

# 骨质疏松性骨折药物治疗的研究进展

徐陆晨 李运峰\*

口腔疾病研究国家重点实验室,国家口腔疾病临床研究中心,四川大学华西口腔医院,四川 成都 610041

中图分类号: R580 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017)07-0947-07

**摘要:** 骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征,导致骨质脆性增加和易于骨折的全身性代谢性疾病。骨质疏松症患者最终结局常常是脆性骨折。骨质疏松症不利于骨折愈合,主要是由于骨质疏松症导致患者的骨吸收作用增强、新骨形成能力下降造成的。为了缩短骨质疏松症个体的骨折愈合时间、提高愈合质量,抑制骨吸收或促进骨形成的药物成为研究热点。而抗骨质疏松的治疗药物主要是通过抑制骨吸收或促进骨形成促进骨质疏松性骨折的愈合。所以现在已有大量的实验探讨了抗骨质疏松治疗药物对骨质疏松性骨折愈合的影响。同时还有关于抗骨质疏松药对骨修复影响的研究。这些研究的结果总结来说,指出了抗骨质疏松药可能对骨质疏松性骨折治疗有一定的作用。同时现在还没有明确的证据证明抗骨质疏松治疗不利于骨修复,故抗骨质疏松药在骨质疏松性骨折上有很大的应用前景。本文回顾了当下骨质疏松性骨折治疗的研究进展,总结了双膦酸盐、地诺单抗、雌激素、雷洛昔芬、特立帕肽、雷尼酸锶、他汀类药物以及一些正在研究中的抗骨质疏松药物对骨折愈合的影响及其作用机制。

**关键词:** 骨质疏松;骨折;药物治疗;骨形成;骨修复

## The research progress in the medication of the osteoporotic fracture

XU Luchen, LI Yunfeng\*

State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

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

**Abstract:** Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic bone disease with decreased bone mass and destructive micro-structure, and increases the risk of fracture. Patients with osteoporosis most possibly experience fragility fractures. Since osteoporosis can cause the enhancement of bone resorption and the decline of bone formation, it may have negative effect on the fracture healing. To decrease the fracture healing time in patients with osteoporosis and to improve the healing quality, drugs which can inhibit bone resorption or promote bone formation have become current hotspots. Anti-osteoporotic drugs can promote the osteoporotic fracture healing by inhibiting bone resorption or promoting bone formation. Therefore, there are many researches on the effect of anti-osteoporotic drugs on osteoporotic fractures and bone repair currently. In conclusion, the result of these researches show that anti-osteoporotic drugs may promote fracture healing. At the same time, there is no specific evidence proving that anti-osteoporotic drugs may affect the repair of bone. So, in the future anti-osteoporotic drugs can play a significant role in osteoporotic fracture. In this article, current researches of the treatment of the osteoporotic fracture and the mechanism of the drugs are reviewed. The anti-osteoporotic drugs include bisphosphonates, denosumab, estrogen, raloxifene, teriparatide, strontium ranelate, statins, and some drugs in research.

**Key words:** Osteoporosis; Fracture; Medication; Bone formation; Bone repair

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征,导致骨质脆性增加而易于骨折的全身性骨骼系统疾病<sup>[1]</sup>。骨质疏松症

患者的最终结局往往是脆性骨折。由于骨质疏松状态下的骨皮质、骨小梁结构被破坏<sup>[2]</sup>,骨质疏松症患者比起普通人更容易发生骨折<sup>[3]</sup>。同时由于骨组织结构的破坏,骨组织不易承受骨内植入体<sup>[2]</sup>,导致骨折固定的失败率达到10%~25%<sup>[4]</sup>。由此可见,要治疗骨质疏松症患者的骨折是一个巨大的挑战<sup>[3]</sup>。因此任何能促进骨修复、骨折愈合和骨内植

基金项目:国家自然科学基金(81300858);教育部博士点基金(20130181120090)

\* 通讯作者:李运峰,Email:doctorlyf@163.com

人体固定(如:骨整合)的药物治疗都可能会有益于骨质疏松性骨折的愈合。

骨修复包括3个阶段,分别为炎症阶段(包括骨折和炎症阶段)、修复阶段(包括软骨组织形成以及板层骨沉积)以及改建阶段<sup>[5]</sup>。很多药物都会影响骨修复的进程<sup>[6]</sup>。本文回顾综述了当下骨质疏松性骨折治疗的研究进展,总结了双膦酸盐、地诺单抗、雌激素、雷洛昔芬、特立帕肽、雷尼酸锶、他汀类药物以及一些正在研究中的抗骨质疏松药物对骨折愈合的影响及其作用机制,以期为进一步的研究提供参考。

## 1 双膦酸盐

双膦酸盐对骨组织的作用:(1)抑制破骨细胞的骨吸收功能、促进破骨细胞凋亡、抑制破骨细胞的形成;(2)调节成骨细胞释放细胞因子来抑制破骨细胞,还可以促进成骨细胞分化、增殖、活化<sup>[7]</sup>。

双膦酸盐作为一种骨吸收抑制剂,近年被用于治疗骨质疏松症,它可以通过抑制骨吸收来促进骨质疏松性骨折的愈合。已有临床研究证实阿仑膦酸的治疗骨折可以抑制骨折后骨的丢失,同时不影响骨折愈合<sup>[8]</sup>。还有其他实验证实局部或全身使用双膦酸盐可以加强种植体周围的骨整合,加强种植体的固位<sup>[9]</sup>。但是现在关于双膦酸盐对骨折愈合及骨修复作用仍有争论<sup>[9-10]</sup>。大鼠实验发现使用双膦酸盐可使骨痂体积<sup>[11-12]</sup>、骨小梁厚度、骨痂密度增大<sup>[13]</sup>,但是可能会引起骨折愈合延迟甚至是不愈合<sup>[11-13]</sup>。有一个回顾性研究也指出在骨折后使用双膦酸盐可能会导致骨折不愈合的风险增加(但是这种情况在临床其实很少发生,在样本中的发生率仅为0.44%)<sup>[14]</sup>。同时,还有研究结果显示,使用唑来膦酸后髌骨骨折发生愈合延迟的机率 and 对照组没有很大的差异<sup>[15]</sup>。

## 2 地诺单抗

对骨组织的作用:地诺单抗是一种特异性靶向核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体的单克隆抗体,能抑制破骨细胞的形成、生存和功能,降低骨吸收,增加骨密度。因其是破骨细胞性骨吸收和损伤的抑制剂,所以认为它具有与二膦酸盐有相似的性能<sup>[16]</sup>。

Gerstenfeld等在动物实验中发现,尽管地诺单抗或阿仑膦酸钠会延迟骨痂的改建,但这两种药并不影响初期骨痂的形成及骨折愈合,同时在21 d、42 d时地诺单抗组所形成的骨痂体积较阿仑膦酸组万方数据

更大、密度更高<sup>[16]</sup>。最后作者总结:这两种药物治疗均不利于短期骨折修复<sup>[16]</sup>。但是现在还没有研究证实地诺单抗对骨整合的影响。

近年来,在未来糖尿病患者的血管再生评价:优化血管管理疾病(future Revascularization evaluation in patients with diabetes mellitus; optimal management of multivessel disease, FREEDOM)实验中测试了地诺单抗对骨折愈合的影响<sup>[17]</sup>。在此双盲实验中发现,地诺单抗并不会使骨折愈合延迟,也不会引起骨折相关并发症<sup>[17]</sup>,且作者指出有效的骨抑制吸收药物并不会影响骨折愈合<sup>[17]</sup>。

## 3 雌激素

对骨组织的作用:雌激素可直接作用于骨组织,抑制骨转换,促进骨质致密化<sup>[18]</sup>。有研究指出,雌激素可诱导破骨细胞凋亡、抑制成骨细胞凋亡<sup>[19]</sup>。雌激素对骨组织的作用可能还与免疫机制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的表达增加<sup>[19]</sup>以及活性氧族(reactive oxygen species, ROS)的积累有关<sup>[18]</sup>。

雌激素缺乏时,破骨细胞功能活跃,骨吸收增加,成骨减少,可导致骨形成减少;雌激素缺乏还可导致 $1\alpha$ -25(OH) $_2$ D $_3$ 的生成,减少肠道对钙的吸收,导致机体缺钙,所以雌激素缺乏可能是绝经后妇女产生骨质疏松的主要原因<sup>[20]</sup>。

动物实验证明雌激素(苯甲酸雌二醇)可以促进骨质疏松的骨组织的骨折愈合,包括促进骨痂的形成、增大骨痂生物机械性能<sup>[21]</sup>。但是同时还有实验研究证实,雌激素(17 $\alpha$ -乙炔基雌二醇)仅轻度抑制骨转换,对骨折修复的影响很小<sup>[22]</sup>。在一项回顾性研究中发现,绝经后妇女使用激素替代治疗并不能改善牙科种植术的成功率<sup>[23]</sup>。

## 4 选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs):雷洛昔芬

对骨组织的作用:本文主要介绍雷洛昔芬,它是SERMs中第一个被批准用于预防和治疗绝经后骨质疏松症的药物<sup>[20]</sup>。作为一种选择性雌激素受体调节剂,它在骨组织中表现出雌激素样作用,不仅可抑制破骨细胞的骨吸收作用,还可促进成骨细胞的成骨作用<sup>[24]</sup>,但是其抗骨质疏松的作用机制目前尚

不明确<sup>[25]</sup>。

大鼠实验显示雷洛昔芬与雌激素有相似的作用,仅轻度抑制骨转换,对骨折修复的影响很小<sup>[22]</sup>。同时还有一项干骺端骨折的大鼠研究指出,雷洛昔芬同雌激素可促进骨质疏松性骨折的愈合,且可以增强骨痂的生物机械性能<sup>[21]</sup>。现在暂时没有关于SERMs对骨修复影响的临床证据。

## 5 降钙素

对骨组织的作用:降钙素是体内调节钙代谢的重要激素之一。(1)减少破骨细胞数量、降低其活性,从而抑制骨吸收;(2)抑制肾小管对钙、磷的重吸收,降低血钙。这些机制使得降钙素适用于治疗伴有骨痛、高血钙症的骨质疏松症<sup>[20]</sup>。

大鼠实验证实降钙素可促进骨折愈合,缩短骨折愈合时间,同时能提高骨的生物力学特性(骨密度、最大扭矩、剪切力高于对照组)<sup>[26-27]</sup>。还有实验证实降钙素可通过促进软骨性骨痂向骨性骨痂转换,加速骨质疏松性骨折的愈合<sup>[28]</sup>。另有研究显示,降钙素可提高骨密度、骨强度、减少骨质疏松症后脆性骨折的发生<sup>[29]</sup>。暂时还没有找到降钙素对骨折愈合、骨修复影响的直接临床证据。

## 6 甲状旁腺激素

对骨组织的作用:甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)是公认的显著促进成骨的药物,目前已知的机制有:(1)促进成骨细胞增殖、活化;(2)抑制成骨细胞的凋亡<sup>[30]</sup>。在小剂量、间断性给药时,PTH促进骨吸收的作用晚于促进骨形成,在这期间PTH的作用主要为促进骨形成<sup>[31]</sup>。因其成骨特性,现在考虑将其应用于骨折后的骨改建。

特立帕肽(人甲状旁腺素PTH 1-34的重组体)是一种甲状旁腺激素的同化剂,它可以刺激成骨细胞增殖、分化,继而增加骨量。有大量的实验证据证明了特立帕肽对骨修复的作用<sup>[32]</sup>。大鼠实验证明持续使用10 μg/kg特立帕肽,可增加骨矿物含量(bone mineral content, BMC)、骨密度(bone mineral density, BMD)以及骨痂中的细胞含量来促进骨修复<sup>[33]</sup>。病例报告也指出特立帕肽可促进患者的髌骨骨折愈合或是改善脊柱、肢端骨的骨折愈合延迟<sup>[34-35]</sup>。临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)也显示牙周手术后使用特立帕肽可使牙槽骨缺损减少得更多,加速骨损伤的愈合<sup>[36]</sup>。另有前瞻性的RCT评定了PTH(1-84)100 μg/d对绝经

万方数据

后妇女的骨盆骨折愈合及功能结局的影响,结果显示PTH(1-84)100 μg/d加速了骨折愈合,并且改善了临床症状<sup>[37]</sup>。

## 7 雷尼酸锶

对骨组织的作用机制:(1)增强前成骨细胞的应答,促使成骨细胞增殖,增强成骨细胞介导的骨形成<sup>[38]</sup>;(2)雷尼酸锶能通过减少前破骨细胞的分化、降低破骨细胞的骨吸收能力,从而抑制骨吸收<sup>[39]</sup>。

临床前研究显示雷尼酸锶可减少骨吸收,同时刺激骨形成<sup>[38]</sup>。在动物骨折愈合模型中证实,使用雷尼酸锶可促进骨痂成熟、增强骨组织的生物力学性能(机械强度、骨折刚度)<sup>[40]</sup>。同时,比起特立帕肽,使用雷尼酸锶后,骨痂形成量更大(+32%使用雷尼酸锶  $P < 0.01$  vs 卵巢摘除术后的的大鼠, +6%使用特立帕肽,差异无意义)<sup>[41]</sup>。临床病例报道显示,使用雷尼酸锶可促进骨折愈合、改善骨折不愈合,在用雷尼酸锶治疗6周到6个月后明显促进骨折的巩固<sup>[42-43]</sup>。另一方面,一个雄性大鼠胫骨骨折模型中使用雷尼酸锶,在手术后4w内,其影像学表现、骨痂成熟情况、骨结合情况与不使用雷尼酸锶的对照组没有很大区别<sup>[44]</sup>。这些结果还有待在对照实验中进一步调查,但是现在暂时还没有关于雷尼酸锶对骨折愈合作用的随机对照实验。

## 8 活性维生素D

对骨组织的作用:1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>(1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)是维生素D在体内唯一的活性形式,其对骨的作用机制十分复杂。(1)促进肠钙吸收;(2)抑制甲状旁腺激素的分泌;(3)促进成骨细胞骨钙素的合成。

有研究显示,1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可明显增加小鼠的骨密度和骨量,证明1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可通过协调骨形成和骨吸收的动态平衡而抑制骨质疏松的发生<sup>[45]</sup>。

最近的动物实验显示,联合使用葡萄糖酸钙和1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>8w后,骨痂的愈合较无1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>干预组更好,且组织学形态更佳(骨痂的体积、厚度均更高,骨小梁间距更窄)<sup>[46]</sup>。同时骨痂的力学性能(极限载荷等)也优于对照组<sup>[47]</sup>。

因其可促进骨折愈合,近年来有越来越多的实验研究1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的作用机制。Doque等<sup>[48]</sup>发现1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可抑制成骨细胞凋亡,从而增加成骨细胞的生存时间。同时还有报道指出,维生素

D 及其衍生物可以增加破骨细胞的数量和活性,从而增加骨吸收<sup>[49]</sup>。

综上所述,1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可促进骨质疏松性骨折愈合,但其作用机制仍有待进一步研究。

## 9 骨硬化蛋白抗体

骨硬化蛋白抗体由骨细胞分泌,可以诱导骨形成、增加骨量和骨强度,而不促进骨吸收<sup>[50]</sup>。现在已有大量骨愈合实验的初步结果显示,骨硬化蛋白抗体可促进骨折修复、改善骨缺损。在一个大鼠干骺端骨改建的研究中报道,比起对照组骨硬化蛋白抗体在第2、4周明显增加了种植体的拉拔力,加强了种植体的固位(38%及56%,两者  $P < 0.005$ )<sup>[51]</sup>。

骨硬化蛋白抗体作为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中一个重要的靶点,与其他靶点相比较,它的优势在于:晚期在成骨细胞和骨细胞中特异性表达,因此骨硬化蛋白抗体对其他组织不会产生不可预知的副作用<sup>[52]</sup>。鉴于其合成模式,骨硬化蛋白抗体主要用于针对骨量低和骨折愈合治疗的第2阶段。

总而言之,骨硬化蛋白抗体可以加强骨的形成,但并没有增加对骨折的应答反应。而要将这些临床前研究转变为临床应用还需更多研究。

## 10 Wnt 信号通路相关治疗

现已证实 Wnt 信号通路参与骨形成的过程<sup>[53]</sup>,其中经典的 Wnt 信号通路与骨形成、骨改建有关,它可以通过促进成骨细胞的增殖、分化和抑制破骨细胞的生成,从而使骨量增加<sup>[52]</sup>。由于骨组织中表达的特异性 Wnt 信号拮抗物对骨骼之外的组织作用较弱,现已成为治疗骨质疏松同化激素类药物的研究热点<sup>[52]</sup>。

现在已经测试了部分 Wnt 信号通路中的靶位与骨质疏松症的关系<sup>[54]</sup>。一个转基因老鼠模型实验显示  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 在正常骨组织的水平低,但在骨折修复的整个过程中都维持在较高水平<sup>[55]</sup>。同时在骨折愈合进程中,有很多 Wnt 配位体表达,且占主要地位,其中 DKK-1 (Dickkopf-1, 一个 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的拮抗剂) 与骨量联系密切<sup>[56]</sup>。Grisanti 等<sup>[57]</sup> 的大鼠实验证实中和 DKK-1 能增加骨小梁容量、促进骨形成。使用 DKK-1 治疗可减弱  $\beta$ -catenin 的信号以及骨折愈合,当大鼠的成骨细胞中  $\beta$ -catenin 的表达激活时可明显加强骨愈合。用锂治疗可激活  $\beta$ -catenin,但只有在骨折后使用锂治疗才能加强骨折愈合<sup>[55]</sup>。尽管锂可能促进骨折愈

合,但其实施时间仍需要更深入的调查。同时另一种调节 Wnt 信号通路的药剂对骨折愈合的影响同样与使用时机有关:低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (LDL receptor related protein 5, LRP5) 基因敲除鼠的研究指出,在骨折后立即使用 DKK-1 抗体可以增强骨折修复,但在 4 d 后再使用就没有这个效果了<sup>[58]</sup>。

## 11 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs)

BMPs 是一类能诱导成骨的蛋白质,其中 BMP-2 是促进骨形成和诱导成骨细胞分化最重要的细胞外信号分子之一,它通过激活 Smads 信号传导和调节成骨基因转录来发挥成骨作用<sup>[59]</sup>。有研究发现骨质疏松患者发生骨折后,其体内及骨折局部的 BMP-2 较正常低,同时 BMP-2 抗体效价明显高于正常人群<sup>[60]</sup>。故骨质疏松患者的骨折中使用 BMP-2 进行治疗值得探讨。

现在有很多关于 BMPs 的研究<sup>[6]</sup>。动物实验证明了局部使用 BMP-2 可促进骨缺损的修复<sup>[61]</sup>以及骨质疏松性骨折的愈合<sup>[62]</sup>。Cochrane<sup>[63]</sup> 最近做了一个包含 11 个随机对照实验的回顾性研究,回顾了局部使用 BMPs 的效果。有些证据证明比起使用普通方法的对照组大鼠,实验组大鼠的愈合加强 [ $R^2 = 1.19, 95\% \text{ CI}(0.99 \sim 1.43)$ ],但是没有证据证明对不愈合的患者是否有利 [ $R^2 = 1.02, 95\% \text{ CI}(0.90 \sim 1.15)$ ]<sup>[63]</sup>。BMPs 对骨折不愈合的作用还不明确,同时对骨质疏松性骨折及骨折愈合的作用尚不清楚,进一步的研究是必需的。

## 12 他汀类药物

对骨组织的作用:他汀类药物具有激活成骨细胞、促进骨形成的作用<sup>[64]</sup>,但其促进骨形成的确切机制尚未明确。现在的主流观点认为,他汀类药物可以通过一系列的分子后最终作用于与 BMP-2,并刺激其表达。

大鼠实验证实使用他汀类药物后可以使骨痂密度升高<sup>[65-66]</sup>,且使用他汀类药物后骨痂塑形明显优于对照组<sup>[65-67]</sup>,显示他汀类药物具有明显的促进骨形成、加快骨折愈合的作用,但是形成的骨痂量没有明显差异<sup>[65]</sup>,同时用药组的 BMP-2 水平并不一定增高<sup>[66-67]</sup>。同时,另有随机对照实验研究指出,口服他汀类药物并不能促进骨折愈合<sup>[68-69]</sup>。如要将他汀类药物用于治疗骨质疏松性骨折,还需要随机

对照实验的证实。同时因他汀类药物通过肝脏代谢,如何提高他汀类药物对靶组织的作用还有待进一步的研究。

### 13 结论

促进骨质疏松性骨折愈合的药物,可根据其作用机理分为骨吸收抑制剂和成骨促进剂两大类。双膦酸盐是临床治疗骨质疏松的一线药物,也是骨吸收抑制剂的代表性药物,但其对骨修复及骨折愈合的影响仍有争论。特立帕肽和雷尼酸锶是应用于临床的抗骨质疏松新药,动物实验显示其具有促进骨折修复的作用,可能是有应用前景的促进骨质疏松性骨折愈合的药物。总体说来,目前临床或研究中常用的抗骨质疏松药可能对骨质疏松性骨折的治疗有一定的促进作用,至少现在还没有明确的证据证明抗骨质疏松治疗不利于骨折修复。但是,关于抗骨质疏松性药物能够促进骨质疏松性骨折的愈合,仍然缺乏令人信服的临床随机对照研究结果。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2013, 24(1): 23-57.
- [2] Goldhahn J, Suhm N, Goldhahn S, et al. Influence of osteoporosis on fracture fixation—a systematic literature review. *Osteoporos Int*, 2008, 19(6): 761-772.
- [3] Goldhahn J, Blauth M. Osteoporotic fracture management: closing the gap of knowledge. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2007, 127(1): 1-2.
- [4] Cornell CN. Internal fracture fixation in patients with osteoporosis. *J Am Acad Orthop Surg*, 2003, 11(2): 109-119.
- [5] Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurgical focus*, 2001, 10(4): 1.
- [6] Aspenberg P. Drugs and fracture repair. *Acta Orthop*, 2005, 76(6): 741-748.
- [7] 廖晖, 李锋. 二磷酸盐抑制骨吸收作用机制的研究现状. *生物骨科材料与临床研究*, 2004, 1(2): 20-24.
- Liao H, Li F. The current states on the mechanism of bone resorption induced by bisphosphonates. *Orthopaedic Biomechanics Materials and Clinical Study*, 2004, 1(2): 20-24. (in Chinese)
- [8] van der Poest CE, van EM, Ader H, et al. Alendronate in the prevention of bone loss after a fracture of the lower leg. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(12): 2247-2255.
- [9] Aspenberg P. Bisphosphonates and implants: an overview. *Acta Orthop*, 2009, 80(1): 119-123.
- [10] Fleisch H. Can bisphosphonates be given to patients with fractures?. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(3): 437-440.
- [11] 张小磊, 陈临炜, 池永龙. 阿仑膦酸钠和强骨胶囊单用与合用对大鼠骨质疏松性骨折愈合影响的实验研究. *浙江创伤外科*, 2011, 16(3): 307-309.
- Zhang XL, Chen LW, Chi YL. Experiments on the effect of alendronate, Qiang-Gu capsule and alendronate combined with Qiang-Gu capsule on bone healing of osteoporotic fracture in rats. *Zhejiang Journal of Traumatic Surgery*, 2011, 16(3): 307-309. (in Chinese)
- [12] 陈龙, 陈临炜, 徐华梓, 等. 阿仑膦酸钠对骨质疏松性骨折影响的实验研究. *浙江创伤外科*, 2010, 15(4): 443-445.
- Chen L, Chen LW, Xu HZ, et al. Experimental study on the effect of alendronate on osteoporotic fracture. *Zhejiang Journal of Traumatic Surgery*, 2010, 15(4): 443-445. (in Chinese)
- [13] 唐鹏, 孟国林, 王军, 等. 长期应用双膦酸盐类药物对老年性骨质疏松骨折愈合过程的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(4): 317-322.
- Tang P, Meng GL, Wang J, et al. The effects of long-term use of bisphosphonates on the healing process of osteoporotic fracture in the elderly. *Chin J Osteopor*, 2012, 18(4): 317-322. (in Chinese)
- [14] Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, et al. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults. *Osteoporos Int*, 2009, 20(6): 895-901.
- [15] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*, 2007, 357(18): 1799-1809.
- [16] Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate vs. the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(2): 196-208.
- [17] Hilding M, Aspenberg P. Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients. *Acta Orthop*, 2007, 78(6): 795-799.
- [18] 陈志军, 邱勇. 雌激素对骨骼作用机制的研究进展. *中华创伤杂志*, 2008, 24(4): 314-317.
- Chen ZJ, Qiu Y. Research progress in the mechanism of estrogen on bone. *Chin J Trauma*, 2008, 24(4): 314-317. (in Chinese)
- [19] Weitzmann M, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116(5): 1186-1194.
- [20] 易剑华, 蒋志平. 骨质疏松症的药物治疗进展. *现代医院*, 2006, 6(11): 55-56.
- Yi JH, Jiang ZP. Progress in drug treatment of osteoporosis. *Modern Hospital*, 2006, 6(11): 55-56. (in Chinese)
- [21] Stuermer EK, Schmisch S, Rack T, et al. Estrogen and raloxifene improve metaphyseal fracture healing in the early phase of osteoporosis. A new fracture-healing model at the tibia in rat. *Langenbecks Arch Surg*, 2010, 395(2): 163-172.
- [22] Cao Y, Satoshi M, Tasuku M, et al. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *Journal of Bone and Mineral Research*,

- 2002,17(12):2237-2246.
- [23] Minsk L, Polson AM. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 1998, 19(9):859-862.
- [24] Taranta A, Brama M. The selective estrogen receptor modulator raloxifene regulates osteoclast and osteoblast activity in vitro. *Bone*, 2002, 30(2):368-376.
- [25] 刘立朝,樊继援. 雷洛昔芬对去卵巢大鼠骨组织雌激素受体 $\alpha$ 表达水平的调节. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2013, 6(2):161-164.  
Liu LZ, Fan JY. The regulation of raloxifene on the expression of estrogen receptor alpha in bone tissue of Ovariectomized rats. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2013, 6(2):161-164. (in Chinese)
- [26] 李晓林,罗新乐,余楠生,等. 鲑鱼降钙素对骨质疏松大鼠骨折愈合的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2003, 9(2):111-113.  
Li XL, Luo XL, Yu NS, et al. Effects of salmon calcitonin on fracture healing in osteoporotic rats. *Chin J Osteopor*, 2003, 9(2):111-113. (in Chinese)
- [27] Li X, Luo X, Yu N, et al. Effects of salmon calcitonin on fracture healing in ovariectomized rats. *Saudi Med J*, 2007, 28(1):60-64.
- [28] 肖强,熊龙,杨庆秋,等. 降钙素治疗骨折的疗效观察及机制探讨. *山东医药*, 2010, 50(6):25-26.  
Xiao Q, Xiong L, Yang QQ, et al. The discussion of the effect of calcitonin on fracture and its mechanism. *Shandong Medical Journal*, 2010, 50(6):25-26. (in Chinese)
- [29] 林华,包丽华,韩祖斌,等. 降钙素治疗骨质疏松症骨质量病变的研究. *中华骨科杂志*, 2001, 21(9):519-521.  
Lin H, Bao LH, Han ZB, et al. Study of calcitonin on bone quality in patients with osteoporosis. *Chin J Orthopaedics*, 2001, 21(9):519-521. (in Chinese)
- [30] 杜腾飞,商红国. 甲状旁腺素在骨组织中作用的研究现状. *世界中医药*, 2015, 10(A02):1705-1706.  
Du TF, Shang HG. Research status of the effect of parathyroid hormone on bone tissue. *World Chinese Medicine*, 2015, 10(A02):1705-1706. (in Chinese)
- [31] Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 357(9):905-916.
- [32] Bukata SV, Puzas JE. Orthopedic uses of teriparatide. *Curr Osteoporos Rep*, 2010, 8(1):28-33.
- [33] Nakajima A, Shimoji N, Shiomi K, et al. Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1-34). *J Bone Miner Res*, 2002, 17(11):2038-2047.
- [34] Yu CT, Wu JK, Chang CC, et al. Early callus formation in human hip fracture treated with internal fixation and teriparatide. *J Rheumatol*, 2008, 35(10):2082-2083.
- [35] Rubery PT, Bukata SV. Teriparatide may accelerate healing in delayed unions of type III odontoid fractures: a report of 3 cases. *J Spinal Disord Tech*, 2010, 23(2):151-155.
- [36] Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med*, 2010, 363(25):2396-2405.
- [37] Peichl P, Holzer LA, Maier R, et al. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(17):1583-1587.
- [38] Marie PJ. Strontium ranelate: A novel mode of action of optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int*, 2005, 16(Suppl 1):7-10.
- [39] Baron R, Tsoudeos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol*, 2002, 405:11-17.
- [40] Ozturan KE, Demir B, Yucel I, et al. Effect of strontium ranelate on fracture healing in the osteoporotic rats. *J Orthop Res*, 2011, 29(1):138-142.
- [41] Habermann B, Kafchitsas K, Olender G, et al. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing. *Calcif Tissue Int*, 2010, 86(1):82-89.
- [42] Alegre DN, Ribeiro C, Sousa C, et al. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures. *Rheumatol Int*, 2012, 32(2):439-443.
- [43] Tarantino U, Celi M, Saturnino L, et al. Strontium ranelate and bone healing: report of two cases. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2010, 7(1):65-68.
- [44] Cebesoy O, Tutar E, Kose KC, et al. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine*, 2007, 74(6):590-593.
- [45] Duque G, Macoritto M, Dion N, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> acts as a bone-forming agent in the hormone-independent senescence-accelerated mouse (SAM-P/6). *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288(4):723-730.
- [46] 李康华,覃英,江峰,等. 1,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>对原发性骨质疏松骨折愈合影响的骨形态计量学研究. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(21):3236-3238.  
Li KH, Qin F, Jiang F, et al. Study on the effect of 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> on fracture healing of primary osteoporosis by histomorphometry. *China Journal of Modern Medicine*, 2005, 15(21):3236-3238. (in Chinese)
- [47] Fu L, Tang T, Miao Y, et al. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone*, 2009, 44(5):893-898.
- [48] Duque G, El Abdaimi K, Henderson JE, et al. Vitamin D inhibits Fas ligand-induced apoptosis in human osteoblasts by regulating components of both the mitochondrial and Fas-related pathways. *Bone*, 2004, 35(1):57-64.
- [49] 史炜镜. 骨质疏松症的药物治疗. *国外医学老年医学分册*, 1996, 17(4):177-181.  
Shi WB. Medication of osteoporosis. *Foreign Medical Sciences (Geriatrics)*, 1996, 17(4):177-181. (in Chinese)
- [50] Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. 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):578-588.
- [51] Agholme F, Li X, Isaksson H, et al. Sclerostin antibody treatment enhances metaphyseal bone healing in rats. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(11):2412-2418.
- [52] 章艳,肖楚瑶,丁月,等. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在治疗骨质疏松中的研究进展. *中国药理学杂志*, 2011, 46(12):917-920. Zhang Y, Xiao CY, Ding Y, et al. Research progress of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in the treatment of osteoporosis. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2011, 46(12):917-920. (in Chinese)
- [53] Itasaki N, Hoppler S. Crosstalk between Wnt and bone morphogenic protein signaling: A turbulent relationship. *Dev Dyn*, 2010, 239(1):16-33.
- [54] Secreto FJ, Hoepfner LH, Westendorf JJ. Wnt signaling during fracture repair. *Curr Osteoporos Rep*, 2009, 7(2):64-69.
- [55] Chen Y, Whetstone HC, Lin AC, et al. Beta-catenin signaling plays a disparate role in different phases of fracture repair: implications for therapy to improve bone healing. *PLoS Med*, 2007, 4(7):e249.
- [56] Reppe S, Refvem H, Gautvik VT, et al. Eight genes are highly associated with BMD variation in postmenopausal Caucasian women. *Bone*, 2010, 46(3):604-612.
- [57] Grisanti M, Niu QT, Fan W, et al. Dkk-1 inhibition increases bone mineral density in rodents. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(Suppl 1):S25-S25.
- [58] Komatsu DE, Mary MN, Schroeder RJ, et al. Modulation of Wnt signaling influences fracture repair. *J Orthop Res*, 2010, 28(7):928-936.
- [59] Liu T, Gao Y, Sakamoto K, et al. BMP-2 promotes differentiation of osteoblasts and cobondroblasts in Runx2-Dificent cell lines. *J Cell Physiol*, 2007, 211(3):728-735.
- [60] 闫楷忠,王宸,沈伟中. 局部应用 CPC/rhBMP-2 复合材料对骨质疏松大鼠骨折愈合的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2006, 12(6):550-553. Yan KZ, Wang C, Shen WZ. Effects of local application of CPC/rhBMP-2 composite on fracture healing in osteoporotic rats. *Chin J Osteopor*, 2006, 12(6):550-553. (in Chinese)
- [61] Tang YC, Tang W. Combination of bone tissue engineering and BMP-2 gene transfection promotes bone healing in osteoporotic rats. *Cell Biology International*, 2008, 32(9):1150-1157.
- [62] Li M, Liu XY, Liu XD. Calcium phosphate cement with bmp-2-loaded gelatin microspheres enhances bone healing in osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(7):1978-1985.
- [63] Garrison KR, Shemilt I, Donell S, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 65(6):1399-1400.
- [64] Mundy G, Garrett R, Harri BS, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*, 1999, 286(5446):1946-1949.
- [65] 梁春雨,张柳,赵文国,等. 辛伐他汀对大鼠股骨骨折愈合的影响. *第四军医大学学报*, 2006, 27(3):284-286. Liang CY, Zhang L, Zhao WG, et al. Effects of simvastatin on femoral fracture healing in rats. *Journal of the Fourth Military Medical University*, 2006, 27(3):284-286. (in Chinese)
- [66] 张柳,刘锋,梁春雨,等. 辛伐他汀对卵巢切除大鼠股骨骨折愈合作用的影响. *医学争鸣*, 2007, 28(15):1372-1375. Zhang L, Liu F, Liang CY, et al. The effects of simvastatin on femoral fracture healing in ovariectomized rats. *Negative*, 2007, 28(15):1372-1375. (in Chinese)
- [67] 席光伟,王学玲,宫琳,等. 辛伐他汀涂层内固定对大鼠骨质疏松骨折愈合晚期的影响. *中国组织工程研究*, 2013, 17(51):8827-8833. Xi GW, Wang XL, Gong L, et al. The effects of simvastatin coated internal fixation on the advanced fracture healing in rats. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2013, 17(51):8827-8833. (in Chinese)
- [68] Reid IR, Hague W, Emberson J, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of randomized controlled trial. *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. Lancet*, 2001, 357(9255):509-512.
- [69] Patil S, Holt GN, Mclellan A, et al. Prospective, doubleblind, randomized, controlled trial of simvastatin in human fracture healing. *J Orthop Res*, 2009, 27(3):281-285.

(收稿日期:2017-01-17;修回日期:2017-02-20)