

• 综述 •

骨质疏松治疗新靶点

李欣芝* 邓晓莉 刘湘源

北京大学第三医院风湿免疫科,北京 100191

中图分类号: R4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 09-1201-05

摘要: 随着社会的进步,生活水平的提高及人口老龄化时代的到来,骨质疏松发病率逐年增长并逐渐成为影响人们生活质量的慢性疾病之一。传统的骨质疏松治疗药物目前尚不能降低此疾病骨折的发生风险、不能有效提高骨密度及减轻疼痛等不适。如今,随着人们对骨质疏松发病机制的进一步探讨,参与骨质疏松发病的 OPG/RANKL/RANK、Wnt/ β 连环蛋白信号通路、Sclerostin、CathepsinK 等信号分子逐步发现,并有望成为骨质疏松治疗的新靶点。

关键词: 骨质疏松;发病机制;信号通路;治疗靶点

New therapeutic targets of osteoporosis

LI Xinyi, DENG Xiaoli, LIU Xiangyuan

Department of Rheumatology and Immunology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: LI Xinyi, Email: aa15275531712@163.com

Abstract: With the development of our society, the improvement of living standard, and the arrival of the era of population aging, the incidence of osteoporosis increases year by year and gradually becomes one of the chronic diseases that affect people's live. At present, however, traditional anti-osteoporosis drugs can not reduce fracture risk of this disease, and can not effectively improve bone mineral density as well as relieve pain and discomfort. With the further exploration of the pathogenesis of osteoporosis, signal pathways such as OPG/RANKL/RANK, Wnt, sclerostin as well as cathepsin K, have been discovered in the development of the osteoporosis, which may be the novel therapeutic targets of osteoporosis in the future.

Key words: Osteoporosis; Pathogenesis; Signal pathways; Therapeutic targets.

骨质疏松是一种全身性骨代谢疾病。随着人口老龄化问题愈加突出,骨质疏松患者逐年增加。虽然骨量减少是男女衰老过程中的自然现象,但与此相关的骨折风险显著升高,患者生活质量显著下降。目前有 >40% 的 50 岁以上的白种女性会经历因骨量减少导致的骨折,同样有 >13% 男性也会有相同经历^[1]。因此,骨质疏松治疗为目前改善生活质量、延长寿命的重中之重。本文旨在回顾近几年骨质疏松治疗方面的进展,阐述骨质疏松治疗的新靶点。

1 CathepsinK 抑制剂

CathepsinK 属于溶酶体蛋白酶,由 329 个氨基酸残基组成,在破骨细胞与巨噬细胞上均可表达,主要存在于破骨细胞的刷状缘中,参与破骨细胞对有

机质的降解,造成骨吸收。CathepsinK 抑制剂可以抑制其破骨作用,从而达到治疗骨质疏松的目的。目前此类药物包括 Odanacatib、Balicatib、Relacatib、ONO-5334。

1.1 Odanacatib

Odanacatib 的动物实验首先是在兔模型上进行。将骨质发育正常的兔子予去卵巢化处理,随机分为 4 组,分别予 Odanacatib 4ug/天、9ug/天、阿伦磷酸盐、安慰剂处理 27 周。实验结果发现,与对照组相比,Odanacatib 与阿伦磷酸盐均可抑制去卵巢作用导致的骨质丢失,二者饲养的兔的骨量显著增加。对兔的股骨颈和远端股骨的组织形态学检查显示 Odanacatib 减少了小梁的骨形成率,但不影响皮质内骨形成率,且能显著增加皮质及其厚度。此外,Odanacatib 能显著增加骨强度,且其强度的增加与骨密度、骨矿含量和皮质厚度相关。Odanacatib 组与双磷酸盐组相比,2 种剂量的 Odanacatib 均可以

* 通讯作者: 李欣芝, Email: aa15275531712@163.com

抑制卵巢切除后的骨丢失,其抑制水平与阿仑膦酸钠相当,且 Odanacatib 不影响任何一研究部位的骨形成^[2]。Pennypacker^[3]等比较了 Odanacatib 与阿仑膦酸钠对快速生长的兔模型骨的影响,结果发现 Odanacatib 能够减少兔骨胶原的降解,并且在兔骨转换阶段能够快速启动骨吸收部位类骨质的沉积,从而促进骨的形成。除上述试验外,Odanacatib 对骨质疏松治疗作用还在另一试验中得到进一步证实。该试验予切除卵巢的恒河猴 6 mg/kg 或 30 mg/kg Odanacatib 结果显示 Odanacatib 可抑制骨吸收标志物,破骨细胞的标志物耐酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP) 的水平较对照组无显著差异。此试验表明 Odanacatib 的作用机制为抑制骨吸收,而不是减少破骨细胞数量^[2]。

Odanacatib 临床 I 期试验对 44 名健康志愿者进行了临床研究。随机给予志愿者 2-600 mg 不等的 Odanacatib,实验结果发现血 Odanacatib 浓度呈剂量依赖性变化,且所有志愿者的血骨吸收标志物均显著下降。随后在全球范围内内容纳 399 名绝经且存在骨质疏松或骨量减少的女性的临床 II 期试验中,随机给予她们 Odanacatib 3,10,25,50 mg/周以及安慰剂治疗 2 年。临床试验结果显示骨吸收标志物 I 型胶原氨基肽端 (NTx) 呈剂量依赖性下降,骨形成标志物 I 型 N 末端前肽 (PINP) 在服用 Odanacatib 最初的 6 个月内呈剂量依赖性上升,但之后缓慢降至基线水平且稳定在此水平。予 Odanacatib 治疗的患者的脊柱及髌部的骨矿物密度 (BMD) 有显著升高。此外,II 期临床试验对接受治疗患者的骨组织进行了组织细胞学检查发现 Odanacatib 对骨矿化过程、骨形成以及破骨细胞数量均无影响。针对既往服用其他药物治疗的骨质疏松患者现改为 Odanacatib 治疗是否有效的问题,相关临床试验证实是有效的。该临床试验纳入 243 名接受阿仑膦酸盐治疗 ≥ 3 年的绝经后骨质疏松的患者,她们被随机分成 2 组,一组停用阿仑膦酸盐开始 Odanacatib 50mg/周治疗,一组停用阿仑膦酸盐服用安慰剂治疗,时程 2 年。试验结果显示服用 Odanacatib 治疗者骨吸收标志物 NTx 下降 15%,而安慰剂组 NTx 上升了 30%。椎体骨密度在 Odanacatib 组增长了 2.3%,安慰剂组无显著变化^[2]。

Odanacatib 在上述动物试验以及临床试验中的结果表明其治疗骨质疏松是有效的。对于其不良事件,II 期临床试验中发现在用药 4-5 年过程中有尿路感染事件发生,Odanacatib 组与安慰剂组上

述事件发生比例约为 14%:5%,卒中发生概率较安慰剂组相比较多^[4]。LOFT (Longterm Odaacatib Fracture Trial) 研究机构发现,Odanacatib 与安慰剂组相比,前者发生不良事件的比率整体上较后者无显著差别,其常见的不良反应与其他抗骨质疏松药物类似,包括硬斑样皮损、系统性硬化症、严重呼吸道感染、下颌骨坏死以及心血管事件等。

1.2 Balicatib

Balicatib 是另一种组织蛋白酶 K 抑制剂。在一项纳入 675 名骨量异常的绝经后女性的临床研究中,分别给予 Balicatib 5,10,25,50mg/周以及安慰剂的治疗,1 年后 Balicatib 治疗组的 NTx 较安慰剂组显著下降,BMD 较安慰剂组升高。参与临床试验的部分患者出现了硬斑样皮损,上述皮损程度较轻,在停药后大部分可自行缓解。由于组织蛋白酶在肺、皮肤等全身多种组织均有表达,Balicatib 组织特异性相对较差^[3]以及其在临床试验中出现的皮肤硬斑样改变等不良反应,进一步的临床研究未再进行。

1.3 ONO-5334

ONO-5334 是组织蛋白酶 K 抑制剂之一,它的分子量较低,且为非溶酶体性的组织蛋白抑制剂。在切除卵巢的食蟹猴应用 ONO-5334 后皮质及松质骨密度较对照组增加,骨吸收标志物得到抑制。在欧洲进行的绝经后妇女的临床研究也有相似的结果。进一步临床试验尚在进行中。

2 Sclerostin 抑制剂

Sclerostin 是 SOST 基因的编码蛋白,为非典型胱氨酸蛋白,其可在骨细胞、矿化的肥大软骨细胞和牙骨质细胞中表达。Sclerostin 是骨形成 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的负向调节剂,其与低密度脂蛋白受体相关蛋白 LRP5、LRP6 结合后可以抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路。此外,Sclerostin 也可抑制 BMP 通路(骨形成蛋白通路),导致骨量下降。Sclerostin 抑制剂可以阻断 Sclerostin 对 Wnt/ β -连环蛋白信号通路、BMP 通路的负性作用,起到抗骨质疏松的作用^[5]。此类药物包括 Romosozumab、Blososumab。

针对上述机制,Sclerostin 抑制剂相关的动物实验已进行。其采用经去卵巢处理的兔为实验对象,随机分为实验组与对照组,前者予硬化蛋白抗体 (Scl-Ab) 25 mg/kg、每周 2 次处理,后者予安慰剂处理。5 周后试验组兔的椎体及股骨的骨密度分别增加 26%、17%。在治疗第一周,骨钙素增加 3 倍,之

后缓慢降至正常值 2 倍水平后保持稳定。试验组的组织细胞形态学检查提示骨量、骨形成指标以及骨强度显著增加^[6]。另一项动物实验以食蟹猴为试验对象。其被随机分为 4 组,分别给予 Scl-Ab 3, 10, 30 mg/kg 每月 1 次处理以及安慰剂处理 2 月后试验组的骨密度呈剂量依赖性增加(11%~29%),骨强度也相应的增加。组织细胞形态学检查提示骨形成标志物 PINP 呈剂量依赖性增加,而骨吸收标志物 I 型胶原羧基端肽(CTX)下降。

2.1 Romosozumab

Romosozumab 是人工合成的 IG2 型的单克隆硬化蛋白抗体。皮下注射后吸收率为 50%~70%,半衰期为 6~7d。在 Romosozumab I 期单剂量试验中,以健康男性及绝经后女性为研究对象。受试者在接受单剂量 Romosozumab 注射后脊柱及髌部骨密度分别增加了 5.3%、2.8%^[7]。在随后的 I 期多剂量 Romosozumab 研究中,32 名健康绝经后女性随机予 Romosozumab 1~2 mg/kg 隔周一次、2~3 mg/kg 每周一次,16 名健康男性予 Romosozumab 1 mg/kg,2 周一次、3 mg/kg 每周一次或予安慰剂治疗,治疗疗程 6~8 周。实验结果显示 PINP 增加了 66%~147%,CTX 下降了 15%~50%,脊柱骨密度增加 4%~7%。II 期临床试验以低骨量女性为研究对象,419 名符合标准的女性予 70 mg/月、140 mg/月、210 mg/月、140 mg/3 个月、210 mg/月、安慰剂对照和活性药物阿伦磷酸盐 70 mg/周,特立帕肽 20 μg/日 观察治疗 1 年后骨密度改变情况。实验结果显示 Romosozumab 210 mg/月剂量组改善腰椎骨密度效果最佳(+11.3%),阿伦磷酸盐组为 +4.1%,特立帕肽组为 +7.1%。PINP 在第 0~1 月短暂升高,6 月后降至基线水平,12 月时低于基线 20% 水平。骨吸收标志物 CTX 持续降低^[2]。Romosozumab 组 PINP 与 CTX 变化趋势显示硬化蛋白抑制剂在骨吸收与骨形成之间是不平行的^[8],此为 Romosozumab 与特立帕肽不同之处,Romosozumab 此独特之处是否会对降低骨折风险有益需进一步研究^[2]。Romosozumab 在临床试验中整体上耐受性较好,试验中部分患者出现局部注射反应、抗 Romosozumab 抗体,但均为轻微变化,停药后可缓解,且未影响治疗效果。

2.2 Blosozumab

Blosozumab 是人工合成的 IgG4 型的单克隆硬化蛋白抗体。其在单剂量试验以及后续的临床试验中的试验结果与 Romosozumab 相似,同时也表现出

其在治疗骨质疏松过程中骨形成与骨吸的不平行性。临床试验中出现的不良反应包括局部注射反应、抗体的出现等,与 Romosozumab 差异不大,且大多为自限性,抗体的出现对药物药效学无显著影响^[2]。

3 RANKL/RANK 通路抑制剂——Denosumab

由破骨细胞表达的 RANK 是 NF-κB 受体活化因子配体(RANKL)的受体。二者结合会刺激破骨细胞的表达分化,形成成熟破骨细胞,从而增加骨吸收。Denosumab 是 RANKL 单克隆抗体,能以高亲和力与可溶性和跨膜 RANKL 相结合,竞争性抑制 RANK,进而抑制 RANKL/RANK 通路活性,抑制破骨细胞的数量和功能,减少其对骨质的吸收。

在 FREEDOM(Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months) 研究中,Denosumab 组较安慰剂组骨吸收指标(融蚀面积和破骨细胞数量)明显减少。Denosumab I 期、II 期临床研究中,皮下注射 1.0 mg/kg Denosumab 1 周后,尿 NTx/尿肌酐比值下降了 79.6%,而安慰剂组只下降了 9.2%。血清 NTx 水平也有上述类似变化。后续的随访也发现,在 2 周、1 个月、3 个月和 6 个月时,Denosumab 组尿 NTx/尿肌酐比值和血清 NTx 值下降程度均明显高于安慰剂组。骨密度在腰椎及髌部较安慰剂组均有显著增长^[9,10]。在 FREEDOM III 期临床试验中,Denosumab 也能有效降低股骨(40%)、腰椎部(68%)骨折风险。此外,ADAMO 研究对男性患者服用 Denosumab 进行 1 年观察后发现 Denosumab 也能显著增加男性患者骨密度。HALT 研究发现前列腺癌行雄激素去势治疗的患者予 Denosumab 治疗后骨密度也显著增加。该药目前已被 FDA 批准用于男性高骨折风险人群的骨质疏松治疗。

针对 Denosumab 安全性问题,目前主要包括局部皮肤反应、湿疹、严重感染、非典型股骨颈骨折、下颌骨坏死、高钙血症等^[11]。Denosumab 药物上市后也有上述不良反应的报道,分析此部分患者临床特点发现其均有激素或双磷酸盐、化疗药物等用药史,高龄、口腔手术史、CKD5 期或肝功能不全的患者也为出现不良反应的高危人群。

4 PTHrP

PTHrP 最早是从高钙血症相关的恶性肿瘤组织

中分离得出的,在正常成人和胎儿体内许多组织中都有表达,其结构、活性与甲状旁腺激素相似,二者有相同的受体 PTH1R。PTHrP 与成骨细胞表面表达的 G 蛋白偶联 PTH1R 相互作用后激活 cAMP 依赖的蛋白激酶 A 及钙依赖的蛋白激酶 C 信号通路并调节成骨细胞功能。PTHrP 除上述成骨作用又有破骨作用。相关的实验动物数据表明 PTH 对骨代谢的影响取决于其剂量与给药方式,高剂量持续给药会导致骨分解代谢,低剂量间歇给药可诱导单纯的骨合成代谢^[12]。此类药物包括 Teriparatide、PTHrP 1-31、PTHrP 1-34、PTHrP 1-36。

4.1 Teriparatide

Teriparatide 是第一个甲状旁腺激素类促骨形成制剂,可以与 PTH1R 结合,发挥甲状旁腺激素对骨骼的生理作用。一项安慰剂对照、多中心的骨折预防试验(Fracture Prevention Trial, FPT)中,纳入 1637 名已发生过骨折但未接受抗骨吸收药物治疗的绝经后女性,其随机接受安慰剂、Teriparatide 20ug/d 或 teriparatide 40ug/d 的治疗,试验数据显示与安慰剂组相比,teriparatide 20ug/d 或 teriparatide 40ug/d 可分别降低 65% 和 69% 的椎体骨折风险,并且可降低新发椎体骨折的风险、增加腰椎骨、股骨颈骨密度^[13]。此外,相关临床研究显示 teriparatide 也可增加早期骨形成标志物、骨量水平。在男性骨质疏松患者的相关临床试验数据也显示出 teriparatide 降低骨折风险,增加骨密度的作用。

针对 teriparatide 安全性问题,在临床试验中接受 teriparatide 治疗后的不良反应发生率较低。与安慰剂组相比,teriparatide 治疗组患者初期会有轻度腿部抽筋和一过性眩晕的发生,此后会有高血钙和高尿酸发生^[14]。此外,在 teriparatide 用药说明书中特别标注骨肉瘤发生可能,并且在药上市后的相关监测中也发现个别患者骨肉瘤发生的案例^[15]。结合上述不良反应,该药目前不建议用于难以解释的高钙血症和(或)高碱性磷酸酶血症、畸形性骨炎、骨骼放射治疗史、转移癌、骨髓未愈合及肾小球滤过率 <30 ml/min 的患者。因其潜在的诱发骨肉瘤风险,FDA 限制其用药不可超过 24 个月^[16]。

4.2 PTHrP 1-31、PTHrP 1-34、PTHrP 1-36

除 Teriparatide 外,PTHrP 其它片段如 PTHrP 1-31、PTHrP 1-34、PTHrP 1-36 目前也引起广泛关注。在 PTHrP 1-31 II 期临床试验中,予 45ug/天治疗剂量 12 月后可见腰椎及股骨骨密度以及骨形成标志物增加。在一项短期的 PTHrP 1-36 临床试验中,也

可见类似于 PTHrP 1-31 的治疗效果。在另一项多中心、随机对照双盲试验中,骨质疏松绝经后患者每日接受皮下注射 PTHrP 1-34 20 ug、40ug、80ug、teriparatide 20ug 或安慰剂治疗 24 周后,PTHrP 1-34 组患者腰椎、股骨颈的骨密度显著增加,且呈剂量依赖型增加^[9]。另外一项长达 18 月的临床 II 期试验中,比较了 PTHrP 1-34、teriparatide 治疗骨折发生高危人群的效果。实验结果显示 PTHrP 1-34 80ug/d 的治疗可以减低新发骨折发生,而 teriparatide 20ug/d 的治疗无上述效果。上述临床试验中 PTHrP 无显著高钙血症发生。更多的临床研究尚在进行中。

5 Dickkopf-1 抑制剂

Dickkopf-1 是 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的主要负性调节因子,其可与低密度脂蛋白相关蛋白 LRP5、LRP6 结合后对上述通路起抑制作用,从而影响成骨细胞的分化成熟,同时增加破骨细胞的形成,破坏骨吸收与骨形成之间的平衡,造成骨质疏松。Dickkopf-1 抑制剂可在上述过程中起负性作用,起到治疗骨质疏松作用。

在动物实验模型中发现 Dickkopf-1 过度表达会导致严重的骨量丢失。绝经后骨质疏松女性的血清 Dickkopf-1 水平也显著升高。目前已发现的 Dickkopf-1 抑制剂有 RH2-18、PF-04840082、RN564、BHQ880。相关动物模型试验中发现 Dickkopf-1 抑制剂可以呈剂量依赖型增加骨密度以及骨形成标志物。对于 Dickkopf-1 抑制剂安全性问题,由于 Dickkopf-1 缺乏对骨组织的特异性,长期无限制的应用 Dickkopf-1 抑制剂可能存在神经组织抑制、肿瘤源性疾病等恶性事件发生^[2]。

6 骨质疏松治疗的其他新靶点

6.1 Activin A 拮抗剂

Activin A 与 TGF- β 、BMP 均属于 TGF- β 家族成员,其可通过与激活素 II-A 型受体(ActRIIA)结合影响破骨细胞及成骨细胞活性。相关研究表明血清激活素 A 水平与 BMD 呈负相关,激活素 A 抑制剂 ACE-011 可以增加骨形成,减低骨吸收,增加松质骨骨强度。目前对于激活素拮抗剂相关临床 I 期试验表明 ACE-011 可以迅速、持续诱导骨吸收标志物减低,呈剂量依赖型诱导骨形成标志物增加^[17]。相关进一步研究还需要更多动物实验及临床试验去探索。此机制可能成为未来骨质疏松治疗药物的新靶点。

6.2 β -Arrestin 类似物

β -Arrestin 是一种衔接蛋白,广泛存在于多种细胞中,是 G 蛋白耦联受体(GPCRs)信号的调节剂。近期研究发现 β -Arrestin 在骨重塑中有一定作用,在破骨细胞和成骨细胞中均有表达。在动物实验模型中 β -Arrestin 类似物可以增加骨的形成且不伴有骨破坏。此可能为未来骨质疏松治疗的新靶点。但因 β -Arrestin 不具备对骨组织的特异性,其治疗骨质疏松可能存在一定安全问题,进一步研究还需更多动物实验及临床试验去探索^[11]。

6.3 GSK-3 β 抑制剂(糖原合成酶激酶-3 抑制剂)

β -连环蛋白是经典 Wnt 信号通路的枢纽分子,它是一条多肽链,含有多个 GSK-3 β 和 酪氨酸蛋白激酶 PTK 的磷酸化位点。GSK-3 β 是经典 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的重要枢纽组分之一,其通过与 β -连环蛋白的结合与分离实现 Wnt 基因的转录与抑制。基于上述机制,GSK-3 β 有望成为治疗骨质疏松的新靶点。

6.4 C-src 抑制剂

C-src 属原癌基因家族,其表达产物 src 蛋白一种非受体酪氨酸激酶,通过参与细胞内信号转导调节细胞行为。破骨细胞极化过程中胞浆、胞膜折叠即形成裙状的皱褶缘,皱褶缘附着于骨表面后可在其周围形成环状的封锁带,从而在破骨细胞与其密切接触的骨骼之间营造出与外界相对隔绝的骨吸收微环境。C-src 是破骨细胞形成特征性皱褶缘必不可少的部分。Src 基因敲除鼠可因破骨细胞的细胞骨架欠完整,无法形成功能性封锁带,不能建骨重吸收微环境导致骨重吸收过程受损,形成硬骨症。目前发现 Saracatinib 是 C-src 抑制剂,在对健康成年男性进行的一项临床 I 期试验结果显示成年男性口服 Saracatinib 可使体内骨吸收标志物 CTx 显著降低,但骨形成指标无明显改变^[18]。上述试验结果表明 Saracatinib 可能主要抑制机体内破骨细胞介导的骨重吸收过程,此可能成为新型抗骨质疏松药物。

6.5 α V β 3 整合素受体拮抗剂

α V β 3 整合素受体表达于破骨细胞表面,其与 α V β 3 整合素结合后介导破骨细胞粘附于骨基质蛋白。因此抑制 α V β 3 整合素与其受体结合可减弱破骨细胞与骨组织粘附从而抑制破骨细胞的骨吸收作用。L-000845704 是 α V β 3 整合素受体拮抗剂。一项对 227 例绝经后骨质疏松女性进行的临床 II 期试验结果显示 L-000845704 可使骨吸收标志物 CTx 下降,腰椎骨密度及股骨颈骨密度上升^[19]。基于

α V β 3 整合素拮抗剂的机制及此项临床试验的结果, α V β 3 整合素受体拮抗剂有望成为骨质疏松治疗新型药物。

随着生活水平的逐渐提高以及人类寿命延长,骨质疏松疾病不容忽视。目前骨质疏松治疗越来越倾向于针对发病机制的治疗,诸多基因及骨代谢信号通路的靶点逐渐被发现,为今后骨质疏松的进一步治疗提供新方向。

【参考文献】

- [1] Riggs BL, K S, Melton LJ 3rd, sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*, 2002, 279-302.
- [2] Langdahl B L, New treatments of osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 2015, 1(1): 4-21.
- [3] 晁爱军. 组织蛋白酶 K 抑制剂 Odanacatib 研究进展. *天津医药*, 2014, 42: 1149-1152.
Chao Aijun, Progress in Cathepsin K Inhibitor Odanacatib. *Tianjin Med J*, November 2014, Vol. 42 No. 11, 1149-1152. (in chinese)
- [4] Eisman J A. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(2): 242-51.
- [5] 廖二元. 骨细胞——治疗骨质疏松的新靶点. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29: 627-630.
Liao Eryuan, Wu Xiyu, Wu Xianping. Osteocyte—A new target for the treatment of osteoporosis. *Chin J Endocrinol Metab*, July, 2013, 29: (7) 627-630. (in chinese)
- [6] Li X. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(4): 578-88.
- [7] Padhi D. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(1): 19-26.
- [8] Kennel KA. Adverse effects of bisphosphonates-implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc*, 2009, 632-637.
- [9] 刘忠厚, 李朱. 2014 年骨质疏松领域进展回顾—美国骨矿盐研究学会(ASBMR)年会精粹(2014, 休斯顿). *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(4): 379-394.
Liu Zhonghou, Li Zhu. Review of the advance in osteoporosis field in 2014: Highlights in annual meeting of American Society for Bone and Mineral Research(ASBMR, Houston 2014). *Chin J Osteoporosis*, April 2015, Vol 21, No. 4, 379-394. (in chinese)
- [10] Miller P D. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*, 2008, 43(2): 222-9.
- [11] Makras P S, Delaroudis, and A D Anastasilakis, Novel therapies for osteoporosis. *Metabolism*, 2015, 64(10): 1199-214.

(下转第 1201 页)