

# 心血管药物与骨质疏松

崔燎 陈槐卿

当今老年社会,骨质疏松和心血管疾病的关系日趋明显,它们之间的关系体现在大量的流行病学、健康保健、经济关系和分子机制等方面<sup>[1]</sup>:骨量下降或骨质疏松性椎骨骨折与心血管疾病的死亡率相一致;卒中、动脉硬化患者中有很多是绝经期骨质疏松患者;在动脉硬化粥样斑块中可找到存在于骨的有机质中的羟磷灰石、骨桥蛋白和骨形态蛋白-2(BMP-2);1.25 羟化醇可促进骨基质矿化,同时负性调节肾素-血管紧张素系统;缺乏 OPG 和 Klotho 基因的小鼠易患骨质疏松和动脉粥样硬化等。这说明骨质疏松的发病机制与心血管疾病之间关系密切。这种关系同时也提示,抗心血管疾病的药物对预防骨质疏松有好处。随着对临床用药病人的大量调查与分析,发现很多作用于心血管的药物与降低骨质疏松和由此引起的骨折和发病率有关,实验室的研究也发现,这些药物对动物骨质疏松模型有效。近年来人们对骨质疏松的发病机制有了更深一层的认识,例如对骨质疏松的中枢—交感—瘦素的骨量调控机制、交感神经、RANKL-OPG 系统的激活导致破骨形成等机制的阐述。心血管药物有抗骨质疏松作用的发现,不仅为进一步了解骨质疏松的发病机制提供了理论基础,更为探索治疗骨质疏松的新途径及新的药物发现提供新思路、新方法。

本文从基础研究、临床试验结果等介绍近年来有关心血管药物,主要是抗高血压药物( $\beta$ -肾上腺素能受体阻断药、噻嗪类利尿药、他汀类降血脂药、血管紧张素转换酶抑制剂、钙拮抗剂和硝酸酯类血管扩张剂)与骨质疏松关系研究的最新进展,阐述心血管发病机制与骨质疏松的发病机制中的联系,以及这些药物对骨质疏松与骨折的正性或负性作用和应用价值,评价这些药物对病人的利弊,探寻新型抗骨质疏松药物的手段和方法。

## 一、 $\beta$ -肾上腺素能受体阻断药与骨质疏松

作者单位:524023 湛江,广东医学院药理教研室;广东天然药物研究与开发重点实验室(崔燎);610041 成都,四川大学华西医学中心生物医学工程研究室(陈槐卿)

近年来的研究证明,肾上腺素能神经(交感神经)可调节骨代谢<sup>[2-5]</sup>,当交感神经功能降低时,引起骨吸收降低<sup>[2]</sup>和骨形成增加<sup>[6]</sup>。骨和骨髓中存在无髓鞘的感觉神经和交感神经纤维,它们的轴突与骨髓中骨小梁并行<sup>[7]</sup>,骨小梁表面的成骨细胞和破骨细胞存在神经肽和肾上腺素能受体<sup>[3]</sup>。已知成骨细胞表面的肾上腺素能受体为  $\beta_2$  受体<sup>[5]</sup>。实验证明, $\beta$ 受体激活时可增加小鼠头盖骨成骨细胞 RANKL 或 ODF(破骨细胞分化因子),也叫 TRANCE(肿瘤坏死因子相关激活的细胞因子)的表达<sup>[8,9]</sup>,它们为强大的源于成骨细胞介导的破骨细胞骨吸收的细胞因子,引起骨髓源的破骨细胞分化,启动骨吸收。肾上腺素还可刺激成骨细胞表达 IL-6 和 IL-11,两者是破骨细胞增殖和分化所需因子<sup>[10]</sup>。

在成年大鼠的实验发现,如果用化学方法阻断交感神经,前破骨细胞的分化受到抑制,破骨细胞数目明显减少、骨吸收明显被减弱<sup>[2]</sup>。Takeda<sup>[5]</sup>最新提出关于肾上腺素能神经对成骨细胞的调节的几个事实是:多巴胺  $\beta$ -羟化酶缺乏的突变小鼠由于不能生成儿茶酚胺配体,致使成骨细胞增多性骨形成增加,表现为高骨量表型,如用  $\beta$  肾上腺素能激动剂异丙肾上腺素处理正常表型的小鼠,其成骨细胞减少,骨形成下降,骨量减少。异丙肾上腺素可通过减少成骨细胞 cbfal 和  $\alpha 1$  胶原的表达而抑制成骨细胞的增殖,普奈洛尔可对抗这些作用;给予小鼠普奈洛尔治疗则可增加椎骨和长骨的骨量,其骨量增加与增加成骨细胞的数目和骨形成率有关,普奈洛尔预防骨的丢失通常对去卵巢的小鼠作用显著。早在 1991 年 Minkowitz 等<sup>[6]</sup>用普奈洛尔治疗大鼠,发现其可提高大鼠的骨生物力学的特性,增加股骨的抗扭强度。Majeska 等<sup>[11]</sup>用成骨细胞系 ROS 17/2.8 证实普奈洛尔在一定浓度范围特异性抑制由异丙肾上腺素刺激引起的 cAMP 活性,但并不影响基础和 PTH-激发活性。异丙肾上腺素抑制 ALP 活性,被普奈洛尔阻断但不被 PTH 阻断,普奈洛尔本身较少激活 ALP 活性,随着浓度增大,抑制 ALP 的活性增加,说

明普奈洛尔作用于成骨细胞骨形成是由于阻断  $\beta$  受体所致。

也有另一些实验支持交感神经对骨代谢的作用是合成代谢作用,即与上述相反,交感神经切除后可引起骨吸收增加<sup>[12]</sup>,说明交感神经对骨代谢调节机制还未完全清楚,可能由于肾上腺素能神经同时存在  $\alpha$  和  $\beta$  受体,两者作用可能同时引起分解和合成代谢作用。

最近一项临床研究表明<sup>[13]</sup>, $\beta$ -受体阻断剂普奈洛尔治疗的病人骨折的危险性降低 30%,骨折与正在使用  $\beta$  阻断药优势比(odds ratio, OR 值)为 0.68 (95% CI 0.49-0.96),在普奈洛尔应用者中,脊椎、髌部和全身骨密度(BMD)高于非应用者,在纠正了年龄、体重及其他用药因素后,其 BMD 高于非  $\beta$ -受体阻断药应用者。因此, $\beta$  受体阻断药降低骨折的危险性与增加病人的骨密度有关。这也是第一次报道了  $\beta$  阻断药的临床试验研究结果。

$\beta$  受体阻断药是高血压、冠心病、心率失常等常见病的基础用药,临床应用广泛,大部分病人对其长期用药耐受性好,因此对于高血压病伴骨密度低的患者可用于预防骨折。当然,对于骨质疏松患者, $\beta$  受体阻断药的应用剂量、疗程值得进一步进行临床观察。由于  $\beta$  受体阻断药对骨代谢的机制还未完全明了,因此研究特异性骨  $\beta_2$  受体阻断剂对发现新的抗骨质疏松药物具有良好的前景。

## 二、噻嗪类利尿药与骨质疏松

比  $\beta$ -受体阻断药更早,人们已认识到噻嗪类利尿药可减少尿钙的排出,预防骨丢失<sup>[14,15]</sup>。在通常的抗高血压剂量即可保持腕、肘、跟、髌部及脊椎等部位的骨矿化,减少骨量丢失和增加骨密度<sup>[16,17]</sup>。氢氯噻嗪(HCT)对去卵巢的高血压大鼠有骨保护作用<sup>[18]</sup>。随机双盲 2 年观察,HCT 对正常绝经期妇女可增加腿部及全身骨密度<sup>[19]</sup>。HCT 对骨折风险的预测结果显示用 HCT 大于一年的病人可使髌部骨折发生风险减低 30%<sup>[20,21]</sup>,前臂骨折发生风险降低 20%<sup>[22]</sup>,HCT 服用者尿钙排出减少,血骨转换指标减少,伴随骨密度增加<sup>[23]</sup>,故认为噻嗪类利尿剂可促进钙的代谢平衡,维持骨密度,对骨有保护作用。但也有人认为 HCT 撤药 4 个月以后骨折风险的保护作用消失<sup>[23]</sup>。有学者提出 HCT 对绝经期妇女伴有肾性钙漏现象者才有效,对于有正常血压的女性或男性,且他们有充足钙摄入,没有肾钙漏现象,HCT 并没有骨保护作用<sup>[24,26]</sup>。

噻嗪类药物影响骨代谢的具体机制尚不十分清

楚,这类药物可抑制肾小管细胞上钠氯共转运体(Na-Cl co-transporter, NCCT),促进  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换,促进  $\text{Ca}^{2+}$  重吸收和增加  $\text{Na}^+$  的排出。因此推测由于 HCT 增加对钙的重吸收,使血钙升高,继而引起 PTH 降低,减少 PTH 刺激骨吸收。但也有实验观察到,在尿钙排出减少,骨转换指标减少的同时,血中 PTH 并没有改变<sup>[19]</sup>,说明噻嗪类利尿药除作用于肾小管外,还可能直接作用于骨。新近研究表明,NCCT 也存在于成骨细胞来源的细胞及骨的细胞外基质<sup>[27]</sup>,大鼠 UMR-106 骨肉瘤有 NCCT 的表达,HCT 可抑制其上的 NCCT 活性,使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增高<sup>[28]</sup>。Lalande 等<sup>[29]</sup>试验中发现 HCT( $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{M}$ )在  $1.25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  存在时可促进鼠头盖骨的成骨样细胞增殖,增加细胞 ALP 活性,当 IL-1 和 TNF- $\alpha$  存在时,HCT 可使 MC-63 细胞(具有成骨样细胞特性的成骨肉瘤细胞系)分泌 M-CSF 减少<sup>[30]</sup>,M-CSF 可促进破骨细胞的分化和成熟。此外,还发现 HCT 在  $30 \sim 100 \mu\text{mol/L}$  时可直接抑制离体新生大鼠破骨细胞对骨的吸收作用<sup>[31]</sup>。

噻嗪类利尿药对骨代谢作用虽明显,但在推荐用于临床防治骨质疏松时必须考虑到用药对象的选择、剂量和时程。HCT 可能不应只是单独应用,联合应用对于防治骨质疏松可能有好处。HCT 的骨代谢作用机制仍需进一步深入研究,以指导临床用药。

## 三、他汀类降血脂药与骨质疏松

他汀类降血脂药也称 HMG-CoA(3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A)还原酶抑制剂,在肝脏竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶活性。该酶是体内胆固醇从头合成的限速酶,HMG-CoA 还原酶抑制剂对其有强大亲和力,可阻断 HMG-CoA 向甲羟戊酸(mevalonate)转化从而抑制胆固醇的合成,结果降低血浆总胆固醇、LDL-胆固醇、apoB 和血浆甘油三酯水平。胆固醇合成与甲羟戊酸途径见图 1<sup>[32]</sup>。

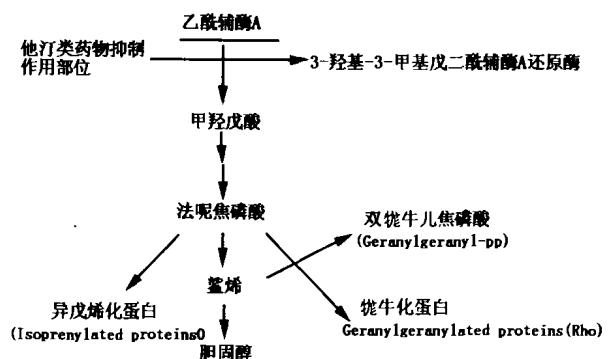


图 1 胆固醇合成与甲羟戊酸途径:3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(他汀类药)对细胞内胆固醇水平的影响

1999 年 Mundy 等<sup>[33]</sup>首次发现,他汀类降血脂药可增加骨形态发生蛋白(BMP)-2 的基因表达,无论对离体骨头或整体鼠骨均具有刺激骨形成作用。此后,大量研究都证明了他汀类药有促成骨作用<sup>[32,34-36]</sup>。在给予辛伐他汀口服剂量为 10 mg/kg 时,成年大鼠骨量可增加 23%,骨强度增加 24%<sup>[34]</sup>。辛伐他汀增高 ALP 活性和骨矿化作用,呈剂量依赖性<sup>[35]</sup>。也有报告指出高剂量辛伐他汀对正常大鼠同时增加骨形成和骨吸收,低浓度则降低骨形成,增加骨吸收,因而不能预防去卵巢大鼠骨丢失<sup>[36]</sup>。

辛伐他汀对骨的作用机制与其酶抑作用有关。Sugiyama 等<sup>[37]</sup>发现辛伐他汀可增加人骨肉瘤细胞 BMP-2 的 mRNA 表达,与活化 BMP-2 启动因子有关,此作用完全被 HMG-CoA 还原酶下游产物甲羟戊酸(mevalonate)所抑制。Ohnaka 等<sup>[38]</sup>提出了抑制 Rho 和 Rho 激酶活性途径是他汀类对骨的主要作用机理,Rho 相关激酶途径与细胞骨架形成、细胞分化和生长及细胞形态有关,此途径从胆固醇合成中甲羟戊酸途径而来,它下调骨合成<sup>[32]</sup>,他发现 pitavastatin 增加人成骨细胞 BMP-2 和骨钙素 mRNA 的表达,这种刺激作用被加入的 geranylgeranyl pyrophosphate 分子,一种谷氨酸转氨酶结合蛋白(Rho 谷氨酸转氨酶)的异戊稀化作用所阻断,但不被 NO 合成酶抑制和其他各种蛋白激酶所阻断。他还发现 Rho 激酶特异性抑制剂 hydroxyfasudil 可刺激 BMP-2 和骨钙素 mRNA 的表达,但被地塞米松强烈抑制,如加入 Rho 激酶特异性抑制剂,则保留 mRNA 的表达。故作者建议 Rho 激酶抑制剂对类固醇所致骨质疏松具有潜在作用。

他汀类对骨的作用还与其脂溶性有关<sup>[37,39]</sup>, mevastatin 和 fluvastatin (两者为脂溶性)可启动 Cbfa1 和 BMP-2 依赖的骨矿化过程而增加骨的矿化形成, pravastatin (水溶性)则不能。在他汀类刺激骨形成作用中,洛伐他汀(美降脂)是最有效的<sup>[33]</sup>。

自 2000 年以来,美国和英国已进行了几次规模较大的临床试验<sup>[40-45]</sup>。Wang 等<sup>[40]</sup>在一项对照病例研究中(共 1222 例病人和 4888 例对照),分析了用他汀类药 180 d 和 3 y 与髌骨骨折发生的优势比(OR),结果用药 180 d OR 为 0.5,用药 3 y OR 降为 0.29,均可降低髌骨骨折风险,而近 3 年正在用药者可降低 71% 的骨折风险。一项回顾性研究结果表明,598 例老年妇女服用他汀类药物以降低胆固醇的同时,髌骨骨密度明显增加,且髌骨骨折的风险降低,OR 仅为 0.3<sup>[41]</sup>。另一项来自英国的试验认为,

使用他汀类药物骨折危险性比不使用的患者要低(OR 为 0.55),而服用纤维素、其他非他汀类降脂药没有降低骨折危险性(OR 为 0.87)<sup>[42]</sup>。Chan 等<sup>[43]</sup>报道服用他汀类药 1 年以上骨折发生率比没有用药者低(OR 为 0.48),且骨折发生率降低与增加 BMD 有关。Pasco 等<sup>[44]</sup>报道服用他汀类药使骨折危险性降低 60%,而股骨颈 BMD 只上升 3%,差别无显著性。最近,一项 12 周的临床随机双盲对照试验发现,与安慰剂比较,cerivastatin 使骨吸收指标降低 20%,但血中骨形成指标没改变<sup>[45]</sup>。

甲羟戊酸可抑制骨形态蛋白-2(BMP-2)基因的启动因素,他汀类药物抑制 HMG-CoA 还原酶,使甲羟戊酸减少。故他汀类药可活化 BMP-2 启动因子,因此,人们正在积极寻找可增加 BMP-2 基因启动因子的物质,而他汀类可能就是这种有助于骨重建的药物。目前他汀类药物品种颇多,不同性质的药物(如脂溶性、结构改造半合成)、不同给药途径(如局部皮肤给药比口服给药对骨的作用更强,这样可减少首过效应<sup>[46]</sup>)可能作用各异。虽然他汀类药物被认为是具有潜在治疗骨质疏松的药物,但目前仍然有研究得出阴性或相反的结论,因此还需要作更大的随机双盲研究,探讨作用机制、给药途径,选择最佳剂量。

#### 四、血管紧张素转换酶抑制剂与骨质疏松

血管紧张素 I 转换酶抑制药(ACEI)和血管紧张素 II 受体(AT<sub>1</sub>)阻断药是作用于肾素——血管紧张素——醛固酮系统(RAAS)的抗高血压药,它们可阻断血管紧张素 II 的强烈缩血管作用,从而降低血压。众所周知,RAAS 在高血压的发生发展中起到非常重要的调节作用。RAAS 在心血管疾病与骨质疏松之间可能存在着相关联的分子机制。原发性骨质疏松症的骨丢失靠近干骺端的骨髓和血管,这些部位是内皮素、NO 和前列腺素(PG)的作用靶点,而破骨细胞和成骨细胞是这些局部的内分泌产物的靶细胞<sup>[47]</sup>。Hatton 等<sup>[48]</sup>指出血管紧张素 I 和 II 是调节破骨细胞骨吸收的因素之一,并认为骨组织可能存在肾素—血管紧张素系统从而调节骨吸收。事实证明血管紧张素 II 可刺激新生鼠头盖骨成骨细胞的增殖,此作用被 AT<sub>1</sub> 阻断<sup>[49]</sup>。因此,血管紧张素 II 可能在骨重建过程中调节毛细血管增殖与成骨细胞的骨形成<sup>[50]</sup>,内皮系统是肾素—血管紧张素的靶点,骨微血管的内皮系统释放的 PG 是调节破骨细胞和成骨细胞功能的重要介质。

自发性高血压模型大鼠(SHRs 和 SHRsp)体内

血管紧张素 II 水平升高<sup>[51]</sup>,其股骨的骨密度降低,骨血管痉挛和血管硬化,股骨头坏死等现象要比正常大鼠易出现<sup>[52]</sup>;Hirano 等<sup>[53]</sup>认为 SHR 的股骨头坏死与血管的分配有关,还可见到骨细胞凋亡<sup>[54]</sup>。高血压大鼠显示高骨转换率,尤其在雌性大鼠,与正常血压鼠(WKY)和 SD 大鼠比较,SHR 大鼠骨吸收增加<sup>[55]</sup>,SHR 与 WKY 鼠比较,SHR 鼠破骨活性增加,成骨细胞减少,骨量降低<sup>[56]</sup>。因此 Tsuruoka 等<sup>[57]</sup>提出 SHR 大鼠是骨质疏松的一个模型。SHR 大鼠去卵巢后其骨量显著下降,比正常大鼠去卵巢后要降得更低,说明高血压对雌激素缺乏很敏感,提示高血压妇女与骨质疏松关系值得重视<sup>[58]</sup>。

以上分析说明,肾素-血管紧张素-醛固酮系统参与血压调节,血压升高可致骨质疏松,因此,血管紧张素 I 转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻断药被认为具有抗骨质疏松的作用。此外,血管紧张素 I 转换酶抑制剂有促进内源性 PG 合成的作用<sup>[59]</sup>,PGE<sub>2</sub> 是强大的促骨合成剂<sup>[60]</sup>,PGI<sub>2</sub> 对血管产生缺血保护作用,这些也是抗骨质疏松的根据。陈方等<sup>[61]</sup>发现,卡托普利 6.25 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>可增加维甲酸性骨质疏松小鼠股骨的骨钙和骨羟脯氨酸含量,骨形态计量学观察发现对去卵巢大鼠有增加骨量的作用<sup>[62]</sup>。Perez-Gastrillon 等<sup>[63]</sup>研究 3 种治疗方法 quinapril,quinapril + HCT 和 enalapril 对高血压病人骨转换指标、BMD 的影响,并分析与血管紧张素转换酶(ACE)多态性的相关关系,结果显示:quinapril 治疗组血中 Ca<sup>2+</sup> 浓度和 25-羟化 VitD<sub>3</sub> 增加,quinapril + HCT 治疗组血中 Ca<sup>2+</sup> 浓度明显升高;25-羟化 VitD<sub>3</sub>、尿钙和尿钙/肌酐降低。Enalapril 组的 1.25-羟化 VitD<sub>3</sub> 下降。在妇女中可见 ID + II 多态性与 BMP 下降有统计学差异(包括 DD 多态性与低 BMD 者),当 ACE 抑制剂应用后,BMD 呈增加趋势( $P = 0.017$ )。研究的结论是:ACE 抑制剂对高血压患者的 BMD 和钙代谢有正性作用。对骨密度有好处而言,妇女带有 ID + II 多态性者对 ACE 抑制剂治疗反应较差,而对 DD 多态性者反应较好。

Boulik 等<sup>[47]</sup>的研究则提出另外一种见解,他的研究用 14 w 龄雌性大鼠,分别给予氯沙坦(2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)和 enalapril(0.4 mg/kg)30 d,结果显示无论氯沙坦或 enalapril 对大鼠的骨密度、骨钙含量和骨几何指标均无影响,但 enalapril 组大鼠尿中 bicyclo PGE<sub>2</sub> 的浓度显著性增高,提示 enalapril 影响体内 PG 的代谢。他指出实验是用常用剂量(抗高血压剂量),并无影响正常骨组织的骨代谢和骨密度。同

样,Stimpel 等<sup>[64]</sup>用正常量 Meoxipil,对去卵巢大鼠和假手术大鼠均无作用,即使与雌激素合用,也没有影响雌激素抑制骨丢失的作用。因此,ACE 抑制剂要起到增加骨密度,防治骨质疏松和骨折的作用可能需要大剂量。目前还未有临床试验观察的结果,ACE 抑制剂是否对骨质疏松有好处,值得探讨。

### 五、钙拮抗剂与骨质疏松

钙拮抗剂能选择性地阻滞 Ca<sup>2+</sup> 经细胞膜上电压依赖性钙通道进入细胞内,减少胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度,从而影响细胞的功能,故也称钙通道阻滞药。Ca<sup>2+</sup> 是细胞整合、运动的第二信使,广泛影响体内的生理和病理过程。钙拮抗剂影响心脏、脑血管及外周血管功能,是治疗心血管疾病的一类重要药物。由于钙拮抗剂的药理作用涉及钙代谢,因而必然影响骨钙代谢,临床广泛使用钙拮抗剂对正常骨骼以及导致骨质疏松的可能性已引起人们的关注<sup>[65]</sup>。然而,钙拮抗剂也可能阻断了因 Ca<sup>2+</sup> 激发的细胞因子生成介导的破骨细胞功能,从而对骨质疏松有好处。因此,钙拮抗剂对骨的重建功能的影响是复杂的或者双重调节的。

众所周知,成骨细胞受体内激素和某些生长因子的调节,1.25 (OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub> 调节骨代谢作用的 cAMP 途径是通过 Ca<sup>2+</sup> 介导的<sup>[66]</sup>,IGF-I<sup>[67]</sup>、表皮生长因子 EGF<sup>[68]</sup>、内皮素-1<sup>[69]</sup>以及 OPG<sup>[70]</sup>均可由于激活 L 型-Ca<sup>2+</sup> 通道而调节成骨细胞增殖和分化功能,而这些因子的作用均可被 L 型-Ca<sup>2+</sup> 拮抗剂所拮抗。观察钙拮抗剂对体外成骨细胞的直接影响,低浓度尼莫地平可刺激成骨细胞的增殖和分化,高浓度则呈明显抑制作用<sup>[71]</sup>,也有实验观察到钙拮抗剂可刺激成骨细胞的增殖,但抑制成骨细胞的矿化功能<sup>[72]</sup>。Nishiya 等<sup>[73]</sup>在测定多种抗高血压,如 ACE 阻断药、AT<sub>1</sub> 阻断药及几种钙拮抗剂 nifedipine amlodipine 和 benidipine 对成骨细胞样 MC3T3-E1 细胞的直接作用发现,只有 benidipine 具有刺激成骨细胞的增殖和分化功能,其余则没有。他又进一步研究 benidipine 的作用机制,发现 MC3T3-E1 上存在 L-type 钙通道 alc 亚组分,benidipine 强烈抑制此通道,浓度比其他钙拮抗剂少 100 倍,说明 benidipine 对成骨细胞的刺激作用与它和成骨细胞上 Ca<sup>2+</sup> 的亲合力大有关,它强而直接对成骨细胞产生刺激作用。Benidipine 虽引起 ALP 增高,但并不引起 I 型胶原的表达增高<sup>[74]</sup>。另一方面,破骨细胞上也被证实存在电压依赖性 Ca<sup>2+</sup> 通道,可被 Nicardipine 强烈抑制,但 verapamil 和 diltiazem 只有轻微抑制作用,说明破骨

细胞上存在着 L-型电压依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  通道。而 L-拮抗剂 nifedipin 和 PN200-110 抑制体外破骨细胞的活性,使破骨陷窝减少,骨吸收减少,伴随细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的增加(当破骨细胞粘附于骨基质时,由于溶骨作用,细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  增加,因而  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加,使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增加,因而破骨细胞功能降低)<sup>[76]</sup>。目前,有学者观察了人工关节磨损颗粒激活骨假体界面的生物学机制发现,颗粒刺激引起巨噬细胞膜  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放及脉冲样  $\text{Ca}^{2+}$  内流是细胞因子介导界面骨溶解骨关节松动的始动机制, $\text{Ca}^{2+}$  拮抗剂可抑制这种异常的  $\text{Ca}^{2+}$  激活作用,因此, $\text{Ca}^{2+}$  拮抗剂的应用可能为预防人工关节松动的破骨细胞激活机制提供理论依据<sup>[77]</sup>。

在动物实验所见,机械负重刺激可引起大鼠皮质骨表面荧光增加,骨矿化形成率增高,此乃  $\text{Ca}^{2+}$  介导引起的骨生物力学性能提高的作用,用 nifedipin 后可部分对抗因负重刺激所引起大鼠骨合成增加<sup>[78]</sup>,而另一实验所见,Verapamil(非 L-型-钙拮抗剂)可增加雌性大鼠骨形成和 BMD,对负重引起的骨生物力学性能提高没有阻断作用<sup>[79]</sup>。说明 L-type-电压依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  通道抑制剂对骨代谢的影响更显著。Teofilo 等<sup>[80]</sup>用 amlodipine 治疗拔牙后的大鼠,发现拔牙后大鼠的牙槽骨周边长出新骨以堵塞牙孔,但应用 amlodipine 后减少 20% ~ 30% 的骨量,而用凝固物填充则可刺激 7% ~ 35% 的骨量生长,提示 amlodipine 对拔牙或牙种植后骨生成牢固形成作用面的负面影响。

以上分析可见,钙拮抗剂同时影响成骨细胞和破骨细胞的功能,对骨代谢同时有正面和负面影响,它们对骨重建作用是复杂的,还与所用  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗剂的种类有关。那么临床广泛应用  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗剂治疗心血管疾病的病人,是否影响病人的骨代谢,对骨质疏松的发病及骨折的预后怎样? 相对其它抗高血压药,钙拮抗剂的骨质疏松临床研究还是较少的。最近哈佛妇女健康审视杂志向医生提出了如果自己长期应用了  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗剂治疗高血压,是否会降低体内  $\text{Ca}^{2+}$  而增加骨质疏松危险性的问题<sup>[81]</sup>。2002 年葡萄牙的一项中老年人临床药物治疗与跌倒所引起严重骨折关系的调查结果显示,在应用  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗剂的病人中,骨折危险性增加(OR = 1.96, CI 1.16-3.30),应用苯二氮草类安眠药骨折危险性也增加(OR = 2.09, CI 1.08-4.05),应用利尿药骨折危险性降低(OR = 0.40, 0.20-0.80),抗酸药、洋地黄和 Laxatives 降低骨折危险性仅达到有统计学意义的边缘(0.05 < P

< 0.01)。因此, $\text{Ca}^{2+}$  拮抗剂,特别是 L-type-电压依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  通道抑制剂,可能对骨质疏松是一种负面的影响,对长期应用  $\text{Ca}^{2+}$  通道抑制剂的病人,医生要引起高度注意<sup>[82]</sup>。

#### 六、硝酸脂类血管扩张剂与骨质疏松

硝酸脂类血管扩张药的代是硝酸甘油,由于它是 NO 供体,可提供 NO,它的基本作用是松弛平滑肌,对血管平滑肌的作用最为明显,可扩张血管,减少心肌前后负荷,临床用于心绞痛的治疗。硝酸脂类药物作为前药(prodrug)在平滑肌细胞及血管内皮细胞中被生物降解产生 NO,通过 NO 拟内源性血管内皮舒张因子(endothelium-derived relaxing factor EDRF 即一氧化氮 NO)而起作用。近年来的研究证明,NO 不仅调节血管平滑肌的功能活动,也是很多生理和病理反应的重要因子和第二信使,其中也参与骨代谢的调节。Wang 等<sup>[83]</sup>最新发现 NO 供体可增加去卵巢大鼠骨髓基质细胞 OPG 的分泌和抑制破骨细胞生成活动。研究证明,雌激素对骨的保护作用是通过增加释放 NO<sup>[84]</sup>,抑制破骨细胞骨吸收<sup>[85]</sup>。当用 NO 合成酶抑制剂 aminoguanidine 处理生长期大鼠,其骨量迅速下降<sup>[86]</sup>,还可刺激骨吸收,加速成年去势大鼠的骨丢失<sup>[87]</sup>,当补充 NO 供体则可预防去卵巢所致骨丢失<sup>[88,89]</sup>。局部涂予硝酸甘油(NG),可增加绵羊关节软骨的骨生物力学性能<sup>[90]</sup>。硝酸脂类血管扩张药对骨的作用与其用药间隔有关,如果每天用 NG 一次有利于维持去卵巢大鼠骨的 BMD,但增加给药次数并不增加 BMD,反而可引起血压下降<sup>[91]</sup>。临床试验也可证明,间断用 NG 增加髌部和跟部的 BMD,而每天都用 NG 者,只有轻微增加髌部 BMD,对跟部无作用,这是由于连续应用 NG 会产生快速抗药反应(tachyphylaxis)的结果<sup>[92]</sup>。

一项人的临床试验首次显示其对因某些疾病去卵巢的妇女,在 4 w 内外涂硝酸甘油,疗程为 1 y,其测定的 BMD 并不比用雌激素组低,虽然雌激素可减少血中 ALP 和骨钙素的水平,而 NG 可增加 ALP 和骨钙素(两者为骨合成增加指标),然而 NG 和雌激素均可降低尿-N 端肽的水平,此临床研究表明 NG 可模仿雌激素的作用,用于去卵巢绝经期妇女有效、经济、安全,而且 NG 的用量比心血管疾病的用量少 3 ~ 4 倍<sup>[93]</sup>。

硝酸甘油增加骨量的作用是肯定的,目前已注意到它在骨疾病方面的应用前景<sup>[94]</sup>。但同时要注意长期应用造成骨增生过度的情况,对有骨关节炎、关节增生的患者要慎重。如 Lane 等<sup>[95]</sup>最近报道长

期(6~8 年)服用 NG 会增加骨关节腔的狭窄、增加骨赘物形成和髌骨关节炎的新 X 光发现。提示老年妇女长期应用 NG 会增加髌骨骨关节 X 光改变的危险性。

综上所述,大多数作用于心血管的药物对骨质疏松产生正性作用,如  $\beta$ -受体阻断药可阻断骨细胞的肾上腺素能受体,降低交感神经功能,有助于抑制骨吸收,增加骨形成,从而增加骨量;噻嗪类利尿药减少体内钙的排出,防止骨丢失;他汀类降血脂药可刺激骨形成,对骨组织具有合成代谢作用;血管紧张素转换酶抑制剂可抑制 RAAS 的负性调节破骨细胞功能,也可通过调节体内 PG 代谢而影响骨合成;硝酸脂类可提供 NO,从而抑制骨吸收,增加骨密度。少数药物如钙拮抗剂可能对骨代谢产生负面影响,由于阻断了  $\text{Ca}^{2+}$  介导的骨合成代谢途径,因而影响骨矿化,影响骨强度。目前临床上能增加骨密度降低骨质疏松性骨折较肯定的心血管药物是他汀类降血脂药和硝酸脂类扩血管药, $\beta$ -受体阻断药、噻嗪类利尿药、血管紧张素转换酶抑制剂等还缺少大的临床试验结果。从这些药物的抗骨质疏松作用,阐明了骨质疏松的发病与心血管疾病机制密切相关,临床医生在诊断心血管疾病的同时应高度注意骨质疏松的存在,反之,骨质疏松患者要注意是否存在心血管方面的隐患,在应用抗心血管疾病药物时注意与骨质疏松的相互关系。同时,这些药物的抗骨质疏松作用的阐明,为寻找新型抗骨质疏松药物提供思路,如骨组织特异性  $\beta_2$ -受体阻断药、BMP-2 启动因子激活物、骨微循环改善剂(新型 ACE 抑制剂)等可能是防治骨质疏松的潜在新药。

#### 参 考 文 献

- 1 Nawroth P, Pirzer R, Fohr B, et al. Osteoporosis and cardiovascular disease—two sides of the same coin? *Med Klin (Munich)*, 2003, 98: 437-446.
- 2 Cherruau M, Facchinetti PO, Barouk B, et al. Chemical sympathectomy impairs bone resorption in rats: A role for the sympathetic system on bone metabolism. *Bone*, 1999, 25: 545-551.
- 3 Togari A. Adrenergic regulation of bone metabolism: Possible involvement of sympathetic innervation of osteoblastic and osteoclastic cells. *Microsc Res Tech*, 2002, 58: 77-84.
- 4 Imai S, Matsusue Y. Neuronal Regulation of bone metabolism and anabolism: Calcitonin gene-related peptide-, substance P-, and tyrosine hydroxylase-containing nerves and the bone. *Microsc Res Tech*, 2002, 58: 61-69.
- 5 Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, 2002, 111: 305-317.
- 6 Minkowitz B, Boskey AL, Lane JM, et al. Effects of propranolol on bone metabolism in the rat. *J Orthop Res*, 1991, 9: 869-875.
- 7 Imai S, Tokumaga Y, Maeda T, et al. Calcitonin gene-related peptide-,

- substance P-, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive innervation of bone marrows: An immunohistochemical and ultrastructural investigation on possible efferent and afferent mechanism. *J Orthop Res*, 1997, 15: 133-140.
- 8 Moore RE, Smith CK, Bailey CS, et al. Characterization of beta-adrenergic receptor agonists can stimulate bone resorption in organ culture. *Bone Miner*, 1993, 23: 301-315.
- 9 Takeuchi T, Tsuboi T, Arai M, et al. Adrenergic stimulation of osteoclastogenesis mediated by expression of osteoclast differentiation factor in MC3T3-E1 osteoblast-like cells. *Biochem Pharmacol*, 2001, 61: 579-586.
- 10 Kondo A, Mogi M, Koshihara Y, et al. Signal transduction system for interleukin-6 and interleukin-11 synthesis stimulated by epinephrine in human osteoblasts and human osteogenic sarcoma cells. *Biochem Pharmacol*, 2001, 61: 319-326.
- 11 Majeska RJ, Minkowitz B, Bastian W, et al. Effects of beta-adrenergic blockade in an osteoblast-like cell line. *J Orthop Res*, 1992, 10: 379-384.
- 12 Sandhu HS, Herskovits MS, Singh IJ. Effect of surgical sympathectomy on bone remodeling at rat incisor and molar root sockets. *Anat Res*, 1992, 10: 379-383.
- 13 Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, et al.  $\beta$ -adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong osteoporosis study. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 19-24.
- 14 Kanis JA, Brazier JE, Sterenson M, et al. Treatment of established osteoporosis: a systemic review and cost-utility analyses. *Health Technol Assess (Abstract)*, 2002, 6(29): 1-146.
- 15 Rose GA. Immobilization osteoporosis: A study of the extent, severity, and treatment with bedrofluazide. *Br J Surg*, 1966, 53: 769-774.
- 16 Wasnich RD, Benfante RJ, Yano K, et al. Thiazide effect on the mineral content of bone. *N Engl J Med*, 1983, 309: 344-346.
- 17 LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, et al. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 2000, 133: 516-526.
- 18 Ma YF, Stimpel M, Liang H, et al. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: effects of moexipril and hydrochlorothiazide on osteopenia in spontaneously hypertensive ovariectomized rats. *J Endocrinol*, 1997, 154: 467-474.
- 19 Reid IR, Ames RW, Orr-walker BJ, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Am J Med*, 2000, 109: 429-430.
- 20 LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med*, 1990, 322: 286-290.
- 21 Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, et al. Thiazide diuretics and the risk of hip fractures: results from the Framingham study. *JAMA*, 1991, 265: 370-373.
- 22 Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of thiazide use and fractures in women. *Osteoporos Int*, 1997, 7: 79-84.
- 23 Schoofs MW, Van der klift M, Hofman A, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med*, 2003, 139(6): 136.
- 24 Nordin BE, Horowitz M, Need A, et al. Renal leak of calcium in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994, 41: 41-45.

- 25 Heaney RP, Recker RR, Ryan RA. Urinary calcium in perimenopausal women: normative values. *Osteoporos Int*, 1999, 9:13-18.
- 26 McKane WR, Khosla S, Burritt MF, et al. Mechanism of renal calcium conservation with estrogen replacement therapy in women in early post-menopause—a clinical research center study. *J clin Endocrinol Metab*, 1995, 80:3458-3464.
- 27 Dvorak MM, Carter H, Riccardi D. Thiazide-sensitive sodium chloride co-transporter (NCC) in cryosections of rats and human bone. *J Bone Miner Res*, 2002, 17 (Suppl 1):247.
- 28 Barry ELR, Gesek FA, Kaplan MR, et al. Expression of the sodium-chloride cotransporter in osteoblast-like cell: effects of thiazide diuretics. *Am J Physiol*, 1997, 272:C109-C116.
- 29 Lalande A, Roux S, Denne MA, et al. Indapamide, a thiazide-like diuretic decrease bone resorption *in vitro*. *J Bone Miner Res*, 2001, 16:361-370.
- 30 Aubin R, Menard P, Lajeunesse D. Selective effect of thiazide on the human osteoblast-like cell line MG-63. *Kidney Int*, 1996, 50:1476-1482.
- 31 Hall TJ, Schaublin M. Hydrochlorothiazide inhibits osteoclastic bone resorption *in vitro*. *Calcif Tissue Int*, 1994, 55:266-268.
- 32 Yaturu S. Skeletal effects of statins. *Endocrine Practic*, 2003, 9:316-320.
- 33 Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. *Science*, 1999, 286:1946-1949.
- 34 Oxlund H, Dalstra M, Andreassen TT. Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69:299-304.
- 35 Maeda T, Matsuura A, Kawane T, et al. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 280:874-877.
- 36 Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA, et al. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21:1636-1641.
- 37 Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, et al. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 271:688-692.
- 38 Ohnaka K, Shinoda S, Nawata H, et al. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287:337-342.
- 39 Izumo N, Fujita T, Nakamura H, et al. Lipophilic statins can be osteogenic by promoting osteoblastic calcification in a Cbfa-1 and BMP-2-independent manner. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2001, 23:389-394.
- 40 Wang PS, Solomon DH, Mogun H, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA*, 2000, 283:3211-3216.
- 41 朱国英(译). 他汀类药物——治疗骨质疏松症的一类新药. 国外医药合成药·生化药·制剂分册, 2000, 21:289.
- 42 Meier CR, Schilenger RG, Kranalin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA*, 2000, 283:3205-3210.
- 43 Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet*, 2000, 355:2185-2188.
- 44 Pasco JA, Kotowica MA, Henry WJ, et al. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch Inter Med*, 2002, 162:537-540.
- 45 Cosman F. Effects of short term cerivastatin on bone turnover. Presented at: 23rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Phoenix, AZ, 2001.
- 46 Gutierrez G. Dermal application of lovastatin for 5 days stimulates bone formation in ovariectomized rats by 160%. Presented at: 23rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Phoenix AZ, 2001.
- 47 Broulik PD, Tesar V, Zima T, et al. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: effects of enalapril and AT1 receptor antagonist losartan in female rats. *Physiol Res*, 2001, 50:353-358.
- 48 Hatton R, Stimpel M, Chambers TJ. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in rats. *J Endocrinol*, 1992, 152:5-10.
- 49 Hiruna Y, Inoue A, Hirose S, et al. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoclast-rich populations of cells from rat calvariae. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 230:176-178.
- 50 Lamparter S, Kling L, Schrader M, et al. Effect of angiotensin II on bone cells *in vitro*. *J Cell Physiol*, 1998, 175:89-98.
- 51 Markov M, Higashino H, Suzuki A. Renin-angiotensin system in the antihypertensive effect of isoeurine in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1995, 22 (Suppl) 368-370.
- 52 Naito S, Ito M, Sekine I, et al. Femoral head necrosis and osteopenia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSPs). *Bone*, 1993, 14:745-753.
- 53 Hirano T, Majima R, Yoshida G, et al. Characteristics of blood vessels feeding the femoral head liable to osteonecrosis in spontaneously hypertensive rats. *Calcif. Tissue Int*, 1996, 58:201-205.
- 54 Shibahara M, Nishida K, Asahara H, et al. Increased osteocyte apoptosis during the development of femoral head osteonecrosis in spontaneously hypertensive rats. *Acta Med Okayama*, 2000, 54(2):67-74.
- 55 Wright GL, DeMoss D. Evidence for dramatically increased bone turnover in spontaneously hypertensive rats. *Metabolism*, 2000, 49:1130-1133.
- 56 Wang TM, Hun JF, Jee WS, et al. Evidence for reduced cancellous bone mass in the spontaneously hypertensive rat. *Bone Miner*, 1993, 20:251-264.
- 57 Tsuruoka S, Nishiki K, Sugimoto K, et al. Chronotherapy with active vitamin D3 in aged stroke-prone spontaneously hypertensive rats, a model of osteoporosis. *Eur J Pharmacol*, 2001, 428:287-293.
- 58 Liang H, Ma Y, Pun S, et al. Aging- and OVX-related skeletal changes in spontaneously hypertensive rats. *Anat Rec*, 1997, 294(2):173-180.
- 59 Birnciuglu M, Olmez E, Aksoy T, et al. The role of prostaglandin synthesis stimulation in the protective effect of captopril on ischaemia-reperfusion arrhythmias in rats *in vivo*. *Pharmacol Res*, 1997, 36:299-304.
- 60 Jee WSS, Ma YF. The *in vivo* anabolic actions of prostaglandins in bone. *Bone*, 1997, 21:297-304.
- 61 陈方, 吴铁, 崔焱, 等. 卡托普利抗小鼠维甲酸性骨质疏松的作用探讨. *中国药理学通报*, 2002, 18:572-575.
- 62 Cui L, Chen F. Partially prevention of estrogen deficiency induced cancellous loss bone in lumbar vertebra of rats by Captopril (in press).

- 63 Perez-Catrillon JL, Silva J, Justo I, et al. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on the bone mass of hypertensive subjects: relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. *Am J Hypertens*, 2003, 16:453-459.
- 64 Stimpel M, Jee WS, Ma Y, et al. Impact of antihypertensive therapy on postmenopausal osteoporosis: effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor moexipril, 17 $\beta$ -estradiol and their combination on the ovariectomy-induced cancellous bone loss in young rats. *J Hypertens*, 1995, 13(12 Pt 2):1852-1856.
- 65 Ringe JD. Long-term therapy with calcium antagonists: effects on calcium homeostasis and risk of osteoporosis? *Med Monatsschr Pharm*, 1992, 15(3):70-72.
- 66 Nakagawa K, Tsugawa N, Okamoto T, et al. Rapid control of transmembrane calcium influx by  $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogues in rat osteoblast-like cells. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22: 1058-1063.
- 67 Sugimoto T, Kanatani M, Kano J, et al. IGF-I mediates the stimulatory effect of calcium concentration on osteoblast cell proliferation. *Am J Physiol*, 1994, 266:709-716.
- 68 Loza J, Carpiol L, Lawless G, et al. Role of extracellular calcium influx in EGF-induced osteoblastic cell proliferation. *Bone*, 1995, 161:341-347.
- 69 Takuwa T, Ohue Y, Takuwa N, et al. Endothelin-1 activates phospholipase C and mobilizes Ca<sup>2+</sup> from extracellular and intracellular pools in osteoblast cells. *Am J Physiol*, 1989, 257:797-803.
- 70 Bergh JJ, Xu Y, Farach-Carson MC. Osteoprotegerin expression and secretion are regulated by calcium influx through the L-type voltage-sensitive calcium channel. *Endocrinology*, 2004, 145:426-436.
- 71 Kosaka N, Uchii M. Effect of benidipine hydrochloride a dihydropyridine-type calcium antagonist, on the function of mouse osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int*, 1998, 62:554-556.
- 72 朱建民, 方浩, 陈新刚, 等. 尼莫地平 (nimodipine) 对体外培养成骨细胞的影响. *中国创伤骨科杂志*, 2001, 3:38-40.
- 73 Nishiya Y, Sugimoto S. Effects of various anti-hypertensive drugs on the function of osteoblast. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24:628-633.
- 74 Nishiya Y, Kosaka N, Uchii M, et al. A potent 1,4-dihydropyridine L-type calcium channel blocker, benidipine, promotes osteoblast differentiation. *Calcif Tissue Int*, 2002, 70:30-39.
- 75 Teti A, Grano M, Colucci S, et al. Voltage dependent calcium channel expression in isolated osteoclasts. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 1989, 65: 1115-1118.
- 76 Ritchie CK, Maercklein PB, Fitzpatrick LA. Direct effect of calcium channel antagonists on osteoclast function: alterations in bone resorption and intracellular calcium concentrations. *Endocrinology*, 1994, 135:996-1003.
- 77 蔡桃, 王继芳, 胡永成, 等. 人工关节磨损颗粒激活骨-假体界面巨噬细胞生物学机制探讨. *中华外科杂志*, 1999, 37:53-56.
- 78 Li J, Duncan RL, Burr DB, et al. L-type calcium channels mediate mechanically induced bone formation *in vivo*. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 1795-1800.
- 79 Samnegard E, Cullen DM, Akhter MP, et al. No effect of verapamil on the local bone response to *in vivo* mechanical loading. *J Orthop Res*, 2001, 19:328-336.
- 80 Teofilo JM, Brentegani LG, Carvalho TL. A histometric study in rats of the effect of the calcium antagonist amlodipine on bone healing after tooth extraction. *Arch Oral Biol*, 2001, 46:375-379.
- 81 Robb-Nicholson C. By the way, doctor, for several years, I've taken the calcium-channel blocker procordia to control my hypertension, Could it decrease the calcium in my body and thus increase my risk for osteoporosis? *Havv womens Health Watch*, 2003, 11:81.
- 82 Coutinho Ed Eda S, Silva SD. Medication as a risk factor for falls resulting in severe fractures in the elderly. *Cad Saude Publica*, 2002, 18: 1359-1366.
- 83 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.
- 84 Wimalawansa SJ, De Marco G, Gangula P, et al. Nitric oxide donor alleviates ovariectomy-induced bone loss. *Bone*, 1996, 18:301-403.
- 85 Wimalawansa SJ, Chapa MT, Yallampalli C, et al. Prevention of corticosteroid-induced bone loss with nitric oxide donor nitroglycerin in male rats. *Bone*, 1997, 21:275-280.
- 86 Tsukahara H, Miura M, Tsuchida S, et al. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on bone metabolism in growing rats. *Am J Physiol*, 1996, 270:E840-E845.
- 87 Kasten TP, Collin-Osdoby P, Patel N, et al. Potentiation of osteoclast bone resorption activity by inhibition of nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91:3569-3573.
- 88 Wimalawansa SJ. Restoration of ovariectomy-induced osteopenia by nitroglycerin. *Calcif Tissue Int*, 2000, 66:56-60.
- 89 Hukkanen M, Platts LA, Lawes T, et al. Effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia. *Bone*, 2003, 32:142-149.
- 90 Cake MA, Appleyard RC, Read RA, et al. Topical administration of the nitric oxide donor glyceryl trinitrate modifies the structural and biomechanical properties of ovine articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11:874-878.
- 91 Wimalawansa S, Chapa T, Fang L, et al. Frequency-dependent effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone. *Bone Miner Res*, 2000, 15: 1119-1125.
- 92 Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, et al. Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*, 1998, 13:1755-1759.
- 93 Wimalawansa SJ. Nitroglycerin therapy is as efficacious as standard estrogen replacement therapy (Premarin) in prevention of oophorectomy-induced bone loss: a human pilot clinical study. *J Bone Miner Res*, 2000, 15:2240-2224.
- 94 Grant MK, El-Fankahany EE. Therapeutic interventions targeting the nitric oxide system: Current and potential uses in obstetrics, bone disease and erectile dysfunction. *Life Sci*, 2004, 74:1701-1721.
- 95 Lane NE, Williams EN, Hung YY, et al. Association of nitrate use with risk of new radiographic features of hip osteoarthritis in elderly white women: the study of osteoporotic fractures. *Arthritis Rheum*, 2003, 49:752-758.

(收稿日期:2004-02-24)