

他汀类药物抗骨质疏松作用的实验研究进展

田发明 张柳

摘要: 目前用于防治骨质疏松的药物主要通过抑制骨吸收而不是促进骨形成,而研究发现他汀类药物作为 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂可以促进成骨细胞骨形态发生蛋白-2(BMP-2)的表达,众多学者对他汀类药物对骨代谢的影响进行了大量的实验研究,大多数研究结果都肯定了辛伐他汀具有促进骨形成和或抑制骨吸收的作用,但由于他汀类药物代谢特点及实验设计的不同,也有部分实验未能得出相同的结论。进一步研究分子水平他汀类药物影响骨代谢的具体作用机制及尽早开发研制对骨骼具有高度亲和力的他汀类药物是他汀类药物能否最终用于防治骨质疏松症的关键。

关键词: 他汀类药物; 骨质疏松; 骨形态发生蛋白-2

Basic studies of the statins' effects on osteoporosis TIAN Faming, ZHANG Liu. Department of Orthopaedic Surgery, North China Coal Medical College Affiliated Hospital, Hebei, Tangshan 063000, China

Abstract: Most of the current treatments for osteoporosis are limited to the prevention of bone loss rather than enhancing bone formation. Some animal studies suggest that statins (HMG-CoA reductase inhibitors) enhance bone morphogenetic protein-2 (BMP-2)-mediated osteoblast expression. A number of experiments have been performed for investigating the effects of statins on bone metabolism. Most results of these studies assert that statins can increase bone formation or inhibit bone resorption, while some other studies have obtained the different conclusion for the limitation of statins' metabolism and the difference of protocol. Further investigations on the mechanism in which statins affect bone metabolism and development of new statins that are more specific for bone metabolism are crucial for whether these drugs can be used for the treatment of osteoporosis.

Key words: Statins; Osteoporosis; BMP-2

他汀类药物的抗骨质疏松作用已成为近来研究的热点,其中多数实验结果肯定了其促进骨形成和(或)抑制骨吸收的作用,但也有一部分实验未能得到同样结论。本文总结分析了近年来他汀类药物用于骨质疏松的实验研究的文献,综述了他汀类药物的抗骨质疏松作用及其机制和应用前景。

1 他汀类药物的结构和特性

他汀类药物属 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,通过抑制胆固醇合成链中的限速酶(HMG-CoA)还原酶,减少胆固醇合成,临床上广泛应用于降低胆固醇及预防心血管疾病。除此之外,他汀类药物同样还表现出调节骨形成、炎症和血管发生的作用,也使人们对胆固醇合成调节的

重要性有了新的认识。

2 体外实验

骨形态发生蛋白-2(BMP-2)是公认的成骨细胞转化促进因子,具有较强的促进骨形成的作用。1999 年,为了获取促进成骨细胞分化和骨形成的物质,Mundy 等^[1]在研究了 3 万多种化合物后发现他汀类药物是唯一能够增强 BMP-2 启动子活性的物质。Sugiyama 等^[2]随后发现在人骨肉瘤细胞培养中,辛伐他汀和洛伐他汀能激活 BMP-2 的启动子,但水溶性更强的普伐他汀无类似作用。Maeda 等^[3]用辛伐他汀体外干扰成骨细胞系(MC 3 T 3-E 1)和大鼠骨髓基质干细胞(BMSC)研究其对成骨细胞分化及矿化的影响,发现相对剂量较低的辛伐他汀即可以剂量-时间依赖性的方式增强碱性磷酸酶(ALP)活性和矿化(在 $10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时有显著作用, $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时作用最大), $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 辛伐他汀可

增加 MC 3 T 3-E 1 细胞 BMP-2 和 ALP mRNA 的表达,提示辛伐他汀可通过促进成骨细胞分化影响骨的形成。

Song 等^[4]证实辛伐他汀可在体外促进大鼠骨髓基质干细胞的成骨分化,同时抑制其向成脂方向分化。Li 等^[5]在通过检测体外培养具有多潜能分化特性的鼠 D 1 细胞系中骨细胞和脂肪细胞特异性转录因子 Cbfa 1(骨细胞)、PPAR γ 2(脂肪细胞)的表达,发现洛伐他汀同样可以促进间充质干细胞向成骨细胞分化并抑制其向脂肪细胞分化。

Baek 等^[6]在以人的骨髓基质干细胞为对象的研究中发现 10^{-6} mol $\cdot$ L $^{-1}$ 辛伐他汀可促进基质矿化和增加 ALP 活性,促进人的骨髓基质干细胞向成骨细胞分化。蔡俊等^[7]在用辛伐他汀(10^{-7} mol $\cdot$ L $^{-1}$)体外干扰向成骨方向诱导的人骨髓基质干细胞后发现,给药组 Cbfa 1 蛋白表达量、ALP 的活性、细胞培养液上清骨钙素(OCN)的含量均明显高于对照组。

然而, Sonobe 等^[8]在以地塞米松(10^{-8} mol $\cdot$ L $^{-1}$)为阳性对照的前提下,同时检测相同剂量的 3 种他汀类药物(氟伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀)对体外培养大鼠骨髓基质干细胞的作用中发现,3 种他汀类药物不能显著增强基质矿化、ALP 的活性及 OCN 的表达,提示他汀类药物不能促进骨髓源性间充质干细胞骨形成。

3 体内实验

去卵巢大鼠是体内实验应用最多的骨质疏松模型。Wilkie 等^[9]的研究发现很小剂量(0.1 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$)的西立伐他汀即可提高去卵巢大鼠密质骨的强度,且显著提高骨密度、骨形成率及骨钙素的水平, Oxlund 等^[10]以较高剂量(20 mg $\cdot$ kg $^{-1}$, 每天 2 次)辛伐他汀干扰去卵巢大鼠 3 个月,通过检测骨生物力学、骨组织形态学及骨密度等指标发现辛伐他汀在促进大鼠骨形成增加密质骨骨密度的同时,抑制松质骨骨量的丢失。Jiang 等^[11]应用 μ CT 技术检测骨小梁结构证实辛伐他汀(10 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, 给药 5 周)可阻止去卵巢大鼠股骨远端松质骨骨量的丢失。

郑杰、姚树生等^[12,13]通过体内给予不同剂量(10 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, 20 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, 给药 4 周)的辛伐他汀干预去卵巢 SD 大鼠后,体外培养骨髓基质干细胞,检测其增殖及向成骨细胞分化的能力,发现辛伐他汀不能显著促进去卵巢大鼠 BMSC 增殖,但能促进去卵巢大鼠 BMSC 向成骨细胞分化和矿化,而两种剂量辛伐他汀作用效果无显著差别。于顺禄

等^[14]观察到他汀类药物通过促进骨组织形成与加快骨转换,能阻止去卵巢大鼠股骨下端骨组织的快速骨丢失。叶伟胜等^[14,17]对去卵巢大鼠术后间断给予辛伐他汀(5 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, 给药 14 d, 停用 28 d, 再给药 14 d)3 个月后辛伐他汀组骨矿含量和骨密度均明显高于单纯手术组,骨组织形态计量学检测提示辛伐他汀具有刺激骨形成的作用,但同时也有促进骨质吸收作用。

虽然大多数体内实验都肯定他汀类药物促进成骨和或抑制骨吸收的作用,但也有一部分实验得出不同结果。Maritz 等^[15]的实验更加细致地分析了口服 12 周 3 种他汀类药物及不同剂量的辛伐他汀对正常和去卵巢大鼠骨密度及骨量的影响,结果发现:他汀类药物降低鼠的骨密度,高剂量(20 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$)的辛伐他汀同时刺激骨形成和骨吸收,而在去卵巢大鼠无类似发现,辛伐他汀对骨转换和骨代谢确实有刺激作用,但不能阻止去卵巢大鼠骨量的丢失。Stechow 等^[18]的实验同样对辛伐他汀体内给药能否刺激骨形成提出了质疑,在对小鼠行去卵巢术 5 周后口服辛伐他汀(10 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$)8 周发现,辛伐他汀既不能促进股骨皮质骨和骨小梁的形成,亦不能增强血清中骨钙素的水平。Yao 等^[16]在对大鼠行去卵巢术 60 d 后给予不同剂量辛伐他汀(0.3 、 1 、 3 、 10 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$)干扰 60 d 后发现辛伐他汀不能阻止去卵巢大鼠松质骨骨量的丢失,亦不能促进松质骨和密质骨的骨形成。

因此,体内给药研究他汀类药物对正常或骨质疏松模型动物骨代谢影响的实验结论同样存在分歧,但是部分他汀药尤其是辛伐他汀和洛伐他汀等对骨代谢确有一定的影响,实验结论的不同或许与动物的选择及给药剂量、时间、方式的差异有关。

体内实验中关于他汀类药物对骨折愈合影响的研究较少, Skoglund 等^[20]观察了高剂量辛伐他汀(120 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$)对小鼠股骨骨折愈合的影响,发现骨折愈合中期(14 d),给药组骨痂量及抗压强度均高于对照组,而到骨折愈合后(21 d)两者没有区别。梁春雨等^[19]亦发现辛伐他汀可显著增加大鼠股骨骨折处骨痂的骨量和骨密度,具有促进骨折愈合的作用。

而 Ayukawa 等^[21]则研究了辛伐他汀对植入钛周围骨形成的影响。在大鼠双侧胫骨植入钛片,同时腹膜下给予辛伐他汀(10 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$),1 个月后检测钛片周围骨密度及骨连接率,发现实验组两项检测结果均显著高于对照组,提示了辛伐他汀促进骨

连接的潜能。

Knoch 等^[22,23]通过骨组织形态学观察辛伐他汀对超高分子量聚乙烯颗粒诱导大鼠骨质溶解的影响,发现辛伐他汀可以抑制骨质溶解并促进骨形成及网状骨的生长,提示辛伐他汀对全关节置换术后磨损颗粒介导的骨质溶解具有积极的骨代谢效应,尤其是刺激局部骨形成。

为了更直观的观察他汀类药物的成骨作用,一些研究者通过局部用药研究了他汀类药物对骨折(缺损)愈合的影响。在兔的顶骨缺损处植入含有辛伐他汀的胶原移植物可通过诱导局部 VEGF(血管内皮生长因子)、CBFa1、BMP-2 等与血管形成和骨发生相关因子的提前表达,促进新骨形成^[24]。

4 作用机制

虽然上述实验研究没能得出一致结论,但是鉴于他汀类药物的代谢特点及实验设计的局限性,大多数学者还是肯定了他汀类药物促进骨形成和(或)抑制骨吸收的作用,并进一步探讨研究了其作用机制。

4.1 直接作用

4.1.1 促成骨作用:BMP-2 属于 TGF- β 超家族成员,不仅可以促进成骨细胞及其前体细胞的增殖,而且能够促进成骨细胞的分化,甚至促进前肌细胞分化为成骨细胞而抑制肌细胞的分化。首次发现他汀类药物成骨潜能正是在 Mundy 等^[1]的实验中发现他汀类药物可明显增加 BMP-2 启动子数量,从而激发成骨细胞合成 BMP-2,证实辛伐他汀对骨组织的作用是通过 BMP-2 的介导促进骨形成。他汀类药物主要通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性促进 BMP-2 表达,甲羟戊酸(HMG-CoA 还原酶的下游产物)能完全逆转美伐他汀和辛伐他汀所激活的 BMP-2 启动子,从而得出,他汀类是通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性来诱导 BMP-2 活性^[2]。他汀类药物还能抑制 Rho 相关激酶(Rho-associated kinase)活性,增加 BMP-2 和骨钙素的表达^[25]。

4.1.2 抑制骨吸收:Staal 等^[26]观察到西立伐他汀(cerivastatin)能抑制甲状旁腺激素所激发的破骨细胞骨吸收,通过测量 HMG-CoA 还原酶活性,发现他汀类药物是直接抑制 HMG-CoA 还原酶降低骨吸收。辛伐他汀体外刺激成熟破骨细胞和大鼠颅盖骨培养体系,不仅可以促进大鼠颅盖骨的成骨活性,并且可以明显抑制破骨细胞骨吸收功能^[27]。

4.2 其他药理作用及其与骨的关系

4.2.1 抑制基质金属蛋白酶家族(MMPs)成员活性:基质蛋白酶在组织改建和导致破坏性骨病的病理过程中起重要作用,包括骨关节炎和牙周炎。Thunyakitoisal 等^[28]研究发现辛伐他汀减少成骨细胞和 HT 1080 纤维肉瘤细胞的 MMP-9 的表达,并存在剂量和时间依赖性,Maeda 等^[3]发现辛伐他汀和西立伐他汀可下调 MMP-1 和 MMP-13 的表达,提示辛伐他汀可以通过抑制基质金属蛋白酶家族成员活性来调节骨改建。

4.2.2 上调钙结合蛋白(calcyclin):Hwang R 等^[29]研究发现,辛伐他汀刺激成骨细胞的分化,且有明显的剂量依赖性,为了确定其对成骨细胞合成的调节作用,对部分蛋白进行定性分析发现,calcyclin 被明显上调 10 倍。

4.2.3 诱导热休克蛋白(HSP)高表达:Wang X 等^[30]在研究辛伐他汀对成骨细胞的作用机制时发现,它增加成骨细胞样细胞 MC 3 T 3-E 1 中热休克蛋白 HSP 27 水平,还可以诱导 P 38 有丝分裂活性蛋白酶的磷酸化。

4.2.4 上调血管内皮生长因子(VEGF):VEGF 是骨代谢相关的因子之一,可促进血管的发生、骨矿化及骨转换。Maeda 等^[31]研究发现他汀类药物可诱导三种细胞系(MC 3 T 3-E 1、ST 2、UMR-106)中 VEGF 的高表达,提示他汀类药物诱导骨形成的过程有 VEGF 参与。

4.2.5 抗炎:炎症反应也是骨质疏松发生的一个促进因素,局部产生的 IL-1、IL-6、TNF- α 可通过诱导破骨细胞的活性参与调节骨重建,一些研究证实他汀类药物可通过干扰这些因子的表达而降低其效应^[32]。

4.2.6 增强内皮细胞一氧化氮合酶活性(eNOS):敲除小鼠 eNOS 基因可导致骨形成下降,对 eNOS 的影响是他汀类药物在骨代谢中发挥作用的重要途径之一^[33]。

4.2.7 抑制多潜能干细胞向脂肪细胞的分化:Song^[4]和 Li^[5]的实验证实他汀类药物在诱导间充质干细胞向成骨细胞分化的同时抑制其向脂肪细胞分化。

5 研究方向和应用前景

理论上讲,骨质疏松的治疗主要应通过促进骨形成和或抑制骨吸收。目前的研究表明他汀类药物同时具有促进骨形成和抑制骨吸收的潜能,但他汀类药物用于骨质疏松治疗尚需进行更深一步研究。

5.1 明确分子水平的作用机制

他汀类药物对骨代谢影响的分子水平具体作用机制尚未明确,而调节成骨细胞和破骨细胞代谢的转录因子和胞内信号传导途径均可能参与他汀类药物对骨代谢的调节。因此,进一步研究他汀类药物对骨代谢影响的具体作用途径,除可明确作用机制为临床应用提供依据外,还可以为发掘其他潜在的可用于骨质疏松治疗的药物提供一定的理论基础。

5.2 提高生物利用率

他汀类药物的代谢特点使其口服治疗骨质疏松的应用前景不甚乐观,目前临床所用他汀类药物的主要作用部位是肝脏,口服剂量的他汀类药物只有不到 5% 到达血液循环中,这些药物在骨骼中的分布浓度很低,若要用于治疗骨质疏松,则需开发研制对骨骼具有高度亲和力的他汀类药物或改变给药方式,使之以更高的效率发挥治疗骨质疏松的作用,如 Wong 等^[24]将他汀药与胶原基质载体混合植入骨缺损处可明显促进新骨形成。在 Whang 等^[34]的研究中,将辛伐他汀移植至多聚腺苷酸(OG-PLG: sim grafted to poly (lactide-co-glycolide))可改变其药代动力学,OG-PLG 组和皂化辛伐他汀组较单纯辛伐他汀、辛伐他汀加多聚腺苷酸更加明显地促进大鼠骨髓基质干细胞的分化,而 OG-PLG 组促进其矿化的能力最强。在最新的一项关于不同处理方式对辛伐他汀稳定性作用的研究中发现,将辛伐他汀结合于采用氧等离子体表面改性法处理的六甲基乙硅氧烷(HMDSO)包被的(钛)薄片,较其他各组(钛结合组、氧等离子体表面改性法处理钛结合组、HMDSO 包被的(钛)薄片组)更利于辛伐他汀的吸收,为今后局部应用辛伐他汀促进骨组织与植入物表面新骨形成提供了一定的理论基础^[35]。

5.3 完善实验设计

各种实验设计的侧重点应有所不同:体外实验周期相对较短,可重复性强,应侧重于对具体作用机制的研究,而且应进一步完善体外培养体系,尽量接近体内生长环境,以期得出更加客观的实验结果;体内实验则应重点研究不同给药剂型、剂量、途径对骨代谢的影响,如结合体外实验研究探讨作用机制,最好设立阳性对照。

【参 考 文 献】

- [1] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*, 1999, 286: 1946-1949.
- [2] 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.
- [3] Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, et al. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 280: 874-877.
- [4] Song C, Guo Z, Ma Q, et al. Simvastatin induces osteoblastic differentiation and inhibits adipocytic differentiation in mouse bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308: 458-462.
- [5] Li X, Cui Q, Kao C, et al. Lovastatin inhibits adipogenic and stimulates osteogenic differentiation by suppressing PPARgamma2 and increasing Cbfa1/Runx2 expression in bone marrow mesenchymal cell cultures. *Bone*, 2003, 33: 652-659.
- [6] Baek KH, Lee WY, Oh KW, et al. The effect of simvastatin on the proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Korean Med Sci*, 2005, 20(3): 438-444.
- [7] Cai J, Zhang L, Yu XQ. Simvastatin promotes osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *Chin J Osteoporos*, 2006, 12(4): 397-400 (in Chinese).
- [8] Sonobe M, Hattori K, Tomita N, et al. Stimulatory effects of statins on bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Study of a new therapeutic agent for fracture. *Biomed Mater Eng*, 2005, 15: 261-267.
- [9] Wilkie D, Bowman B, Lyga A, et al. Cerivastatin increases cortical bone formation in OVX rats. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: S549.
- [10] Oxlund H, Dalstra M, Andreassen TT, et al. Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69: 299-304.
- [11] Jiang Y, Zhao J, Gutierrez G, et al. Effect of simvastatin on three-dimensional trabecular architecture of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: S296.
- [12] Zheng J, Zhang L, Yao SS. Simvastatin on osteoblastic differentiation in bone marrow stromal cells of rats by simvastatin administration. *Chin J Osteoporos*, 2006, 12(3): 278-282 (in Chinese).
- [13] Yao SS, Zhang L, Zheng J. Effect of simvastatin on osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells in rats. *J Fourth Mil Med Univ*, 2006, 27(17): 1609-1612 (in Chinese).
- [14] Yu SL, Ye WS, Kong DC, et al. Effects of statins and bisphosphonates on femur of ovariectomized rats. *Chin J Osteoporos*, 2002, 8: 243-247 (in Chinese).
- [15] 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.
- [16] Yao W, Li CY, Farmer RW, et al. Simvastatin did not prevent bone loss in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: S294.
- [17] YE WS, Yu SL, Wang BT, et al. Stimulation of bone formation in ovariectomized rat by intermittent administration of simvastatin. *Chin J Orthop*, 2001, 21: 428-432 (in Chinese).
- [18] Von Stechow D, Fish S, Yahalom D, et al. Does simvastatin stimulate bone formation in vivo? *BMC Musculoskelet Disord*. 2003, 4: 8.

- [19] Liang CY, Zhang L, Zhao WG, et al. effects of simvastatin on femoral fracture healing in rats. J Fourth MilMed Univ, 2006, 27(3): 284-286 (in Chinese).
- [20] Skoglund B, Forslund C, Aspenberg P. Simvastatin improves fracture healing in mice. J Bone Miner Res, 2002, 17: 2004-2008.
- [21] Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K. Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. A histological and histometrical study in rats. Clin Oral Implants Res, 2004, 15: 346-350.
- [22] Knoch FV, Heckelei A, Wedemeyer C, et al. The effect of simvastatin on polyethylene particle-induced osteolysis. Biomaterials, 2005, 26: 3549-3555.
- [23] Knoch FV, Wedemeyer C, Heckelei A, et al. Promotion of bone formation by simvastatin in polyethylene particle-induced osteolysis. Biomaterials, 2005, 26: 5783-5789.
- [24] Wong RWK, Rabie ABM. Early healing pattern of statin-induced osteogenesis. Br J Oral Maxillofac Surg, 2005, 43: 46-50.
- [25] Ohnaka K, Shimoda 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(2): 337-342.
- [26] Staal A, Frith JC, French MH, et al. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. J Bone Miner Res, 2003, 18(1): 88-96.
- [27] Liu B, Yu SF, Pang SZ. Effect of simvastatin on the osteoclastic resorption and bone anabolism with murine calvarial organ culture in vitro. Chin J Osteoporos, 2005, 11(3): 351-355 (in Chinese).
- [28] Thunyakitpisal PD, Chaisuparat R. Simvastatin. An HMG-CoA reductase inhibitor, reduced the expression of matrix metalloproteinase-9 (Gelatinase B) in osteoblastic cells and HT1080 fibro-sarcomacells. J Pharmacol Sci, 2004, 94(4): 403-409.
- [29] Hwang R, Lee EJ, Kim MH, et al. Calcyclin, a Ca^{2+} ion-binding protein, contributes to the anabolic effects of simvastatin on bone. J Biol Chem, 2004, 279(20): 21239-21247.
- [30] Wang X, Tokuda H, Hatakeyama D, et al. Mechanism of simvastatin on induction of heat shock protein in osteoblasts. Arch Biochem Biophys, 2003, 415(1): 6-13.
- [31] Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. Endocrinology, 2003, 144: 681-692.
- [32] Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic MHG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for IL-1beta, IL-6, COX-2 and p22phox by regulation of peroxisome proliferator activated receptor alpha in primary endothelial cells. Life Sci, 2000, 67: 863-876.
- [33] Garrett IR, Gutierrez G, Chen D, et al. Statins stimulate bone formation by enhancing eNOS expression. J Bone Miner Res, 2001, 16: S141.
- [34] Whang K, Grageda E, Khan A, et al. A novel osteotropic Biomaterial OG-PLG: In vitro efficacy. J Biomed Mater Res, Part A, 2005, 74A(2): 237-246.
- [35] Yoshinari M, Hayakawa T, Matsuzaka K. Oxygen plasma surface modification enhance immobilization of simvastatin acid. Biomed Res, 2006, 27(1): 29-36.