抗骨质疏松药物的研究进展

崔莹 综述, 冯正平* 审校

重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 03-0367-05

摘要: 骨质疏松(osteoporosis)是一种最为常见的代谢性骨病,主要表现为骨量减少、骨组织微结构破坏从而导致骨痛、骨质疏松性及骨折危险性增加。目前临床常用抗骨质疏松药物可分为骨吸收抑制剂、骨形成刺激剂及骨矿化药物。选择性雌激素受体调节剂(SERMs)作为一种新型骨吸收抑制剂,于骨骼系统表现为雌激素激动剂作用,于乳腺等组织表现为雌激素拮抗剂作用,从而不增加致癌风险。骨保护素(OPG)及抗RANKL单克隆抗体可与核因子 κ B受体活化因子(RANK)竞争结合其配体(RANKL),从而抑制破骨细胞骨重吸收作用。C-src激酶抑制剂可阻断破骨细胞的细胞内信号转导通路从而不能形成完整的细胞骨架,氯离子通道阻滞剂可破坏破骨细胞骨吸收酸性微环境, α V β 3整合素抗体及其受体拮抗剂可减弱破骨细胞与骨组织粘附,组织蛋白酶K抑制剂可减少骨胶原裂解,从而均有待于成为新一代骨吸收抑制剂。新型骨形成刺激剂主要包括PTH片段制剂、钙离子敏感受体激动剂、骨硬化蛋白中和抗体、他汀类药物等。其中钙离子敏感受体激动剂于成骨细胞可通过促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路来促进成骨细胞的骨形成作用,于破骨细胞可能通过RANKL信号通路以诱导破骨细胞凋亡。骨硬化蛋白中和抗体可抑制骨硬化蛋白与低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)5/6结合,从而保证Wnt信号通路在骨形成及重建中发挥作用。他汀类药物则通过增强机体内骨形态发生蛋白-2基因表达以增加骨强度,减少骨折发生。本文就目前新型骨吸收抑制剂及新型骨形成刺激剂的研究进展作一综述。

关键词: 骨质疏松;骨吸收抑制剂;骨形成刺激剂;进展

Research progress of anti-osteoporosis drugs

CUI Ying, FENG Zhengping

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: FENG Zhengping, Email: fengzhengping@sina.com

Abstract: Osteoporosis is the most common metabolic bone disease, characterized by reduced bone mass, damaged microstructure, leading to bone pain and increase of bone fragility and fracture risk. Commonly used anti-osteoporosis drugs can be classified as anti-resorptive agents, anabolic drugs, and bone mineralization drugs. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) are kind of new anti-resorptive agents. They are estrogen agonist in the bone and antagonist in the breast and other tissues. Osteoprotegerin (OPG) and anti-RANKL monoclonal antibodies bind to receptor-activator of nuclear factor kappa ligand (RANKL) to prevent its binding to RANK, hence decreasing the activation of osteoclasts. C-src kinase inhibitors stop osteoclast from forming the integrate cytoskeleton by blocking the signal transduction pathway. Chloride channel inhibitors destroy the acidic environment of bone-resorbing process. Antagonists of α V β 3 integrin receptor decrease the attachment of osteoclasts with bone matrix proteins. Cathepsin K inhibitors reduce the bone collagen degradation. All of them are the new anti-resorptive agents. Upcoming anabolic agents include PTH fragments, calcilytics, antibodies against sclerostin and statins, etc. Among those, calcium-sensing receptor antagonists (calcilytics) can promote osteoblastic bone formation through the mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway. On the other hand, calcilytics induce osteoclastic apoptosis through the RANKL signal pathway. Monoclonal antibodies against sclerostin inhibit the binding of sclerostin to low density lipoprotein receptor-related protein LRP5 and LRP6, thus ensure the function of Wnt signaling pathway in bone formation and regeneration. Statins increase bone strength and reduce the fracture by enhancing bone morphogenetic protein-2 expression. This paper reviews the current research progress of novel anti-resorptive agents and bone anabolic agents.

基金项目: 国家临床重点专科建设项目资助、重庆市卫生局科研基金(2012-2-041)

* 通讯作者: 冯正平, Email: fengzhengping@sina.com

Key words: Osteoporosis; Anti-resorptive agents; Bone anabolic agents; Progress

世界卫生组织将骨密度较同性别、同种族健康成人的骨峰值降低程度 ≥ 2.5 SD 定义为骨质疏松。骨质疏松的发生与雌激素水平、甲状旁腺素水平、机体钙平衡以及生活方式、生活环境、遗传等多种因素有关。骨吸收抑制剂为目前临床最常用的抗骨质疏松药物,其中双膦酸盐是第一种被推荐用于治疗 and 预防绝经后骨质疏松的骨吸收抑制剂,但因其常引起胃肠道副作用并可导致下颌骨坏死、股骨骨折、心房纤颤等不良反应,导致患者用药依从性欠佳^[1]。虽然第三代双膦酸盐类药物的半衰期更长、抑制骨吸收作用更强,间断给药方式可使临床应用更为方便^[2],但新型抗骨质疏松药物仍需进一步探索。

1 新型骨吸收抑制剂

1.1 选择性雌激素受体调节剂 (Selective estrogen receptor modulators, SERMs)

雌激素为治疗骨质疏松的经典药物,但长期大量使用外源性雌激素可增加乳腺癌、子宫内膜癌发病率并易形成静脉血栓^[3]。SERMs 为一类人工合成的结构与雌激素类似的化学药物。骨骼及心血管等系统的组织中富含雌激素受体 (ER) 亚型 ER β , SERMs 与其结合后可通过受雌激素约束的基因激活与应答功能区 (AF-1) 激活基因转录,从而表现出雌激素激动剂作用。而在乳腺组织中, SERMs 通过与 ERs 竞争性结合,从而阻止或抑制辅调节蛋白因子与 AF-2 结合,进而表现为雌激素拮抗剂作用^[4], 因而不增加致癌风险。近年来,一种 SERM 配合一个或多个雌激素形成的复合体较单一 SERM 或雌激素配合孕激素的传统疗法表现出了更光明的应用前景, Mirkin 等^[5] 的研究表明,服用巴多昔芬/雌激素 (CE) 的绝经后妇女的腰椎骨密度及全髋关节骨密度较安慰剂组均有显著提高,而阴道流血及乳房疼痛的发生率则明显低于 CE/醋酸甲羟孕酮 (MPA) 组,从而证实巴多昔芬/CE 更为安全耐受,也为药物预防绝经后妇女发生骨质疏松提供了新选择。

1.2 骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) 及抗 RANKL 单克隆抗体

破骨细胞前体可表达核因子 KB 受体活化因子 (RANK), RANK 与其配体 (RANKL) 结合后可激活破骨细胞前体分化为成熟破骨细胞。OPG 系肿瘤坏死因子受体家族,可视为 RANKL 的天然抗体,其与 RANK 竞争结合 RANKL,从而抑制破骨细胞前体

的激活^[6]。Bekker^[7] 等的试验证实,绝经后妇女最大剂量 (3.0 mg/kg) 皮下注射 OPG 4 天,可使尿液中骨吸收指标 N-telopeptide (NTX) 平均下降约 80%,而骨形成指标血清骨源性碱性磷酸酶 (BSAP) 在最大剂量 (3.0 mg/kg) 使用后三周无明显改变,用药第 6 周可降低约 30%,表明 OPG 首先作用于破骨细胞以抑制骨吸收,可能成为一种以治疗骨重吸收为主的新型抗骨质疏松药物,但应用 OPG 后机体特异抗体的产生,有可能影响其作为新型抗骨质疏松药物的临床应用前景。Denosuma 作为一种人重组抗 RANKL 单克隆抗体,亦可阻断 RANK 与 RANKL 的结合,从而抑制破骨细胞分化成熟,促进破骨细胞凋亡,减少骨重吸收^[8]。Cummings 等给绝经后骨质疏松妇女 1 年 2 次皮下注射 Denosuma,可降低其骨转化率,提高骨密度,减少椎骨及髌骨骨折风险,且患者药物耐受性好,提示 Denosuma 可能作为抗骨质疏松的一线治疗用药^[9]。

1.3 C-src 激酶抑制剂

破骨细胞极化过程中胞浆、胞膜折叠即形成裙状的皱褶缘,皱褶缘附着于骨表面后可在其周围形成环状的封锁带 (Sealing Zone)^[10],从而在破骨细胞与其密切接触的骨骼之间营造出与外界相对隔绝的骨吸收微环境。C-src 属原癌基因家族,其表达产物 src 蛋白系一种非受体酪氨酸激酶,可通过参与细胞内信号转导从而调节细胞行为。C-src 基因于破骨细胞极化终末期形成特征性皱褶缘必不可少。Horne 等^[11] 发现 Src 基因敲除鼠可发生骨硬化症,主要系破骨细胞的细胞骨架欠完整,无法形成功能性封锁带,从而不能营建骨重吸收微环境。塞卡替尼 (saracatinib) 为 src 酪氨酸激酶竞争性抑制剂, Hannon 等^[12] 对健康成年男性进行的一项临床 I 期试验表明,成年男性口服塞卡替尼可使体内骨吸收标志物 I 型胶原交联氨基末端肽 (sCTX) 及空腹尿羟脯氨酸/肌酐比值 (uNTX/Cr) 显著降低,而骨形成指标无明显改变,受试人群亦未出现明显药物不良反应,从而推测塞卡替尼主要抑制机体内破骨细胞介导的骨重吸收过程,有望成为新型抗骨质疏松药物。

1.4 α V β 3 整合素抗体及其受体拮抗剂

α V β 3 整合素受体表达于破骨细胞表面, α V β 3 整合素通过与受体结合可介导破骨细胞粘附于骨基质蛋白,而 α V β 3 整合素与骨基质蛋白之间则主要

通过精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸结合结构域相互作用,因此,抑制 $\alpha V\beta 3$ 整合素与其受体结合或破坏其与骨基质蛋白之间的氨基酸序列,均可减弱破骨细胞与骨组织粘附从而抑制破骨细胞的骨重吸收作用。L-000845704是一类非肽类口服起效的 $\alpha V\beta 3$ 整合素受体拮抗剂,Murphy等^[13]对227例绝经后骨质疏松妇女进行的临床II期试验表明,以200 mg bid剂量给药,L-000845704可使骨吸收标志物sCTX下降40%,腰椎骨密度升高3.5%,股骨颈骨密度升高2.4%,骨密度峰值上升1.7%。Gramoun等^[14]的体外研究证实,应用 $\alpha V\beta 3$ 整合素抗体可减少粘附于骨基质蛋白的破骨细胞数量,从而抑制骨重吸收。

1.5 组织蛋白酶K抑制剂

RANKL除可促进破骨细胞分化成熟,亦可刺激破骨细胞高表达组织蛋白酶K。组织蛋白酶K为一类半胱氨酸蛋白酶,主要裂解I型胶原。骨胶原中90%为I型胶原,因此组织蛋白酶K可促进骨吸收。Gelb等^[15]发现敲除组织蛋白酶K基因的小鼠即可发生骨硬化症。Bone等^[16]应用组织蛋白酶K抑制剂odanacatib对绝经后骨质疏松患者进行临床试验表明,每周50 mg odanacatib可使腰椎骨密度及全髋关节骨密度较安慰剂组分别提高5.5%及3.2%,连续2年观察药物耐受性好,每周给药方式亦提高了患者的用药依从性。

1.6 氯离子通道阻滞剂

位于破骨细胞皱褶缘上的质子泵可使骨吸收微环境酸化(PH达到4.5左右)^[17],从而使骨吸收相关蛋白酶在酸性条件下被充分激活。氯离子可通过位于破骨细胞皱褶缘上的氯离子通道(CICN7)被动转运至细胞外,从而维持骨吸收酸性微环境。研究表明,CICN7只特异性存在于破骨细胞表面^[18]。Henriksen等^[19]从患者体内分离出CICN7失活的破骨细胞用于体外实验,结果表明破骨细胞仍可正常极化为成熟破骨细胞,但骨重吸收功能下降80-90%。Sorensen等^[20]对去卵巢小鼠应用CICN7阻滞剂,结果显示CICN7阻滞剂可破坏骨吸收酸性微环境从而难以形成重吸收位点,抑制破骨细胞功能,但动物实验中未见明显药物副反应。

1.7 一氧化氮(NO)供体

新近研究发现,一氧化氮(NO)在维持骨骼系统内环境稳态中发挥一定生理作用,其可促进成骨细胞骨矿化^[21],增进OPG表达从而抑制破骨细胞形成及其功能^[22]。Jamal等^[23]发现绝经后骨质疏松妇女服用小剂量NO供体硝酸异山梨醇,可使血清骨

源性碱性磷酸酶(AKP)升高,尿NTX减少。另一调查亦发现服用NO供体制剂可降低骨折风险^[24]。因而此类药物或许可用于骨质疏松的治疗。

2 新型骨形成刺激剂

2.1 PTH片段制剂

大剂量PTH可促进骨的分解代谢,而小剂量间断皮下注射PTH片段制剂则可提高骨重建速率,促进矿化板层骨生长,从而提高松质骨的骨量,增加骨骼强度及质量,降低骨折风险。临床皮下注射的给药途径常使患者用药依从性欠佳,新近研究表明,PTH片段制剂的透皮贴剂及鼻喷雾制剂较间断皮下注射具有更显著疗效。Cosman等^[25]将165名绝经后骨质疏松妇女随机分为安慰剂组及不同剂量试验组的临床试验表明,PTH片段制剂(PTH 1-34即TPTD)透皮贴剂试验组较安慰剂组及注射剂组的腰椎骨密度及全髋关节骨密度均有显著提高,从而为临床用药方式提供一种新选择。

2.2 钙离子敏感受体激动剂

钙离子敏感受体系一种糖蛋白,属G蛋白偶联受体第三超家族成员,在成骨细胞及破骨细胞表面均有表达。成骨细胞中钙敏感受体是通过促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路来促进成骨细胞的增殖、分化和矿化作用,从而促进骨形成。而在破骨细胞中,钙敏感受体可能通过RANKL信号通路以诱导破骨细胞的凋亡^[26]。钙离子、镓盐作为钙敏感受体激动剂,均可激活成骨细胞而抑制破骨细胞,同时,钙离子作用于钙离子敏感受体亦可进一步促进甲状腺激素相关多肽(parathyroid hormone-related peptide, PTHrP)的产生,对刺激骨形成起协同作用^[27]。Caverzasio等^[28]研究发现,雷诺酸锶(strontium ranelate)系以钙敏感受体作为靶点,通过激活MAPK等通路,以治疗骨质疏松。

2.3 骨硬化蛋白中和抗体

Wnt信号通路主要通过与其受体例如低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)5/6结合,从而在骨形成及重建中发挥重要作用。骨硬化蛋白可竞争性结合LRP5/6从而阻断Wnt信号通路^[29]。Li等^[30]的实验表明,应用骨硬化蛋白单克隆抗体(Scl-AbII)治疗小鼠,可显著提高小鼠骨小梁、骨膜及骨皮质内表面的骨质沉积。Padhi等^[31]一项临床研究表明,对健康男性及绝经后骨质疏松妇女皮下给予单剂量人重组骨硬化蛋白抗体AMG 785,可使骨形成指标

I型前胶原氨基端前肽(PINP)上升而导致骨吸收指标sCTX下降,且上升及下降程度均与用药剂量相关。

2.4 他汀类药物

他汀类药物已被证实可增强机体内骨形态发生蛋白-2基因表达,从而促进成骨细胞增殖分化,改善骨骼细微结构,增加骨强度,减少骨折发生。Ho等^[32]在动物模型中已证实,辛伐他汀可增加成骨细胞数量,同时提高股骨远端、胫骨近端及椎体骨量。但也有研究认为,他汀类药物对改善腰椎及髌骨骨密度无显著作用^[33]。且他汀类药物用于增强骨强度的药物剂量远高于其降血脂的药物剂量,因此,骨特异性他汀类药物有待进一步甄选。

2.5 细胞外基质磷酸化糖蛋白(Matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE)片段

MEPE为内源性骨矿化抑制剂,主要通过高分化的成骨细胞表达。Gowen等^[34]研究发现,敲除MEPE基因的小鼠体内成骨细胞数量及活性均有升高,从而可使小鼠骨量增加。然而,在临床前期试验中,MEPE片段242-264可刺激新骨形成并促进骨折愈合^[35]。大量数据表明,完整的MEPE与MEPE片段在骨代谢过程中作用截然相反,因此,完整MEPE拮抗剂与MEPE片段或许均可发展为新型骨形成刺激剂。

2.6 大麻素受体激动剂(Cannabinoid, CB)

内源性大麻素及其受体均可调节成骨细胞分化及骨形成过程。CB1/2激动剂CP 55,940以及CB2选择性激动剂HU 308已被证实可促进骨髓来源的成骨细胞前体的早期分化,并可促进体外培养的成骨细胞形成骨结节^[36]。相反地,CB受体阻滞剂AM 251通过与CB1受体结合而抑制成骨细胞数量及功能^[37]。但目前尚需进一步临床研究证实此类药物可否用于骨质疏松的治疗。

总之,骨质疏松综合征是一种多因素相关的骨代谢性疾病,除药物治疗外,亦可通过适当增加户外运动、进食钙磷丰富的食物、戒除烟酒等得以改善。目前临床骨吸收抑制剂的应用远胜于骨形成刺激剂,但检测临床骨质疏松患者的骨生化指标提示,成骨细胞功能和数量减低及破骨细胞功能和数量增加在个体骨质疏松的发病机制中占有不同的主导地位,因此,骨质疏松的个体化治疗及用药的合理搭配仍有待进一步研究。目前新型抗骨质疏松药物种类繁多,但大多尚处于实验阶段,机体副作用仍不确定,故未来仍需进一步深入研究出高疗效、低副作用

的抗骨质疏松药以应用于临床。

【 参 考 文 献 】

- [1] Powell D, Bowler C, Roberts T, et al. Incidence of serious side effects with intravenous bisphosphonate: a clinical audit. *QJM*. 2012,105(10):965-971.
- [2] Ali T, Yun L, Shapiro D, et al. Viral infections in patients with inflammatory bowel disease on immunosuppressants. *Am J Med Sci*. 2012,343(3):227-232.
- [3] Zhao M, Liu J, Zhang X, et al. 3D QSAR of novel estrogen-RGD peptide conjugates: getting insight into structural dependence of anti-osteoporosis activity and side effect of estrogen in ERT. *Bioorg Med Chem*. 2009,17(10):3680-3689
- [4] SONG Dong-wei, XU Bin, WANG Yu-shu, et al. Research progress on tissue selectivity of selective estrogen receptor modulators. *Drugs & Clinic*;2014,29(2):206-210. in Chinese.
- [5] Mirkin S, Komm BS, Pan K, Chines AA. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric*. Jun 2013,16(3):338-346.
- [6] Gallagher JC, Sai AJ. Molecular biology of bone remodeling: implications for new therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas*. Apr 2010,65(4):301-307.
- [7] Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. Feb 2001,16(2):348-360.
- [8] Moen MD, Keam SJ. Denosumab; a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging*. Jan 1 2011,28(1):63-82.
- [9] ZHU Xiaofeng, CAO Yanming. Sclerostin monoclonal antibody: A future new drug for the treatment of osteoporosis *Chin J Osteoporos*, 2012, 18(6):568-572. in Chinese.
- [10] Vaananen HK, Horton M. The osteoclast clear zone is a specialized cell-extracellular matrix adhesion structure. *J Cell Sci*, 1995, 108(8):2729-2732.
- [11] Horne WC, Sanjay A, Bruzzaniti A, et al. The role(s) of Src kinase and Cbl proteins in the regulation of osteoclast differentiation and function. *Immunol Rev*. 2005(208):106-25.
- [12] Hannon RA, Clack G, Rimmer M, et al. Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) on bone turnover in healthy men: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose phase I trial. *J Bone Miner Res*. 2010, 25:463-471.
- [13] Murphy MG, Cerchio K, Stoch SA, et al. Effect of L-000845704, an $\alpha\beta 3$ integrin antagonist, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005,90:2022-2028.
- [14] Gramoun A, Manolson MF, Heersche JN, et al. Vitaxin[®], an $\alpha\beta 3$ blocking antibody, inhibits osteoclastic resorption by decreasing the number of attached osteoclasts. *J Bone Miner Res*. 2004,19(Suppl 1):S154.
- [15] Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, et al. Pycnodysostosis, a

- lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science*. 1996,273:1236-1238.
- [16] Bone HG, McClung MR, Roux C, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: A two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res*. 2010,25:937-47.
- [17] Schlesinger P H , Blair H C , Teitelbaum SL , et al. Characterization of the Osteoclast Ruffled Border Chloride Channel and Its Role in Bone Resorption. *J Biol Chem*. 1997 , 272 (6) :18636 ~18643.
- [18] Schaller S, Henriksen K, Sørensen MG, et al. The role of chloride channels in osteoclasts: *ClC-7* as a target for osteoporosis treatment. *Drug News Perspect*. 2005,18:489-495.
- [19] Henriksen K, Gram J, Schaller S, et al. Characterization of osteoclasts from patients harboring a G215R mutation in *ClC-7* causing autosomal dominant osteopetrosis type II. *Am J Pathol*. 2004,164:1537-1545.
- [20] Sorensen MG, Schaller S, Christiansen C. Philadelphia, Pennsylvania, USA; American Society for Bone and Mineral Research, 2006. Shifting the balance between bone resorption and bone formation: Inhibition of the chloride channel *ClC-7* by PB5430 attenuates bone resorption in vitro and in vivo, without affecting bone formation. (Abstract M 273)
- [21] Afzal F, Polak J, Buttery L. Endothelial nitric oxide synthase in the control of osteoblastic mineralizing activity and bone integrity. *J Pathol*. 2004,202:503-510.
- [22] Wang FS, Wang CJ, Chen YJ, et al. Nitric oxide donor increases osteoprotegerin production and osteoclastogenesis inhibitory activity in bone marrow stromal cells from ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2004,145:2148-2156.
- [23] Jamal SA, Cummings SR, Hawker GA. Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women: A randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2004,19:1512-1517.
- [24] Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: A nationwide case-control study. *J Bone Miner Res*. 2006,21:1811-1817.
- [25] Cosman F, Lane NE, Bolognese MA, et al. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010,95:151-158.
- [26] WEI Qiushi, DENG Weimin, CHEN Xianhong, Discussion of possible pathways of Wnt / β -catenin and OPG/RANKL/RANK in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Chin J Osteoporos*,2013,19(6):626-630, in Chinese.
- [27] Ahlstrom M, Pekkinen M, Riehle U, et al. Extracellular calcium regulates parathyroid hormone-related peptide expression in osteoblasts and osteoblast progenitor cells. *Bone*, 2008, 42(3):483-490.
- [28] Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone*, 2008, 42(6):1131-1136.
- [29] Ke HZ, Richards WG, Li X, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr Rev*. 2012,33:747-783.
- [30] Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009,24:578-588.
- [31] Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res*. 2011,26:19-26.
- [32] Ho ML, Chen YH, Liao HJ, et al. Simvastatin increases osteoblasts and osteogenic proteins in ovariectomized rats. *Eur J Clin Invest*. 2009,39:296-303.
- [33] DENG Jue-lin, YANG Ming, YUE Ji-rong. Statins for Adult Osteoporosis: A Systematic Review. *Chin J Evid-based Med* 2008, 8(4):282-285. in chinese
- [34] Gowen LC, Petersen DN, Mansolf AL, et al. Targeted disruption of the osteoblast/osteocyte factor 45 gene (*OF45*) results in increased bone formation and bone mass. *J Biol Chem*. 2003, 278:1998-2007.
- [35] Hayashibara T, Hiraga T, Yi B, et al. A synthetic peptide fragment of human MEPE stimulates new bone formation in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res*. 2004,19:455-462.
- [36] Sophocleous A, Landao-Bassonga E, Van't Hof R, et al. The type 2 cannabinoid receptors (CB2) protects against age-related bone loss by affecting bone formation and CB2 agonists exhibit anabolic activity. *Bone*. 2009,44:S219.
- [37] Idris AI, Sophocleous A, Landao-Bassonga E, et al. Cannabinoid receptor type 1 protects against age-related osteoporosis by regulating osteoblast and adipocyte differentiation in marrow stromal cells. *Cell Metab*. 2009,10:139-147.

(收稿日期: 2014-06-17)