

• 药物研究 •

辛伐他汀对老年去卵巢大鼠骨量丢失的治疗作用

刘钰瑜 崔燎 姚卫民 许碧莲 吴铁

中图分类号: R332 R683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)02-0128-05

摘要: **目的** 观察辛伐他汀对老年去卵巢大鼠骨量丢失的治疗作用。**方法** 10月龄 SD大鼠行双侧卵巢切除术,术后2个月开始用药物治疗,用药2个月后用骨组织形态计量学方法测定大鼠第四腰椎松质骨静态、动态参数,大鼠第五腰椎体应用骨生物力学方法作椎体压缩试验。**结果** 辛伐他汀使去卵巢大鼠骨小梁面积(% Tb.Ar)增加不明显,与去卵巢组相比,差异无统计学意义;但辛伐他汀可改善去卵巢大鼠椎骨的生物力学状况,表现在能使去卵巢大鼠的破坏载荷和破坏应力增加。**结论** 辛伐他汀对老年去卵巢大鼠椎骨的生物力学状况有改善作用。

关键词: 辛伐他汀; 骨组织形态计量学; 骨生物力学; 大鼠; 骨质疏松

Effects of simvastatin on osteopenia in aged ovariectomized rats LIU Yuyu, CUI Liao, YAO Weimin, et al Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023 China

Abstract **Objective** The present study was designed to investigate the preventive effects of simvastatin on osteopenia in aged ovariectomized (OVX) rats. **Methods** Female, 10-month-old SD rats were ovariectomized (OVX) and 2 months later were treated with simvastatin or controls for 2 months. The static and dynamic parameters in trabecular bone of the fourth lumbar vertebrae (LV4) were examined with histomorphometrical analyses; the fifth lumbar vertebrae (LV5) were used to perform the compression test. **Results** Compared with the data from the sham-operated rats, the percent trabecular area, break stress and elastic modulus significantly decreased in OVX rats. Correspondingly, the bone break load decreased. Post-OVX was compared with those of sham-operated rats. Simvastatin increased the percent trabecular area compared with OVX rats, but it couldn't meet the statistical significance. Simvastatin enhanced the break load and break stress compared with OVX rats. **Conclusion** Simvastatin can improve biomechanics of bone in aged ovariectomized osteopenia rats.

Key words Simvastatin; Histocytochemistry morphology; Biomechanical properties; Rat; Osteoporosis

他汀类调血脂药也称 HMG-CoA (3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A) 还原酶抑制剂,抑制该酶活性可抑制肝细胞合成胆固醇,是目前重要的抗动脉粥样硬化药,而且对骨也有作用。目前基础实验证实他汀类调血脂药有促进骨形成、骨矿化,增加骨量的作用。临床试验也表明他汀类可增加骨密度,降低骨折风险,但他汀类对于骨量非常低的老年动物骨质

量和生物力学性能的影响怎样? 目前这方面的报道很少。而老年人骨质疏松由于骨量非常低,治疗上正是需要有促骨形成作用的药物。通过观察辛伐他汀对老年大鼠骨量丢失的治疗作用,为其用于老年人骨质疏松症的治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 试剂及仪器

钙黄绿素 (Calcein)、盐酸四环素试剂均购自美国 Sigma 公司;低速锯 (Buehler LTD. USA);硬组织切片机 (德国 Leica 2155);碳化钨钢刀 (德国 Leica 公司产品);自动化图像数字化分析仪包括光镜和荧光显微镜 (Nikon, 日本);骨组织形态计量学测量

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30672470); 广东省教育厅育苗工程项目 (08-NYM-061)

作者单位: 524023 广东,湛江 广东医学院药理学教研室 (刘钰瑜、崔燎、许碧莲、吴铁); 524001 广东医学院呼吸疾病研究所 (姚卫民)

通讯作者: 崔燎, Email: liuyuyu77@163.com

软件 (KSS Scientific Consultants UT USA); WD-10A 电子万能试验机 (广州试验机厂); GZB 测力传感器 (长沙红旗仪器厂); GB-50 力传感器 (成都科仪厂); SP-4B 位移数显仪 (成都 81 信箱研究所); LZ3-204 XY 函数记录仪 (上海大华仪器厂); YJR-5A 静态应变仪 (奉化大桥精密仪器厂)。

1.2 动物及其分组

SD 大鼠 32 只, 10 月龄, 雌性。随机分成 4 组, 1 组 (假手术 (Sham) 组, 8 只); 2 组 (去卵巢 (OVX) 组, 8 只); 3 组 (阳性对照 (己烯雌酚) 治疗组, 100 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 8 只); 4 组 (辛伐他汀治疗组, 2 $\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 8 只)。双侧卵巢去除术后 2 个月开始用药物治疗, 所有动物给药时间为 2 个月。在动物处死前第 14、13 d 和第 4、3 d 分别皮下注射盐酸四环素 30 mg/kg 和钙黄绿素 (Calcein) 5 mg/kg 进行荧光标记, 以观察骨形成的动态参数。

1.3 骨组织形态计量学测定

所有动物用戊巴比妥钠麻醉后心脏抽血处死, 分离肌肉, 取下第四腰椎, 用慢速锯打开髓腔, 进行固定、脱水、包埋, 按文献方法 [1] 制成 8 μm 切片, 不染色封片测量有关动静态参数, 并按公式 [2] 计算出相应的参数。

1.4 腰椎生物力学参数的测定

大鼠用戊巴比妥钠麻醉后心脏抽血处死, 取出大鼠第五腰椎, 生理盐水包裹 0℃ 以下保存。按文献 [3] 进行腰椎压缩试验, 加载速度: 1 mm/sec 。实验数据根据有关力学计算公式求出腰椎破坏载荷 (N)、破坏应力 (MPa)、弹性模量 (MPa)。

1.5 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。SPSS 11.0 软件行方差分析并行组间比较, 双侧 $P < 0.05$ 为统计检验显著性标准。

2 结果

2.1 对去卵巢大鼠体重和子宫重量的影响

实验结果显示, 与对照大鼠相比, 去卵巢 (OVX) 大鼠体重比对照组明显增加 ($P < 0.05$)。己烯雌酚使去卵巢大鼠体重下降 ($P < 0.01$), 而辛伐他汀没有这样的作用, 辛伐他汀组的体重和去卵巢组相当。

与对照组相比, 去卵巢组的子宫重量明显下降 ($P < 0.01$), 己烯雌酚使去卵巢大鼠的子宫重量增加 271% ($P < 0.01$), 辛伐他汀没有刺激子宫的作用, 该组的子宫重量与去卵巢组相当。

Table 1 Effects of simvastatin on the body weight (BW) ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Parameters	BW /g Beginning	BW /g Endpoint	$\pm \text{Bw} \%$	Uterine weight/mg
Sham + Veh	284 $\pm$ 15	310 $\pm$ 25	9	920 $\pm$ 294
OVX + Veh	274 $\pm$ 11	341 $\pm$ 16*	24	126 $\pm$ 61**
OVX + DES100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$	268 $\pm$ 23	293 $\pm$ 26 $\Delta \Delta$	9	468 $\pm$ 87 $\Delta \Delta$
OVX + Simvastatin 2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$	277 $\pm$ 18	340 $\pm$ 28	23	128 $\pm$ 12**

注: $P < 0.05$ vs sham, ** $P < 0.01$ vs sham, $\Delta \Delta P < 0.01$ vs OVX $\pm \text{Bw} \%$; Percent changes from beginning to endpoint

2.2 对去卵巢大鼠腰椎松质骨形态计量学静态参数的影响

实验结果显示, 与对照大鼠相比, 去卵巢 (OVX) 大鼠骨小梁变稀疏, 呈断裂、不连续状, 骨量 (Tb.Ar%) 丢失, 降低了 44.3% ($P < 0.01$), 伴随骨小梁数目 (Tb.N) 减少, 骨小梁分离度 (Tb.Sp) 增加 41% ($P < 0.01$)。己烯雌酚组骨量增加、辛伐他汀组骨量呈增加趋势, 骨小梁面积 (% Tb.Ar) 增加, 伴随骨小梁宽度 (Tb.Wi) 增加, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 对去卵巢大鼠腰椎松质骨形态计量学动态参数的影响

Table 2 Effects of simvastatin on static parameters of lumbar cancellous bone histomorphometry ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Parameters	Percent Trabecular area (%)	Trabecular width (μm)	Trabecular number	Trabecular separation (μm)
Sham + Veh	42.59 $\pm$ 9.86	126.66 $\pm$ 34.51	3.41 $\pm$ 0.38	169.55 $\pm$ 30.98
OVX + Veh	23.71 $\pm$ 5.54*	72.76 $\pm$ 11.91**	3.26 $\pm$ 0.44	239.04 $\pm$ 42.07**
$\pm \%$ vs Sham	- 44.3	- 42.6	- 4.4	41.0
OVX + DES100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$	35.83 $\pm$ 11.50 Δ	112.35 $\pm$ 35.36 Δ	3.18 $\pm$ 0.23	203.34 $\pm$ 45.24
$\pm \%$ vs OVX	51.1	54.4	- 2.5	- 14.9
OVX + Simvastatin 2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$	25.87 $\pm$ 6.77	87.05 $\pm$ 15.88	2.94 $\pm$ 0.40	257.80 $\pm$ 54.20**
$\pm \%$ vs OVX	9.1	19.6	- 9.8	10.5

注: $\pm \%$: percentage changes from the group with which to be compared

** $P < 0.01$ vs sham, $\Delta P < 0.05$ vs OVX

动态参数显示,与对照大鼠相比,去卵巢大鼠骨形成率 Bone formation rate/BV (BFR/BV) 增加 250% ($P < 0.01$), Bone formation rate/BS (BER/BS) 和 Bone formation rate/TV (BER/TV) 分别增加 96% 和 80% ($P < 0.05$), 其他骨形成指标: Percent labeled perimeter (% L.Pm)、Mineral apposition rate

(MAR) 也呈上升的趋势,但无统计学意义 ($P > 0.05$)。与去卵巢组比较,己烯雌酚没有使骨形成率下降 ($P > 0.05$), 辛伐他汀使去卵巢大鼠骨形成率 Bone formation rate/BV (BFR/BV) 下降 49% ($P < 0.05$)。

Table 3 Effects of simvastatin on dynamic parameters of lumbar cancellous bone histomorphometry ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Parameters	Percent labeled perimeter (%)	Mineral apposition rate (μm)	Bone formation rate/BS (%/year)	Bone formation rate/BV (%/year)	Bone formation rate/TV (%/year)
Sham + Veh	9.78 $\pm$ 4.38	0.54 $\pm$ 0.19	5.54 $\pm$ 2.89	26.75 $\pm$ 12.67	11.49 $\pm$ 6.17
OVX + Veh	15.35 $\pm$ 5.99	0.69 $\pm$ 0.13	10.86 $\pm$ 5.01 [*]	93.60 $\pm$ 45.44 ^{**}	20.71 $\pm$ 8.94 [*]
$\pm\%$ vs Sham	57.0	27.8	96.0	250.0	80.2
OVX + DES100 $\mu\text{g/kg/d}$	13.11 $\pm$ 5.79	0.64 $\pm$ 0.10	8.67 $\pm$ 4.62	57.05 $\pm$ 37.68	17.02 $\pm$ 9.36
$\pm\%$ vs OVX	-14.6	-7.2	-20.2	-39.0	-17.8
OVX + Simvastatin 2 mg/kg/d	10.65 $\pm$ 4.21	0.59 $\pm$ 0.16	6.41 $\pm$ 3.61	47.52 $\pm$ 25.64 [△]	12.03 $\pm$ 8.61
$\pm\%$ vs OVX	-30.6	-14.5	-41.0	-49.2	-41.9

注: $\pm\%$: percentage changes from the group with which to be compared

* $P < 0.05$ vs sham, ** $P < 0.01$ vs sham, Δ $P < 0.05$ vs OVX

2.4 对去卵巢大鼠椎骨生物力学参数的影响

实验结果显示,与对照大鼠相比,去卵巢大鼠弹性模量和破坏应力明显下降 ($P < 0.01$), 破坏荷载也下降 ($P < 0.05$)。己烯雌酚使去卵巢大鼠的破坏应力和弹性模量增加 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 辛伐他汀能使去卵巢大鼠的破坏荷载和破坏应力增加 ($P < 0.05$)。

Table 4 Effects of simvastatin on vitodynamics of lumbar ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Parameters	Break Load (N)	Break Stress (MPa)	Elastic Modulus (MPa)
Sham + Veh	195.93 $\pm$ 29.63	5.65 $\pm$ 0.80	137.80 $\pm$ 22.71
OVX + Veh	126.62 $\pm$ 37.25 [*]	3.50 $\pm$ 0.95 ^{**}	69.48 $\pm$ 13.08 ^{**}
$\pm\%$ vs Sham	-35.4	-38.1	-49.6
OVX + DES100 $\mu\text{g/kg/d}$	169.11 $\pm$ 59.34	5.06 $\pm$ 1.55 [△]	139.10 $\pm$ 51.86 ^{△△}
$\pm\%$ vs OVX	33.6	44.6	100.2
OVX + Simvastatin 2 mg/kg/d	189.17 $\pm$ 65.75 [△]	5.08 $\pm$ 1.09 [△]	83.98 $\pm$ 30.42
$\pm\%$ vs OVX	49.4	45.1	20.9

注: $\pm\%$: percentage changes from the group with which to be compared

* $P < 0.05$ vs sham, ** $P < 0.01$ vs sham, Δ $P < 0.05$ vs OVX, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$ vs OVX

3 讨论

本次实验结果显示,10月龄老年大鼠去卵巢2个月后骨量丢失非常明显。骨形成虽然由于骨吸收的增加,也随之耦联增加,但不足以对抗骨吸收增加所导致的骨量丢失,导致骨量明显下降,而且在骨量减少的同时还伴有生物力学指标的改变,与对照大

鼠相比,去卵巢大鼠弹性模量和破坏应力明显下降,破坏荷载也下降,提示骨量减少的同时,骨的结构、力学特性也有所减弱,内在硬度(即抗变形能力)下降,承重负重的能力下降。对于骨量已经明显减少的老年去卵巢大鼠,阳性药物雌激素使骨量增加,但作用不足以完全对抗老年大鼠去卵巢所导致的明显骨量丢失。辛伐他汀使骨转换率下降,骨量有增加的趋势,但也不足以对抗老年大鼠去卵巢所导致的明显骨量丢失。而辛伐他汀突出的是能改善骨的生物力学性能,这种作用比己烯雌酚还要明显。而且没有己烯雌酚样的刺激子宫的作用。

1999年 Mundy等^[4]首次发现,他汀类调血脂药可增加骨形态发生蛋白(BMP)-2的基因表达,无论对体外培养的成骨样细胞系、正常鼠和去卵巢大鼠均具有刺激骨形成的作用。此后,人们开始关注这类药物对骨的作用,大量研究都证明了他汀类药有促成骨作用^[5-6],在动物实验也证实他汀类的促成骨作用^[7-9],而且有研究表明他汀类药在促成骨的同时,还抑制骨的吸收^[10]。

对于去卵巢致骨量丢失大鼠,研究表明辛伐他汀能够显著影响大鼠的骨代谢,增加骨源性碱性磷酸酶和骨钙素的表达,改善大鼠股骨生物力学性能,增加骨密度,对骨组织形态计量学的观察发现能抑制骨吸收,降低大鼠去势后骨转换率,增加骨量,有效地防治去卵巢致骨量丢失^[11-15]。局部注射辛伐他汀对骨质疏松性骨折也有治疗作用^[16-17],灌胃给

予辛伐他汀可促进去卵巢大鼠钛移植块周围骨的形成和整合^[18]。然而,也有相反的结果,Maritz等^[19]应用低剂量辛伐他汀于SD大鼠后抑制骨形成,骨密度减少,高剂量辛伐他汀虽然刺激骨形成,但是骨密度也没有明显改变。对于老年大鼠,辛伐他汀可使腰椎松质骨体积增加23%,骨强度增加24%,对皮质骨无明显作用^[7]。可见,多数实验认为辛伐他汀可能有增加青、中年正常大鼠和骨量丢失大鼠的骨量的作用,对老年正常大鼠的骨量也有增加作用,但对老年骨量丢失大鼠的作用如何?辛伐他汀能否增加骨量非常低的老年动物的骨量和改善骨质量?这方面的研究报道较少。但我们从他汀类的作用机制可知,这类药物的主要作用是促骨形成,对于骨量非常低的老年人而言,这正是急需的,因为骨量非常低时,只是抑制骨吸收已经不能很好地改善症状。最近有研究报道辛伐他汀可以增加老年大鼠的骨髓基质细胞表达碱性磷酸酶和骨钙素,促进骨髓基质细胞向成骨细胞方向分化和促进其矿化,与此同时,抑制骨髓基质细胞向脂肪细胞方向分化,减少脂蛋白脂酶(LPL)和PPAR α -2的表达^[20],这也可能有利于辛伐他汀增加老年人的骨量。临床试验结果也表明,他汀类可以增加老年高脂血症伴骨质疏松患者的骨密度,对老年人的骨密度也有增加的作用^[21,22]。本次实验的结果显示辛伐他汀对于骨量非常低的动物的骨量增加作用不明显,这提示我们对于骨量非常低的动物单用辛伐他汀可能骨量增加不明显,或者辛伐他汀可能需要更高的剂量和用更长的时间。但有实验用辛伐他汀治疗6月龄去卵巢大鼠,即使用到10 mg/kg·d的剂量,对松质骨和皮质骨都没有显示出治疗作用,对骨形成和骨吸收也没有影响,该实验是去卵巢后2个月开始用药,用药时间为2个月,没有看到辛伐他汀的对骨量丢失的治疗作用^[23]。本实验发现对于骨量非常低的动物,辛伐他汀突出的是其对骨生物力学的作用,表现为增加骨的抗变形能力,对人可能有降低骨折风险的作用。一般认为辛伐他汀对骨的作用机制与其对酶的抑制作用有关。Sugiyama等^[24]发现辛伐他汀可增加人骨肉瘤细胞BMP-2的mRNA表达,作用完全被HMG-CoA还原酶下游产物甲羟戊酸所抑制。Ohnaka等^[25]提出了他汀类药物抑制Rho激酶活性途径是其对骨的主要作用机制,抑制Rho激酶活性增加了BMP-2和骨钙素的基因表达,从而影响细胞骨架形成和细胞分化等。此外,他汀类可以促进成骨细胞表达血管内皮细胞生长因子,增加成骨样细

胞表达骨唾液酸蛋白、骨钙素、I型胶原和胶原酶的表达^[26,27],这些都有利于他汀类增加骨量。

总而言之,辛伐他汀对骨的调节作用是多方面的,是有治疗骨质疏松作用前景的一类促骨形成药,特别是骨量非常低的老年人的骨质疏松,更是需要应用促骨形成药,辛伐他汀可能有治疗老年人骨质疏松的作用。他汀类药物对老年骨质疏松的具体作用机制、给药途径、最佳剂量等都有待更多的体内外实验进行研究和探讨。

【参考文献】

- [1] Cui L, Wu T, Liu XQ, et al. Prevention effects of gensenosides on osteopenia of rat induced by ovariectomy. *Acta Pharmacologica Sinica* 2001, 22: 428-434.
- [2] Parfitt AM, Drezner MK, Gbrioux FH, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 1987, 2: 595-610.
- [3] 陈孟诗, 赖胜祥, 李良, 等. 大鼠的骨生物力学指标选取及测试. *生物医学工程学杂志*, 2001, 18: 547-551.
- [4] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999, 286: 1946-1949.
- [5] Yaturu S. Skeletal effects of statins. *Endocr Pract* 2003, 9: 315-320.
- [6] 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.
- [7] Oxhøj 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.
- [8] Skoglund B, Forslund C, Aspenberg P. Simvastatin improves fracture healing in mice. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002, 17: 2004-2008.
- [9] Pytlík M, Janiec W, Misiarz Myrta M, et al. Effects of simvastatin on the development of osteopenia caused by ovariectomy in rats. *Polish Journal of Pharmacology* 2003, 55: 63-71.
- [10] Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, et al. Short-term effects of pitavastatin on biochemical markers of bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *Intern Med* 2007, 46: 1967-1973.
- [11] 杜志斌, 陈江, 黄文秀, 等. 辛伐他汀对骨质疏松大鼠骨代谢的影响. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2008, 2: 33-37.
- [12] 郑杰, 张柳, 韩大成. 辛伐他汀体内给药部分阻止大鼠去卵巢导致的骨量丢失. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14: 654-658, 650.
- [13] 简小冲, 陈江, 黄文秀, 等. 辛伐他汀对去卵巢骨质疏松大鼠股骨生物力学的影响. *医用生物力学*, 2007, 22: 255-259.

(下转第92页)

(上接第 131 页)

- [14] 马庆芬, 姚紫薇. 辛伐他汀对去势大鼠骨质疏松防治作用的试验研究. 重庆医科大学学报, 2007, 32: 150-153
- [15] 周磊, 周东风, 谭耀文. 辛伐他汀对去势大鼠骨生长代谢的影响. 实用口腔医学杂志, 2006, 22: 746-750
- [16] Wang JW, Xu SW, Yang DS, et al. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat. Osteoporos Int, 2007, 18: 1641-50
- [17] 王建卫, 徐少文, 杨迪生. 辛伐他汀局部注射对大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响. 中国病理生理杂志, 2009, 25: 377-382
- [18] Du Z, Chen J, Yan F, et al. Effects of Simvastatin on bone healing around titanium implants in osteoporotic rats. Clin Oral Implants Res, 2009, 20: 145-150
- [19] 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
- [20] Liu M, Wang K, Tang T, et al. The effect of simvastatin on the differentiation of marrow stromal cells from aging rats. Pharmacol, 2009, 64: 43-48
- [21] 刘建芳. 阿托伐他汀对老年高脂血症伴骨质疏松患者骨密度的影响. 山东医药, 2008, 48: 59-60
- [22] 岳冀蓉, 伍援朝, 董碧蓉. 他汀类药物对老年人骨密度影响的调查研究. 中国循证医学杂志, 2005, 5: 916-920
- [23] Yao W, Famer R, Cooper R, et al. Simvastatin did not prevent nor restore ovariectomy-induced bone loss in adult rats. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2006, 6: 277-283
- [24] 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
- [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: 337-342
- [26] 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
- [27] Maeda T, Matsumura A, Kurahashi I, et al. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. J Cell Biochem, 2004, 92: 458-471

(收稿日期: 2009-09-18)