·专题论坛·

骨质疏松综合征:骨组织学和临床的联系(三)

全世鑫 汪 耀 沈志卫

骨组织包括三种骨细胞和细胞外的基质(Matrix)。基质包括有机质(占35%)和无机质(占65%)。细胞占骨总容积的很小一部分,但完成骨的两种功能:①调节钙、磷等无机物的分布、在血液中的浓度,因而维持血钙在狭小的生理范围(钙盐内环境稳定性);②骨基质不断地吸收和重建(再塑:remodeling),使骨能对身体负重和体力活动所产生的机械力产生再塑反应(骨骼内环境稳定)。

1 骨组织学:三种细胞是成骨细胞、骨细胞和破骨细胞。如图7所示,成骨细胞位于骨形成表面,合成和分泌细胞外基质的有机成分(胶原纤维和非胶原蛋白)。这种未矿化的有机质基质构成类骨质缘(osteoid seam)或称类骨质区。类骨质形成后大约10天左右,矿化即开始。在这十天的间隙期内,骨胶原的修饰(骨胶原成熟)推动矿化开始。已矿化骨和尚未矿化的类骨质之间的连接线,称为矿化前缘(calcification front)。该部位能选择四环素掺入该区。人们利用这种性能来计算矿化沉积的线性速率,即四环素双标记法测矿化速率的原理(两次服四环素相隔10天)。成骨细胞分泌骨有机质包埋自身后,改名为骨细胞,位于骨陷窝中,如图5所示。但人为的更名并不意味功能的突然改变。事实上幼稚的骨细胞具有许多成骨细胞的特点。人至老年期,骨陷窝(图5)中的骨细胞消失的比例明显增大。

破骨细胞和成骨细胞一样,仅见于骨的各类表面上(bone surface),定位于骨的活动性吸收表面上,如图7所示。小梁骨的表面,皮质骨的中央管和穿通管的内表面,均衬被着骨内膜(含血管和神经),称为骨的内表面,如图1所示。它是破骨细胞和成骨细胞的定居表面,也是骨再塑的空间基础。

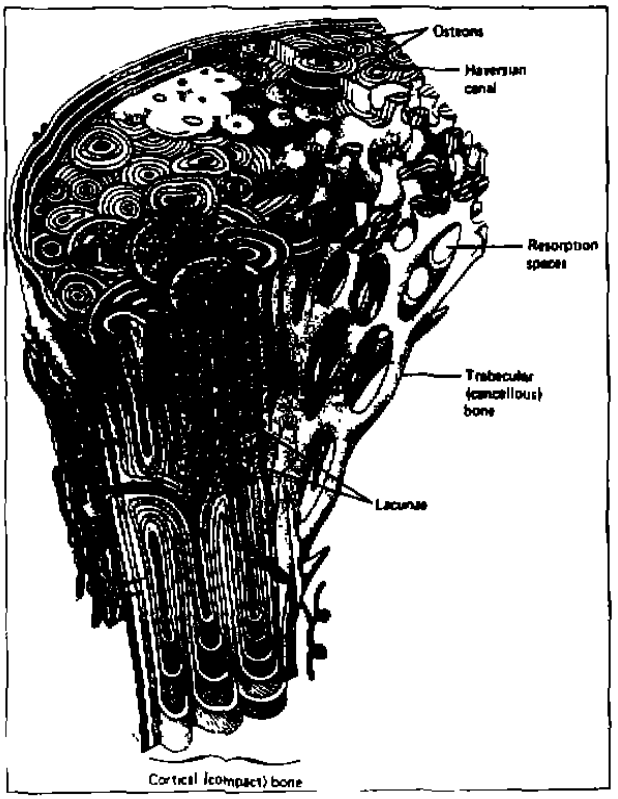

图1 骨纵横切面显示:①骨外膜沿横或斜向穿通管和纵向中央管延续为骨内膜,并与骨小梁表面的骨内膜延续。②骨膜的疏松结缔组织有骨原细胞,可转变为成骨细胞,毛细血管内的单核细胞前体游出后可融合为破骨细胞。③骨内、外膜复盖的骨内、外表面,是破骨细胞、成骨细胞所附着并实现骨再塑的骨表面。④ostons即皮质骨的骨单位,呈圆柱形,直径0.2毫米,高数毫米。⑤骨小梁是小梁骨的单位,互相连结呈网,它的总体方向常可表达应力方向。⑥血管、神经从骨外膜沿骨内膜分布到穿通管和中央管,淋巴液经骨小管达骨陷窝。(From R. Warwick)

2 骨细胞及其来源:骨细胞的祖先在光学显微镜下不能和纤维母细胞相区别。原始成骨细胞

作者单位:100730 北京医院内分泌科

来源于原始间充质细胞。由原始成骨细胞转变为成骨细胞，再最后转变为骨细胞，全过程所需时间，在鼠约为 5 天。

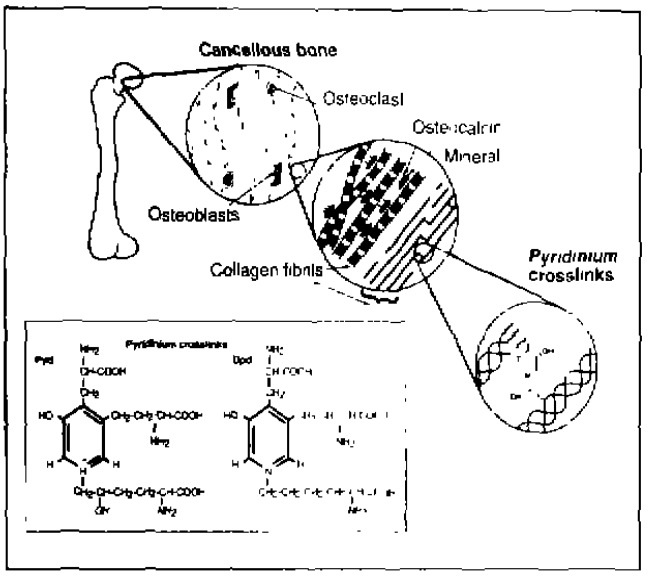

图 2 骨胶原纤丝，胶原单目（胶原分子）、胶原分子间的吡啶啉交联物（模式图）。collagen fibrils（胶原纤丝）由图中 5 条直线组成，每条直线为一胶原分子（或称胶原单目），纵向的两条直线之间空白区叫孔区，横向的两条直线之间有一短横线表示吡啶啉交联物（Pyridinium crosslinks），放大后的交联物分子结构如图示，苯环上一个碳被氮取代，有三个氨基酸侧链能和被交联的两个胶原分子上的氨基酸残基结合。放大图中也显示胶原分子为三条肽链盘绕成的螺旋。左下图分子式中 Pyd 和 Dpd（脱氧吡啶啉）的区别在于已氨酸上的羟基有或无。（From Simon Robins）

破骨细胞不是来源于骨本身，而是由造血干细胞产生单核细胞前体（monocytic precursor），从血循转移到局部，再最终融合为多核破骨细胞。鼠和人的某些骨硬化症（osteopetrosis）乃由于破骨细胞功能异常引起，若用正常骨髓或脾细胞作移植，可以治愈该病。骨髓制剂静脉输注进患电离辐射性骨硬化症的鼠，疾病获愈，受体鼠的骨内发现含巨大溶酶体的破骨细胞。

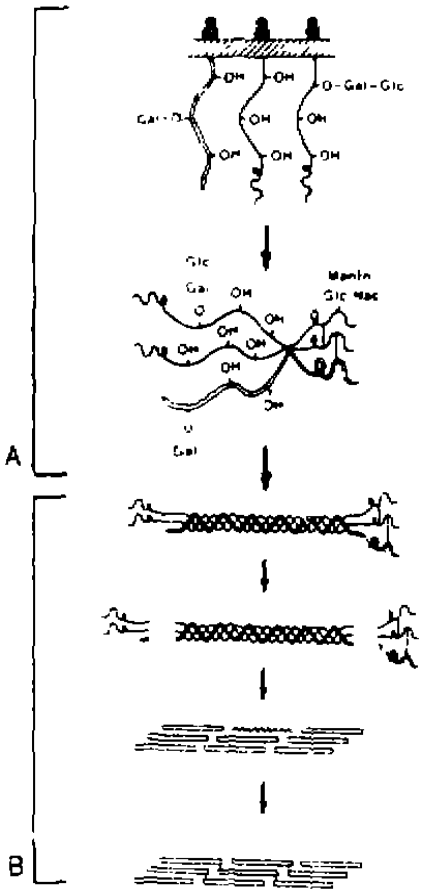

图 3 模式图显示胶原分子（胶原单目三股螺旋）的合成与排列。①比如，I 型胶原的信息 RNA 经核糖体翻译为三条多肽链，有特定的氨基酸种类和排列次序。②三条多肽链盘绕成螺旋，两端剪切后，成为胶原分子或叫作胶原单目。它的侧链氨基酸残基的种类和排列次序所决定的是，在和钙、磷结合后的钙、磷最终产物为羟基磷酸钙。③数条胶原分子纵向排列的头尾之间有孔区，横向头尾之间有交联物，合称为胶原纤丝。（From N Eng J Med，311，376-386，1984）

2.1 成骨细胞：为立方体，约 20 微米直径，胞浆嗜碱性反应出大量粗面内网质存在，这是大量合成蛋白质的细胞的特征。还存在大量高尔基氏体（与胶原的加工和排出有关）和碱性磷酸酶。成骨细胞的胞突在类骨质内广泛伸展，与其他骨细胞（osteocytes）沟通。

2.2 骨细胞（osteocytes）：从所周知，成骨细胞分泌基质包绕自身后更名为骨细胞，存在于骨

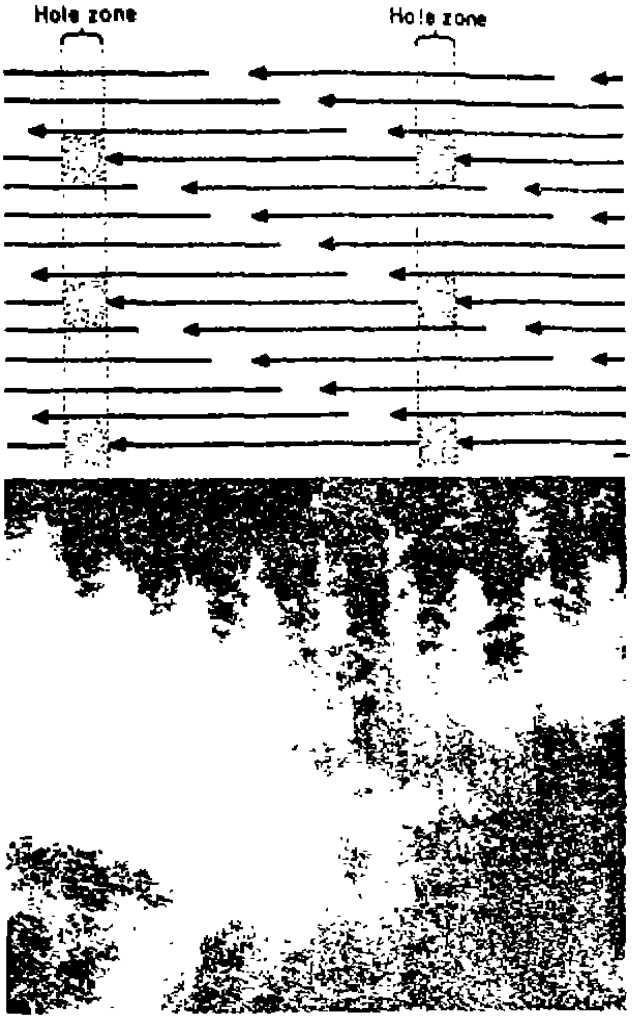

图 4 上图为模式图，每条横线为一胶原分子（三股螺旋的胶原单目），头尾相接之间为孔区（Hole zone），5至7条胶原分子成束形物为胶原纤丝。

下图显示矿盐沉积首先在孔区发生（From MJ Glimcher）

陷窝内，并由许多骨小管联结其他骨细胞和位于表面的成骨细胞。离子和营养物质在骨小管内流动，如图 6 所示。骨细胞早期充满高尔基氏体和内网质，表示合成功能旺盛；至后期或退化期，上述细胞器甚少，表示代谢上无活动。老年期患者的骨陷窝，空陷窝的比例增加，有生命的骨细胞减少，骨细胞的辐射状骨小管矿化过度某些骨细胞内出现许多线粒体和胞浆内空泡，表现出骨吸收功能。甲状旁腺激素 PTH 分泌过多时，骨陷窝所占空间变大，表示出 PTH 有刺激骨细胞的骨溶解作用（osteocytic osteolysis）。这种骨细胞性骨溶解作用似相关于快速将钙从骨转移到细胞外液。

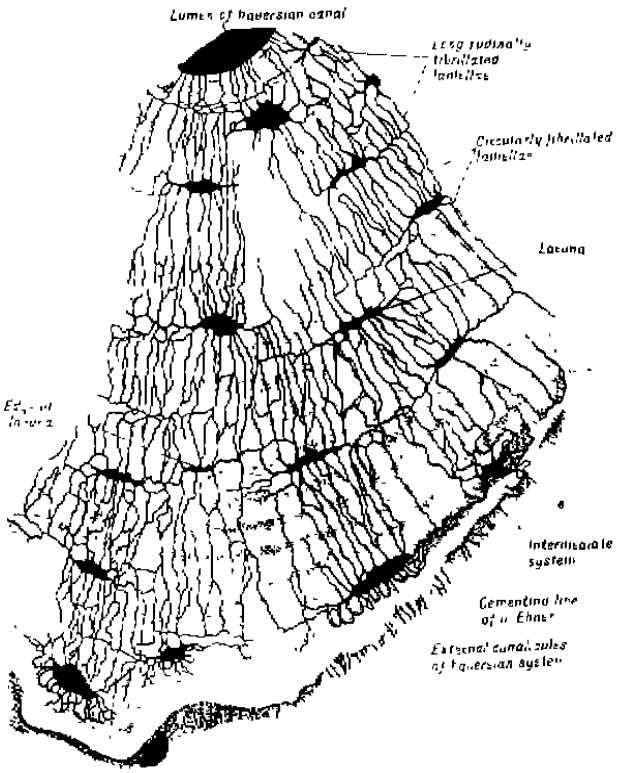

图 5 人股骨哈佛氏系统切片（520 倍放大），显示出中央管（Haversian canal）经骨小管（canalicules）和骨陷窝（Lacuna）连通。骨陷窝之间经骨小管而广泛连通，并与中央管连通。这样，中央管中的毛细血管等微循环能和骨小管中淋巴液连通。骨板（lamellae）有两种：环形骨板（ricular lamellae）于图中显示为白色，无横行切断的黑点，表示环形骨板内的胶原纤维为环形，未被切断。纵形骨板（Longitudinal Lamellae）中的胶原纤维为纵形排形，被横行切断后呈小黑点。两层骨板互成 90 度角，严格有序，骨强度增加。病态时骨板呈无规则的编织状，则骨强度减低。（From AA Maximow）

2.3 破骨细胞：为多核细胞，直径可达 100 微米，有高度游走能力，沿骨表面活动并吸收骨质，而留下陷窝。胞浆含大量线粒体、空泡、小囊泡和含有溶骨作用必需的各种酸性水解酶（hydrolases）的溶酶体（lysosomes）。酒石酸抵抗性酸性磷酸酶（TRAP）就是破骨细胞中溶酶体酶的一种。面向骨表面的破骨细胞的胞膜折叠成为许多皱折缘（ruffled border），它与骨表面之间的透明区（clear zone）的生理意义是：1）破骨

细胞的碳酸酐酶有助于酸的释放；皱折缘含有质子泵（proton pump），能把酸排泌入透明区；酸和酸性水解酶、酸性磷酸酶一起，排泌到透明区，就在该处实现骨吸收。

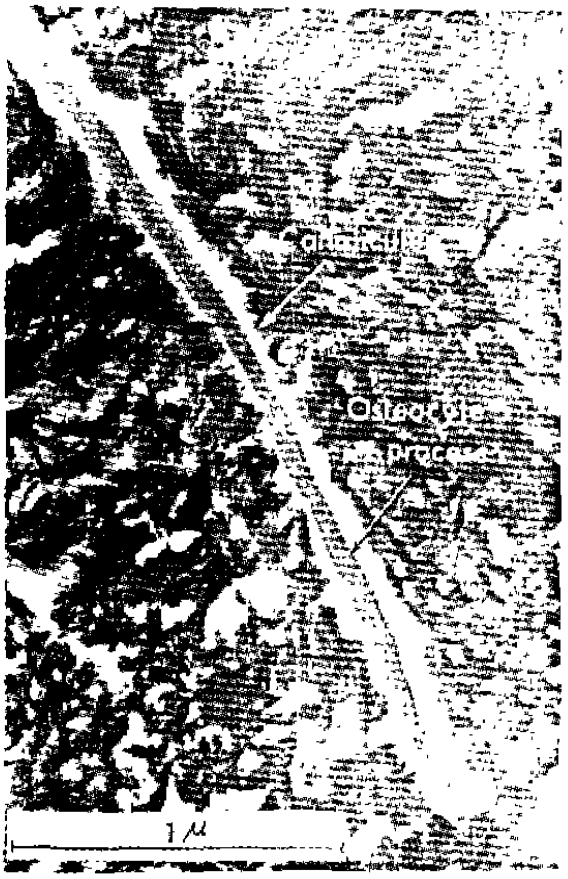

图6 骨小管电镜图显示骨细胞突起（osteocyte process）和骨小管（Canaliculus）（From RR Cooper）

有一种骨硬化症就是因为碳酸酐酶缺乏，不能进行正常骨吸收所致。

正常情况下破骨细胞不能吸收未矿化的类骨质。尚不知，在骨吸收时究竟是先吸收骨胶原，还是先吸收羟基磷酸钙。原因是在皱折缘和骨吸收表面之间，上述两种物质均能发现。

3 皮质骨和小梁骨：骨总量的80%由皮质骨（密质骨）构成，20%由小梁骨（松质骨或海绵骨）构成。皮质骨主要见于长管骨的外鞘，小梁骨见于脊椎骨、大多数扁平骨、长管骨的两端。微结构见图1和图2。

4 骨板为骨有机质矿化的板层结构，如图3所示。皮质骨的骨板呈环形，皮质骨的骨单位为哈

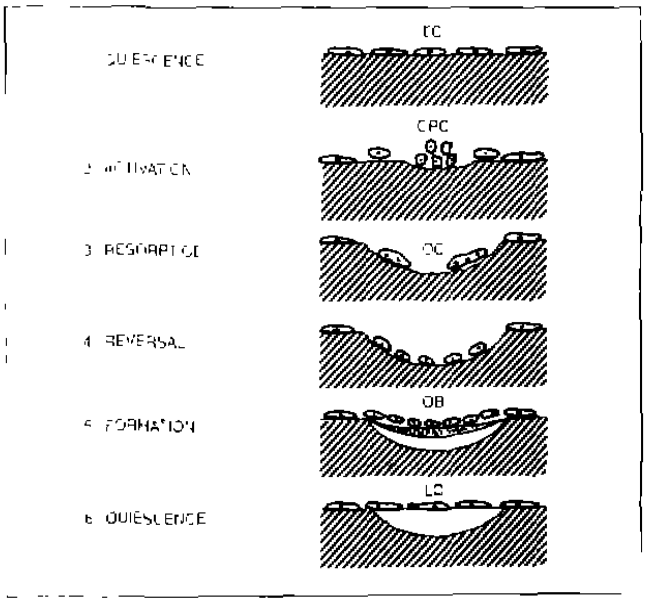

图7 骨再塑模式图。显示骨再塑的不同时期，1. 期安静期，骨衬细胞（Lining cells，LC）复盖骨表面。2. 期为破骨细胞激活期；骨衬细胞退缩，破骨细胞前体细胞（osteoclast precursor cells，OPC）游移至该区。3. 期为多核破骨细胞（OC）消化和吸收骨质，并将吡啶啉交联物释放入血。4. 期和5. 期，破骨细胞人代替游移到别处的破骨细胞，合成并释放骨基质，继而骨基质矿化，在新骨形成期，向血循释放骨钙素和骨特异性碱性磷酸酶。（From R. Williams）

佛氏系统。小梁骨的骨板的排列方向平行于骨小梁的方向（arranged in longitudinal bundles）。骨髓腔中每一骨小梁均与其他骨小梁联结成网孔状，其总体的排列方向由骨的机械性应力方向来决定。

5 骨膜和骨表面：见图1所示，骨外膜和骨表面贴附，骨内膜和骨内表面贴附。骨外表面和骨内表面统称为骨表面，它是骨再塑所依托的空间。骨内、外膜提供的破骨细胞和成骨细胞，正是附着在骨表面上，先行破骨，再行成骨，二者一定偶联，实现代谢再塑。

6 骨微循环和神经：如图1所示，在骨外表面，骨外膜的外层厚密而韧，起固定作用；内层疏松，富含小血管、神经和骨原细胞（osteogenic cell）。骨外膜经横向的穿通管（volkmann canals）和纵向的中央管（下转第14页）

两类不同的植入体被植入股骨远端骨床内将影响 BMD，手术创伤，动物运动量下降也影响局部 BMD，测定植入体周的 BMD 是上述因素综合影响的结果，在植入体术后 0 天，B 组 2、3、5 区较对照组（A 组）分别低 7.4%，10.5%，8.4%有统计意义（$P<0.05$），在术后 4、8、12 周植入体周各区 BMD 普遍低于对照组（A 组），虽无统计意义，但考虑到下列原因：(1)去卵巢后，观察时间短，骨量丢失有限；(2)样本含量偏少。因此去卵巢引起的低骨床是否影响骨组织向同一类植入体表面生长的能力，有待进一步实验下结论。

兔可作为一种经济，又便于管理的去卵巢骨质疏松模型，DPX-L 型骨密度仪能精确测量植入体周的 BMD 改变，植入体周的骨反应增生在 4～8 周达高峰，随后有下降趋势，不同的骨床对植入体的反应存在差异，HA 涂层能明显促进植入体的生物固定强度及植入体周骨组织内生，E_2 引起的低骨床有削弱植入体的生物固定强度趋势。

参 考 文 献

1 Yamauchi H, Kushida K, Yamazaki K, et al. Assessment of spine bone mineral density in ovariectomized rats using DXA. J Bone Miner Res, 1995, 10(7): 1033.

2 Griffin MG. Dual-energy X-Ray absorptiometry of the rat: Accuracy, Precision, and measurement of bone loss. J Bone Mineral Res, 1991, 8: 795.

3 Geesink RGT, DeGroot, Klein LPAT, et al. Chemical implant fixation using hydroxylapatite coatings clinical Orthopaedics and related Research, 1987, 225: 147.

4 Rivero DP. Calcium phosphate-coateal porous titanium implants. J Bone Joint Surg, 1988, 70-B: 17.

5 Martin RB, Paul HA, Bargar WL, et al. Effects of estrogen deficiency on the growth of tissue into porous titanium implants. J Bone Joint Surg 1988, 70A 540.

6 Nakajima I, Dai KR, Kelly P J, et al. The effect of age on bone ingrowth into titanium fibermetal segmental prosthesis: an experimental study. Transactions of 31st Annual Meeting Orthopaedic Research society. 1985, 9: 296.

7 Knutsgen H. Bone ingrowth in a fiber metal implant in rabbits with steroid induced osteopenia. Transaltions of 29th Annual Meeting orthopaedic Research Society, 1983, 8: 144.

8 Berry JL, Geiger JM, Moran JM, et al. Tricalcium phosphate or electrical stimulation to enhance the bone-porous implant interface. J Biomedical Mater Res, 1986, 20: 65.

9 Bright J, Radnus, Cuckler J, et al. Effect of solubility of calcium phosphate coatings on mechanical fixation of porous ingrowth implants. Transactions of 35th Annual meeting orthopaedic research society 1989, 14: 334.

10 Kjeld S, Balle, Ebbe S, Hansen, Helle B, et al. The Effects of osteoporosis Bone Deficiency, Bone Grafting, and Micromotion of Fixation of porous-coated versus Hydroxylapatite-coated implants. Hydroxylapatite coatings in orthopaedic surgery editer by K. G. J and M. J. Manley Kaven Press, Ltd, New York, 1993.

（上接第 65 页）

(haversian canals)分支为骨内膜，贴附于相应的骨内表面，并经穿通管和骨髓腔中骨小梁表面(也是一种骨的内表面)的骨内膜相互延续连接，成为一个骨内膜整体。如图 5 和图 6 所示，骨细胞的突起所在的骨的空间叫骨小管(canaliculus)，各骨陷窝的骨小管互相联结沟通，最终与中央管沟通。中央管骨内膜富含毛细血管，偶尔有细小动静脉，富含神经纤维。骨小管的淋巴液与中央管的淋巴、血循的沟通，保证了离子和营养物的交换。

7 骨胶原的形态与结构：如图 2，3，4 所示：I 分子水平为胶原单目(collagen monomers)，呈三股螺旋结构。I 型胶原单目的侧链的氨基酸残基的种类及其排列顺序，决定钙、磷和氨基酸残基结合的终末产物是羟基磷酸钙结晶。因此，胶原单目被视为促酶和装配机，在羟基磷酸钙的形成中起重要作用。②电镜水平可见到胶原纤丝(collagen fibril)头尾相接之间的孔区(hole zones)首先出现矿盐沉积(图 4)。光镜下见到胶原纤维(collagen fiber)是许多胶原纤丝平行捆集在一起的束形物。X 线照片上，小梁骨的骨单位是骨小梁，尚可勉强见到纤细白色条索状。皮质骨的骨单位(osteon)为圆柱状，直径 0.2mm，高数毫米，许许多多圆柱形骨单位紧密排列，X 线片上不能分辨骨单位。只在原发性甲旁亢引起圆柱形骨单位被吸收时，X 线征才见到骨膜下骨皮质吸收、骨皮质分层状、甚至骨皮质变薄。