



主编◎廖二元 曹旭

湘雅代谢性骨病学

XIANGGYA METABOLIC OSTEOLOGY

(上册)

科学出版社



R681

20141

1

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

湘雅代谢性骨病学

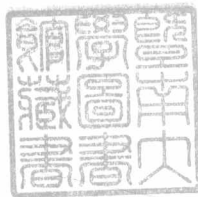
XIANGYA METABOLIC OSTEOLOGY

(上册)

主 编 廖二元 曹 旭

副主编 谢忠建 罗湘杭 戴如春

袁凌青 盛志峰 廖乐乐



科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书论述了代谢性骨病的病因、发病机制、临床表现、诊断、鉴别诊断和防治措施;重点介绍了最新诊疗指南与循证资料,集中反映了湘雅学府和国内外新的研究成果与诊疗技术。全书共 18 章 142 节,插图 922 幅,附表 773 个,参考文献 8600 余条,其内容新颖、详尽、实用,可作为临床医疗、教学、医师再教育和研修的参考用书。

图书在版编目 (CIP) 数据

湘雅代谢性骨病学:全 2 册 / 廖二元,曹旭主编. —北京:科学出版社, 2013. 9

ISBN 978-7-03-038451-5

I. 湘… II. ①廖… ②曹… III. 代谢病-骨疾病 IV. R681

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 202053 号

责任编辑:沈红芬 刘丽英 / 责任校对:赵桂芬 胡小洁

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

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>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 9 月第 一 版 开本:880×1230 A4

2013 年 9 月第一次印刷 总印张:107 总插页:8

总字数:4 025 000

定价(上、下册):368.00 元

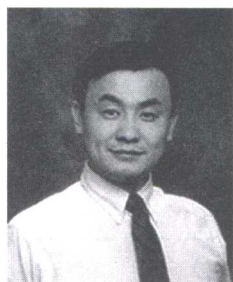
(如有印装质量问题,我社负责调换)

主编、副主编简介

主 编 廖二元,男,湖南衡南籍,1948年12月生,留学德国和美国6年,在德国取得博士学位,在美国做博士后研究,博士生导师、教授、一级主任医师,首批“湘雅名医”,湘雅医学院国家精品课程“内科学”和国家重点学科“内分泌与代谢病学”学术带头人。任国务院学位委员会学科评议组成员、中华医学会骨质疏松和骨矿疾病学会主任委员、中华医学会内分泌分会副主任委员、中华医学会湖南医学会常务理事、中华医学会湖南内分泌专业委员会主任委员、《糖尿病之友》和《药品评价》杂志主编、《中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志》副总编、《中华内分泌代谢杂志》副主编。主持完成了27项重大国家科研课题;获国家科技进步奖二等奖、国家科技进步奖三等奖、教育部科技进步奖一等奖、全国优秀博士论文(导师)奖、湖南省科技进步奖一等奖、中华医学科技进步奖二等奖、上海市优秀教材奖一等奖、上海市教学成果奖二等奖。主编专著《内分泌学》、《内分泌代谢病学》、《内分泌代谢疾病手册》、《代谢性骨病学》、《湘雅代谢性骨病学》、《激素不敏感综合征》、《激素不敏感综合征和激素过敏综合征》,副主编国家规划教材《内科学》(七年制)和国家规划教材《内科学》(八年制)等12部著作。发表论文563篇,其中SCI收录125篇。



主 编 曹旭,男,新疆石河子籍,1959年8月生,1982年毕业于新疆大学,1988~1991年在南卡罗来纳 Columbia 大学化学与生物化学教研室工作,1991~1994年在 Washington 大学(圣·路易斯)骨生物学教研室工作;1996~2009年任 Alabama 大学病理学副教授、教授。现任美国 Johns Hopkins 大学骨外科教授、Johns Hopkins 大学医学院骨外科骨骼肌肉研究中心主任、中南大学特聘教授、美国《骨和骨矿盐研究杂志》(*Journal of Bone and Mineral Research*)副主编、Birmingham 华人协会和国际华人硬组织学会主席。主要从事与 PTH 和骨构塑/骨重建相关的骨生物学研究,发表 SCI 杂志(*J. Bone Min Res*, *J. Biol Chem*, *Endocrinology*, *J. Cellular Biochem*, *Circulation Res*, *J. Immunology*, *Nature Clinical Endocrinology and Metabolism*, *PNAS*, *Nature Medicine*, *Nature Cell Biol*)收录论文80篇,获得 NIH 课题资助20多项和 ASBMR-Merck/John Haddad 青年研究者奖与 Sandoz 奖多项。

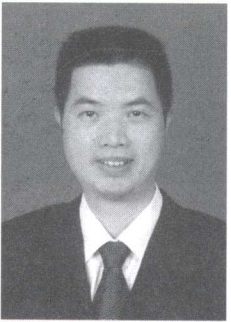


副主编 谢忠建,男,湖南安乡籍,1962年11月生,临床医学博士,现任中南大学湘雅二医院内分泌科教授、博士生导师,中南大学代谢内分泌研究所副所长,兼任美国旧金山加州大学退伍军人医院内分泌科副教授。在国际权威及重要 SCI 杂志上发表论文36篇。曾获美国骨与矿盐代谢研究学会(American Society of Bone and Mineral Research)颁发的 Young Investigator 奖和国际皮肤研究学会(Society of Investigative Dermatology)颁发的 Kligman 奖。主要研究领域为维生素 D 的代谢与作用;主要学术贡献:率先提出活性维生素 D 的自身调节是通过刺激自身的降解来完成的,并揭示了钙和维生素 D 对表皮细胞分化的调节机制。





副主编 罗湘杭,男,湖南常德籍,1973年10月生,教授、博士生导师,国家杰出青年科学基金获得者,中南大学代谢内分泌研究所副所长,中南大学湘雅二医院代谢内分泌科副主任,中南大学代谢内分泌研究所代谢性骨病研究室主任。中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会委员,中华医学会内分泌学会青年委员,《中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志》编委。获国家科技进步奖二等奖、中国青年科技奖、全国优秀博士学位论文奖、霍英东基金会高校青年教师奖(研究类)、霍英东基金会高校青年教师基金等;入选教育部新世纪优秀人才支持计划。主要从事骨质疏松发病机制与防治研究。以第一作者、通讯作者发表SCI收录论文26篇。



副主编 戴如春,男,湖南邵阳籍,1972年6月生,博士,清华大学、美国密歇根大学博士后,主任医师、教授,发表论文68篇,参编专著6本,获国家科技进步奖二等奖1项、省部级奖励3项、校级教学成果奖2项及国家发明专利3项。主要研究方向为骨质疏松骨折的早期防治和骨微损伤机制研究,获4次国家自然科学基金资助,入选教育部新世纪优秀人才支持计划。



副主编 袁凌青,男,湖南湘潭籍,1975年9月生,医学博士,副主任医师。长期从事骨质疏松和动脉钙化发病机制的研究。先后主持国家自然科学基金2项,以及教育部博士点基金、中华医学会内分泌学会青年基金和博士后科学基金特别资助等项目。入选香港学者协会遴选的“香江学者”,并获得中南大学“升华育英”优秀人才资助计划资助。先后获得2008年国家科技进步奖二等奖(排名第六),2010年中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病临床研究杰出青年学者称号,共发表SCI收录论文15篇。担任中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会青年委员会副主任委员。



副主编 盛志峰,男,湖南湘潭籍,1976年5月生,博士(博士后),主治医师。主要研究领域为骨质疏松与代谢性骨病的防治。发表学术论文66篇(第一作者或通讯作者SCI论文12篇)。主持含国家自然科学基金在内的国家及省部级课题6项,参与国家自然科学基金及其他省级课题3项。参编著作5部,副主编专著2部。曾获中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病中青年学术会议优秀论文奖2项,国际会议优秀论文奖1项,亚太地区骨质疏松与骨骼会议青年研究者奖1项。



副主编 廖乐乐,男,湖南衡南籍,1982年2月生,主治医师。2004年毕业于中南大学湘雅医学院,2005~2010年在中南大学湘雅医学院骨科专业硕博连读,获博士学位。在创伤骨科、关节外科、骨科微创治疗方面积累了一定的经验,发表研究论文多篇,主持中南大学校级课题1项。

《湘雅代谢性骨病学》编写人员

主 编 廖二元 曹 旭

副主编 谢忠建 罗湘杭 戴如春 袁凌青 盛志峰 廖乐乐

编 者 (按姓氏笔画排序)

王 敏 中南大学湘雅医院内分泌科

邓小戈 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所

朱 筱 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
南方医科大学第三附属医院内分泌科

伍汉文 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所

伍西羽 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所

伍贤平 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所

刘 玮 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所

刘 敏 中南大学湘雅三医院内分泌科

刘 媛 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
山东大学齐鲁医院内分泌科

刘石平 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所

刘幼硕 中南大学湘雅二医院老年医学研究所

刘江华 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
南华大学附属第一医院内分泌科

许樟荣 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
中国人民解放军第 306 医院糖尿病中心

苏 欣 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所

杨 雅 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
南昌大学第二附属医院内分泌科

肖立伟 中南大学湘雅二医院口腔科

肖新华 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
南华大学附属第一医院内分泌科

张 红 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所

罗湘杭 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所

周后德 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所

单鹏飞 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
浙江大学医学院附属第二医院内分泌科

赵立玲 中南大学湘雅三医院内分泌科

胡平安	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代谢内分泌研究所
莫朝晖	中南大学湘雅三医院内分泌科
郭丽娟	中南大学湘雅医院内分泌科
黄 千	中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
曹 旭	中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所 美国 Johns Hopkins 大学医学院骨外科骨骼肌肉研究中心 (Department of Orthopaedic Surgery, Johns Hopkins University, Center for Musculoskeletal Research, Johns Hopkins University, The Johns Hopkins University School of Medicine, USA)
盛志峰	中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
崔蓉蓉	中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所 中南大学湘雅二医院儿科
彭 健	中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
彭依群	中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
蒋 谊	中南大学湘雅二医院病理科
蒋业斌	中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所 美国密歇根大学骨质疏松与关节炎研究室 (Osteoporosis and Arthritis Lab. University of Michigan, MI, USA)
谢 辉	中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
谢忠建	中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所 美国旧金山加州大学退伍军人医院内分泌科
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代谢内分泌研究所
廖乐乐	中南大学湘雅二医院骨科
谭利华	中南大学湘雅二医院放射科
戴如春	中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所
魏启幼	中南大学湘雅二医院病理科

主 审 人

(按章次序)

章 次	名 称	主 审 人
	前言	廖二元 曹 旭 谢忠建
	绪论与导读	廖二元 曹 旭 谢忠建
1	骨发育与骨组分	袁凌青 曹 旭
2	骨骼细胞	周后德 曹 旭
3	骨代谢调节	罗湘杭 曹 旭
4	代谢性骨病诊断与研究	伍贤平 盛志峰
5	血清矿物质异常综合征	袁凌青 廖二元
6	甲状旁腺素相关性骨病	邓小戈 廖二元
7	钙受体相关性骨病	刘幼硕 谢忠建
8	维生素 D 相关性骨病	谢忠建 廖二元
9	成纤维细胞生长因子-23 相关性骨病	廖二元 戴如春
10	原发性骨质疏松症	廖二元 谢忠建
11	继发性骨质疏松症	袁凌青 刘石平
12	骨矿化异常综合征	盛志峰 袁凌青
13	异位钙化与异位骨化综合征	戴如春 廖二元
14	高骨量与骨质硬化综合征	罗湘杭 张 红
15	骨-软骨发育不良与畸形综合征	彭依群 廖乐乐
16	肿瘤相关性骨病	盛志峰 谢忠建
17	口腔颌面代谢性骨病	肖立伟 刘石平
18	脆性骨折与骨坏死	戴如春 廖乐乐
附录 1	氨基酸名称及代码一览表	谢 辉
附录 2	常见激素及其代谢物正常参考值	伍贤平
附录 3	英文专有名词	彭 健
附录 4	英文缩写	彭 健
	索引	彭 健
	制图与图片	林滨洲 金 艳

前言

代谢性骨病(metabolic osteology)是指各种原因所致的以骨代谢紊乱为主要特征的疾病群,主要表现为骨构塑/骨重建紊乱所致的骨生长发育、结构形态、代谢转换和生化指标的异常,严重病例可出现骨痛、活动能力下降、骨畸形或脆性骨折。随着经济迅速发展、人口老龄化加剧、民族生活习惯延续和慢性疾病谱的变更,我国的骨质疏松症、维生素D缺乏/不足和其他主要代谢性骨病的发病率将持续增加,已经成为突出的公共卫生问题和疾病防治的核心内容之一。

近代生物学和临床医学的巨大进步推动着代谢性骨病研究迅速向纵深发展。100多年来,湘雅医学院诊疗了大量病例,培训了较多专家,创建了一些诊疗技术,取得了一批研究成果,获得了很多科技奖励。由于服务半径不断扩大,除了常见的原发性骨质疏松症、继发性骨质疏松症和维生素D缺乏症以外,我们还诊治了许多少见的代谢性骨病,如三发性甲状旁腺功能亢进症、自身免疫性低钙尿症性高钙血症、维生素D中毒、X-性连锁低磷血症性佝偻病、常染色体隐性遗传性低磷血症性佝偻病、肿瘤性低磷血症、结节病、低磷酸酶症、钙化性小动脉病、肾钙盐沉着症、骨化性肌炎、进行性骨化性纤维结构不良症、进行性骨化性异位增殖症、高骨量综合征、Paget骨病、氟骨症、致密性成骨不全、肢骨纹状肥大症、颅缝早闭综合征、中线发育异常综合征、半侧不对称综合征、软骨发育异常综合征、肿瘤性高钙血症、肿瘤性骨质软化症、肿瘤性骨质硬化症等。

以专著形式与同道分享积累的临床经验和诊治技术,吸收国际上的重大研究成果,推广最新的诊疗指南,是提高我国代谢性骨病整体防治水平的重要途径。为了推动代谢性骨病专业的发展,湘雅医学院相关学科的专家教授曾于10年前编写了《代谢性骨病学》(廖二元主编,人民卫生出版社2003年出版)。但是,近10年中代谢性骨病的研究进展迅猛,许多内容已显陈旧。为此,我们在原书的基础上,全面总结了本院100多年来的相关工作,收集了国内外的最新研究成果,编著了这本《湘雅代谢性骨病学》。本书共分18章142节,插图922幅,附表773个,参考文献8600余条;详细介绍了骨发育与骨组分、骨骼细胞、骨代谢调节、代谢性骨病诊断与研究、血清矿物质异常综合征、甲状旁腺素相关性骨病、钙受体相关性骨病、维生素D相关性骨病、成纤维细胞生长因子-23相关性骨病、原发性骨质疏松症、继发性骨质疏松症、骨矿化异常综合征、高骨量与骨质硬化综合征、骨-软骨发育不良与畸形综合征、肿瘤相关性骨病、口腔颌面代谢性骨病、脆性骨折与骨坏死等专题。本书从不同角度反映了代谢性骨病病因、发病机制和诊疗方面的研究进展,重点包括:①骨组织功能偶联机制、激素及其受体作用机制、血磷调节机制、骨-软骨发育不良症与骨-软骨畸形综合征的致病基因等;②双能X线吸收测定仪骨密度测量、定量CT、微CT、定量MRI、骨质量评价、体成分分析、FRAX骨折风险评估、Q骨折风险计分等;③原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症的病因、发病机制、病理特征、临床表现、诊断、鉴别诊断、综合干预方案、循证药物治疗。

临床代谢性骨病的范围十分广泛,很多病种和诊疗技术在国内外的专著中罕有叙述。根据临床诊疗需要,我们介绍了除骨质疏松以外的其他少见疾病与相关知识,如骨微损伤、骨组织微CT、骨组织形态计量、代谢性骨病动物模型、三发性甲状旁腺功能亢进症、良性家族性低钙尿症性高钙血症与新生儿重症甲状旁腺功能亢进症、自身免疫性低钙尿症性高钙血症、常染色体显性遗传性低钙血症与自身免疫性甲状旁腺功能减退症、V型Bartter综合征、X-性连锁低磷血症性佝偻病、常

染色体隐性遗传性低磷血症性佝偻病、常染色体显性遗传性低磷血症性佝偻病、慢性肾病高成纤维细胞生长因子-23血症、家族性瘤样钙盐沉着症、营养素缺乏性骨质疏松症、失用性骨质疏松症、药物相关性骨质疏松症、药物相关性低磷血症性骨病、器官移植相关性骨质疏松症、慢性酸中毒性骨病、动脉钙化、钙化性小动脉病、肾钙盐沉着症、骨化性肌炎、进行性骨化性纤维结构不良症、进行性骨化性异位增殖症、婴幼儿泛发型动脉钙化症、高骨量综合征、致密性成骨不全、硬化性骨狭窄与 van Buchem 病、肢骨纹状肥大症、颅缝早闭综合征、身材比例异常、矮身材综合征、高身材综合征、颅面畸形综合征、中线发育异常综合征、先天性手足畸形综合征、半侧不对称综合征、先天性骨畸形综合征、软骨发育异常综合征、三角锥形畸形、骨坏死等。

由于代谢性骨病尚无统一的分类方法,根据临床需要,本书尝试从病因(甲状旁腺素、钙受体、维生素 D、成纤维细胞生长因子-23 等)和病理(骨质疏松、骨质软化、骨质硬化、骨发育异常)两个方面对代谢性骨病进行分类。第 1~3 章介绍了骨发育与骨组分、骨骼细胞和骨代谢调节的基本知识。第 4 章介绍了代谢性骨病的诊断技术。第 5 章讨论了低钙血症、高钙血症、低磷血症、高磷血症、低镁血症和高镁血症。第 6 章论述了甲状旁腺素相关性骨病。第 7~9 章详细介绍了钙受体相关性骨病、维生素 D 相关性骨病和成纤维细胞生长因子-23 相关性骨病,其中维生素 D 相关性疾病是本书的论述重点之一,详细介绍了维生素 D 的基础知识、维生素 D 缺乏性佝偻病/骨质软化症、维生素 D 不足与低骨量/骨质疏松症、维生素 D 不足与其他疾病或临床状态、I 型维生素 D 依赖性佝偻病、II 型维生素 D 抵抗性佝偻病、维生素 D-24-羟化酶缺陷症和维生素 D 过量与中毒。第 10 章和第 11 章论述了原发性骨质疏松症与继发性骨质疏松症,篇幅几乎占据了全书的 1/4,其资料齐全,内容新颖,论述透彻。第 12~18 章论述了骨矿化异常综合征、异位钙化与异位骨化综合征、高骨量与骨质硬化综合征、骨-软骨发育不良与畸形综合征、肿瘤相关性骨病、口腔颌面代谢性骨病、脆性骨折与骨坏死等,这些少见或罕见疾病的临床诊疗难度大,本书尽量收集了国内外的相关资料,并对诊断和治疗做了系统论述。将代谢性骨病做如此分类,似乎具有系统性强、诊断和鉴别思路清晰等特点。我们相信,读者若在临床工作中遇到疑问,那么大多能从本书中找到答案或解疑思路。

许多代谢性骨病的病因未明,临床表现与病理变化不典型,且常出现重叠或交叉现象。例如,维生素 D 缺乏时表现为佝偻病/骨质软化症,而轻度维生素 D 不足又是骨质疏松的重要病因;此外,肾小管酸中毒骨病、Fanconi 骨病、慢性肾病-矿物质骨病或慢性酸中毒骨病的病因复杂,临床表现多变,归于哪一类均欠妥当。本书根据这些疾病具有骨骼矿化障碍的共同特点而归入骨矿化异常综合征中。病因与病理相结合的分类方法只是一种初步尝试,有待进一步完善和改进。

趁此机会,我们向被引用文献资料的所有专家,向热情为我们提供学术信息的海内外同行致谢!谨以此书献给培养我们的湘雅学府!献给所有恩师、前辈、同事、同行和学生!献给关心、支持、帮助过我们的所有朋友!知识更新总是快于人们的认识,书稿脱手后,我们感到特别不安——本来希望此作能略表对湘雅的敬意与谢恩之情,也希望能为我国的代谢性骨病学发展起到一定的推动作用,但是此举似乎高估了我们自身的学术水平,虽已付诸大量心血,然而书中必有不足。同道们批评指正其中的错误和缺失,正是我们所热切期望的!

编者

2012 年 12 月于湘雅医学院

目 录

上 册

绪论与导读	(1)	第37节 高磷血症	(597)
第1章 骨发育与骨组分	(28)	第38节 低镁血症	(607)
第1节 骨发育与骨成熟	(28)	第39节 高镁血症	(621)
第2节 骨结构与骨功能	(40)	第6章 甲状旁腺素相关性骨病	(625)
第3节 骨构塑与骨重建	(47)	第40节 甲状旁腺与甲状旁腺功能检查	(625)
第4节 骨有机质	(63)	第41节 甲状旁腺素与甲状旁腺素相关肽	(635)
第5节 骨矿物质——钙	(81)	第42节 降钙素与降钙素基因相关肽	(649)
第6节 骨矿物质——磷	(97)	第43节 原发性甲状旁腺功能亢进症	(660)
第7节 骨矿物质——镁	(105)	第44节 继发性甲状旁腺功能亢进症	(700)
第2章 骨骼细胞	(116)	第45节 三发性甲状旁腺功能亢进症	(713)
第8节 骨原细胞与基质干细胞	(116)	第46节 甲状旁腺功能减退症	(716)
第9节 成骨性谱系细胞	(120)	第47节 甲状旁腺素不敏感综合征	(734)
第10节 骨细胞	(131)	第7章 钙受体相关性骨病	(739)
第11节 软骨细胞	(138)	第48节 钙受体	(739)
第12节 破骨细胞	(142)	第49节 良性家族性低钙尿症性高钙血症与新生儿重症甲状旁腺功能亢进症	(750)
第13节 骨组织细胞培养	(153)	第50节 自身免疫性低钙尿症性高钙血症	(754)
第3章 骨代谢调节	(165)	第51节 常染色体显性遗传性低钙血症与自身免疫性甲状旁腺功能减退症	(755)
第14节 骨代谢内分泌激素调节	(165)	第52节 Bartter 综合征与 Gitelman 综合征	(761)
第15节 骨代谢旁分泌激素调节	(189)	第8章 维生素D相关性骨病	(776)
第16节 骨代谢酶调节	(253)	第53节 维生素D	(776)
第4章 代谢性骨病诊断与研究	(264)	第54节 维生素D缺乏性佝偻病/骨质疏松症	(800)
第17节 病史询问与物理检查	(264)	第55节 维生素D不足与低骨量/骨质疏松症	(822)
第18节 骨代谢调节激素测定	(272)	第56节 维生素D不足与非骨骼疾病	(825)
第19节 骨代谢标志物测定	(287)	第57节 I型维生素D依赖性佝偻病	(835)
第20节 骨代谢特殊试验	(333)	第58节 II型维生素D抵抗性佝偻病	(839)
第21节 X线照片	(348)	第59节 维生素D-24-羟化酶缺陷症和维生素D过量与中毒	(846)
第22节 计算机断层摄影	(375)	第9章 成纤维细胞生长因子-23相关性骨病	(851)
第23节 骨组织微CT	(382)	第60节 成纤维细胞生长因子-23	(851)
第24节 磁共振成像	(392)	第61节 X-性连锁低磷血症性佝偻病	(869)
第25节 骨显像	(403)	第62节 常染色体隐性遗传性低磷血症性佝偻病	(876)
第26节 影像学骨密度测量与微结构分析	(411)	第63节 常染色体显性遗传性低磷血症性佝偻病	(879)
第27节 双能X线吸收法骨密度测量	(418)	第64节 肿瘤性骨质疏松症	(881)
第28节 大样本人群的骨量调查	(431)	第65节 慢性肾病高FGF-23血症	(883)
第29节 骨定量超声测量	(477)	第66节 家族性瘤样钙盐沉着症	(886)
第30节 代谢性骨病病理检查	(487)	彩插一	
第31节 骨组织形态计量	(507)		
第32节 遗传学与分子生物学检查	(515)		
第33节 代谢性骨病的一般动物模型	(534)		
第5章 血清矿物质异常综合征	(551)		
第34节 低钙血症	(551)		
第35节 高钙血症	(574)		
第36节 低磷血症	(588)		

下 册

第 10 章 原发性骨质疏松症..... (889)	第 108 节 进行性骨化性异位增殖症 (1314)
第 67 节 骨质疏松症..... (889)	第 109 节 婴幼儿泛发型动脉钙化症..... (1316)
第 68 节 绝经后骨质疏松症..... (909)	第 14 章 高骨量与骨质硬化综合征 (1318)
第 69 节 老年性骨质疏松症..... (957)	第 110 节 高骨量与硬化性骨病..... (1318)
第 70 节 青少年特发性骨质疏松症..... (978)	第 111 节 骨质硬化症..... (1332)
第 71 节 家族性骨质疏松症..... (985)	第 112 节 Paget 骨病 (1345)
第 72 节 原发性男性骨质疏松症..... (987)	第 113 节 氟骨症..... (1354)
第 11 章 继发性骨质疏松症..... (998)	第 114 节 致密性成骨不全症..... (1366)
第 73 节 继发性骨质疏松症..... (998)	第 115 节 硬化性骨狭窄与 van Buchem 病 ... (1372)
第 74 节 营养素缺乏性骨质疏松症 (1012)	第 116 节 肢骨纹状肥大症..... (1373)
第 75 节 蛋白质-热能营养不良性骨质疏松症 (1031)	第 117 节 颅缝早闭综合征..... (1374)
第 76 节 糖皮质激素相关性骨质疏松症 (1041)	第 118 节 高磷酸酶症..... (1377)
第 77 节 失用性骨质疏松症 (1053)	第 119 节 局限性骨质硬化症..... (1378)
第 78 节 下丘脑-垂体疾病相关性骨质疏松症 (1059)	第 15 章 骨-软骨发育不良与畸形综合征 (1380)
第 79 节 甲状腺疾病相关性骨质疏松症 (1072)	第 120 节 身材比例异常..... (1380)
第 80 节 男性性腺疾病相关性骨质疏松症 ... (1077)	第 121 节 矮身材综合征..... (1384)
第 81 节 女性性腺疾病相关性骨质疏松症 ... (1087)	第 122 节 高身材综合征..... (1402)
第 82 节 肥胖相关性骨病 (1110)	第 123 节 颅面畸形综合征..... (1417)
第 83 节 药物相关性骨质疏松症 (1127)	第 124 节 中线发育异常综合征..... (1421)
第 84 节 器官移植相关性骨质疏松症 (1133)	第 125 节 先天性手足畸形综合征..... (1424)
第 85 节 消化系统疾病相关性骨质疏松症 ... (1135)	第 126 节 半侧不对称综合征..... (1429)
第 86 节 呼吸系统疾病相关性骨质疏松症 ... (1142)	第 127 节 先天性骨畸形综合征..... (1430)
第 87 节 结缔组织病/风湿病相关性骨质疏松症 (1149)	第 128 节 软骨发育异常综合征..... (1450)
第 88 节 骨关节炎与骨质疏松症 (1163)	第 129 节 三角锥形畸形..... (1460)
第 12 章 骨矿化异常综合征 (1169)	第 16 章 肿瘤相关性骨病 (1464)
第 89 节 骨形成与骨矿化 (1169)	第 130 节 骨骼肿瘤..... (1464)
第 90 节 肾小管酸中毒性骨病 (1175)	第 131 节 肿瘤相关性骨病..... (1481)
第 91 节 Fanconi 骨病 (1186)	第 132 节 肿瘤性高钙血症..... (1488)
第 92 节 慢性肾病-矿物质骨病 (1192)	第 133 节 肿瘤性骨质软化症..... (1495)
第 93 节 慢性酸中毒性骨病 (1204)	第 134 节 肿瘤性骨质疏松症..... (1504)
第 94 节 药物相关性低磷血症 (1211)	第 135 节 肿瘤性骨质硬化症..... (1514)
第 95 节 成骨不全 (1215)	第 17 章 口腔颌面代谢性骨病 (1517)
第 96 节 骨纤维结构不良症 (1226)	第 136 节 口腔颌面发育..... (1517)
第 97 节 Mazabraud 综合征..... (1230)	第 137 节 口腔颌面发育异常..... (1523)
第 98 节 McCune-Albright 综合征 (1231)	第 138 节 系统疾病的口腔颌面表现..... (1531)
第 99 节 低磷酸酶症 (1248)	第 18 章 脆性骨折与骨坏死 (1546)
第 100 节 Wolcott-Rallison 综合征 (1254)	第 139 节 骨生物力学..... (1546)
第 13 章 异位钙化与异位骨化综合征 (1257)	第 140 节 骨微损伤与骨微结构评价..... (1565)
第 101 节 异位钙化与异位骨化综合征..... (1257)	第 141 节 骨坏死..... (1577)
第 102 节 动脉钙化..... (1262)	第 142 节 脆性骨折..... (1586)
第 103 节 钙化性小动脉病..... (1272)	附录 1 氨基酸名称及代码一览表 (1605)
第 104 节 肾石病..... (1277)	附录 2 常见激素及其代谢物正常参考值 (1607)
第 105 节 肾钙盐沉着症..... (1296)	附录 3 英文专有名词 (1615)
第 106 节 骨化性肌炎..... (1303)	附录 4 英文缩写 (1637)
第 107 节 进行性骨化性纤维结构不良症..... (1311)	索引 (1664)
	后记 (1676)
	彩插二

CONTENTS

Volume 1

Introduction and Reading Guide		(1)	Section 35	Hypercalcemia		(574)
Chapter 1	Bone Development and Components	(28)	Section 36	Hypophosphatemia		(588)
Section 1	Bone development and maturation	(28)	Section 37	Hyperphosphatemia		(597)
Section 2	Bone structures and functions	(40)	Section 38	Hypomagnesemia		(607)
Section 3	Bone modeling and bone remodeling	(47)	Section 39	Hypermagnesemia		(621)
Section 4	Organic components in bone	(63)	Chapter 6	PTH-Related Bone Disorders	(625)	
Section 5	Bone mineral—Calcium	(81)	Section 40	Parathyroid and parathyroid function evaluation		(625)
Section 6	Bone mineral—Phosphate	(97)	Section 41	PTH and PTH-related polypeptides		(635)
Section 7	Bone mineral—Magnesium	(105)	Section 42	Calcitonin and calcitonin-related polypeptides		(649)
Chapter 2	Bone Cells	(116)	Section 43	Primary hyperparathyroidism		(660)
Section 8	Osteogenic cells and mesenchymal stem cells	(116)	Section 44	Secondary hyperparathyroidism		(700)
Section 9	Osteoblasts	(120)	Section 45	Tertiary hyperparathyroidism		(713)
Section 10	Osteocytes	(131)	Section 46	Hypoparathyroidism		(716)
Section 11	Chondrocytes	(138)	Section 47	PTH insensitivity syndromes		(734)
Section 12	Osteoclasts	(142)	Chapter 7	Calcium Sensing Receptor-Related Bone Disorders	(739)	
Section 13	Bone cells culture	(153)	Section 48	Calcium sensing receptor		(739)
Chapter 3	Regulation of Bone Metabolism	(165)	Section 49	Familial hypocalciuric hypercalcaemia and neonatal severe hyperparathyroidism		(750)
Section 14	Endocrine hormone regulation of bone metabolism	(165)	Section 50	Autoimmune hypocalciuric hypercalcemia		(754)
Section 15	Paracrine hormone regulation of bone metabolism	(189)	Section 51	Autosomal dominant hypoparathyroidism and autoimmune hypoparathyroidism		(755)
Section 16	Enzymatic regulation of bone metabolism	(253)	Section 52	Bartter syndromes and Gitelman syndromes		(761)
Chapter 4	Diagnosis and Studies of Metabolic Bone Disorders	(264)	Chapter 8	Vitamin D-Related Bone Disorders	(776)	
Section 17	Case history and physical examinations	(264)	Section 53	Vitamin D		(776)
Section 18	Hormone measurement	(272)	Section 54	Vitamin D deficient reckets/osteomalacia	...	(800)
Section 19	Bone biomarkers measurement	(287)	Section 55	Vitamin D insufficiency and osteopenia/osteoporosis		(822)
Section 20	Special tests of bone metabolism	(333)	Section 56	Vitamin D insufficiency and other related clinical conditions		(825)
Section 21	X-ray films	(348)	Section 57	Vitamin D-dependent rickets type I		(835)
Section 22	Bone CT	(375)	Section 58	Vitamin D resistant rickets type II		(839)
Section 23	Bone micro-CT	(382)	Section 59	Vitamin D-24-hydroxylase deficiency and vitamin D overdose-intoxication		(846)
Section 24	Bone MRI	(392)	Chapter 9	FGF-23-Related Bone Disorders	(851)	
Section 25	Bone imagings	(403)	Section 60	FGF-23-klotho-MEPE system		(851)
Section 26	BMD and microstructures determined by radiology	(411)	Section 61	X-linked hypophosphatemia		(869)
Section 27	BMD measured by DXA	(418)	Section 62	Autosomal recessive hypophosphatemic rickets		(876)
Section 28	BMD measurement for large scale female populations	(431)	Section 63	Autosomal dominant hypophosphatemic rickets		(879)
Section 29	Bone measurement by quantitative ultrasound	(477)	Section 64	Tumor-induced hypophosphatemia		(881)
Section 30	Pathologic examination of metabolic bone disorders	(487)	Section 65	Increased serum FGF-23 in chronic kidney diseases		(883)
Section 31	Bone histomorphometry	(507)	Section 66	Familial tumoral calcinosis		(886)
Section 32	Tests of genetics and molecular biology	(515)	Color Graph 1			
Section 33	General animal models of metabolic bone disorders	(534)				
Chapter 5	Syndromes of Abnormal Serum Minerals	(551)				
Section 34	Hypocalcemia	(551)				

Volume 2

Chapter 10 Primary Osteoporosis	(889)	Chapter 14 Syndromes of High Bone Mass and Osteopetrosis	(1318)
Section 67 Osteoporosis	(889)	Section 110 High bone mass and osteosclerosis	(1318)
Section 68 Postmenopausal osteoporosis	(909)	Section 111 Osteopetrosis	(1332)
Section 69 Senile osteoporosis	(957)	Section 112 Paget disease of bone	(1345)
Section 70 Juvenile idiopathic osteoporosis	(978)	Section 113 Skeletal fluorosis	(1354)
Section 71 Familial osteoporosis	(985)	Section 114 Pyknodysostosis	(1366)
Section 72 Primary male osteoporosis	(987)	Section 115 Sclerosteosis and van Buchem disease ..	(1372)
Chapter 11 Secondary Osteoporosis	(998)	Section 116 Melorheostosis	(1373)
Section 73 Secondary osteoporosis	(998)	Section 117 Craniosynostosis syndromes	(1374)
Section 74 Nutrients deficiency-induced osteoporosis	(1012)	Section 118 Hyperphosphatasia	(1377)
Section 75 Protein-energy malnutrition-related osteoporosis	(1031)	Section 119 Local osteopetrosis	(1378)
Section 76 Glucocorticoids-related osteoporosis	(1041)	Chapter 15 Osteochondrodysplasia and Malformation Syndromes	(1380)
Section 77 Disuse osteoporosis	(1053)	Section 120 Abnormal body proportion	(1380)
Section 78 Hypothalamus-pituitary diseases-related osteoporosis	(1059)	Section 121 Short stature syndromes	(1384)
Section 79 Thyroid diseases-related osteoporosis	(1072)	Section 122 High stature syndromes	(1402)
Section 80 Male gonadal diseases-related osteoporosis ..	(1077)	Section 123 Craniofacial malformation syndromes	(1417)
Section 81 Female gonadal diseases-related osteoporosis	(1087)	Section 124 Midline dysplasia syndromes	(1421)
Section 82 Obesity-related bone disorders	(1110)	Section 125 Congenital hand and foot deformities syndromes	(1424)
Section 83 Medication-induced osteoporosis	(1127)	Section 126 Hemiasymmetries syndromes	(1429)
Section 84 Organ transplantation-related osteoporosis	(1133)	Section 127 Congenital osteodeformities syndromes ..	(1430)
Section 85 Digestive diseases-related osteoporosis	(1135)	Section 128 Chondrodysplasia syndrome	(1450)
Section 86 Respiratory diseases-related osteoporosis	(1142)	Section 129 Erlenmeyer flask appearance	(1460)
Section 87 Connective tissue /rheumatic diseases-related osteoporosis	(1149)	Chapter 16 Tumor-Related Bone Disorders	(1464)
Section 88 Osteoarthritis and osteoporosis	(1163)	Section 130 Bone tumors	(1464)
Chapter 12 Syndromes of Bone Malmineralization	(1169)	Section 131 Tumor-related bone disorders	(1481)
Section 89 Bone formation and bone mineralization ..	(1169)	Section 132 Tumor-related hypercalcemia	(1488)
Section 90 Bone disorders in renal tubular acidosis ..	(1175)	Section 133 Tumor-related osteomalacia	(1495)
Section 91 Bone disorders in Fanconi syndromes	(1186)	Section 134 Tumoe-related osteoporosis	(1504)
Section 92 Bone disorders in chronic kidney diseases ..	(1192)	Section 135 Tumor-related osteopetrosis	(1514)
Section 93 Bone disorders in chronic acidosis	(1204)	Chapter 17 Bone Disorders in Oromaxillo-Facial Region	(1517)
Section 94 Medication-induced hypophosphatemia	(1211)	Section 136 Oromaxillofacial development	(1517)
Section 95 Osteogenesis imperfecta	(1215)	Section 137 Oromaxillofacial developmental abnormalities	(1523)
Section 96 Osteofibrous dysplasia	(1226)	Section 138 Oromaxillofacial manifestations in systemic diseases	(1531)
Section 97 Mazabraud syndrome	(1230)	Chapter 18 Fragility Fractures and Osteonecrosis ..	(1546)
Section 98 McCune-Albright syndrome	(1231)	Section 139 Bone biomechanics	(1546)
Section 99 Hypophosphatasia	(1248)	Section 140 Evaluations of bone microdamage and micro-archetecture	(1565)
Section 100 Wolcott-Rallison syndrome	(1254)	Section 141 Osteonecrosis	(1577)
Chapter 13 Syndromes of Ectopic Ossification and Calcification	(1257)	Section 142 Fragile fractures	(1586)
Section 101 Ectopic ossification and heterotopic calcification	(1257)	Appendix 1 Names and Codes of Amino Acids	(1605)
Section 102 Arterial calcification	(1262)	Appendix 2 Normal Reference Values of Hormones, Metabolites and Biomarkers	(1607)
Section 103 Calcific arteriolopathy	(1272)	Appendix 3 Proper Nouns in English	(1615)
Section 104 Nephrolithiasis	(1277)	Appendix 4 Abbreviate Writings of Special Names in English	(1637)
Section 105 Nephrocalcinosis	(1296)	Index	(1664)
Section 106 Myositis ossificans	(1303)	Postscript	(1676)
Section 107 Fibrodysplasia ossificans progressiva	(1311)	Color Graph 2	
Section 108 Progressive osseous heteroplasia	(1314)		
Section 109 Generalized arterial calcification of infancy	(1316)		

绪论与导读

代谢性骨病(metabolic bone disease)属于代谢性疾病(metabolic disease)中的一类特殊病变,是指以骨代谢紊乱为主要特征的骨骼疾病。临床上以骨重建(bone remodeling)和(或)骨构塑(bone modeling)异常所致的骨转换失衡、骨痛、骨畸形、骨坏死和骨折等为特征。

随着社会、经济的迅速发展和人口老龄化的加剧,我国的骨质疏松症及其骨折的发病率已经并将持续增加,估计在21世纪的前半叶将成为全球最流行的地区之一。由于经济发展的不平衡、非健康生活习惯的延续和许多慢性疾病谱的变迁,维生素D缺乏与低钙摄入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等)也势必在提高患者生命质量和延长生存时间的同时,增加骨质疏松症等代谢性骨病的风险和防治任务。另一方面,代谢性骨病中的钙受体相关性骨病、成纤维细胞生长因子-23相关性骨病、骨矿化异常综合征、异位钙化与异位骨化综合征、高骨量与骨质硬化综合征、骨-软骨畸形综合征等,对于专门从事代谢性骨病诊疗的医师来说,并非少见,掌握这些疾病是提高临床诊疗质量的关键之一。

一、代谢性骨病发展史与研究新进展

继1961年发现PTH和1962年提出激素受体学说以来,近50年来的代谢性骨病研究与发展十分迅速。第一,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)。第二,有关调节骨代谢的各种激素作用机制被阐明,骨代谢调节激素PTH/PTHrP、CT、 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ 、FGF-23、GH-IGF-1、性腺类固醇激素及其受体作用机制的研究,使我们对骨代谢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疾病的分子病因。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(BMD)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)等新的诊断技术。另一方面,由于骨代谢生化标志物(如骨源性ALP、BGP、OPG、TRAP5b、NTX、CTX等)的应用,对代谢性骨病的病情观察有了更为可靠的依据。除测量BMD外,有些仪器(如骨超声、定量MRI、定量CT、微CT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。第五,在代谢性骨病的治疗方面,以二膦酸盐和PTH制剂为标志的新药已广泛应用于临床,显著提高了代谢性骨病的防治效果。例如,第三代二膦酸盐的抗骨吸收活性提高了数千至数万倍。多中心、随机、双盲对照的跨国性药物临床试验结果澄清了许多长期悬而未决的临床问题。

任何一种代谢性骨病都经历了富有创造性研究的艰辛历程,今天的所知来之不易。例如,遗传性低磷血症性佝偻病——X-性连锁低磷血症性佝偻病(X-linked hypophosphatemic rickets, XLH)的研究就是如此(详见第9章第61节),其研究发展史大致如下:①1958年,首次确立XLH为X-性连锁遗传病,1972年认定其为先天性磷转运体疾病。②1974年证明,XLH患者肾移植后不能逆转磷利尿现象。③1976年,成功建立了XLH的Hyp小鼠模型,并于6年后发现患者的血清 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ 水平呈不适当“正常”改变(1982年),确认PHEX基因突变引起XLH(1989年)。④1992年发现,Hyp小鼠磷利尿不是肾脏本身的病变所致,而Hyp小鼠与正常野生型小鼠交配后,子代也发生磷利尿(1995年);Hyp小鼠血清(含活性FGF-23)抑制了近曲小管细胞磷的重吸收(1996年),而FGF-23突变引起常染色体隐性遗传性低磷血症性佝偻病(autosomal recessive hypophosphatemic rickets, ADHR; 2000年)。⑤给小鼠输注FGF-23,通过基因操作引起FGF-23过表达,小鼠出现磷利尿和低磷血症(2002年)。⑥2003年发现,FGF-23抗体能使Hyp小鼠的血磷和 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ 转为正常,而 1α -羟化酶对低磷饮食或PTH的反应迟钝,并发现多数XLH患者的血清FGF-23升高。⑦2004年的动物实验再次证实,靶向敲除FGF-23基因引起了低磷尿症和高磷血症,FGF-23抑制2a型Na-Pi同转运体,导致肾近曲小管磷的重吸收障碍,同时FGF-23还降低血清 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ 水平,抑制 1α -羟化酶活性,增强 24 -羟化酶活性。⑧2006年的实验证明,Hyp小鼠的血清FGF-23上调klotho表达。至此,XLH的病因和发病机制疑问得到圆满解答^[1-6]。

代谢性骨病是指各种原因所致的以骨代谢紊乱为主

要特征的疾病群,主要表现为骨构塑/骨重建异常所致的骨生长发育、骨结构形态、骨代谢转换(turnover)、骨生化指标的异常,严重病例出现骨痛、活动能力下降、骨畸形或脆性骨折等。随着经济迅速发展、人口老龄化加剧、民族生活习惯延续和慢性疾病谱的变更,我国的骨质疏松症、维生素D缺乏/不足和其他主要代谢性骨病的发病率将持续增加,已经成为突出的公共卫生问题和疾病防治的核心内容之一。

近代生物学和临床医学的巨大进步推动着代谢性骨病迅速向纵深发展,本书从不同角度反映了代谢性骨病病因、发病机制和诊疗方面的研究进展。

(一) 基础研究

基础研究成果显著。骨生物学研究证明,骨组织的多种功能是相互偶联(成骨细胞-破骨细胞偶联)的,调节骨代谢的许多机制基本阐明,PTH/PTHrP、降钙素、 $1,25-(OH)_2D$ 、成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)和雌激素及其受体作用机制的研究,使我们对骨代谢调节和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。血磷调节机制有重大突破,以FGF-23为主导的磷代谢调节网络异常是X-性连锁低磷血症性佝偻病、常染色体显性遗传性低磷血症性佝偻病、肿瘤性骨质疏松症、肾性高FGF-23血症和家族性瘤样钙盐沉着症等的主要发病原因。其次,阐明了一大批代谢性骨病的遗传病因。例如,骨-软骨发育不良症与骨-软骨畸形综合征的病因与遗传因素有关。在450多种发育障碍性骨病中,约1/3的致病基因已经查明,涉及的变异蛋白质在40种以上,主要包括:①激素受体(如PTH/PTHrP受体、成纤维细胞生长因子受体、利钠因子受体、BMP受体);②溶质转运蛋白(如硫酸盐转运体、阳离子瞬时电势通道成员受体、锌转运体、鞭毛内转运体等);③代谢酶(如基质金属蛋白酶、胶原酶、RNA酶等);④生物大分子(如Ⅱ型胶原、基质蛋白聚糖、软骨聚蛋白、基质寡聚蛋白、细丝蛋白、Golgi微管相关蛋白、矮小症同源框蛋白等)。分子病因的阐明已经带来疾病诊断和防治的飞跃发展。

(二) 临床诊断

临床诊断质量迅速提高。由于双能X线吸收测定仪(DXA)、定量CT、微CT、定量MRI等技术的广泛应用,骨密度测量、骨质量评价、体成分分析、内脏脂肪与肌肉测量、动脉钙化的非创伤性诊断提供了方便。FRAX是骨质疏松性骨折风险的一种评估预测体系,患者可以在网上下载,根据父母骨折史、年龄、性别、体质指数、种族、吸烟、饮酒、糖皮质激素应用、类风湿关节炎和继发性骨质疏松症等情况进行测算。但是,FRAX也忽视了个体差异、遗传因素、峰值骨量、药物和环境因素的影响。Collins等从英国的Egton医学信息系统(Egton Medical Information Systems, EMIS) Q研究数据库中衍生出Q骨折风险计分(QFractureScores)系统,与FRAX比较,该系统不

需要测定骨密度,指标充分考虑了心血管病、2型糖尿病、慢性肝病和跌倒的影响,初步应用研究表明,其骨折风险预测效力不低于FRAX。

(三) 预防治疗

预防治疗措施快速发展。包括药物在内的综合干预方案显著提高了代谢性骨病的防治效果。不断公布的大型临床随机对照试验澄清了许多长期悬而未决的问题。药物治疗必须循证,英国卫生与临床优化研究院(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)指南汇总了全球的循证医学证据,在综合考虑临床获益与风险的基础上,推荐优化的药物治疗方案、分析和比较适合人群、疗效和卫生经济学优缺点。在遵循“重视优质证据,关注临床经验,提高性价比,尊重患者意愿”的防治原则指导下,医师的经验和高超技能得到了充分发挥。代谢性骨病的手术治疗也取得了巨大进步,例如,微创甲状旁腺切除达到了“稳、准、快、优”的满意境界。骨再生技术和生物工程技术为骨缺损、骨坏死、骨折和骨不连接的修复提供了崭新途径,自体骨移植、异体骨移植、骨髓移植、脱钙骨基质移植和干细胞移植也有快速发展。

二、《湘雅代谢性骨病学》导读

(一) 骨发育与骨组分(第1章)

1. 骨重建与骨吸收 骨重建是一种循环式的骨代谢过程,骨重建随时间而改变;骨吸收与骨形成的动态平衡受细胞因子、力学环境、年龄、内分泌激素和旁分泌因子的影响。因此,骨重建是一种有序的骨吸收-骨形成偶联过程。在每一个骨重建周期中,破骨细胞介导的骨吸收受RANKL/OPG比值、IL-1、IL-6、CSF、PTH、 $1,25-(OH)_2D$ 、降钙素和表观遗传因素的调节。破骨细胞骨吸收时,通过 H^+ -ATP酶质子泵和 Cl^- 通道释放 H^+ ,使局部pH降至4.5以下,有助于溶解骨矿物质。破骨细胞分泌抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、组织蛋白酶K(cathepsin K)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和明胶酶(gelatinase),降解骨基质。多核破骨细胞骨吸收后,骨小梁表面形成Howship吸收陷窝,而皮质骨表面形成Haversian管。位于破骨细胞附近的膜结合型RANKL与RANK结合,而成骨细胞分泌的可溶性RANKL也与膜结合型RANK结合。OPG以诱饵受体方式防止可溶性RANKL与RANK结合,因此成骨细胞生成的RANKL和OPG相对比值调节了破骨细胞的生成与活性。

反映骨重建水平的骨生化标志物被广泛用于代谢性骨病的诊断、鉴别诊断与药物疗效评价^[7-9]。

2. 骨构塑与骨发育 目前,骨构塑的研究仍欠深入,但骨构塑相关性疾病的病因研究成绩斐然。目前确认,骨-软骨发育不良症与骨-软骨畸形综合征的病因与主要遗传因素有关,在450多种发育障碍性骨病中,约1/3的

病因已经查明,涉及数十种致病基因突变,涉及的变异蛋白质包括:①激素受体(如 PTH/PTHrP 受体、成纤维细胞生长因子受体、利钠肽受体、BMP 受体);②溶质转运体(如硫酸盐转运体、阳离子瞬时电势通道亚家族 V 成员受体、锌转运体、鞭毛内转运体等);③代谢酶(如基质金属蛋白酶、胶原酶、RNA 酶);④生物大分子(如基底蛋白聚糖、软骨聚蛋白、细丝蛋白、寡聚基质蛋白、II 型胶原、Golgi 微管相关蛋白、矮小症同源框蛋白等)。在临床上,致病基因突变分析是诊断骨-软骨发育不良症与骨-软骨畸形综合征的重要方法,详见第 15 章第 127 节。

3. 表观遗传与骨代谢 表观遗传一般是指在 DNA 序列没有改变的情况下,基因表达产生可遗传性变化,这一变化是由细胞内的非遗传信息以外的遗传物质产生的。虽然基因型没有改变,但其表型却可遗传。表观遗传特性不但在组织特异性基因表达、X 染色体失活、基因组印迹中发挥着重要的调节作用,而且在细胞分化过程中也起了关键作用。研究表明,表观遗传异常是导致恶性肿瘤、代谢性疾病、躯体疾病或自身免疫性疾病的重要发病原因之一。目前,DNA 甲基化(DNA methylation)抑制剂、组蛋白去甲基化酶抑制剂已用于恶性实体瘤及血液系统疾病的临床治疗。近年的研究显示,表观遗传学参与了骨形成和骨吸收的调控过程,对成骨细胞及破骨细胞分化可产生明显影响。表观遗传学主要从 DNA 修饰、组蛋白修饰及非编码 RNA 三个水平对基因表达进行调控。

4. 骨基质的有机组分 骨骼与其他组织不同,细胞成分少而基质成分多。骨基质(细胞外基质,extracellular matrix,ECM)的主要成分为有机质,去除骨矿物质后的 ECM 主要由骨胶原纤维组成。胶原蛋白可分为微纤维状(fibrillar)和非微纤维状(non-fibrillar)两类。

I、II、III、V 和 XI 型胶原蛋白组成胶原微纤维(fibrillar collagen)。这些微纤维是骨骼、皮肤、血管、肠管、器官内纤维囊膜的主要结构蛋白质(III 型胶原主要存在于血管壁)。一般含有 I 型胶原的组织也含有 V 型胶原,而 II 型胶原主要存在于软骨组织和晶体中。

短链的 VIII 型和 X 型胶原在骨骼结构和功能上有许多相似之处,VIII 型胶原由迅速增殖的细胞分泌,主要分布于基膜,作为分子桥(molecular bridge)在不同类型的基质分子间起连接作用,同时也参与膜稳定、血管生成和 ECM 各种组分相互作用等过程。X 型胶原主要由肥厚型软骨细胞(hypertrophic chondrocyte)合成,一般仅见于骺软骨生长板中的肥厚带(hypertrophic zone)。IX、XII 和 XIV 型胶原亦称为微纤维相关胶原(fibril-associated collagen,FAC)或间断性三螺旋微纤维相关胶原(fibril-associated collagen with interrupted triple-helices,FACIT)。FACIT 主要协调微纤维胶原之间、胶原与其他细胞基质之间或细胞与细胞之间的相互连接与作用。IX 型胶原分布于 II 型胶原微纤维的表面,并与其形成共价交联结构,XII 型和 XIV 型胶原与 I 型胶原分子的作用有关。此外,VI、XI、IX 型胶原也属于

FACIT 家族成员。

骨胶原蛋白的氨基酸组成很特别,甘氨酸残基含量占 1/3,脯氨酸和羟脯氨酸残基占 1/5 以上,使胶原的 α 链成为极稳定的三螺旋分子,由 25 种 α 链构成 14 种不同类型的胶原分子。目前发现,骨和软骨中的 I、II、V、IX、X 和 XI 型胶原基因突变可引起骨和软骨的各种病变。一些与胶原纤维的结构和功能有关的蛋白,如软骨基质寡聚蛋白(COMP 和 matrilin-3)突变也导致骺软骨发育不良症。此外,微纤维蛋白-1(fibrillin-1,FBN1)是骨骼胶原原纤维的基本组分,FBN1 突变导致 Marfan 综合征和类 Marfan 综合征。随着研究的深入,人们还将发现大量的骨胶原基因变异所致的疾病。

5. 骨基质的无机组分 骨骼生长是从宫内开始直到发育成熟的动态持续过程。成熟骨重量的 60% 是矿物质(mineral),主要由钙盐构成。出生时新生儿骨的含钙量占体重的 1% 左右,为 25~30g;成人骨含量约 1200g,比新生儿期增加了 40 倍。骨骼沉积无机盐的过程称为骨矿化。骨量(bone mass)的积累大部分发生在儿童与青少年期,尤在出生后第 1 年和青春发育期。如婴儿期身高生长约为每年 18cm,是一生中最快的时期,骨钙增加亦最快。人体中的钙含量丰富,是骨骼生长发育和骨量维持必不可少的元素,99% 以羟磷灰石的形式储存于骨组织和牙齿中,仅 1% 左右在细胞外液和各种软组织中,因此骨骼是一个巨大的钙储存库。除钙外,骨骼组织中还含有磷、镁、铁、铜、锌等数十种元素。碳酸盐含量丰富,但不能掺入羟磷灰石晶体,碳酸盐过多使骨脆性增加,这种情况常见于代谢性酸中毒。同样,骨骼中的铝、氟等元素增加可引起铝中毒性骨病与氟骨症。

(二) 骨骼细胞(第 2 章)

1. 骨组织干细胞 骨组织干细胞具有两个显著特点:一是能分化成不同的谱系细胞,二是能自我更新。骨组织中的两种主要细胞系(破骨性谱系细胞和成骨性谱系细胞)的来源不同。破骨性谱系细胞来源于生血干细胞,而成骨性谱系细胞来源于间质干细胞(MSC)。MSC 经过非对称分裂与增殖,生成各种类型的前身细胞,最后形成成骨细胞、成脂肪细胞、成软骨细胞、成肌细胞和成纤维细胞。不同时期的成骨性谱系细胞分化受不同转录调节因子的调节,表达不同的基因产物。这些基因产物既是成骨细胞分化的标志物,又是成骨性谱系细胞特定时期的分化调节因子。许多激素、细胞因子、生长因子、转录因子及其受体对成骨细胞的分化、增殖都有调节作用。各种调节因子之间的调节效应可以相互协同、相互拮抗或交互影响,形成复杂的、具有时间和空间特征的复杂调节网络。

骨组织干细胞移植是治疗许多代谢性骨病的发展方向。由于干细胞分化调节的复杂性和未知性,目前研究得很多,但许多重大技术与医学伦理问题尚未解决^[10-12]。

2. 骨衬细胞 骨衬细胞可以转分化,形成具有成骨