

雷尼酸锶治疗骨质疏松症的研究进展

陈群 综述 王治伦 刘忠厚 审校

中图分类号: R446.1 R683.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)11-0844-05

摘要:目的 对雷尼酸锶在骨质疏松症中的临床应用、作用机制进行综述和评价。方法 从人群试验、动物试验、细胞培养和不良反应等方面进行综述。结果 雷尼酸锶具有抗骨吸收和增进骨形成双重作用,其作用可能通过 CaSR 和增加血清 IGF-1、降低高半胱氨酸。结论 雷尼酸锶作为一种新型抗骨质疏松药物,对骨质疏松症具有良好的疗效,代表了骨质疏松症治疗的一个重要发展方向,但应注意其不良反应。

关键词: 骨质疏松; CaSR; IGF-1; 高半胱氨酸

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.11.015

The advancement of strontium ranelate treatment in osteoporosis research CHEN Qun, WANG Zhilun, LIU Zhonghou. Institute of Endemic Disease, Medical School, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: **Objective** To evaluate the roles of strontium ranelate for clinical application and mechanism in patients with osteoporosis. **Methods** This article reviewed the advancement of strontium ranelate, which summarized from crowd testing, animal testing, cell culture and adverse reactions. **Results** Strontium ranelate can promote bone formation and decrease bone resorption, its role may be through the CaSR and increase serum IGF-1, to reduce homocysteine expression. **Conclusion** Strontium ranelate is a new anti-osteoporosis drug for osteoporosis. It has a good curative effect, represents the treatment direction of osteoporosis, but we should pay attention to its adverse reactions.

Key words: Osteoporosis; CaSR; IGF-1; Homocysteine

1994年世界卫生组织将骨质疏松症(osteoporosis, OP)定义为以骨量减少、骨的微观结构退化为特征,导致骨强度损害、骨折危险性增加的一种全身性的代谢性骨病^[1]。骨质疏松症患者不仅容易骨折而且难以修复。欧洲妇女髌部骨质疏松性骨折的年发生率相当于乳腺癌、子宫膜癌及卵巢癌的总和。男性髌部骨折年发生率相当于前列腺癌^[2]。在中国最新调查结果表明:中国患骨质疏松症已跃居常见病、多发病的第七位,发病率逐年上升^[3]。

目前骨质疏松症的管理主要侧重在饮食和生活方式上。然而,使用药物仍然是大多数骨质疏松患者的主要管理方案。骨质疏松症药物预防和治疗的主要目的是缓解骨痛,增加骨量,降低骨折发生率。

雷尼酸锶(strontium ranelate)由法国 Servier 公司研制开发的一类新型抗骨质疏松症药物,主要用于治疗和预防绝经后妇女的骨质疏松症。雷尼酸锶由两个稳定的锶原子和等量有机物(雷尼酸)构成,锶是该药的活性成分,参与骨的钙化,具有抗骨吸收和增进骨形成的双重作用。雷尼酸锶代表了在骨质疏松症治疗上一个新的重要发展方向。雷尼酸锶施加影响的确切机制目前还不清楚。笔者对其基础研究和临床研究的最新进展作一综述。

1 概况

锶是骨骼和牙齿的重要组成成分,是人体必需的微量元素之一。人体标准锶含量为 323mg,其中 99% 存在骨内^[4]。成年人锶浓度与年龄或性别无关^[5]。锶缺乏时,会破坏锶与钙、镁、锌之间的比例关系,锶过多,会使骨骼形成受抑制,并引起动物全身中毒。体内锶含量的高低,随当地饮水、土壤和食物中锶含量的不同而有差别。锶在体内的代谢与钙

基金项目:国家自然科学基金重点项目(30630058);面上项目(30671820);西安市科学发展基金项目(GG06176)

作者单位:710061 西安 西安交通大学医学院地方病研究所

通讯作者:王治伦,Email: wzlun@mail.xjtu.edu.cn

很相似。含钙较丰富的器官也含有较多的锶。锶通过胃肠道吸收,由肾排泄。经皮肤、肌肉、静脉注入时,吸收较快,并蓄积于骨骼,部分随尿排出。被吸收的锶由血液输送给组织。

2 雷尼酸锶的人群试验基础研究

雷尼酸锶是第一种被称为具有双重治疗作用的新药,已证明其在预防脊柱骨折和非脊柱骨折(包括髌部骨折)方面有效^[6-8]。雷尼酸锶的作用机制至今依然不清,已有试验表明锶是通过刺激成骨细胞增殖和抑制破骨细胞增殖而起效的^[9,10]。近年来,对雷尼酸锶进行了多方面的研究,研究结果如下。

2.1 雷尼酸锶安全有效且不良反应轻,可改善绝经后骨质疏松症妇女生存质量

Hwang等^[11]在台湾进行了一项为期12个月的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究。研究评估了雷尼酸锶治疗绝经后骨质疏松症妇女的有效性和安全性。125名患者随机分为雷尼酸锶治疗组和安慰剂治疗组,每日给予雷尼酸锶或安慰剂2g,给药12个月。结果显示雷尼酸锶治疗患者腰椎BMD显著增加5.9%,股骨颈BMD增加2.6%,全髌关节BMD增加2.7%,而安慰剂组治疗12个月后BMD无显著变化。血清骨形成标记(骨碱性磷酸酶)水平在雷尼酸锶治疗6和12个月后就显著增加。因此,雷尼酸锶显示了增加BMD和骨形成标记浓度的骨保护作用。而其不良反应轻,且与安慰剂相比,无明显差异,说明雷尼酸锶安全有效且不良反应轻。

一项脊柱骨质疏松干预防治疗试验(SOTI)研究显示雷尼酸锶可改善绝经后骨质疏松症妇女生存质量。Marquis等^[12]对纳入试验的1240名绝经后骨质疏松骨折妇女(雷尼酸锶: $n=618$ 和安慰剂: $n=622$)给予雷尼酸锶或安慰剂2g/天,采用QUALIOST和SF-36问卷对其生活质量(QoL)进行评估。结果雷尼酸锶组QUALIOST总分下降,表明其生存质量维持而安慰剂组则出现恶化状况($P=0.016$)。雷尼酸锶患者QUALIOST情绪和身体得分下降(与安慰剂相比 p 值分别为0.019和0.032),表明了雷尼酸锶对情绪和身体机能方面的改善。雷尼酸锶组SF-36得分出现了一种更好的趋势,但与安慰剂组相比无显著的组间差异。与安慰剂相比,与治疗第一年的显著改善效应($P=0.023$)相比,更多的雷尼酸锶治疗患者(+31%)无背部疼痛超过3年($P=0.005$)。这些均表明,与安慰剂相比雷尼酸锶对绝经后骨质疏松症妇女生存质量具有有益作用。

2.2 雷尼酸锶降低骨折发生率

Reginster等^[13]对5091名绝经后骨质疏松症妇女进行了一项为期5年的双盲、安慰剂对照试验。患者随机接受2mg/天的雷尼酸锶或安慰剂5年。结果显示雷尼酸锶组非脊柱骨折风险较安慰剂组降低了15%(相对危险度0.85[95%可信区间0.73~0.99]),髌部骨折的风险减少了43%(相对危险度0.57[95%可信区间0.33~0.97]);腰椎骨折的风险降低了24%(相对危险度0.76[95%可信区间为0.65~0.88])。因而,雷尼酸锶治疗绝经后骨质疏松可使骨质疏松性非脊柱骨折包括髌部骨折的发生率持续减少,使脊柱骨折的发生率减少达5年以上。

Roux等^[14]对353名绝经后骨质疏松症妇女进行的研究表明,雷尼酸锶组腰椎骨密度较基线增加15.8%,股骨颈增加7.1%(相对危险度0.65[95%可信区间为0.42~0.99, $P<0.05$]),降低椎体骨折风险35%且超过4年。

研究表明,骨密度增加和雷尼酸锶治疗患者骨折风险减少密切相关^[15]。由于个别患者BMD变化可以很容易地确定,而骨折风险减少和骨密度增加的相关性更好,使雷尼酸锶骨密度监测更易证明其较其他疗法有效^[16]。患者组BMD测定值(未校正)增加最大显示了骨折风险降低最大^[16]。这反过来又会加强患者坚持治疗从而更加减少骨折风险。而骨密度增加较大的部分原因是由于雷尼酸锶分解代谢和骨合成作用的联合作用^[17]。这些数据强烈支持在个体雷尼酸锶治疗患者未校正BMD可辨别的增加预示了抗骨折功效^[16]。

2.3 雷尼酸锶作用机制的人群试验研究

2.3.1 增加绝经后骨质疏松症女性患者血清IGF-1的水平

Gulhan等^[18]研究了雷尼酸锶对绝经后骨质疏松症妇女胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、瘦素和骨钙素表达的影响。该试验给予33位女性骨质疏松症患者2g/天的雷尼酸锶治疗6个月,并测定其治疗前后血清IGF-1、瘦素与骨钙素水平。结果显示雷尼酸锶治疗显著增加IGF-1水平($P=0.02$)。而治疗前后瘦素与骨钙素水平差异并无显著性。基线期和治疗6个月的IGF-1和瘦素的水平无相关性。因而推断IGF-1可能是SR抗吸收效应的催化剂。

2.3.2 雷尼酸锶降低血浆高半胱氨酸水平

Bayhan等^[19]对雷尼酸锶与血浆高半胱氨酸的关系进行了分析。试验纳入了49名平均年龄为(54.07±7.5)岁(范围40~70岁)的绝经后骨质疏松症妇女,患者骨密度(BMD)至少较青壮年平均值(T

分数 < -2.5 SD) 低 2.5 SD。患者接受雷尼酸锶 2 g/天 (Servier) 并口服补钙治疗。对基线期、雷尼酸锶治疗 3、6 和 12 个月后的空腹血浆高半胱氨酸 (Hcy) 水平进行了测定。结果显示治疗 3 个月后平均血浆 Hcy 水平 (10.45 μ mol/L) 较基线血浆 Hcy 水平 (12.61 μ mol/L) 显著降低 ($P = 0.002$)。治疗 6 个月后 43 例患者的血浆 Hcy 水平 (10.54 μ mol/L) 较基线血浆 Hcy 水平也显著降低 ($P = 0.005$)。42 例患者治疗 12 个月后血浆 Hcy 水平 (10.107 mol/L) 较基线也显著降低 ($P < 0.001$)。雷尼酸锶 2g/天治疗 1 年显著降低绝经后骨质疏松症妇女血浆 Hcy 水平。由于 Hcy 水平升高可能导致患骨质疏松症和骨折的风险增加, 雷尼酸锶对 Hcy 水平的这一效应可能是导致骨折风险减少的原因之一。

此外, Bärenholdt 等^[20]对 32 名骨质疏松女性患者雷尼酸锶长期治疗后的骨吸收和保留情况进行了研究。结果显示治疗 7~8 年后患者具有最高的相对锶含量。雷尼酸锶停药导致骨锶含量下降, 但停药 3 至 6 个月后桡骨远端锶仍保留 73% 和 67%。骨锶含量以及骨密度最初增加是最显著的。在治疗停药后第一个月骨锶含量快速下降。据幂函数模型, 治疗 3 年停药后 3 至 6 个月骨骼锶保留将平均为 66% 和 58%, 而治疗 8 年分别为 76% 和 70%。

Tanriover^[21]的研究表明雷尼酸锶在妊娠和哺乳相关性骨质疏松可能是一个新的替代治疗法。1 例年轻女性双胎妊娠后呈现严重骨质疏松症患者, 使用雷尼酸锶后, 患者骨密度显著增加背痛减轻。

3 雷尼酸锶细胞培养研究进展

3.1 雷尼酸锶可能通过钙敏感受体对成骨细胞和破骨细胞起作用, 并可能触发如 P38 的丝裂信号通路的激活

骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的作用是结合或中和破骨细胞分化因子, 减少破骨细胞前体细胞的分化及成熟破骨细胞的活性, 抑制骨吸收。而钙敏感受体 (CaSR) 是骨骼发育的关键^[22]。

Brennan 等^[23]采用定量逆转录 PCR、酶联免疫吸附试验、Western blot 和 siRNA 技术, 检测了雷尼酸锶对成人成骨细胞和破骨细胞的活性的影响。结果表明雷尼酸锶作为钙敏感受体 (CaSR) 激动剂可增加 OPG mRNA 和蛋白水平的表达, 抑制 RANKL 表达。雷尼酸锶也刺激成骨细胞复制和分化, 增加应激状态下的细胞存活率。敲除 CaSR 可抑制雷尼酸锶诱导的骨保护素 mRNA 的兴奋, RANKL mRNA 减少, 复

制增加, 这表明 CaSR 参与了这些反应。因而例证了雷尼酸锶介导的成骨细胞合成代谢和抗骨吸收作用, 至少有一部分是通过激活 CaSR。

超生理浓度雷尼酸锶在人类初级成骨细胞诱导骨保护素 mRNA 水平的增加, 降低 RANKL mRNA 表达已被 Atkins 等^[24]确认。

Caverzasio^[25]在前成骨细胞 MC3T3-E1 和多向性间充质 C3H10T1/2 细胞中进行了雷尼酸锶诱导复制的有关信号通路的研究, 并对雷尼酸锶与氯化钙的钙效应进行了比较。结果显示雷尼酸锶诱导的细胞复制在 MC3T3-E1 细胞涉及 PKC/PKD 通路和在 C3H10T1/2 细胞涉及 p38。在这两种类型的细胞, ERK 通路的抑制作用降低基底细胞复制, 但不降低雷尼酸锶的反应。总之, 雷尼酸锶以两种不同的细胞机制使成骨细胞系细胞的复制增加。雷尼酸锶可直接与 CaSR 相互作用, 并触发 C3H10T1/2 细胞的 P38 丝裂信号。在两种细胞系几个信号通路的延迟激活, 揭示了雷尼酸锶所致的一种自分泌生长因子释放, 代表另一种可能的诱导成骨细胞的复制机制。

3.2 雷尼酸锶可抑制过氧化氢诱导的 CRL-11372 成骨细胞凋亡

Senkoylu 等^[26]对雷尼酸锶 (SR) 对过氧化氢诱导的 CRL-11372 细胞凋亡的影响和其抗细胞凋亡的最佳剂量进行了研究。CRL-11372 细胞与 1、50、100、500 和 1000 μ M 的 SR 预处理 1 h 后, 将 CRL-11372 成骨细胞暴露于 100 μ M 过氧化氢 6~12 h, 并给予无过氧化氢重复同样的试验。结果显示雷尼酸锶以一种剂量依赖性方式抑制过氧化氢诱导的 CRL-11372 细胞凋亡。

4 动物试验研究进展

4.1 雷尼酸锶使骨矿化增加, 碱性磷酸酶脱氧吡啶诺林减少

Bain 等^[27]对成年雌性 SD 大鼠行卵巢切除后, 接受了 52 周每天 125、250 或 625 mg 雷尼酸锶/kg 的治疗。结果表明雷尼酸锶矿化 (表) 面骨形成保持高增加, 同时雷尼酸锶导致碱性磷酸酶脱氧吡啶诺林减少。625 mg/kg/天雷尼酸锶可以预防 OVX 诱导的生物力学恶化。其长期治疗可防止 OVX 诱导的骨机械特性恶化 (见表 1)。这项研究的观察报道支持雷尼酸锶的疗效和安全性, 并可部分解释绝经后骨质疏松症雷尼酸锶治疗的抗骨折疗效。

4.2 锶钙合用刺激骨基质成骨因子表达和新骨形成

表1 OVX大鼠雷尼酸锶治疗后L₅腰椎骨测定的机械强度($\bar{x} \pm s$)

项目	假手术组 (n=20)	OVX (n=20)	SR125 (n=27)	SR250 (n=26)	SR625 (n=28)
最大负荷(N)	242.96 ± 59.81** (+46.9)	165.36 ± 51.90 [-31.9]	173.40 ± 51.71 (+4.9)	183.97 ± 45.44 (+11.2)	206.20 ± 45.09* (+24.7)
稳定性(N/mm)	2479.30 ± 985.52** (+50.0)	1653.29 ± 703.75 [-33.3]	1409.48 ± 433.33 (-14.7)	1604.18 ± 471.60 (-3.0)	1651.53 ± 664.46 (-0.1)
弯曲负荷(N)	184.24 ± 54.22** (+46.1)	126.14 ± 31.18 [-31.5]	143.91 ± 41.71 (+14.1)	150.21 ± 36.96 (+19.1)	175.64 ± 35.83** (+39.2)
能量(mJ)	24.15 ± 17.80* (+78.6)	13.52 ± 6.00 [-44.0]	19.56 ± 9.91 (+44.7)	19.76 ± 11.36 (+46.2)	23.59 ± 10.81** (+74.5)

注:与OVX比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

锶(Sr)与钙(Ca)具有类似的化学、物理和生物学特性,已被广泛用作骨质疏松症的膳食补充剂。Li等^[28]在研究中将18只切除卵巢的山羊分为4组:分组和给药剂量见表2。Ca+24Sr和Ca+40Sr组血清Sr水平分别增加6和10倍。同样的,两组骨Sr分别增加了4倍和6倍。锶钙合用大大增加骨无机质沉积率(MAR)。Ca+40Sr治疗组胰岛素样生长因子(IGF)-1和runt相关转录因子2(Runx2)表达显著上调;Ca和Ca+40Sr组肿瘤坏死因子(TNF)表达显著下调。结果表明,Sr-Ca合用增加成骨细胞基因表达和促进新骨形成。

表2 实验设计分组和剂量

组别	元素剂量		山羊
	Ca (mg/kg/day)	Sr (mg/kg/day)	
对照	0	0	3
Ca	100	0	5
Ca+24Sr	100	24	5
Ca+40Sr	100	40	5

4.3 锶含量是一个可行的雌激素缺乏引起的骨质疏松症的诊断参数

Zheng等^[29]对雷尼酸锶治疗雌激素缺乏的骨质疏松症大鼠的胫骨钙和锶含量,以及钙分布结构进行了研究。3组雌性SD大鼠即对照组、卵巢切除组和卵巢切除后雷尼酸锶治疗组采集了胫骨样本进行试验。结果发现,去卵巢大鼠与对照组相比,骨锶含量减少,但去卵巢大鼠雷尼酸锶治疗组骨锶含量显著增加。表明,锶含量是一个可行的雌激素缺乏引起的骨质疏松症的诊断参数。雷尼酸锶是一种有效的重建骨骼结构和防止的骨强度恶化的抗骨质疏松化学药物。

4.4 雷尼酸锶治疗对小鼠颅骨细胞具有双重作用,且通过肌动蛋白细胞骨架破裂导致破骨细胞功能下降

Bonnelye等^[30]对小鼠颅骨细胞的一项研究表明,经过22天的雷尼酸锶持续治疗,成骨细胞标记物ALP、BSP和OCN表达增加,并有骨结节数增加;

成熟破骨细胞的数量大量减少。这些结果与以前的研究类似,且证实了破骨细胞再吸收活性也减少了,但又发现,雷尼酸锶治疗与破骨细胞肌动蛋白包含区破裂有关。因此,在初级小鼠骨细胞进行的体外试验证实,雷尼酸锶作为同化激素类药物对骨的再建在体内具有双重作用。它通过对成骨细胞分化和功能的作用刺激骨形成,并降低破骨细胞分化及通过肌动蛋白细胞骨架破裂导致破骨细胞功能下降。

5 不良反应最新进展

雷奈酸锶组常见不良反应为恶心、腹泻、头痛、皮炎和湿疹等^[31]。

随着雷尼酸锶的临床应用,新发的不良反应有Groves等^[32]报道的一例间质肉芽肿性反应。Lee等^[33]报道的1例中毒性表皮坏死溶解。Jonville-Bera等^[34]报道的雷尼酸锶可诱导DRESS综合征。Sainz等^[35]报道自2005年5月至2008年1月,西班牙药物警戒系统收到的56份雷尼酸锶不良反应报告中的5例(8.9%)脱发。

6 结束语

目前治疗骨质疏松症的药物大多局限于抑制破骨细胞的吸收,但对成骨细胞没有促进作用,因此对骨质疏松症的改善效果十分有限。临床上迫切需要具有骨合成作用的药物。骨形成促进剂能够直接促进骨的形成,大幅度提高骨密度,是目前及将来国内外骨质疏松症药物治疗研究的重点。临床研究中雷尼酸锶具有抗骨吸收和增进骨形成的双重作用,耐受性好,无明显毒副作用,克服了以往药物作用单一的弊端,是一种值得推荐的治疗骨质疏松症的新药。

【参考文献】

- [1] 刘忠厚,主编.骨矿与临床.北京:中国科学技术出版社,2006.
- [2] 黄公怡.骨质疏松性骨折的特点及临床与研究进展.基础医学与临床,2007,27(10):1088-1092.
- [3] 刘晓青,崔焯.防治骨质疏松症的药物研究进展.中国骨质疏松杂志,2009,15(2):153-157.

- [4] 朱莲玲.人和动物的微量元素营养.青岛:青岛出版社,1994:732-737.
- [5] Zamburlini M, Campbell JL, de Silveira G, et al. Strontium depth distribution in human bone measured by micro-PIXE. *X-Ray Spectrom* 2009, 38:271-277.
- [6] Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006, 21(4):536-542.
- [7] Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(7):1113-1120.
- [8] Seeman E. Strontium ranelate: vertebral and non-vertebral fracture risk reduction. *Curr Opin Rheumatol* 2006, 18(Suppl 1):S17-S20.
- [9] Choudhary S, Halbout P, Alander C, et al. Strontium ranelate promotes osteoblastic differentiation and mineralization of murine bone marrow stromal cells: involvement of prostaglandins. *J Bone Miner Res* 2007, 22(7):1002-1010.
- [10] Zhu LL, Zaidi S, Peng Y, et al. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate. *Biochem Bio-phys Res Commun*, 2007, 355:307-311.
- [11] Hwang JS, Chen JF, Yang TS, et al. The effects of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 2008, 83:308-314.
- [12] Marquis P, Roux C, de la Loge C, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2008, 19:503-510.
- [13] Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism*, 2008, 58(6):1687-1695.
- [14] Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67:1736-1738.
- [15] Kendler DL, Adachi JD, Josse RG, et al. Monitoring strontium ranelate therapy in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2009, 20:1101-1106.
- [16] Bruyere O, Roux C, Detilleux J, et al. Relation between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol. Metab*, 2007, 92:3076-3081.
- [17] Blake GM, Lewiecki EM, Kendler DL, et al. A review of strontium ranelate and its effect on DXA scans. *J Clin Densitom*, 2007, 10(2):113-119.
- [18] Gulhan I, Bilgili S, Gunaydin R, et al. The effect of strontium ranelate on serum insulin like growth factor-1 and leptin levels in osteoporotic post-menopausal women: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet*, 2008, 278:437-441.
- [19] Bayhan I, Uygur D, Ugurlu N, et al. Strontium ranelate decreases plasma homocysteine levels in postmenopausal osteoporotic women. *Rheumatol Int*, 2009, 29:263-266.
- [20] Bärenholdt O, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of long-term treatment with strontium ranelate on bone strontium content. *Bone*, 2009, 45:200-206.
- [21] Tanriover MD, Gul Oz S, Sozen T, et al. Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis with severe vertebral deformities: can strontium ranelate be a new alternative for the treatment? *The Spine Journal*, 2009, e20-e24.
- [22] Chang W, Tu C, Chen T-H, et al. the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development. *Sci Signal*, 2008, 1:ra1.
- [23] Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *British Journal of Pharmacology*, 2009, 157:1291-1300.
- [24] Atkins CJ, Wellton KJ, Halbout P, et al. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporosis Int*, 2009, 20:653-664.
- [25] Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone*, 2008, 42:1131-1136.
- [26] Senkoylu A, Senkoylu A, Yilmaz A, et al. Effect of Strontium Ranelate on Hydrogen Peroxide-Induced Apoptosis of CRL-11372 Cells. *Biochem Genet*, 2008, 46:197-205.
- [27] Bain SD, Jerome C, Shen V, et al. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporos Int*, 2009, 20:1417-1428.
- [28] Li ZY, Lu WW, Chiu PKY, et al. Strontium-Calcium Coadministration Stimulates Bone Matrix Osteogenic Factor Expression and New Bone Formation in a Large Animal Model. *J Orthopaedic res*, 2009, 27:758-762.
- [29] Zheng Y, Jin W, Wang C, et al. The effects of strontium ranelate treatment on ovariectomized Sprague-Dawley rat tibia. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 2009, B267:2128-2131.
- [30] Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, et al. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption *in vitro*. *Bone* 2008, 42(1):129-138.
- [31] 黄汉忠, 常淑梅, 李树军. 雷奈酸锶研究现状. *天津药学*, 2006, 18(4):65-68.
- [32] Groves C, McMenamin ME, Casey M, et al. Interstitial granulomatous reaction to strontium ranelate. *Archives of Dermatology*, 2008, 144(2):268-269.
- [33] Lee HY, Lie D, Lim KS, et al. Strontium ranelate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2009, 20:161-162.
- [34] Jonville-Bera AP, Crickx B, Aaron L, et al. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy*, 2009, 64:657-665.
- [35] Sainz M, del Pozo JG, Martín Arias LH, et al. Strontium ranelate may cause alopecia. *BMJ*, 2009, 338:b1494.