肿瘤的分类	17
第三节 骨关节肿瘤的临床诊断与治疗进展	18
第四节 骨关节肿瘤的影像学表现及新技术的应用	26
第五节 骨关节肿瘤的病理学诊断和新技术的应用	36
第二章 成骨性肿瘤	46
第一节 骨瘤	46
第二节 骨样骨瘤	49
第三节 骨母细胞瘤 [附: 侵蚀性骨母细胞瘤]	53
第四节 骨肉瘤	60
第三章 成软骨性肿瘤	89
第一节 骨软骨瘤	89
第二节 软骨瘤	94
第三节 软骨母细胞瘤	100
第四节 软骨黏液纤维瘤	106
第五节 软骨肉瘤 [附: 特殊类型软骨肉瘤]	109
第四章 骨髓性肿瘤	132
第一节 尤文肉瘤	132
第二节 骨原始神经外胚叶肿瘤 (PNET)	142
第三节 骨恶性淋巴瘤	145
第四节 骨髓瘤	155
第五章 骨巨细胞瘤	169
第六章 其他结缔组织肿瘤	193
第一节 促纤维及组织细胞性肿瘤	193

第二节	脉管性肿瘤	209
第三节	肌源性肿瘤	227
第四节	脂肪组织肿瘤	234
第五节	恶性间叶瘤和未分化肉瘤	239
第七章	其他肿瘤	247
第一节	神经组织肿瘤	247
第二节	脊索瘤	252
第三节	造釉细胞瘤	255
第八章	骨的瘤样病变	262
第一节	纤维结构不良和骨纤维结构不良	262
第二节	干骺端纤维性缺损（非骨化性纤维瘤）	269
第三节	孤立性骨囊肿	273
第四节	关节旁骨囊肿	276
第五节	动脉瘤样骨囊肿	278
第六节	嗜酸性肉芽肿	282
第七节	甲状旁腺功能亢进性棕色瘤	287
第八节	巨细胞修复性肉芽肿	290
第九节	骨化性肌炎	293
第九章	骨转移性肿瘤	300
第一节	概述	300
第一节	骨转移性肿瘤的发生机理	301
第三节	骨转移性肿瘤的临床表现及影像学表现	303
第四节	骨转移性肿瘤的病理学改变	306
第五节	常见骨转移瘤	307
第六节	骨转移瘤的诊断	315
第七节	骨转移性肿瘤的治疗	316
第八节	骨转移性肿瘤的病程和预后	321
第十章	关节肿瘤和瘤样病变	326
第一节	关节良性肿瘤及瘤样病变	326
第二节	关节恶性肿瘤	333

第一章

概 论

第一节 骨及关节的组织发生和结构特点

一、骨骼系统的解剖学形态和构成

发育正常的人体有 206 块大小不等、形态各异的骨，这些骨按照一定的方式，通过关节、肌腱、韧带或骨缝互相连接，构成完整的骨骼系统。206 块骨分别构成三大部分：头颅骨、躯干骨和四肢骨。

按骨的形状，可概括为五种类型：长骨、短骨、扁骨、不规则骨和含气骨。

1. **长骨** 分布于四肢，左右对称，成对存在，多呈长管状。其外面为骨质，内部为骨髓腔。长骨一般中部较细，称为骨干；两端膨大，称为骨骺。骨骺的末端是软骨被覆的光滑面，称为关节面。一个骨骺端可以有一个或几个关节面，相邻两块骨的关节面同关节囊和肌腱连接构成关节。关节面的摩擦系数非常低，约为 0.0026，是所有固体材料中摩擦系数最低的，因此关节面具有非常好的关节功能。骨骺和骨干的连接部分称为干骺端。幼年时期干骺端和骨干之间有一层软骨，称骺软骨板；到成年期，软骨板骨化，骨骺端和骨干相互愈合，原骺软骨板处仅遗留一条线状的痕迹，称为骨骺线。

2. **短骨** 体积较小，多呈立方形，常有多个关节面，与邻近几块骨结合紧密并构成多个关节，为进行灵活复杂的运动提供条件，因此短骨多分布在要承受重量、灵活性比较大的部位，如跗骨、腕骨等。

3. **扁骨** 外形多呈扁平的板状。主要分布在头部、胸部等处。这类骨常常围成体腔，以保护内部脏器，如颅盖骨围成颅腔，胸骨和肋骨围成胸腔，髌骨围成盆腔等。

4. **不规则骨** 外形不规则，如脊椎骨和颞骨等。

5. **含气骨** 某些正常骨内具有天然含气的空腔，这种结构除了可以减轻骨的重量外，更重要的是它们多与发音共鸣有关。如上颌骨、额骨、筛骨等，分别形成上颌窦、额窦、筛窦等。

二、骨骼的基本结构

(一) 骨的结构

1. **骨膜** 除关节面外, 骨的外表面均覆以骨外膜。骨外膜是由厚层致密结缔组织构成的纤维膜, 可分为两层, 外层是由纤维结缔组织构成, 含粗大的胶原纤维束, 有些纤维穿入外环骨板, 称**穿通纤维**或Sharpey纤维, 其作用是将骨外膜固定于骨; 内层结构疏松, 纤维组织少, 含小血管、神经以及骨原细胞。骨膜中的骨原细胞是有高度增殖和分化活性的干细胞, 它们可向成骨细胞方向分化并产生类骨质, 在膜内成骨的过程中起着重要作用。当骨成熟后, 骨外膜内层就主要由毛细血管网组成, 其中的骨原细胞处于相对静止状态。在成熟骨受到损伤时, 骨基质受到破坏而释放出各种生长因子, 在生长因子的诱导下, 静止的骨原细胞可出现活跃的增殖和分化并导致反应性的成骨。骨膜上有较丰富的血管网, 对骨的生长和营养起着重要作用。骨膜上还有丰富的神经末梢, 能产生敏锐的感觉。

骨内膜覆盖在骨髓腔面、骨小梁的表面、穿通管和中央管的内表面。骨内膜较薄, 纤维细而少, 由一层扁平的上皮样细胞铺衬, 这层细胞称为**骨被覆细胞**, 细胞有突起, 彼此之间有缝隙连接, 与邻近的骨细胞突起之间也有缝隙连接。骨被覆细胞是一种特殊的骨原细胞, 与骨外膜的骨原细胞一样, 终生保持成骨潜能, 还能吸引破骨细胞贴附于骨表面, 从而参与正常的成骨和溶骨过程。此外, 这些细胞还有分隔骨细胞周液和骨髓腔内组织液的作用, 维持骨细胞周液的钙离子浓度。

2. **骨质** 由于骨的种类不同, 密质骨和松质骨的分布和含量也不相同。长骨骨干主要为密质骨, 其内面只有很少量的松质骨。

骨密质分布于长骨的骨干和骨骺的外侧面, 其中的骨板排列十分规律, 做横断面切片观察时, 可见骨密质按三种方式排列: 环骨板、骨单位和间骨板, 彼此之间紧密结合。除骨板外, 骨密质中有一些小的管道, 其中含有血管和神经。骨密质骨层厚, 硬度大, 故抗压力和张力的力量强。

(1) **环骨板**: 环绕骨干外表面和内表面的骨板。外环骨板较厚, 数层到十多层, 较整齐地环绕骨干平行排列, 其外表面与骨外膜紧密相连。内环骨板较薄, 仅由几层骨板组成, 其内面附着骨内膜。由于骨髓腔呈不规则状, 因此内环骨板排列不甚规则。内外环骨板之间有穿通管(Volkman's canal)横向穿越, 并与纵向的骨单位中央管相通, 骨外膜的小血管和神经通过穿通管进入骨内。

(2) **骨单位**: 又称**哈佛系统**(Haversian system), 位于内、外环骨板之间, 数量最多, 是骨密质的主要结构单位。骨单位呈圆筒状, 长约0.6~2.5mm, 直径30~70 μm, 其长轴与骨干长轴平行, 可分支相连。骨单位的中轴为纵行的中央管, 又称**哈佛管**, 周围为4~20层同心圆排列的骨单位骨板, 又称**哈佛骨板**。每个骨单位均由哈佛管和骨板共同构成。每个骨单位表面都有一层黏合质, 在骨磨片的横断面上呈折光较强的轮廓线, 称**黏合线**。黏合线中含大量骨盐, 而胶原纤维很少, 故HE切片上呈强嗜碱性。骨单位内的骨小管相互连通, 最内层的骨小管均开口于哈佛管, 这些管道中的血管也相互交通, 以保证骨的血液供应。

(3) **间骨板**: 由于骨的不断改建, 原有的骨单位或内外环骨板被吸收后, 残留的部分填

充于骨单位之间或骨单位与环骨板之间,成为间骨板。间骨板呈扇形或不规则形,其中无血管通道。

骨松质分布于长骨的骨髓和骨干的内侧面,是大量厚薄不一、间距不等的针状或片状骨小梁按照生理压力和张力曲线方向相互交错排列而成的多孔隙网架结构,网孔即为骨髓腔,其中充满红骨髓。骨小梁由几层平行排列的骨板和骨细胞构成,表层骨板的骨小管开口于骨髓腔,骨细胞从中获得营养并排出代谢产物。松质骨的强度和弹性比密质骨小得多。

3. 骨髓 骨髓分布于骨髓腔内,根据其组织形态和功能可分为红骨髓和黄骨髓。胎儿和婴儿时期的骨髓都是红骨髓,成人红骨髓主要分布在扁骨、不规则骨和长骨髓端的松质骨中。红骨髓是造血器官,能产生红系细胞、粒系细胞、单核细胞、巨核细胞和血小板等,它主要由造血组织和血窦构成。

(1) 血窦:由进入骨髓的动脉毛细血管多次分支形成,呈丰富的不规则窦状腔隙,窦壁衬贴有孔内皮,其外被以不完整的基底膜。血窦壁的内皮细胞间可有连接结构,也可有较大的裂隙存在。骨髓中成熟的血细胞通过内皮细胞的连接结构间隙渗入到血窦中,或通过内皮细胞间的裂隙进入血窦。基底膜外有扁平多突的周细胞覆盖,其覆盖面积与造血活跃程度成反比:造血越活跃、血细胞穿过内皮越频繁,窦壁完整性越差、周细胞覆盖面越小。

(2) 造血组织:主要由网状结缔组织和造血细胞构成。网状组织构成网状的支架,网孔中充满各种不同发育阶段的血细胞,以及少量的造血干细胞、巨噬细胞、脂肪细胞和间充质细胞等。网状组织对造血细胞不仅起支持作用,更重要的是它参与构成造血诱导微环境,调节造血细胞的增殖和分化。

4. 骨髓 详见后“骨的发生”。

(二) 软骨的组织类型和结构

软骨和骨都来源于间叶组织。软骨有一定的硬度和弹性,能承受压力,耐受摩擦。软骨的表面有一层软骨膜,软骨组织由软骨细胞、软骨基质构成。软骨组织本身无血管和神经分布,其血液供应主要依靠软骨膜内的毛细血管,通过渗透作用进行物质交换。

在胚胎早期,软骨广泛分布于四肢、躯干、呼吸道和外耳等部位。到成年时期,软骨组织主要分布在椎间盘、肋软骨、关节软骨和关节盘、气道的软骨环以及外耳软骨等部位,躯干和四肢的软骨大部分被骨组织所取代。

根据软骨基质内所含纤维成分的种类和含量不同,可分为透明软骨、弹性软骨和纤维软骨三种类型。

1. 透明软骨 成人的透明软骨分布较广,关节软骨、肋软骨、鼻软骨、气管和支气管的软骨环以及喉头软骨的大部分均属透明软骨。新鲜的透明软骨,大体观察呈浅蓝色或乳白色,半透明,均质似凝胶状,略有弹性,不坚硬,切面细腻。透明软骨较脆,易折断。

软骨细胞位于软骨陷窝内,由于它们不断地产生软骨基质,各个细胞均围以软骨囊。在HE切片中,软骨囊深染,呈较强的嗜碱性。软骨细胞核浅染,呈圆或卵圆形,胞浆呈弱嗜碱性。由于制片过程中胞质收缩,胞体变为不规则形,从而使细胞和软骨囊之间出现空隙。在透明软骨中,软骨细胞的分布有一定的规律性,周边部的软骨细胞较幼稚,体积较小,呈扁圆形,单个分布。从周边向深部,软骨细胞逐渐长大成熟,变成椭圆形或圆形的2~8个

细胞组成的细胞群。这些细胞由同一个细胞分裂增殖而来,称同源细胞群。

透明软骨基质丰富,含有大量的水分,无胶原纤维,仅含少量的胶原原纤维,其化学成分是Ⅱ型胶原蛋白。透明软骨的基质中有大量的糖胺多糖,其中硫酸软骨素和软骨粘连蛋白含量较高。这些大分子呈羽状分支,并相互连结成网。网状结构的大分子结合了大量的水分,约占透明软骨基质湿重的75%。软骨内无血管,但由于基质含水丰富,通透性强,利于营养物质渗透进入软骨深部。

2. 纤维软骨 纤维软骨主要分布在椎间盘、关节盘、耻骨联合以及某些肌腱和韧带附着于骨的部位。新鲜标本呈灰白色,不透明,有一定弹性和韧性。

纤维软骨的基质中含有大量的平行或交织排列的胶原纤维束,化学成分是Ⅰ型胶原蛋白。软骨细胞较小而少,成行存在于纤维束之间。HE染色的切片中,胶原纤维束染成红色,基质很少,不易见,仅在软骨细胞周围可见薄层嗜碱性软骨囊。

3. 弹性软骨 弹性软骨主要分布在咽喉部和耳部。新鲜标本呈黄白色,不透明,具有明显的可屈性和较强的弹性。软骨基质中含有大量交织成网的弹性纤维,软骨细胞与透明软骨类似。

(三) 关节的结构

关节是骨与骨之间的连接装置。关节有多种类型:滑液性关节(滑动关节)、软骨关节(微动关节)和纤维性关节(不动关节)。人体大多数关节都属于滑动关节,它使骨与骨之间实现滑膜连接。

1. 关节面 关节面表面覆盖关节软骨,构成关节相邻两骨端的表面,多为一凸一凹。关节软骨多为透明软骨,少数为纤维软骨。软骨表面光滑附有滑液,可减小关节运动时的摩擦力。关节软骨的细胞排列有一定的层次性。从表面向深部依次为表层、移行层、辐射层和软骨基质钙化层。表层细胞小而扁平,移行层细胞呈圆形或椭圆形;辐射层细胞大并且排列成行;软骨基质钙化层中钙盐沉积,软骨细胞变性。

关节软骨基质中含丰富的胶原纤维(约占干重的50%),富于弹性,起缓冲作用,并能加固软骨。胶原纤维的排列呈“拱形结构”:首先从骨软骨交界处发出,其方向与关节表面垂直,至软骨基质钙化层和辐射层交界处集成较粗的纤维束,而在辐射层分散为小束进入移行层,并在表层中与表面呈分散平行排列。关节软骨内无血管或神经,营养大部分从关节囊滑液中获得,小部分则来自滑膜的血管。

2. 关节囊 附于关节周围的结缔组织膜,分内、外两层。外层由致密结缔组织构成,含丰富的神经和血管。内层由疏松结缔组织构成,称为滑膜。滑膜表面形成皱褶,称滑膜皱襞,其表面有许多绒毛状的突起,表层被覆2~4层扁平或立方的呈上皮样的滑膜细胞,无基底膜。滑膜细胞由滑膜下层幼稚的纤维母细胞转化而来,分为M细胞和F细胞两型。其中F细胞类似纤维母细胞,细胞内含多量粗面内质网,能分泌透明质酸和黏蛋白,结合水分组成滑液;M细胞类似巨噬细胞,细胞内容酶体较多,有吞噬能力。

3. 滑液 滑液位于由滑膜和关节面围成的关节腔内,为清亮或略呈淡黄色的黏性液体,主要含滑膜细胞分泌的透明质酸和黏蛋白。此外滑液中还存在少量细胞成分,主要为淋巴细胞和单核细胞等。滑液的作用是润滑关节面和营养关节软骨。

三、骨组织中的各种细胞和骨基质

骨组织主要由多种细胞和细胞外基质构成。其中细胞成分主要有骨原细胞、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞等，基质成分包括一定比例的无机成分和有机成分。

(一) 骨组织中的各种细胞

1. 骨原细胞 (osteoprogenic cell) 曾有多种名称, 如骨祖细胞 (osteoprogenitor cell)、前骨母细胞 (preosteoblast) 等。在成形的长骨中, 骨原细胞主要分布在骨外膜内层、骨内膜贴近骨质处以及骺板软骨基质处等部位。骨原细胞呈梭形, 细胞较小, 胞质少, 呈弱嗜碱性, 核浅染, 圆形或卵圆形。骨原细胞实质上是骨组织中的干细胞, 起源于原始间充质细胞。在某些情况下, 骨原细胞能向成骨细胞系或成软骨细胞系分化, 从而参与骨与软骨的形成和重建。

2. 成骨细胞 (osteoblast) 又称骨母细胞。成骨细胞的体积较骨原细胞大, 呈立方形、圆形、椭圆形、扁平状、柱状等多种形态; 胞浆丰富嗜碱性, 具有细小突起; 核大而圆, 染色质少而较淡, 有1~3个核仁; 核常偏位, 位于新生骨表面相对的一侧, 而胞浆则靠近新生骨侧 (图1-1-1、图1-1-6)。成骨细胞PAS染色呈阳性反应, 碱性磷酸酶染色呈强阳性反应。

电镜下观察, 成骨细胞呈多边形或不规则形, 表面有少量短小的微绒毛, 当成骨细胞向骨细胞转变时微绒毛变粗变长; 核大, 染色质分散而细; 胞浆内有发达的粗面内质网和高尔基复合体, 还有大量线粒体, 表明具有高代谢活性。



图1-1-1 成骨细胞
成骨细胞围绕在它们所分泌的骨样基质旁

成骨细胞的主要功能是合成并分泌骨基质中的有机成分, 包括各型前胶原、生长因子和蛋白多糖等。当这些有机质尚无钙盐沉积时称为骨样基质或类骨质, 是新生骨。多个成骨细胞常围绕新生骨呈单行线状排列, 似上皮样覆盖于新生骨的表面 (图1-1-1、图1-1-6)。成骨细胞在分泌类骨质的过程中逐渐被包埋其中成为骨细胞。

除了分泌类骨质, 成骨细胞还能以顶浆分泌的方式向细胞外基质中释放基质小泡 (matrix vesicle)。基质小泡有膜包被, 直径约为0.03~0.1 μm 。小泡的膜上含有大量碱性磷酸酶和ATP酶, 泡内有磷脂和小的钙盐结晶。基质小泡是促使类骨质钙化的重要结构。当其在类骨质中破裂并释出内容物时, 碱性磷酸酶能作用于底物使局部的磷酸含量增高, 而磷脂 (主要是磷脂酰丝氨酸) 与钙有很强的亲和力, 可使钙盐结晶成为钙化核心。基质小泡的持续释放使

钙化范围逐渐扩大,从而导致类骨质的迅速钙化。

3. 骨细胞(osteocyte) 骨细胞由成骨细胞分化成熟而来,是成熟骨组织中的主要细胞。成熟的骨细胞体积较小,呈扁椭圆形,包埋在细胞外基质腔隙中,此腔隙即为骨陷窝。胞体具有许多细长的突起,位于骨小管内,在坚硬的骨基质中穿行。相邻的骨陷窝借助骨小管彼此连通形成骨小管系统,其中充满组织液,可营养骨细胞并输送代谢产物;骨细胞的突起伸入骨小管,与相邻的骨细胞突起之间有缝隙连接。相邻之间的骨小管并不相接,每个骨单位的骨小管都在黏合线以内折返,其末端开放于哈佛管壁的骨与骨膜交界处。骨小管系统中的毛细血管与骨髓和骨外膜的毛细血管相通,而骨细胞与毛细血管的距离不超过0.3mm,这样骨小管系统中的组织液能与骨陷窝进行交换,保证了骨细胞的营养。

按分化的程度不同,骨细胞的形态和功能可大致分为三个阶段:

(1) 幼稚的骨细胞:多在骨膜附近出现,由成骨细胞分化成熟后演变而成。细胞位于较大的骨陷窝中,体积较大,胞体的突起多而细,胞浆丰富,嗜碱性,胞核常偏向细胞一侧。电镜下见胞浆中细胞器较丰富,有发达的高尔基体、大量扩张的粗面内质网和许多游离的核糖体,合成胶原蛋白功能活跃。此期的骨细胞仍具有成骨细胞的某些特性,并能产生骨基质,使骨陷窝逐渐缩小。当骨基质钙化后,幼稚的骨细胞逐渐失去成骨能力,进入成熟阶段。

(2) 成熟的骨细胞:多位于骨质较深层,或骨小梁的中央。成熟的骨细胞体积较小,呈扁椭圆形,胞核移居细胞中央。电镜下见内质网减少,高尔基体较发达,溶酶体大量出现。此期的骨细胞虽然不具有成骨细胞形成类骨的能力,但其代谢活动十分活跃,能产生骨细胞性溶骨和骨细胞性成骨作用。例如,在较高水平的甲状旁腺素作用下,骨细胞能使骨质溶解,骨陷窝的腔隙扩大,陷窝壁粗糙不平,这种作用称为骨细胞性溶骨;当骨细胞性溶骨活动结束后,在较高水平的降钙素作用下,成熟的骨细胞可使骨陷窝周围的基质中出现新的钙盐沉积,这种继发性骨形成作用称为骨细胞性成骨作用。在正常生理状态下,这两种作用反复交替进行,处于动态平衡中,并借以调节血钙浓度。

(3) 老化的骨细胞:位于骨质深层,细胞皱缩,核固缩,呈退化状态。电镜下见线粒体和高尔基体呈现空泡。实验表明,这种骨细胞在降钙素的作用下仍可恢复至成熟骨细胞的形态。

4. 破骨细胞(osteoclast) 破骨细胞是一种多核巨细胞,常单个或成群地出现于小梁骨或密质骨的内表面,直径约30~100 μm;破骨细胞有数十个甚至多达上百个细胞核,其胞核多呈圆形,核膜平整,染色质细小而均匀,着色浅,内有1~2个核仁。幼稚的破骨细胞胞浆呈嗜碱性,成熟过程中逐渐变成嗜酸性;细胞越老化,胞浆嗜酸性越强。

电镜下可观察到,活化的破骨细胞在进行骨吸收时出现细胞的极化现象(图1-1-2),从胞体贴近骨组织的一侧并出现皱褶缘和其周围的亮区开始,依次为空泡区、胞核和细胞的游离端。**皱褶缘**是破骨细胞附着骨面后,为进行骨吸收而出现特殊变化的细胞膜,其中形成大量微绒毛;**亮区**出现于皱褶缘的两旁,此处无细胞器,只含大量微丝等细胞骨架,作用是将破骨细胞的吸收缘包围,形成一个封闭的吸收微环境;**空泡区**含大量溶酶体和吞饮小泡(内含多种酶),主要功能是分泌、摄取和消化细胞外被溶解的物质,在骨吸收过程中起重要作用。

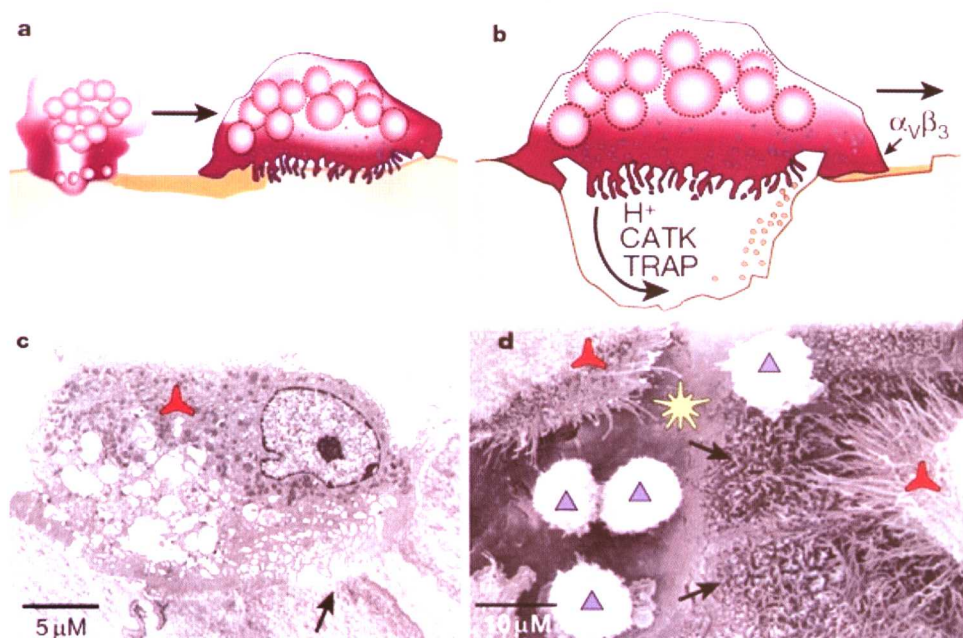


图1-1-2 破骨细胞的活化和骨吸收活动(引自Boyle WJ etc. Nature. 2003, 423)

a. 组织特异性多核巨细胞受到 CSF-1 和 RANKL 的作用而聚集、黏附在骨质表面, 并分化成为成熟的破骨细胞 b. RANKL 刺激骨巨细胞并使其活化, 在细胞和骨表面的空隙中分泌 H^+ 和溶解酶。 H^+ 在局部造成的酸性环境使 TRAP 和 CATK (骨矿物质和胶原的降解酶) 得以活化并降解骨质 c. 透射电镜图示鼠骨巨细胞与骨质之间形成吸收陷窝。红三角示破骨细胞, 黑箭头示吸收陷窝 d. 扫描电镜图示: 红三角为破骨细胞, 黑箭头示被降解板层骨表面暴露出胶原纤维束, 黄色星状示未被降解的骨质作对比, 蓝三角示单核细胞 (骨巨细胞的前体细胞)

破骨细胞的起源一直是有争议的问题。目前的研究已基本能证明破骨细胞起源于骨髓中的造血前体细胞, 在一系列的分子细胞活动中多个前体细胞融合成一个多核细胞, 并分化为成熟的破骨细胞 (图1-1-3)。有文献指出骨巨细胞是一种由单核-巨噬细胞的前体细胞分化而产生的组织特异性多核巨噬细胞。有关破骨细胞起源的突破性研究是将鼠的骨髓 (或脾细胞) 与基质细胞 (stromal cell) 共培养, 结果得到破骨细胞, 该研究还指出某些间充质来源的因子能刺激这个过程。

RANK信号传导途径的研究, 使上述过程的分子细胞机制得到揭示 (图1-1-3)。RANKL 和 CSF-1 (M-CSF) 是促进形成破骨细胞的两种关键性分子。RANK (Receptor activator of nuclear factor- κ B) 是一种细胞受体, 在破骨细胞以及它的前体细胞中都有表达, 它是肿瘤坏死因子受体 (TNF-R) 家族的成员, 能与这种受体结合并进行信号传导的分子是 RANKL (RANK ligand), 它是受体 RANK 的配体, 属于肿瘤坏死因子 (TNF) 家族。RANKL 与集落刺激因子-1 (CSF-1) 能共同促进造血前体细胞融合分化成破骨细胞; RANKL 还能激活成熟的破骨细胞, 使之进行骨吸收活动。破骨细胞成熟的标志是能表达抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP)、降钙素受体 (CTR)、 β 3 整合素 (β 3-integrin) 和 cathepsin K (CATK) 等。

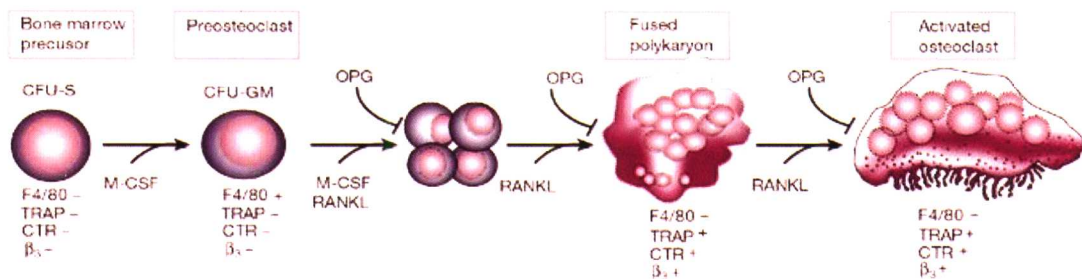


图1-1-3 破骨细胞的形成过程(引自Boyle WJ etc. Nature. 2003, 423)

图示造血单核前体细胞融合并分化成多核破骨细胞的过程。M-CSF和RANKL是破骨细胞形成的两种重要因子,它们促进单核细胞的聚集并融合成多核巨细胞。而另一种分子OPG则可与RANKL中和性结合,从而对破骨细胞的形成起负调节作用

(二) 骨基质

骨基质实际上就是骨组织的细胞外间质(ECM),由无机成分(如矿物质、水)和有机成分(如胶原、糖蛋白、酶类等数量众多的生物大分子)组成。按年龄、解剖部位、饮食习惯和疾病的情况不同,骨基质的组成成分也有所不同。骨的有机成分虽然占有较小的比例,但较无机成分有着更为重要的作用。约90%的有机物为I型胶原,其余为其他类型胶原、非胶原蛋白等。

1. 无机成分 骨基质中只有少量的水(约5%~8%),主要的无机成分为矿物质(约占60%~70%),包括磷酸钙、碳酸钙、枸橼酸钙等。这些矿物质以羟基磷灰石结晶 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 和无定形的胶体磷酸钙两种形式分布于骨基质中。碳酸钙等杂质能置换羟基磷灰石中的离子或基团,从而改变晶体的某些物理特性,如溶解度等,并影响骨基质的正常功能。新形成的编织骨没有像成熟的板层骨那样矿化程度高,但它含有很小的晶体物质,易被吸收。骨的无机成分决定了骨的脆性和硬度。

2. 胶原 成熟的胶原是一种难溶的蛋白,由三股多肽链组成螺旋结构。胶原由骨组织中的细胞(如成骨细胞)合成,并分泌到细胞外基质中进行酶切、修饰和交联反应,最终形成具有稳固结构的胶原纤维,成为骨基质中的主要有机结构成分。骨胶原和羟基磷灰石结合在一起后可获得很高的机械性能和生理功能,使骨组织具有硬而抗冲击的特性。

3. 非胶原性骨蛋白 非胶原性骨蛋白在骨基质中的比例极小,但它们的种类和生物学功能最为复杂。近年来,越来越多的非胶原性骨蛋白被分离出来,如生长因子、骨钙素、骨桥蛋白、骨连接素、金属蛋白酶等。研究揭示,这些生物大分子在骨基质中形成分子网络,通过一系列分子-分子之间和分子-细胞之间的相互作用实现信号的细胞内和细胞外传导,从而对骨形成和骨重建进行精密的调控。

对骨重建有重要影响的生长因子,有经典的BMP、TGF- β 、PDGF、FGF和IGF等,近年又发现了OGP、HB-GAM和Midkine等新的生长因子,它们可在骨基质中沉淀贮存,在骨创伤或破骨细胞溶骨时释放出来,通过配体-受体的途径来调控骨细胞的分化、增殖、趋化和合成其他骨蛋白。其中以TGF- β 超家族生长因子(包括TGF- β 和BMP)的作用最

为重要。

BMP 属于 TGF- β 超家族生长因子中的一员。迄今已发现 BMP 类分子有 16 个亚型, 它们在多个种属中 (从低等动物果蝇到高等哺乳类动物) 广泛存在, 在物种进化中有超过 5 亿年的历史并高度保守。BMP 是已知唯一能刺激间充质细胞向骨或软骨方向分化的生长因子, 也是唯一具有骨诱导能力的生长因子。BMP 是一种强有力的促分化因子, 但它的作用仅仅针对各种未成熟的多种前体细胞 (如间充质细胞、骨祖细胞以及骨原细胞等), 对于成熟的成骨细胞和纤维母细胞没有刺激成骨的作用。因而, 分化成熟的细胞似乎失去了对 BMP 的反应能力。除了未分化的多潜能细胞外, 体外实验表明大鼠骨肉瘤细胞、纤维母细胞、肌母细胞等也能对 BMP 的处理产生反应。

TGF- β 可能是骨细胞代谢中最具潜力的多功能调节因子。它对靶细胞的作用不是单一的刺激或抑制, 而往往呈现较复杂的双相效应。研究表明, TGF- β 的生物学效应与 TGF- β 的浓度、靶细胞的类型和种属、细胞的密度以及细胞分化的阶段有关。TGF- β 对人骨母细胞和各种骨前体细胞具有很强的趋化效能。

其他骨蛋白对骨的形成和重建亦具不可忽视的作用。如骨钙素, 它和碱性磷酸酶一样, 是成骨细胞活性的标记物, 能趋化破骨细胞到骨吸收区, 减缓骨的矿化过程, 防止骨的过度矿化; 骨桥蛋白、栓桥蛋白、纤维连接蛋白、骨唾液酸蛋白等均为骨细胞连接蛋白, 它们主要是膜蛋白, 在细胞表面起中间连接作用; 整合素具有将成骨细胞、破骨细胞和成纤维细胞固定在细胞外基质上的作用。

此外, 金属蛋白酶如 BMP-1 和 Tolloid 类分子能通过降解各种底物来调控胶原的成熟和交联, 并调节生长因子的浓度, 从而促进细胞外基质的形成。

四、骨和软骨的形成过程中的分子细胞活动

(一) 软骨形成过程中的分子细胞活动

在胚胎期, 多个区域的软骨 (如肢体、脊柱、呼吸道和颅骨) 均起源于间充质。在软骨组织的分化过程中, 细胞外基质中各种大分子蛋白的性质和数量的变化是最明显的, 其中主要包括软骨黏蛋白和胶原。软骨黏蛋白是一种大分子, 它的主干是长链的透明质酸分子, 其上结合了许多蛋白侧链, 侧链上又结合了许多糖氨多糖 (如硫酸角质素和硫酸软骨素), 形成羽毛状分支的结构, 能结合大量的水分子。这些大分子之间相互结合构成分子筛, 并和胶原纤维结合在一起形成固态的结构。

在组织分化的最早阶段, 前体软骨细胞周围的细胞外基质中富含透明质酸和少量的 I 型胶原。当软骨母细胞出现后, 它周围的透明质酸含量依然很高, 但透明质酸酶和硫酸软骨素的含量开始逐渐增高。需要强调的是, 透明质酸酶和硫酸软骨素这两种分子是成熟软骨的标志。透明质酸与早期胚胎细胞的迁移和增殖有关, 而透明质酸酶对透明质酸的降解标志着向成熟软骨方向分化的开始; 硫酸软骨素在早期软骨系细胞中只有低水平的分泌, 后来由于脊索和神经管的特异性刺激作用, 启动生骨节 (Sclerotome) 的细胞大量分泌硫酸软骨素。随着细胞外基质的大量增多和软骨组织的分化及逐渐成熟, 蛋白多糖类的分子结构也发生了相应改变; 软骨蛋白多糖阶段性地出现了不同的异构体, 其中核心蛋白是不变的,