·综述·

骨质疏松症靶向治疗的研究进展

司誉豪 郭杨 马勇*
南京中医药大学附属医院骨伤科，南京 210029
南京中医药大学骨伤研究所、骨伤修复与重建新技术实验室，南京 210023

中图分类号：R681 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-7108(2016)07-0923-06

摘要：本文将近三年骨质疏松症的靶向治疗药物及靶点的研究进行综述，按其作用机制分为增强碱性磷酸酶活性类、增强长链不饱和脂肪酸受体活性类、调节蛋白质类靶点类等，并介绍新发现的靶点及研究进展。ALP是成骨细胞的一种外酶，它的表达活性是成骨细胞分化的一个明显特征，增强ALP活性能够增强成骨细胞的分化从而起到抗骨质疏松的作用。研究发现，GPR30、GPR40和GPR120等长链不饱和脂肪酸受体在治疗骨质疏松中具有重要作用。调节蛋白质类靶点的蛋白酶K抑制剂在抑制破骨细胞的同时并未抑制新骨形成，甚至在某些骨皮质表面还促进了骨形成。除此之外，还有6种新发现的靶点，分别是大麻CB2受体和TRPV1受体、涎免凝集素(Siglec-15)、DMT1基因、内质网(ER)应激诱导的破骨细胞生成的信号通路以及类视黄醇X受体(RXR)。治疗骨质疏松靶向药物及靶点的研究进展令人瞩目，这将大大推进新靶向药物的研发。

关键词：骨质疏松症；靶向药物；靶点；成骨细胞；破骨细胞

Research progress of targeted therapy for osteoporosis

SI Yuhao, GUO Yang, MA Yong
Department of Traumatology, the Affiliated Hospital of Nanjing Chinese Medicine University, Nanjing 210029, China
Corresponding author: MA Yong, Email: zhongyi-my@263.net

Abstract: In this review, we highlight the studies of targeted drugs and their targets utilized in treatments of osteoporosis in the last 3 years. According to the mechanism, the therapeutic strategy includes drugs to enhance activity of alkaline phosphatase (ALP) and long-chain unsaturated fatty acid receptor, and to regulate protein targets and other therapeutic targets. The newly discovered targets and relevant advance are also introduced. ALP is an enzyme secreted by osteoblasts. The expression of ALP is a specific phenotype of osteoblast differentiation. Increase of ALP activity leads to enhanced differentiation of osteoblast and anti-osteoporosis effect. It has been found that long-chain fatty acid receptor GPR30, GPR40, and GPR120 play an important role in the treatment of osteoporosis. Protein kinase K inhibitors that regulate the protein targets can inhibit osteoclasts while do not inhibit new bone formation. They may even stimulate bone formation on the surface of cortical bone. Meanwhile, 6 new targets have been found, including CB2 receptor, TRPV1 receptor, Siglec-15 receptor, DMT1 gene, ER-induced osteoblast signal pathway, and RXR. The progress in osteoporosis-targeted drugs and in the study of targets is striking. This may improve the development of new targeted drugs.

Key words: Osteoporosis; Targeted drugs; Target; Osteoblast; Osteoclast

引言

“骨靶向”的概念最早是由Pierce于1986年首次明确提出的[1]，靶向治疗借助药物的趋骨性使药物作用于病灶，减小药物对人体其他器官的副作用，具有稳定性强、直达病灶、低毒副作用等优势，因此，骨质疏松症(Osteoporosis，OP)的靶向治疗药物和靶点的研究具有广阔的前景[2,3]。

1 骨质疏松症的靶向治疗药物

1.1 增强碱性磷酸酶(ALP)活性类

ALP是成骨细胞的一种外酶，它的表达活性是成骨细胞分化的一个明显特征，其主要生理功能是在成骨过程中水解磷酸酯，为羟基磷灰石的沉积提供磷酸并水解焦磷酸盐，消除其对骨盐形成的抑制作用，因此，增强ALP活性能够增强成骨细胞的分

*通讯作者：马勇，Email：zhongyi-my@263.net

万方数据

化从而起到抗骨质疏松的作用[4]。

No-Joon Song 等人[5]与 Woo-Seok Jang 等人[6]分别从漆树科黄栌属植物与黑稻(Oryza sativa L.)中提取出硫磺菊素和黑稻提取物(BRE),能够激活 C3H10T1/2 细胞中的 ALP 活性。其中,硫磺菊素还能促进前成骨细胞 MC3T3-E1 的矿化,机制为硫磺菊素对于转化生长因子 β(*TGF-β*)具有明显特异性并通过激活 *TGF-β* 信号部分影响前成骨细胞,而 *BRE* 能激活小鼠原代骨髓细胞中的 ALP 活性并且提高 ALP 和转录因子 mRNA 的表达。其机制为,BRE 选择性的激活 Wnt 信号驱动的荧光素酶活性,同时诱导 WNT 特异性的诸如 Axin2、WISP2 和 Cyclin D1 靶基因,这就表明 BRE 能促进新骨形成以达到治疗老年性 OP 的目的。此外,BRE 还具有抗脂肪生成的作用,对于肥胖的 OP 患者而言或许是一个福音。

Mélanie Spilmont 等人[7]与 Sheng-fa Li 等人[8]分别研究的石榴籽油(PSO)与黄芩素都能够增强小鼠胚胎成骨细胞前体细胞中 ALP 活性。其中,PSO 的主要成分石榴酸是一种共轭亚麻酸,在体内外均具有强力的抗炎和抗氧化作用,由于 PSO 能够增强小鼠胚胎成骨细胞前体细胞中的 ALP 活性、细胞矿化以及主要成骨细胞系标志物的转录水平(其中还涉及到 Wnt/β-catenin 信号通路),因此它能够提高小鼠骨密度(BMD)并且能有效预防骨小梁细微结构的损害;Sheng-fa Li 等人研究的黄芩素除了能增强小鼠胚胎成骨细胞前体细胞 ALP 活性外还能激活 mTORC1 信号通路,促使小鼠胚胎成骨细胞前体细胞分化为成骨细胞以提高小鼠股骨干骺端的骨小梁数量、密度以及松质骨密度。笔者发现,Mélanie Spilmont 等人研究的 PSO 保护骨骼的证据并不是很充分,可能还需要剂量-效应研究提供更多证据,另外,PSO 还可以作为一种用来平衡我们日常食物摄取脂肪酸的营养品,因此,对于 PSO 的深入研究很有意义。

1.2 增强长链不饱和脂肪酸受体活性类

GPR30、GPR40 和 GPR120 都是长链不饱和脂肪酸受体,有不少学者研究发现长链不饱和脂肪酸受体在治疗骨质疏松中具有重要作用。

骨质疏松多发生在老年人和绝经后妇女,绝经后骨质疏松症(PMOP)是由于卵巢功能衰退,体内雌激素水平下降,导致骨平衡被打破,骨吸收大于骨形成的一种原发性 OP,常出现全身骨痛及脊椎、股骨等处骨折,发病率为 30% ~50%[9]。目前的抗骨吸收药物都有一定的效果,但是长期用药会产生诸多不良反应和并发症[10],雌激素替代治疗是 PMOP 治疗中最直接的手段,Bo Gao 等人[11]对雌激素介导的成骨细胞分化机制进行研究,他们发现大鼠骨髓间充质干细胞(BMMSC)中的 GPR40 受雌激素调控并且与体内外的成骨细胞分化都有联系。在机制研究中发现,GPR40 通过 Wnt/b-catenin 信号通路部分或依赖性的促进 BMMSC 中的成骨分化,因此,GPR40 也许是一种通过 Wnt/b-catenin 信号通路激活雌激素诱导的成骨分化的内源性促进剂,这也是首个为 GPR40 是骨形成与 Wnt/b-catenin 信号正调节物提供证据的研究,但是他们并没有对可能增强 GPR40 活性的药物进行研发,然而在另一份同样是 Bo Gao 等人[12]研究 GPR120 的报告中,他们找到了 Ginsenoside-Rb2(人参皂苷)作为靶向药物,Rb2 是一种从中药人参中提取出的 20-原人参二醇糖苷,它能够诱导 GPR120 促进的 Ras-ERK1/2 信号通路来抑制 BMMSC 中的细胞凋亡,从而抑制 BMMSC 中高剂量地塞米松诱导的细胞凋亡。另一个为 GPR30 找到靶向药物的是 Wen-bo Kang 等人[13]的研究,他们的靶向药物是 G1,G1 是一种 GPR30 的特异性激动剂,他们首先证明了 GPR30 的活化作用可以防止 OVX 大鼠模型患 OP 并且对大鼠子宫无不良反应,因此 GPR30 可以作为预防和治疗 PMOP 的药物靶点,而后他们对 OVX 大鼠模型进行 G1 给药,结果发现 G1 抑制了 OVX 大鼠的骨转换速率的提升、骨量流失以及骨密度下降,防止骨结构破坏以及骨生物力学功能下降,此外 G1 并不影响 OVX 大鼠的子宫重量。基于以上结果,Wen-bo Kang 等人认为小剂量使用 G1 治疗 PMOP 是不错的选择。

值得一提的是,地塞米松在临床上广泛应用,有研究表明,长期使用地塞米松会导致严重的骨质疏松和肥胖[14]。在临床广泛运用地塞米松的大环境下,Bo Gao 等人研究的 Rb2 不失为针对这一现象治疗 OP 的新选择。

1.3 调节蛋白质类靶点类

围绕蛋白质类的靶点开发的抗 OP 靶向药物也很常见。Jisha Joshua 等人[15]为可溶性鸟苷酸环化酶设计出促进剂 cinaciguat,由于 cinaciguat 阻止了切除卵巢后雌激素水平下降诱导的骨细胞凋亡,因此能显著提高 OVX 大鼠 OP 模型中的松质骨的细微结构,其疗效与雌二醇相似,并在体内外试验中均提高了成骨细胞的增殖、分化与存活。此外,cinaciguat 在临床心血管疾病中的耐受性也相当好,

万方数据

Jisha Joshua 等人既证实了可溶性鸟苷酸环化酶在骨中的重要作用,同时也为治疗 PMOP 的靶向药物进行了又一次概念验证。同样 Kazuki Inoue 等人[16]研究的胆固醇调节元件结合蛋白是位于内质网的细胞内胆固醇敏感器,通过 Insig-Srebp-Scap 途径对细胞内胆固醇进行反馈调节。其抑制剂 Fatostatin 能有效阻止 RANKL(核因子 κB 受体活化因子配体)诱导的小鼠骨质疏松模型胫骨近端的松质骨骨量的流失,骨组织形态计量学分析表明 Fatostatin 保护骨量的机制可能是抑制了 RANKL 诱导的破骨细胞分化。此外,在他们的研究中还发现了一个新的转录因子 SREBP2 也参与了破骨细胞的分化,因此,SREBP2 可能也是一个治疗骨质疏松的药物靶点。

近年研究发现破骨细胞分泌组织蛋白酶 K、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等促使密质骨重吸收通道和松质骨表面蝶形陷窝形成,半胱氨酸蛋白酶主要在破骨细胞表达,促进骨纤维胶质的分解代谢,对骨吸收起重要调节作用[17,18]。Serge Ferrari 等人[19]发现 Odanacatib(奥当卡替)是一种高度选择性的蛋白酶 K 抑制剂,能够在不影响骨形成的同时抑制骨吸收,甚至在某些骨皮质表面,骨形成水平还有所提高。Zhong-Yuan Ren 等人[20]也对蛋白酶 K 抑制剂进行了研究,他们在一系列的药物中挑选出两种高度选择性的蛋白酶 K 抑制剂 CKI-8 和 CKI-13 用于治疗人类成骨肉瘤细胞 Saos-2,在剂量小于 100nm 时,在受 RANKL 诱导的小鼠 RAW264.7 巨噬细胞以及受 MCSF 和 RANKL 诱导的小鼠骨髓分离出的破骨细胞中没有检测出任何毒副反应,CKI-8 不影响小鼠原代成骨细胞和 Saos-2 成骨细胞诱导的矿化,而 CKI-13 没有影响小鼠原代成骨细胞的矿化,但在其 40% 10-100nm 浓度时抑制了 Saos-2 中的矿化。此外,他们使用牛骨切片进行骨吸收研究,结果显示 CKI-8 和 CKI-13 都抑制了牛骨切片中的骨吸收,并且 CKI-13 的效果比市面上的抑制剂 E-64 更为出色。

1.4 其他类

Si-tu Xue 等人[21]对 BMP 信号通路在治疗低骨量中的作用进行探究,他们一共准备了 23 个苯并噻吩和苯并呋喃衍生物作为 BMP-2 的上调剂,实验对象采用的是糖皮质激素诱导的大鼠骨质疏松模型,结果显示,化合物 1、21、35、38 相较于空白对照组来说显著提升了了骨小梁细微结构,另外,用 8a 治疗的实验组所获得的疗效与用雷洛昔芬和阿法骨化醇的疗效十分相似,Si-tu Xue 等人的研究展现出上述几个化合物可以成为促骨形成药物的强大潜力。

目前广泛运用的二磷酸盐类药物对 OP 的治疗效果并不理想,相较之,PTH 1-34(甲状旁腺素 1-34)疗效更好,但 PTH 的疗效被其副作用(高钙血症、肿瘤风险)以及不便的给药方式(需每日注射)所限制,长期用 PTH 治疗 OP 有良好疗效,但同时会引起严重的高钙血症,T. Ponnapakkam 等人[22]合成了 PTH-CBD 实现了 PTH 对骨组织的靶向给药,CBD 即胶原结合域,是由七个氨基酸构成的寡肽,具有与胶原紧密结合的能力,他们发现 PTH-CBD 在提高大鼠 BMD 的同时并没有导致高钙血症,尽管依旧采用皮下注射仍可导致疼痛、肿胀、红斑、瘙痒等情况,但将每日注射量降至最低有效剂量(MED)能减少这些情况发生。PTH-CBD 也许最终能让优化给药方式后的二磷酸盐类药物起到更好的疗效。交感神经通过 β2 肾上腺素受体作用于骨骼并调节骨量,这正是 PTH 作用的靶器官,但在骨细胞中 β2 肾上腺素受体与 PTH 的关系尚不明确。在 Shuichi Moriya 等人[23]的研究中,他们发现 PTH 作用于 β2 肾上腺素受体的基因表达并未被环己酰亚胺所抑制,而是被一种叫 DRB 的转录抑制剂所抑制了,这就是对 PTH 的直接转录控制作用。此外,敲除 β2 肾上腺素受体加强了环腺苷酸应答元件结合蛋白的 PTH 诱导的磷酸化和腺苷酸环化酶的活性,这就表明 β2 肾上腺素受体是 PTH 作用的靶点之一,并且 β2 肾上腺素受体是成骨细胞中 PTH 活动的抑制剂,起着反向调节作用。

2 骨质疏松症的新治疗靶点

新药物靶点的发现是新药创新的源头和基础,新的药物作用靶点一旦被发现,往往会成为一系列新药发现的突破口,因此总结最新发现的靶点甚为必要[3]。目前主要有 6 种新发现的靶点,分别是大麻 CB2 受体和 TRPV1 受体、涎免凝集素(Siglec-15)、DMT1 基因、内质网(ER)应激诱导的破骨细胞生成的信号通路以及类视黄醇 X 受体(RXR)。

Francesca Rossi 等人[24]研究了大麻 CB2 受体和 TRPV1 受体并首次证明人类间充质干细胞中存在这两种受体,他们发现刺激 CB2 受体能够促进骨生成而刺激 TRPV1 受体能够抑制骨生成,即 CB2 受体和 TRPV1 受体在人类成骨细胞中的骨生成起相反的调节作用,这对研究 OP 骨靶向药物提供了新思路。Yusuke Kameda 等人[25]研究的 Siglec-15 是调

万方数据

节破骨细胞发育和骨吸收的免疫受体,它通过调节RANKL信号参与骨重建,结果表明Siglec-15对RANKL诱导的破骨细胞分化成的破骨细胞支架结构尤为重要,并最终证实Siglec-15与雌激素下降诱导的破骨细胞分化有关,因此Siglec-15也是一个治疗OP的药物靶点。

糖尿病患者合并骨质疏松的情况已经渐渐引起人们的注意,Wei-Lin Zhang等人[26]对DMT1基因在2型糖尿病患者骨的细微结构上的调节作用展开研究,他们制作了小鼠2型糖尿病骨质疏松模型并运用免疫组织化学和免疫印迹的方法检测DMT1的不同表达,并对每组实验组中骨的细微结构、生物力学以及铁含量进行检测,他们发现DMT1基因组中的小鼠模型的骨生物力学指标和骨细微结构明显优于空白对照组,DMT1基因损失可致骨中铁含量降低。这些结果表明DMT1在2型糖尿病小鼠模型骨组织中的表达增强了,并且在2型糖尿病合并骨质疏松的病理过程中起到了重要作用,所以,DMT1基因很可能是糖尿病合并骨质疏松的治疗靶点。

Eun-Gyeong Lee等人[27]从5周岁雄性IRC小鼠提取骨髓细胞并用巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)以及RANKL培养分化成破骨细胞,在有或无白介素-1β、毒胡萝卜素(TG)和苯丁酸(PBA,一种内质网应激抑制剂)作用的条件下,用TRAP染色和骨吸收陷窝检测来评估破骨细胞的生成情况。c-Fos,NFATc1是破骨细胞的特异信号,PERK,IRE1,GRP78,和eIF2α是与ER应激相关的信号通路,敲除ER应激信号后发现c-Fos和NFATc1表达受到了抑制,从而降低了白介素-1β或TG诱导的破骨细胞生成。白介素-1β或ER应激诱导的破骨细胞生成主要与PERK,IRE1,GRP78,和eIF2α的上调有关,这就表明ER应激诱导的破骨细胞生成的信号通路也许是防治多种病理因素所致OP的新型治疗靶点。

破骨细胞是维持骨重建和矿物质平衡的重要骨吸收细胞。调节破骨细胞分化和活性对于优化OP的治疗来讲大有裨益[28]。Maria P. Menendez-Gutierrez等人[29]对破骨细胞分化转录过程中的RXR进行了研究,他们发现造血细胞中RXR功能的缺失会导致雄性大鼠体内非骨吸收破骨细胞的形成,另外还可以防止OVX雌鼠的骨量流失,进一步研究发现,骨量增加与RXR不足存在关联是因为RXR依赖的转录因子MAFB缺乏表达,在对破骨细胞祖细胞的研究中发现RXR二聚体直接靶向作用并绑定在MAFB促进剂,这种相互作用对于破骨细胞的增殖、分化和活性来说是必需的。RXR药理学作用抑制了破骨细胞的分化是因为RXR的合成间接导致了MAFB的上调。总而言之,RXR信号调节骨内稳态并且RXR有作为治疗OP作用靶点的潜力。

3 总结与展望

近三年来国内外学者对治疗骨质疏松靶向药物及靶点的研究进展令人瞩目,这将大大推进新靶向药物的研发,但个别研究还有待进一步深入,例如继续设计出GPR40特异性激动剂。

蛋白酶K抑制剂在抑制破骨细胞的同时并未抑制新骨形成,甚至在某些骨皮质表面还促进了骨形成[19],这似乎让人感觉到蛋白酶K抑制剂是一种双向作用抗OP的药物。于是我们产生了这样的设想:将来可以试图将一种或多种促骨形成类药物和一种或多种抗骨吸收类药物在一定条件下进行"嫁接",从而合成一种双向选择性的药物,既可以促骨形成又可以抗骨吸收,增强药物对其作用靶点的特异性,以此来最大限度的增强药物的趋骨性,避免对体内其他器官的损伤。

OP多发生在老年人和绝经后妇女[9],患者年龄均较大且肥胖人数也较多,作为一个人口众多的国家,我国肥胖人数在近20多年来持续上升[30],而众多研究表明肥胖又易导致糖尿病[31-33],所以我们在临床上遇到的OP患者越来越多合并糖尿病,并且患者体形肥胖,对于肥胖的OP患者而言,其本身骨折风险就比正常人高许多[34],若令其加强肢体运动减轻肥胖则易致患者骨折等严重后果,若任其发展,则患者肥胖愈发严重,这将导致两个后果:1.肥胖导致骨骼系统负累增加,进而增加骨折的风险[35-37];2.以往传统观点认为肥胖能一定程度上预防骨质疏松,虽然两者之间的关系仍存在争议,但目前更多的研究则认为肥胖会导致骨质疏松的发生[38-42]。此二结果将导致肥胖、骨质疏松与骨折的恶性循环。Woo-Seok Jang等人[6]研究的BRE除了抗骨质疏松以外还能够抗脂肪生成,如果将来能为DMT1基因靶点设计出靶向药物,再与BRE联合用药,这将会是更好解决肥胖OP患者合并糖尿病问题的一个研究方向。此外,在地塞米松广泛运用的大环境下,长期使用地塞米松会导致严重的骨质疏松和肥胖[14],Rb2能够靶向治疗由地塞米松诱导的骨质疏松,但是其没有抗脂肪生成的作用,那么,是否可以将Rb2

万方数据

与BRE联合使用来靶向治疗由地塞米松诱导的骨质疏松,联合用药对治疗效果有何影响?这将有待更多学者进行深层次的研究。

【参考文献】

[1] Pierce WM, Leonard WC. Bone-targeted carbonic anhydrase inhibitors: effect of a proinhibitor on bone resorption in vitro [J]. Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine Society for Experimental Biology &Medicine, 1987, 186 (1): 96-102.

[2] 顾吉晋,邓英杰. 骨靶向性药物及载体的研究进展[J]. 中国药剂学杂志(网络版),2009,7(3):191-197.
Gu JJ, Deng YJ. Research progress of bone targeted drugs and carriers[J]. China Journal (network version), 2009, 7(3): 191-197. (in Chinese)

[3] 江振洲,杨婷婷,李晓骄阳,等. 药物作用靶点研究最新进展[J]. 药学进展,2014,38(3):161-173.
Jiang ZZ, Yang TT, Li XJY, et al. The Latest Progress in Research of Drug Target [J]. Progress in Pharmaceutical Science, 2014, 38(3): 161-173. (in Chinese)

[4] 王石莹,闫素梅. 碱性磷酸酶在动物骨骼代谢中的研究进展[J]. 饲料博览,2009(4):14-17.
Wang SY, Yan SM. Research progress of alkaline phosphatase in skeletal metabolism of animals[J]. Feed Expo, 2009(4): 14-17. (in Chinese)

[5] Song NJ, Kwon SM, Kim S, et al. Sulfuretin induces osteoblast differentiation through activation of TGF-β signaling [J]. Mol Cell Biochem, 2015, 410(1-2): 55-63.

[6] Jang WS, Seo CR, Jang HH, et al. Black rice(Oryza sativa L.) extracts induce osteoblast differentiation and protect against bone loss in ovariectomized rats[J]. Food Funct, 2015, 6(1): 265-275.

[7] Spilmont M, Léotoing L, Davicco MJ, et al. Pomegranate seed oil prevents bone loss in a mice model of osteoporosis, through osteoblastic stimulation, osteoclastic inhibition and decreased inflammatory status[J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(11): 1840-1848.

[8] Li SF, Tang JJ, Chen J, et al. Regulation of bone formation by baicalein via the mTORC1 pathway [J]. Drug Design, Development and Therapy, 2015, 9: 5169 - 5183.

[9] 杭元星. 雌激素治疗绝经后女性骨质疏松症的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2010,31(3):396.
Hang YX. Clinical study on the treatment of osteoporosis in postmenopausal women with estrogen [J]. Qiqihar Medical University Journal, 2010, 31(3): 396. (in Chinese)

[10] Choi HJ. New antiresorptive therapies for postmenopausal osteoporosis[J]. J Menopausal Med, 2015, 21(1): 1-11.

[11] Gao B, Huang Q, Jie Q, et al. Dose-response estrogen promotes osteogenic differentiation via GPR40 (FFAR1) in murine BMMSCs[J]. Biochimie, 2015, 110: 36-44.

[12] Gao B, Huang Q, Jie Q, et al. Ginsenoside-Rb2 inhibits dexamethasone-induced apoptosis through promotion of GPR120 induction in bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells Dev, 2015, 24(6): 781-790.

[13] Kang WB, Deng YT, Wang DS, et al. Osteoprotective effects of estrogen membrane receptor GPR30 in ovariectomized rats[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 154: 237-244.

[14] Ren H, Liang D, Jiang X, et al. Variance of spinal osteoporosis induced by dexamethasone and methylprednisolone and its associated mechanism[J]. Steroids, 2015, 102: 65-75.

[15] Joshua J, Schwaerzer GK, Kalyanaraman H, et al. Soluble guanylate cyclase as a novel treatment target for osteoporosis[J]. Endocrinology, 2014, 155(12): 4720-4730.

[16] Inoue K, Imai Y. Fatostatin, an SREBP inhibitor, prevented RANKL-induced bone loss by suppression of osteoclast differentiation[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852: 2432-2441.

[17] Iñiguez-Ariza NM, Clarke BL. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for Osteoporosis [J]. Maturitas, 2015, 82 (2): 245-255.

[18] 杨彬,丁振. 半胱氨酸组织蛋白酶抑制剂:一类新型的骨质疏松治疗药物[J]. 国外医学,药学分册,2000,27(2):79-84.
Yang B, Ding Z. Cysteine cathepsin inhibitors: a class of drugs used to treat osteoporosis model[J]. Foreign Medical Sciences, Pharmacy section, 2000, 27(2): 79-84. (in Chinese)

[19] Ferrari S. Future directions for new medical entities in osteoporosis [J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014, 28(6): 859-870.

[20] Ren ZY, Machuca-Gayet I, Domenget C, et al. Azanitrile Cathepsin K Inhibitors: Effects on Cell Toxicity, Osteoblast-Induced Mineralization and Osteoclast-Mediated Bone Resorption [J]. PloS one, 2015, 10(7): e0132513.

[21] Xue ST, Guo HF, Liu MJ, et al. Synthesis of a novel class of substituted benzothiophene or benzofuran derivatives as BMP-2 up-regulators and evaluation of the BMP-2-up-regulating effects in vitro and the effects on glucocorticoid-induced osteoporosis in rats [J]. Eur J Med Chem, 2015, 05: 96 151-161.

[22] Ponnapakkam T, Katikaneni R, Sakon J, et al. Treating osteoporosis by targeting parathyroid hormone to bone[J]. Drug Discov Today, 2014, 19(3): 204-208.

[23] Moriya S, Hayata T, Notomi T, et al. PTH regulates β2-adrenergic receptor expression in osteoblast-like MC3T3-E1 cells [J]. J Cell Biochem, 2015, 116: 142-148.

[24] Rossi F, Bellini G, Tortora C, et al. CB(2) and TRPV(1) receptors oppositely modulate in vitro human osteoblast activity [J]. Pharmacol Res, 2015, 99 194-201.

[25] Kameda Y, Takahata M, Mikuni S, et al. Siglec-15 is a potential therapeutic target for postmenopausal osteoporosis[J]. Bone, 2015, 71: 217-226.

[26] Zhang WL, Meng HZ, Yang MW. Regulation of DMT1 on Bone Microstructure in Type 2 Diabetes[J]. International Journal of Medical Sciences, 2015, 12: 441-449.

[27] Lee EG, Sung MS, Yoo HG, et al. Increased RANKL-mediated

万方数据

osteoclastogenesis by interleukin-1βand endoplasmic reticulum stress[J]. Joint Bone Spine, 2014, 81(6): 520-526.

[28] Uchino K, Okamoto K, Sakai E, et al. Dual Effects of Liquiritigenin on the Proliferation of Bone Cells: Promotion of Osteoblast Differentiation and Inhibition of Osteoclast Differentiation[J]. Phytother Res, 2015, 29(11): 1714-1721.

[29] Menéndez-Gutiérrez MP, Röszer T, Fuentes L, et al. Retinoid X receptors orchestrate osteoclast differentiation and postnatal bone remodeling[J]. J Clin Invest, 2015, 125 (2): 809-823.

[30] 倪国华,张璟,郑凤田. 中国肥胖流行的现状与趋势[J]. 中国食物与营养, 2013, 19(10): 70-74.
Ni GH, Zhang J, Zheng FT. Current situation and trend of obesity epidemic in China[J]. Food and Nutrition in China, 2013, 19(10): 70-74. (in Chinese)

[31] 刘俊,郭毅,刘晴,等. 超重、肥胖与2型糖尿病相关性的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(2): 190-195.
Liu J, Guo Y, Liu Q, et al. Association of Overweight and Obesity with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Cohort Studies[J]. Chin J Evid-based Med, 2013, 13(2): 190-195. (in Chinese)

[32] 杨晓炜,姚立岩,牛莹莹,等. 向心性肥胖与2型糖尿病的关系研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2010, 31(4): 19-21.
Yang XW, Yao LY, Niu YY, et al. Study on the relationship between central obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Mudanjiang Medical University, 2010, 31(4): 19-21. (in Chinese)

[33] Salvadó MJ, Casanova E, Fernández-Iglesias A, et al. Roles of proanthocyanidin rich extracts in obesity[J]. Food Funct, 2015, 04: 1053-1071.

[34] Sipos W, Pietschmann P, Rauner M, et al. Pathophysiology of osteoporosis[J]. Wien Med Wochensch r, 2009, 159(9-10): 230-234.

[35] SøgaardAJ, HolvikK, Omsland TK, et al. Abdominal obesity increases the risk of hip fracture. A population-based study of 43,000 women and men aged 60-79 years followed for 8 years. Cohort of Norway[J]. Journal of internal medicine, 2015, 277(3): 306-317.

[36] Cawsey S, Padwal R, Sharma AM, et al. Women with severe obesity and relatively low bone mineral density have increased fracture risk[J]. Osteoporosisinternational: ajournal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2015, 26(1): 103-111.

[37] Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, et al. Pleiotropic effects of obesity on fracture risk: the Study of Women's Health Across the Nation[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(12): 2561-2570.

[38] 魏雅楠,苗懿德. 肥胖与骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(11): 814-817.
Wei YN, Miao YD. Obesity and osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos, 2007, 13(11): 814-817. (in Chinese)

[39] 贾红蔚,朱梅. 老年肥胖和骨质疏松[J]. 实用老年医学, 2014, 28(11): 887-890.
Jia HW, Zhu M. Obesity and osteoporosis in the elderly[J]. Practical Geriatrics, 2014, 28(11): 887-890. (in Chinese)

[40] 鲍晓雪,王娜,李玉坤. 肥胖与骨质疏松症关系的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(14): 2749-2753.
Bao XX, Wang N, Li YK. Advances in the relationship between obesity and osteoporosis[J]. Chin J Clinicians (Electronic Edition), 2015, 9(14): 2749-2753. (in Chinese)

[41] 王琳,张克勤. 肥胖与骨质疏松的关系研究进展[J]. 药品评价, 2015, 12(15): 34-39+46.
Wang L, Zhang KQ. Research Progress on the relationship between obesity and osteoporosis[J]. Drug Evaluation, 2015, 12(15): 34-39+46. (in Chinese)

[42] Singh R, Gupta S, Awasthi A. Differential effect of predictors of bone mineral density and hip geometry in postmenopausal women: a cross-sectional study[J]. Arch Osteoporos, 2015: 10(1): 39.

(收稿日期: 2016-02-19)

万方数据