

## 胆固醇与骨质疏松

张洁<sup>1</sup> 综述, 曹奇<sup>1</sup>, 唐朝克<sup>2</sup> 审校

(1.南华大学附属第二医院脊柱外科, 2.南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 医学研究中心 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 胆固醇; 骨质疏松; 骨密度; 心血管疾病

[摘要] 流行病学研究表明骨质疏松症发病风险与心血管疾病发病率之间具有正相关, 高胆固醇血症对骨质疏松症的发生起重要作用。血清胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平升高可导致骨密度下降, 促进骨质疏松症的发生。破骨细胞和成骨细胞是维持骨动态平衡主要的骨代谢细胞, 而胆固醇对骨代谢细胞的功能有重要影响。本文主要综述胆固醇和他汀类降胆固醇药物对成骨细胞和破骨细胞分化、形成及活性的影响, 旨在为骨质疏松症的防治提供新的思路。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### Cholesterol and osteoporosis

ZHANG Jie<sup>1</sup>, CAO Qi<sup>1</sup>, TANG Chao-Ke<sup>2</sup>

(1. Department of Spine Surgery, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Research Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province & Medical Research Center, Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Cholesterol; Osteoporosis; Bone mineral density; Cardiovascular disease

[ABSTRACT] Epidemiological studies show that there is a positive correlation between the risk of osteoporosis and the incidence of cardiovascular disease, and hypercholesterolemia plays an important role in the occurrence of osteoporosis. The increase of serum cholesterol and low density lipoprotein cholesterol can lead to the decrease of bone mineral density and the occurrence of osteoporosis. Osteoclast and osteoblast are the main bone metabolism cells to maintain bone homeostasis, and cholesterol plays an important role in bone metabolism. This review summarizes the effects of cholesterol and cholesterol-lowering drugs (statins) on the differentiation, formation and activity of osteoblast and osteoclast, thereby providing a novel strategy for the prevention and treatment of osteoporosis.

随着人口老龄化进程和人类寿命的增加, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 和骨质疏松症的发病率逐年递增, 骨质疏松症是目前中老年人面临的主要健康问题之一。骨质疏松症是以骨量减少、骨质受损及骨强度降低导致骨的脆性增加、易发骨折为特征的全身性骨病。破骨细胞的活性增强或成骨细胞的活性减弱, 机体内骨吸收超过骨形成, 导致骨质疏松症的发生。流行病学调查发现 CVD 的发病率与骨密度 (bone mineral density,

BMD) 降低和骨折的发生具有相关性<sup>[1]</sup>, 骨密度降低是骨质疏松并发骨折的预测因素。血脂异常如血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平升高导致 BMD 下降<sup>[2-3]</sup>。雌性小鼠长期高脂饮食会导致骨密度下降, 骨的脆性增加<sup>[4]</sup>。近年来, 临床试验和动物研究发现他汀类降胆固醇药物可增加成骨细胞的活性和促进其分化, 抑制破骨细胞的形成, 降低骨质疏松性骨折的发生风险<sup>[5-6]</sup>。因

[收稿日期] 2016-12-26

[修回日期] 2017-02-20

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81570408)

[作者简介] 张洁, 硕士研究生, 医师, 研究方向为脊柱相关疾病的诊治及基础研究, E-mail 为 597950428@qq.com。通讯作者曹奇, 硕士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脊柱相关疾病的发病及治疗学, E-mail 为 caoqi69@163.com。通讯作者唐朝克, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

此,本文主要就胆固醇和降胆固醇药物对骨代谢细胞功能的调节及对骨质疏松的影响作一综述。

## 1 胆固醇与骨质疏松的临床相关性

胆固醇作为脂代谢的重要成员,在体内的含量变化与 CVD 的发生发展密切相关<sup>[7]</sup>。近年,研究发现血清胆固醇水平异常与骨质疏松的临床发病率具有相关性。Jeon 等<sup>[8]</sup>调查发现腰椎 BMD 与血清 TC 水平呈负相关。有学者对 1396 名受试者进行调查,发现血清胆固醇水平升高其骨质疏松性骨折的发病风险就越大<sup>[9]</sup>。Garg 等<sup>[10]</sup>通过对 2347 名印度人调查,发现股骨 BMD 与血清 TC、LDLC 水平呈负相关,男性腰椎骨密度与血清 TC、LDLC 水平呈负相关,绝经后女性腰椎骨密度与血清 LDLC 水平呈负相关。Jeong 等<sup>[3]</sup>发现在绝经后妇女中,骨密度低组血清 TC 水平要明显高于骨密度正常组,通过降低血清胆固醇水平能降低绝经后妇女骨质疏松症的发病率。Kim 等<sup>[11]</sup>通过对 6300 例男性调查得出,高胆固醇血症患者的骨密度比血脂正常者低。Cui 等<sup>[12]</sup>对 4988 名 41~95 岁的健康志愿者调查发现,当血清高密度脂蛋白胆固醇水平大于 1.56 mmol/L 时,其患骨质疏松症的风险增加。总之,上述结果表明临床上血清胆固醇的水平与骨质疏松症的发病率呈正相关。

## 2 胆固醇对破骨细胞的影响

### 2.1 胆固醇对动物实验中破骨细胞的影响

胆固醇在体内有着广泛的生理作用,血清胆固醇水平升高时可促进破骨细胞的分化和形成,最终诱发骨质疏松症。早期动物实验研究发现,小鼠血清中胆固醇水平升高可促进破骨细胞生成,减少股骨和脊柱骨皮质及骨小梁的形成,在高胆固醇血症的状态下,小鼠骨折风险增加<sup>[13]</sup>。同样,高脂饮食还能诱导破骨细胞组织蛋白酶 K 和核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)表达,导致破骨细胞形成增多<sup>[14]</sup>。在卵巢切除的小鼠中由于雌激素缺乏,小鼠会因骨吸收增强而引起骨质疏松,当使用辛伐他汀治疗后显示小鼠的骨质疏松程度下降<sup>[15]</sup>。在大鼠模型中,高胆固醇饮食引起抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)阳性破骨细胞增多的同时伴随骨吸收程度增加<sup>[16]</sup>。动物实验发现胆固醇代谢物 27-羟基胆固醇可促进破骨细胞形成,

导致骨密度降低<sup>[17]</sup>。Mandal<sup>[15]</sup>发现给予家兔高胆固醇饮食能够增加 RANKL、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、组织蛋白酶 K 的表达,从而增强破骨细胞的活性。上述动物实验研究显示,血清胆固醇水平与骨代谢紊乱和骨质疏松的发生密切相关。

### 2.2 胆固醇对离体破骨细胞的影响

胆固醇作为细胞膜上脂筏和细胞内物质代谢的重要成分,对维持细胞正常功能起重要作用。近年来,大量研究表明破骨细胞内胆固醇含量与其活性密切相关。Hada 等<sup>[18]</sup>发现,破骨细胞的形成需要外源性胆固醇,当清除细胞膜上胆固醇时,导致与破骨细胞分化相关的信号通路传导异常。胆固醇处理后巨噬细胞的白细胞介素(interleukin, IL)  $\alpha$  基因表达增加,使形成的破骨细胞活性增强<sup>[19]</sup>。降低破骨细胞内胆固醇水平能够抑制与细胞存活相关的信号通路,从而降低 RANKL 或集落刺激因子 1 诱导的破骨细胞活性,促进破骨细胞的凋亡<sup>[20]</sup>。细胞内胆固醇含量降低和 LDL 缺陷的破骨细胞体积小,其寿命比野生型细胞短<sup>[21]</sup>。研究证实,降低细胞膜脂筏中胆固醇的含量能抑制 RANKL 的表达从而降低破骨细胞活性<sup>[22]</sup>。除去脂筏中胆固醇能够影响调节破骨细胞活性的 V-ATP 酶活性,损害破骨细胞功能<sup>[23]</sup>。黄新云<sup>[24]</sup>证实当破骨细胞内胆固醇流出增多时,会抑制其分化、形成并促进其凋亡。Luegmayer 等<sup>[20]</sup>发现环糊精呈浓度及时间依赖性诱导破骨细胞凋亡,原因是环糊精促进破骨细胞胆固醇流出,使破骨细胞内胆固醇含量下降。上述研究表明,破骨细胞内胆固醇通过影响破骨细胞活性和破骨细胞凋亡实现对骨代谢平衡的调节,但细胞内胆固醇变化影响破骨细胞活性的相关机制尚不清楚。

## 3 胆固醇对成骨细胞的影响

### 3.1 胆固醇对动物实验成骨细胞的影响

血清胆固醇水平升高,除了影响破骨细胞的活性外,也影响成骨细胞的活性。在动物实验中,大鼠的高胆固醇饮食导致其股骨 BMD 下降的同时伴随血清骨钙素和胶原交联羧基末端肽的增加,表明高胆固醇能增加骨转换<sup>[25]</sup>。也有研究发现,大鼠的高胆固醇饮食能够延迟由 2 型糖尿病引起的骨丢失<sup>[26]</sup>。LDL 受体敲除小鼠的血管平滑肌细胞内碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性比野生型细胞低,因细胞内胆固醇含量减少导致细胞基质矿

化相应减少<sup>[27]</sup>。You 等<sup>[25]</sup>发现高胆固醇饮食的雌性小鼠股骨 BMD 降低,血清骨钙素含量显著下降,通过 DNA 微阵列分析发现小鼠的高胆固醇饮食能够下调其体内的骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、Wnt 信号通道蛋白合成基因的表达,最终抑制成骨细胞的分化和增殖,使骨质疏松症发病率和骨折的风险增加。上述动物实验表明,高胆固醇饮食能够抑制成骨细胞的分化和增殖,减少骨形成,增加骨质疏松症的发病风险。

### 3.2 胆固醇对离体成骨细胞的影响

研究发现,不同浓度的胆固醇处理 MC3T3-E 成骨细胞后,其增殖速度和分化程度下降<sup>[25]</sup>,胆固醇在降低成骨细胞中 Runx2 蛋白、ALP 及胶原 A1 表达的同时伴随 BMP-2 表达下降。上述研究表明胆固醇可能通过靶向作用于 BMP-2 来抑制成骨细胞分化相关蛋白 Runx2、ALP 及胶原 A1 的表达。用胆固醇处理间充质干细胞后显示成骨细胞标志物的表达和 ALP 活性增加,胆固醇合成的胆固醇酯能够增强成骨细胞的功能<sup>[28]</sup>。邓莉<sup>[29]</sup>等发现胆固醇能够激活 Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路促进炎症因子 IL-1 $\alpha$ 、IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  的 mRNA 和蛋白表达,从而抑制成骨细胞的分化和形成。Mandal<sup>[15]</sup>发现氧化胆固醇通过抑制 DKK-1 (一种已知的 Wnt 通道抑制剂) 促进成骨作用,而在骨髓基质细胞中阻断 PI3K 途径能逆转胆固醇诱导的成骨作用。此外,氧化胆固醇能够降低氧化低密度脂蛋白对成骨细胞分化的抑制作用<sup>[30]</sup>。胆固醇的主要代谢物 27-羟基胆固醇能够作用于雌激素受体和肝 X 受体抑制成骨细胞的分化<sup>[15]</sup>。以上研究结果显示,胆固醇和胆固醇相关代谢产物共同影响成骨细胞的形成和分化。

## 4 他汀类降胆固醇药物对骨质疏松的影响

### 4.1 他汀类药物对破骨细胞的影响

他汀类药物因具有调节血脂、稳定粥样斑块、改善血管内皮细胞功能等作用已广泛用于临床治疗动脉粥样硬化相关性疾病。近年研究发现,他汀类药物具有调节骨代谢细胞的功能。洛伐他汀通过减少蛋白异戊二烯化抑制破骨细胞的分化,从而减少骨的重吸收<sup>[15]</sup>。阿托伐他汀能阻止成骨细胞诱导的 RANKL 与破骨细胞 RANK 受体结合<sup>[31]</sup>,从而抑制破骨细胞的形成和分化。Mo 等<sup>[32]</sup>发现他汀类药物可阻止破骨细胞内三磷酸鸟苷 (guanosine

triphosphate, GTP) 酶和核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$  的激活,抑制 RANKL 相关受体的表达和 NF- $\kappa$ B 的活化,其在抑制破骨细胞分化的同时又诱导破骨细胞的凋亡。辛伐他汀对 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化具有抑制作用,在较高浓度的辛伐他汀作用下形成破骨细胞的数量明显减少<sup>[33]</sup>。他汀类药物通过骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)/RANKL/RANK 信号通路下调雌激素受体  $\alpha$  的表达和抑制 NF- $\kappa$ B 的活化,使破骨细胞的数目形成减少<sup>[33]</sup>。早期研究发现他汀类药物通过增加 OPG 水平来阻断 RANKL 功能<sup>[31]</sup>。总之,他汀类药物能够抑制破骨细胞的分化和形成,减少骨的吸收。

### 4.2 他汀类药物对成骨细胞的影响

在体外细胞实验、动物模型和临床研究发现,降低血清胆固醇或细胞内胆固醇含量对成骨细胞增殖、分化和骨骼健康有重要的影响。早在 1999 年首次报道了使用降胆固醇药物 (辛伐他汀和洛伐他汀) 处理啮齿类动物可增加其颅骨 BMD 和松质骨的形成<sup>[34]</sup>。随后研究证实辛伐他汀和洛伐他汀能增加 2T3 成骨细胞的 ALP 活性 (早期成骨细胞分化标志物) 和胶原蛋白、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) (晚期成骨细胞分化标记) 的表达<sup>[15]</sup>。辛伐他汀通过增加 Akt 和 Erk1/2 的活性上调 BMP-2 的表达促进成骨细胞的分化,有学者发现他汀类药物上调 BMP-2 表达时可增加成骨细胞 ALP 活性和结节形成<sup>[15, 25, 28, 35]</sup>。Yazawa 等<sup>[36]</sup>发现辛伐他汀能促进人类牙周韧带细胞成骨分化、增值及 ALP、OPN 的表达。他汀类药物还可通过诱导 GTP 酶失活、增强 ALP 活性和增加 BMP-2、血管上皮生长因子、骨钙素在成骨细胞中的表达来促进其增殖和分化<sup>[32]</sup>。他汀类药物通过抑制焦磷酸法呢酯合酶和四异戊二烯焦磷酸合酶来促进成骨细胞的分化及骨基质的矿化<sup>[33]</sup>,他汀类药物还可通过 TGF- $\beta$ /Smad3 信号通路抑制成骨细胞的凋亡。在基因调控机制上,他汀类药物通过上调成骨细胞 BMP-2 和 Runx2 基因的表达抑制糖皮质激素受体的活性,促进成骨细胞的分化<sup>[33]</sup>。总之,上述实验表明,当成骨细胞或成骨细胞样细胞用他汀类药物处理后可促进其分化和形成。

### 4.3 他汀类药物在骨质疏松方面的临床研究

目前临床上用于治疗骨质疏松症的药物主要分为骨吸收抑制剂和骨形成促进剂。治疗药物主要有:降钙素、二膦酸盐、雌激素 (补充治疗)、选择性雌激素受体调节剂、 $\alpha$ -骨化醇和骨化三醇、地诺塞



麦、甲状旁腺素、锍盐等<sup>[37]</sup>。近年临床报道,他汀类药物在降低血清胆固醇的同时具有抗骨质疏松作用。Schoofs 等<sup>[38]</sup>通过对 3469 例患者调查发现,长期服用他汀类药物脊柱骨折发病风险降低。Solomon 等<sup>[39]</sup>对 339 例绝经后妇女调查发现,他汀类药物治疗组的髌部和腰椎骨密度比对照组高。Rejnmark 等<sup>[40]</sup>通过对 6660 例髌骨骨折患者及 33274 例对照组病例进行回顾性分析,结果显示服用他汀类药物能明显降低髌骨骨折发生率,并存在量效关系。尽管有研究肯定了他汀类药物对骨骼系统和骨代谢细胞的作用,但临床上仍缺乏关于他汀类药物提高 BMD、降低骨折风险的大样本随机对照研究,使得他汀类药物尚未成为抗骨质疏松的主要药物。对于合并有高血压病、糖尿病、冠心病等疾病的骨质疏松症患者,如何选择他汀类药物种类、给药途径及剂量以提高药物的临床疗效是我们将要面临的问题<sup>[16]</sup>。此外,他汀类药物与目前临床上主要的抗骨质疏松药物相比是否具有更好的临床疗效还有待进一步研究。

## 5 展 望

高胆固醇血症不仅导致动脉粥样硬化,而且诱发骨代谢紊乱并加剧骨质疏松的进程。高胆固醇血症导致骨密度下降、细胞内胆固醇平衡失调影响成骨细胞和破骨细胞的分化,与骨质疏松的发病密切相关,二者可共同促进骨质疏松症的发生、发展。目前诸多研究发现 BMD 与血清 TC、LDLC 的水平呈负相关<sup>[2-3]</sup>。细胞培养和动物实验结果显示,高胆固醇血症通常增加破骨细胞活性和降低成骨细胞功能。胆固醇通过调节 RANKL、IL-6、OPG、TRAP、MCP-1、蛋白激酶 K 等相关调控因子的表达影响骨代谢细胞的功能和骨质疏松症的发病进程,其具体机制尚不完全清楚。此外,他汀类药物对骨代谢影响的分子机制尚未明确,以后还需进一步的基础实验和大量的临床研究加以阐述。相信随着研究的深入,胆固醇和他汀类降胆固醇药物对骨质疏松调节的分子机制可能为 CVD 和骨质疏松症的共同防治提供新思路。

### [参考文献]

- [1] Lee HT, Shin J, Min SY, et al. Relationship between bone mineral density and a 10-year risk for coronary artery disease in a healthy Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010[J]. Coron Artery Dis, 2015, 26(1): 66-71.
- [2] Kim YH, Nam GE, Cho KH, et al. Low bone mineral density is associated with dyslipidemia in South Korean men: the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Endocr J, 2013, 60(10): 1 179-189.
- [3] Jeong TD, Lee W, Choi SE, et al. Relationship between serum total cholesterol level and serum biochemical bone turnover markers in healthy pre- and postmenopausal women[J]. Bio Med Res Int, 2014, 2014(11): 398 397.
- [4] Sawin EA, Stroup BM, Murali SG, et al. Differential effects of dietary fat content and protein source on bone phenotype and fatty acid oxidation in female C57Bl/6 mice[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0 163 234.
- [5] An T, Hao J, Sun S, et al. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(1): 47-57.
- [6] Fu X, Tan J, Sun CG, et al. Intraosseous injection of simvastatin in poloxamer 407 hydrogel improves pedicle-screw fixation in ovariectomized minipigs[J]. J Bone Joint Surg Am, 2016, 98(22): 1 924-932.
- [7] 李志昭, 陈盼盼, 王启辉, 等. 从胆固醇代谢标志物视角分析高脂血症患者血脂异常的影响因素[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(5): 490-494.
- [8] Jeon YK, Kim KM, Kim KJ, et al. The anabolic effect of teriparatide is undermined by low levels of high-density lipoprotein cholesterol[J]. Calcif Tissue Int, 2014, 94(2): 159-168.
- [9] Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Increased low-density lipoprotein cholesterol level is associated with non-vertebral fractures in postmenopausal women[J]. Endocrine, 2015, 48(1): 279-286.
- [10] Garg MK, Marwaha RK, Tandon N, et al. Relationship of lipid parameters with bone mineral density in Indian population[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2014, 18(3): 325-332.
- [11] Kim YH, Nam GE, Cho KH, et al. Low bone mineral density is associated with dyslipidemia in South Korean men: the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Arch Osteoporos, 2013, 60(1): 1 517-524.
- [12] Cui R, Lin Z, Li Z, et al. Assessment risk of osteoporosis in Chinese people: relationship among body mass index, serum lipid profiles, blood glucose, and bone mineral density[J]. Clin Interv Aging, 2016, 11(1): 887-895.
- [13] Pelton K, Krieder J, Joiner D, et al. Hypercholesterolemia promotes an osteoporotic phenotype[J]. Am J Pathol, 2012, 181(3): 928-936.
- [14] Prieto-Potin I, Roman-Blas JA, Martinez-Calatrava MJ, et al. Hypercholesterolemia boosts joint destruction in

- chronic arthritis; An experimental model aggravated by foam macrophage infiltration [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(4): 8-15.
- [15] Mandal CC. High cholesterol deteriorates bone health: New insights into molecular mechanisms[J]. *Front Endocrinol*, 2015, 6: 165.
- [16] Sanbe T, Tomofuji T, Ekuni D, et al. Oral administration of vitamin C prevents alveolar bone resorption induced by high dietary cholesterol in rats[J]. *J Periodontol*, 2007, 78(11): 2 165-170.
- [17] Nelson ER, Dusell CD, Wang X, et al. The oxysterol, 27-hydroxycholesterol, links cholesterol metabolism to bone homeostasis through its actions on the estrogen and liver X receptors[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(12): 4 691-705.
- [18] Hada N, Okayasu M, Ito J, et al. Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand-dependent expression of caveolin-1 in osteoclast precursors, and high dependency of osteoclastogenesis on exogenous lipoprotein [J]. *Bone*, 2012, 50 (1): 226-236.
- [19] Sjogren U, Mukohyama H, Roth C, et al. Bone-resorbing activity from cholesterol-exposed macrophages due to enhanced expression of interleukin-1  $\alpha$ [J]. *J Dent Res*, 2002, 81(1): 11-16.
- [20] Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins [J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(Suppl 1): S108-S118.
- [21] Edwards CJ, Spector TD. Statins as modulators of bone formation[J]. *Arthritis Res*, 2002, 4(3): 151-153.
- [22] Rubin J, Murphy TC, Rahnert J, et al. Mechanical inhibition of RANKL expression is regulated by H-Ras-GTPase[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(3): 1 412-418.
- [23] Ryu J, Kim H, Chang EJ, et al. Proteomic analysis of osteoclast lipid rafts: the role of the integrity of lipid rafts on V-ATPase activity in osteoclasts [J]. *J Bone Miner Metab*, 2010, 28(4): 410-417.
- [24] 黄新云. HDL 上调破骨细胞 ABCG1 表达从而影响破骨细胞生成并促进其凋亡 [D]. 衡阳: 南华大学, 2015; 17-25.
- [25] You L, Sheng ZY, Tang CL, et al. High cholesterol diet increases osteoporosis risk via inhibiting bone formation in rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(12): 1 498-504.
- [26] Lapmanee S, Charoenphandhu N, Aeimlapa R, et al. High dietary cholesterol masks type 2 diabetes-induced osteopenia and changes in bone microstructure in rats[J]. *Lipids*, 2014, 49(10): 975-986.
- [27] Geng Y, Hsu JJ, Lu J, et al. Role of cellular cholesterol metabolism in vascular cell calcification[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(38): 33 701-706.
- [28] Li H, Guo H, Li H. Cholesterol loading affects osteoblastic differentiation in mouse mesenchymal stem cells[J]. *Steroids*, 2013, 78(4): 426-433.
- [29] 邓莉, 宋丹. 高胆固醇对小鼠原代成骨细胞 Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26 (10): 6-10.
- [30] Shouhed D, Kha HT, Richardson JA, et al. Osteogenic oxysterols inhibit the adverse effects of oxidative stress on osteogenic differentiation of marrow stromal cells [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 95(6): 1 276-283.
- [31] Viereck V, Grundker C, Blaschke S, et al. Atorvastatin stimulates the production of osteoprotegerin by human osteoblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2005, 96(6): 1 244-253.
- [32] Mo H, Yeganehjoo H, Shah A, et al. Mevalonate-suppressive dietary isoprenoids for bone health [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(12): 1 543-551.
- [33] Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions[J]. *J Control Release*, 2015, 215: 12-24.
- [34] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins[J]. *Science*, 1999, 286(5446): 1 946-949.
- [35] Brittain SB, Gohil SV, Nair LS. Statins as bioactive molecules to support bone regeneration[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(25): 2 980-988.
- [36] Yazawa H, Zimmermann B, Asami Y, et al. Simvastatin promotes cell metabolism, proliferation, and osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells[J]. *J Periodontol*, 2005, 76(2): 295-302.
- [37] 张良花, 沈渠深, 张秋子. 他汀类药物对骨质疏松症促进骨形成的研究进展 [J]. *华南国防医学杂志*, 2016, 31(7): 479-481.
- [38] Schoofs MW, Sturkenboom MC, Marjolein VDK, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19 (9): 1 525-530.
- [39] Solomon DH, Finkelstein JS, Wang PS, et al. Statin lipid lowering drugs and bone mineral density [J]. *Pharma Drug Saf*, 2005, 14(1): 219-226.
- [40] Rejnmark L, Olsen ML, Johnsen SP, et al. Hip fracture risk in statin users--a population-based Danish case-control study [J]. *Osteoporosis Int*, 2004, 15 (6): 452-458.

(此文编辑 曾学清)