

· 综述 ·

微量元素锶与骨质疏松症

王买全¹ 李运峰^{2*}

1. 河南省人民医院, 郑州 450000

2. 四川大学华西口腔医学院, 成都 610041

中图分类号: R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 10-1258-05

摘要: 随着世界范围内老龄人口的不断增加, 骨质疏松症已经成为严重危害中老年人健康的常见病、多发病。骨质疏松症患者不仅易于发生骨折, 他们在接受牙种植、人工关节置换等治疗时, 还经常存在生物植入材料骨整合不佳、甚至松动脱落的问题, 严重限制了中老年患者生活质量的提高。因此, 探索各种科学、合理的方法改善骨质疏松症患者的骨代谢状况, 预防骨质疏松性骨折的发生, 促进骨质疏松性骨折的愈合, 改善骨质疏松状态下植入体的骨整合已经成为骨科、矫形外科、口腔颌面外科以及老年医学等多学科领域内亟待解决的难题。近期的研究发现, 微量元素锶是一种具有促进成骨和抑制骨吸收双重作用的抗骨质疏松药物, 本文就微量元素锶治疗骨质疏松症的研究进展作一综述。

关键词: 骨质疏松症; 锶; 骨形成; 骨吸收; 骨折

Trace element strontium and osteoporosis

WANG Maiquan¹, LI Yunfeng²

1. People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450000, China

2. Huaxi Oral Medicine of Sichuan University, Chengdu, 610041, China

Corresponding author: LI Yunfeng, Email: doctorlyf@163.com

Abstract: With the increase of aging population worldwide, osteoporosis has become a common disease seriously damaging health in the elderly. People with osteoporosis not only prone to fractures, but also confront the failure of dental implants and artificial joint replacement. These severely limit the improvement of the quality of life of the elder patients. Therefore, to explore a scientific way to improve bone metabolism in patients with osteoporosis, to prevent from osteoporotic fractures, and to promote fracture healing has become an urgent problem in orthopedics, orthopedic surgery, oral and maxillofacial surgery, and multidisciplinary field of geriatrics. Recent studies have found that trace element strontium is a drug that has dual effects of both promoting osteogenesis and inhibiting bone resorption. This paper reviews progress on the study of trace element strontium for the osteoporosis treatment.

Key words: Osteoporosis; Strontium; Bone formation; Bone resorption; Fracture

根据世界卫生组织的定义, 骨质疏松症是一种以骨量减少和骨微观结构破坏为特征, 导致骨脆性增加而易于发生骨折的全身性疾病^[1]。随着我国社会老龄化进程的加速, 老龄人口在不断增加, 骨质疏松症已经成为危害中老年人健康的常见病、多发病。据 Liu 等^[2]报道, 我国目前的骨质疏松症患者已超过八千万人。由于骨吸收增加、新骨形成减少, 骨强度下降, 骨质疏松症患者非常容易发生骨折。据统计, 在 50 岁以上的骨质疏松症患者中, 有超过 50% 的女性和 13% 的男性会发生骨折。骨质疏松性骨折的发生, 不仅使患者承受巨大的痛苦, 还令患

者丧失了进行日常活动的的能力, 给社会和医疗系统造成了巨大的负担; 如果髋部和椎体发生骨折, 甚至可能导致患者死亡。骨质疏松症不仅大大增加骨折的发生风险, 骨质疏松症患者在接受牙种植、关节置换术、骨折坚固内固定等骨内植入体治疗时, 常常因为骨量不足、成骨能力降低而导致植入体骨整合质量不高, 骨结合强度下降, 甚至松动脱落。目前, 骨质疏松症仍然是牙种植或关节置换术的禁忌症或非适应症, 严重限制了中老年患者生活质量的提高。因此, 探索各种科学、合理的方法改善骨质疏松症患者的骨代谢状况, 预防骨质疏松性骨折的发生, 促进骨质疏松性骨折的愈合, 改善骨质疏松状态下植入体的骨整合已经成为骨科、矫形外科、口腔颌面外科

*通讯作者: 李运峰, Email: doctorlyf@163.com

以及老年医学等多学科领域内亟待解决的难题。本文就微量元素锶治疗骨质疏松症的研究进展作一综述。

1 骨质疏松症的发病机理

30 岁之前,人体的骨量通常在不断地增加,达到峰值之后便开始逐渐丢失。人体的骨组织终生都处于持续的改建过程中,骨改建包括破骨细胞移除矿化的骨组织以及随后的成骨细胞形成骨基质并进行矿化。骨改建能够调整骨的显微结构,使之适应力学的作用;能够修复骨的微结构损伤,避免受损陈旧骨的累积^[3]。在正常的骨改建环境中,骨吸收和新骨形成紧密联系并保持骨量的稳定;而在绝经后妇女或老年人体内,骨转化率升高导致破骨细胞吸收后的空间不能被新生骨组织完全充填,从而导致 BMD 降低、皮质骨变薄及孔隙增加、骨小梁变细继而连接性破坏;所有这些变化最终导致骨组织的强度下降和脆性增加而易于发生骨折。骨吸收和骨形成之间的偶联机制是理解骨质疏松症的病因及治疗的关键;破骨细胞是通过 RANKL-RANK-OPG 信号通路调控骨吸收的,其中 RANKL 和 OPG 是成骨细胞分泌的属于肿瘤坏死因子家族的细胞因子,RANK 是破骨细胞及其前体细胞膜表面的受体,而 OPG 是 RANKL 的诱饵受体;RANKL 和 RANK 的结合促进破骨细胞的形成、活化和成熟,而 RANKL 促进骨吸收的功能可以被 OPG 所抑制;因此,RANKL 和 OPG 之间的相对比例是决定破骨细胞骨吸收活性的主要因素^[4, 5]。

2 骨质疏松症的预防和治疗

在骨折发生之前,骨质疏松症往往因为没有任何症状而被忽视;一旦骨质疏松症引发骨折,每次的新发骨折都会导致未来骨折风险的加倍,以及死亡率的上升。由于新骨形成和陈旧骨吸收之间的偶联丧失,骨吸收增强而骨形成能力下降是导致骨质疏松症的根本原因,国内外研究者大多通过抑制骨吸收或增强骨形成来改善骨质疏松症患者的骨代谢状况,达到增加骨量、改善骨组织的微观结构的目的;但是,由于骨形成和骨吸收之间是相互偶联的,骨吸收抑制剂在抑制骨吸收的同时,也会由于整体骨转换率的降低而减少新骨形成^[6];促进骨形成的措施在加快新骨形成的同时,也会增加骨吸收,停药之后骨吸收会更加严重,获得的治疗效果难以得到长期维持^[7]。因此,理想的干预措施应该具有促进骨生

成和抑制骨吸收的双重作用。近期的体外实验、动物实验及临床研究显示,微量元素锶具有促进骨形成和抑制骨吸收的双重抗骨质疏松作用^[8-40]。基于前期的研究成果,法国施维雅公司研制开发了新型抗骨质疏松药物雷奈酸锶,它是一种含有两个锶原子的新型药物,能通过抑制破骨细胞性骨吸收和促进成骨细胞复制和骨生成而发挥强效的抗骨质疏松作用,代表了治疗骨质疏松症的重要新进展。

3 微量元素锶与骨质疏松症

3.1 锶对骨相关细胞的作用

3.1.1 锶与破骨细胞和骨吸收:大量临床前研究表明,抑制骨吸收是锶发挥抗骨质疏松作用的方式之一^[11]。研究发现,锶能够减少破骨细胞功能性标记物的表达^[12],通过分裂细胞骨架抑制其骨吸收功能^[13],还能诱导破骨细胞的凋亡^[14]。总之,锶是通过破骨细胞的分化、活性和凋亡的作用来减少破骨细胞的形成和骨吸收功能的^[15]。那么,锶减少破骨细胞形成的分子机制是什么呢?第一个机制是调控对破骨细胞分化起关键作用的 OPG 和 RANKL 的表达。成骨细胞及其前体细胞均表达 RANKL,它能够与破骨细胞前体细胞表面的 RANK 结合,激活破骨细胞的胞内信号传导,最终促进破骨细胞的分化;成骨细胞及其前体细胞同时还表达 OPG,它是阻止 RANKL 和其受体 RANK 结合的诱饵受体,从而抑制破骨细胞的分化。体外实验发现,锶能够促进成骨细胞表达 OPG 而抑制其表达 RANKL^[16, 17],这种高表达 OPG 而低表达 RANKL 的成骨细胞可能是锶抑制破骨细胞分化的重要机制。锶调控破骨细胞活性和生命周期的另一个机制可能是对钙感受性受体 (CaSR) 的激活。这种由 7 次跨膜蛋白组成的细胞外受体 CaSR 是破骨细胞、成骨细胞以及骨细胞所表达的 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 家族的成员^[18]。研究表明,CaSR 是成骨细胞和破骨细胞形成过程中共同存在的生理性调节受体^[19]。在非骨组织相关的细胞中,锶可以通过三羟甲基氨基甲烷磷酸肌醇 (InsP3) 受体以及磷脂酶 C (PLC) 的活性调控细胞内的钙离子水平^[21];锶可以导致 GPCR 的激活引发的 InsP3 应答,这提示锶可以活化 PLC^[20]。有证据表明,破骨细胞及其前体细胞表达甲状旁腺激素的 CaSR,而且这一受体与锶诱导的破骨细胞凋亡增加有关。

3.1.2 锶与成骨细胞和骨形成:人和鼠成骨细胞原代培养的体外实验结果表明,除了抑制骨吸收,锶还

能对成骨细胞的生成和活性产生积极影响,如增强成骨前体细胞的增殖^[22,23],增加骨髓间充质来源的骨祖细胞和幼稚成骨细胞的 ALP、I 型胶原、BSP 和 OCN 等成骨细胞标记物的表达^[24-26],增加体外实验中钙结节的形成等。另外,锶还能降低成骨细胞的凋亡率,延长其寿命^[27]。在人成骨细胞的原代培养中,锶能够促进成骨细胞最终分化为骨细胞;这是因为锶增加了硬化蛋白(Sclerostin)的表达,而硬化蛋白通常被认为是成骨细胞分化的标志物^[16]。由于骨细胞可以通过释放调节因子对破骨细胞和成骨细胞进行调控,这一发现可能有助于解释锶促进成骨和抑制骨吸收双重作用的产生机制,虽然这一机制目前尚不清楚。那么,锶又是如何作用于成骨细胞的呢?与作用于破骨细胞相似,CaSR 是锶作用于成骨细胞的途径之一。通过 CaSR 激活由丝裂原介导的蛋白激酶信号通路,是锶促进成骨细胞前体细胞增殖的方式^[23,27];锶还能够作用于不同成熟阶段的成骨细胞,增加其 OPG 的表达而降低其 RANKL 的表达,而这一作用也是通过 CaSR 实现的^[17]。但是,CaSR 并不是锶作用于成骨细胞的唯一受体,因为锶同样能够作用于 CaSR 基因缺陷鼠,并增加其成骨细胞前体细胞的增殖,这提示成骨细胞表面可能还存在其他对锶敏感的阳离子感受性受体^[27];有一种 G 蛋白偶联的受体 GPRC6A 与 CaSR 高度相关,而且对细胞外的二价阳离子敏感^[28],但是锶能否通过这一受体产生作用还有待确认。神经钙蛋白/活化 T 细胞核因子(Cn/NFATc)通路是锶作用于成骨细胞的另一条信号通路,锶能够激活成骨细胞内的 Cn/NFATc 信号通路,导致 Wnt 蛋白的表达以及经典和非经典 Wnt 信号通路的激活,最终导致成骨细胞数量的增加^[29]。

3.2 锶对骨质疏松症动物模型骨量、骨微观结构和骨强度的作用

如前所述,锶在体外实验中表现出促进骨形成和抑制骨吸收的双重作用,同样的抗骨质疏松作用能在动物体内观察到么?答案是肯定的。锶抑制骨吸收和增加骨形成的效应最初是通过增加正常成年鼠的椎骨骨量被验证的^[30];锶还被发现在成年健康猴下颌骨中具有抑制骨吸收和促进新骨形成的作用^[31];在正常大鼠体内,锶不仅增加骨量,还能增加皮质骨的厚度,改善骨的微结构,最终增加骨的强度^[32]。基于在正常动物中的积极作用,锶在骨质疏松症动物模型体内应该具有减少骨量丢失的作用。在后肢制动引发骨量丢失的动物模型中,短期的锶

盐治疗表现出抑制骨吸收和骨小梁丢失的作用^[33]。去势大鼠是模拟绝经后骨质疏松症患者的动物模型,结果短期的锶盐治疗在其体内起到了抑制骨吸收和保持新骨形成的作用^[34],随后的实验治疗周期延长到 1 年,使用的药物剂量产生的血药浓度与临床治疗中病人每天服用 2g Sr 相似,同样取得了保存骨量的效果^[9]。Fuchs 等^[35]研究了剂量为 25 和 150 mg/(kg·d) 的 Sr 对去势大鼠骨组织的影响,结果没有发现促进成骨或者抑制骨吸收的效果,骨量和骨强度同样没有改善。这种低剂量的 Sr 没有起到预期的作用,从反面说明了使用合适的、临床相关的药物剂量的重要性。

3.3 锶在中老年患者中的抗骨质疏松效应

骨强度主要是由骨组织的数量和质量决定的,特别是骨的微结构。那么,在临床试验中锶对 BMD 和骨微结构有怎样的影响呢?临床试验结果表明,锶能够增加包括腰椎、股骨颈、整个髋部在内的骨骼系统的 BMD。当然这一效应的产生在一定程度上可能是骨组织中的锶造成的“假象”;因为锶较钙具有更大的原子半径和 X 线阻射能力,可能导致对 BMD 结果的过高评价。但是,尽管如此,股骨颈 BMD 的增加仍然与椎骨和髋部骨折风险的降低具有相关性^[36,37]。在 3 年锶盐的治疗之后,股骨颈 BMD 每升高 1% 就伴随着椎骨新发骨折率降低 3%。对年龄超过 74 岁并伴有股骨颈低 BMD,存在髋部骨折高发风险的老年患者,股骨颈 BMD 每升高 1% 髋部骨折风险可以降低 7%。BMD 的升高和骨折风险的降低之间的相关性在锶盐治疗 8 年之后仍然能够观察到^[38]。尽管 BMD 的升高可以部分解释骨折风险的降低,但却不能反映骨基质材料学特性的改变,而这可能是锶增加骨强度、降低骨折风险的另一种机制。确实,接受锶盐治疗的骨质疏松症患者骨活检标本的显微 CT 分析显示,患者的平均骨小梁数量和皮质骨厚度增加,平均骨小梁分离度降低,这表明骨吸收的减少;在组织形态定量学检测中,锶盐治疗组较对照组显示出更快的矿物质沉积和更多的成骨细胞^[39],这些结果都与动物实验的结论是一致的。对锶盐的抗骨质疏松作用最早提供证据的是 SOTI 和 TROPIS 两个大型的随机双盲临床对照试验,其中前者研究锶对椎骨的抗骨折效能,而后者研究锶对外周骨的作用。实验结果表明,锶盐治疗的第一年就能有效降低椎骨和外周骨的骨折风险,这种抗骨折效能可以持续 5~8 年^[40]。那么,锶对人体的作用是否如动物实验一样是通过促进骨形

成和抑制骨吸收双重作用发挥效应的呢? 在骨转换生物标记物的检测中, SOTI 试验发现锶盐治疗增加骨特异性 ALP 水平并降低羧基端尾肽的含量。后续研究同样证明了锶盐增加血清成骨标记物和降低骨吸收标记物的作用, 虽然不同的研究采用的具体标记物略有不同^[41,42]。这些试验结果说明, 锶在人体内同样具有抑制骨吸收和促进骨形成的双重作用。

【参 考 文 献】

- [1] The NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy[J]. JAMA, 2001, 285(6): 785-795.
- [2] Liu Z, Piao J, Pang L, et al. The diagnostic criteria for primary osteoporosis and the incidence of osteoporosis in China[J]. J Bone Miner Metab, 2002, 20(4):181-189.
- [3] Xiao JD. Osteoporosis. Beijing: Science Press. 2004. 47-103.
- [4] Horowitz MC, Xi Y, Wilson K, et al. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2001, 12(1):9-18.
- [5] Roodman GD. Regulation of osteoclast differentiation[J]. Ann NY Acad Sci, 2006, 1068:100-109.
- [6] Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate. A combination that does not add up[J]. N Eng J Med, 2003, 349(13):1277-1279.
- [7] Johansson HR, Skripitz R, Aspenberg P. Bisphosphonates can block the deterioration in implant fixation after withdrawal of intermittent doses of parathyroid hormone[J]. J Bone Joint Surg Br, 2008, 90(3):400-404.
- [8] Bonnelly 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* [J]. Bone, 2008, 42(1):129-138.
- [9] Bain SD, Jerome C, Shen V, et al. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants [J]. Osteoporos Int, 2009, 20(8): 1417-1428.
- [10] Hwang JS, Chen JF, Yang TS, et al. The effects of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 2008, 83(5):308-314.
- [11] Marie PJ. Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation [J]. Curr Opin Rheumatol, 2006, 18(Suppl 1):S11-S15.
- [12] Baron R, Tsouderos Y. *In vitro* effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 450(1):11-17.
- [13] Capuccini C, Torricelli P, Sima F, et al. Strontium-substituted hydroxyapatite coatings synthesized by pulsed-laser deposition: *in vitro* osteoblast and osteoclast response [J]. Acta Biomater, 2008, 4(6):1885-1893.
- [14] Hurltel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways[J]. J Biol Chem, 2009, 284(1):575-584.
- [15] Marie PJ, Felsenberg D, Brandi ML. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2010, Sep 2. [Epub ahead of print]
- [16] Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, et al. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response [J]. Osteoporos Int, 2009, 20(4):653-664.
- [17] Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate[J]. Br J Pharmacol, 2009, 157(7):1291-1300.
- [18] Brown EM, Lian JB. New insights in bone biology: unmasking skeletal effects of the extracellular calcium-sensing receptor[J]. Sci Signal, 2008, 1(35): 40.
- [19] Chang W, Tu C, Chen TH, et al. The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development[J]. Sci Signal, 2008, 1(35): 1.
- [20] Coulombe J, Faure H, Robin B, et al. *In vitro* effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 323(4):1184-1190.
- [21] Zhang D, Pan L, Yang LH, et al. Strontium promotes calcium oscillations in mouse meiotic oocytes and early embryos through InsP3 receptors, and requires activation of phospholipase and the synergistic action of InsP3 [J]. Hum Reprod, 2005, 20(11): 3053-3061.
- [22] Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms[J]. Bone, 2008, 42(6):1131-1136.
- [23] Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, et al. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation[J]. Biochem Pharmacol, 2007, 74(3): 438-447.
- [24] Barbara A, Delannoy P, Denis BG, et al. Normal matrix mineralization induced by strontium ranelate in MC3T3-E1 osteogenic cells[J]. Metabolism, 2004, 53(4):532-537.
- [25] 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]. J Bone Miner Res, 2007, 22(7):1002-1010.
- [26] Zhu LL, Zaidi S, Peng Y, et al. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 355(2):307-311.
- [27] Fromiguet O, Hay E, Barbara A, et al. Calcium sensing receptor-dependent and-independent activation of osteoblast replication and survival by strontium ranelate [J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(8B):2189-2199.

[28] Pi M, Quarles LD. A novel cation-sensing mechanism in osteoblasts is a molecular target for strontium[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(5):862-869.

[29] Fromigué O, Hay E, Barbara A, et al. Essential role of nuclear factor of activated T cells (NFAT)-mediated WNT signalling in osteoblast differentiation induced by strontium ranelate [J]. J Biol Chem, 2010, 285(33):25251-25258.

[30] Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice[J]. Metabolism, 2002, 51(7):906-911.

[31] Buehler J, Chappuis P, Saffar JL, et al. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (Macaca fascicularis) [J]. Bone, 2001, 29(2):176-179.

[32] Ammann P, Shen V, Robin B, et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(12):2012-2020.

[33] Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, et al. S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats [J]. Bone, 2003, 33(1):115-123.

[34] Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats[J]. J Bone Miner Res, 1993, 8(5):607-615.

[35] Fuchs RK, Allen MR, Condon KW, et al. Strontium ranelate does not stimulate bone formation in ovariectomized rats [J]. Osteoporos Int, 2008, 19:1331-1341.

[36] Bruyere O, Roux C, Detilleux J, et al. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(8):3076-3081.

[37] Bruyère O, Roux C, Badurski J, et al. Relationship between change in femoral neck bone mineral density and hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate[J]. Curr Med Res Opin, 2007, 23(12):3041-3045.

[38] Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years[J]. Bone, 2009, 45(6):1059-1064.

[39] Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(2):215-222.

[40] Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2009, 20(10):1663-1673.

[41] Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(8):1358-1368.

[42] Stepan J, Ish-Shalom S, Hawkins F, et al. The effects of strontium ranelate on biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density[J]. Osteoporos Int, 2010, 21(6):1037-1038.

(收稿日期: 2014-04-15; 修回日期: 2014-05-24)

(上接第 1257 页)

[21] Madeiros DM, Stoecker B, Plattner A, et al. Iron deficiency negatively affects vertebrae and femurs of rats independently of energy intake and body weight. J Nutr, 2004, 134(11):3061-3067.

[22] Parelman M, Stoecker B, Baker A, et al. Iron restriction negatively affects bone in female rats and mineralization of hFOB osteoblast cells. Exp Biol Med, 2006, 231(4):378-386.

[23] Diaz-Castro J, López-Frias MR, Campos MS, et al. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats. Eur J Nutr, 2012, 51(2):241-247.

[24] He G, Chen X, Zhang G, et al. Detection of Urine C2C and Trace Element Level in Patients with Knee Osteoarthritis. Cell Biochem Biophys, 2014 [Epub ahead of print].

[25] Bhardwaj P, Rai DV, Garg ML. Zinc as a nutritional approach to bone loss prevention in an ovariectomized rat model. Menopause, 2013, 20(11):1184-1193.

[26] Strause L, Saltman P, Smyth KT, et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. J Nutr, 1994, 124(7):1060-1064.

[27] Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. J Trace Elem Med Biol, 2006, 20(1):3-18.

[28] Marquardt ML, Done SL, Sandrock M, et al. Copper deficiency presenting as metabolic bone disease in extremely low birth weight, short-gut infants. Pediatrics, 2012, 130(3):e695-698.

[29] Price CT, Langfordt JR, Liporace FA. Essential nutrients for bone health and a review of their availability in the average North American diet. Open Orthop J, 2012, 6:143-149.

[30] Turner CH, Garetto LP, Dunipace AJ, et al. Fluoride treatment increased serum IGF-I, bone turnover, and bone mass, but not bone strength, in rabbits. Calcif Tissue Int, 1997, 61(1):77-83.

[31] Bae YJ, Kim MH. Manganese supplementation improves mineral density of the spine and femur and serum osteocalcin in rats. Biological trace element research, 2008, 124(1):28-34.

[32] Price CT, Langfordt JR, Liporace FA. Essential nutrients for bone health and a review of their availability in the average North American diet. Open Orthop J, 2012, 6:143-149.

(收稿日期: 2014-07-29)

微量元素锶与骨质疏松症

作者:

[王买全](#), [李运峰](#), [WANG Maiquan](#), [LI Yunfeng](#)

作者单位:

[王买全, WANG Maiquan \(河南省人民医院, 郑州, 450000\)](#), [李运峰, LI Yunfeng \(四川大学华西口腔医学院, 成都, 610041\)](#)

刊名:

[中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名:

[Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期):

2014(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201410027.aspx