

脂 - 骨代谢轴在骨质疏松症中的研究进展

张俊华¹, 何春来^{2*}

¹赣南医学大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医学大学第一附属医院骨科, 江西 赣州

收稿日期: 2025年10月6日; 录用日期: 2025年10月31日; 发布日期: 2025年11月10日

摘要

本文以一种全面且深入探讨的方式进行综述, 提出了以“脂 - 骨代谢轴”为名的全新范式, 此范式着重强调了胆固醇这一关键物质对于骨稳态而言是处于核心地位的调控者; 与此同时, 对脂质代谢与骨稳态之间所存在的交互机制予以了阐明, 而这一阐明工作实则是为骨质疏松症在防治方面能够获得多维度视角, 从而提供了不可或缺的理论基础。首先进行旨在解析分子机制方面内容, 着重对以APOA1、LDL-C等为代表的脂蛋白与脂肪因子为骨重塑调控目的所涉及的诸如SREBP2-IRF7、Wnt/ β -catenin等这些信号通路加以探讨; 其次针对血脂异常跟骨质疏松之间在流行病学层面存在的关联以及此关联在诊断与预后领域具备的价值实施分析。本综述原旨在达成构建一套名为“脂代谢 - 骨稳态”的精准防治体系之目标, 然而面对高脂血症与骨质疏松共病时诊疗方面存在的严峻挑战, 其努力方向被设定为提供坚实理论依据以尝试妥善处理此困境。

关键词

胆固醇, 骨质疏松症, 脂代谢, 骨稳态, 信号通路

Research Progress of the Lipid-Bone Metabolism Axis in Osteoporosis

Junhua Zhang¹, Chunlei He^{2*}

¹First Clinical Medical College of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: October 6, 2025; accepted: October 31, 2025; published: November 10, 2025

Abstract

This article conducts a comprehensive and in-depth review and proposes a brand-new paradigm

*通讯作者。

文章引用: 张俊华, 何春来. 脂-骨代谢轴在骨质疏松症中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 828-836.
DOI: 10.12677/acm.2025.15113165

named the “lipid-bone Metabolism Axis”, which emphasizes that cholesterol, a key substance, is a central regulator for bone homeostasis. Meanwhile, the interaction mechanism between lipid metabolism and bone homeostasis has been clarified. This clarification work actually provides an indispensable theoretical basis for obtaining a multi-dimensional perspective in the prevention and treatment of osteoporosis. Firstly, the content aimed at analyzing the molecular mechanism is carried out, with a focus on exploring signaling pathways such as SREBP2-IRF7 and Wnt/ β -catenin involved in the regulation of bone remodeling by lipoproteins and adipokines represented by APOA1 and LDL-C. Secondly, an analysis was conducted on the epidemiological association between dyslipidemia and osteoporosis, as well as the value of this association in the fields of diagnosis and prognosis. This review was originally intended to achieve the goal of establishing a precise prevention and treatment system named “Lipid Metabolism-bone Homeostasis”. However, in the face of the severe challenges in diagnosis and treatment when hyperlipidemia and osteoporosis coexist, its efforts were set to provide a solid theoretical basis in an attempt to properly handle this predicament.

Keywords

Cholesterol, Osteoporosis, Lipid Metabolism, Bone Homeostasis, Signaling Pathways

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)作为一种有着以骨量减少以及伴随骨微结构遭受破坏等特征所共同构成的全身性的骨病, 由于此病症而致使骨骼脆性被显著提升的这一状况, 使得与之紧密相关的骨折风险明显加大。依据流行病学相关研究表明, 在全球范围内, 约有数量高达两亿的人们遭受此病的侵袭, 其中年龄处于 50 岁以上这个阶段的女性所呈现出的患病率, 其数值之高确实让人感到尤为惊人, 竟然处于 20%~40% [1]。咱瞅见中国社会里, 老龄化的速度是越来越快了。跟这事儿关系挺紧密的骨质疏松症还有各种相关骨折的发生数量呢, 每年都在变多。这一连串状况, 已经成了公共卫生方面一个不小的麻烦事儿啦[2]。近年来, 脂代谢与骨稳态之间的紧密交互日益受到关注, 并逐渐形成“脂 - 骨代谢轴”的核心概念。本文将其明确定义为: 一个由系统性及局部脂质代谢状态(以胆固醇及其氧固醇为代表), 通过一系列关键信号分子(如 SREBP2)、细胞通路(如 Wnt/ β -catenin, NF- κ B, BMP/TGF- β)和细胞因子网络, 双向调控成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收过程, 从而维持骨骼稳态的生理及病理联系框架。该轴心的失调是导致骨质疏松等代谢性骨病的重要机制, 同时也为开发兼具调脂与护骨作用的治疗策略提供了新的靶点。为直观展示脂 - 骨代谢轴的核心调控网络及潜在干预策略, 本文构建了如下示意图(图 1)。

2. 胆固醇调控骨代谢的分子机制

2.1. 生理胆固醇浓度对骨细胞的调控作用

正常数量的胆固醇还有它经过代谢产生的东西, 对维持骨头代谢的平稳有重要意义, 它们可以借助不少信号通道, 各自在骨头的吸收与形成方面起到一些调节的效果。在抑制骨头吸收这件事上, 胆固醇大致是通过让固醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP2)这条途径活跃起来发挥作用的: SREBP2 会使干扰素调节因子 7 (IRF7)变多, 接着对 NF- κ B 信号产生抑制效果, 进而起到抑制破骨细胞分化的作用, 同时对它

的骨头吸收能力也加以限制；而要是没有 SREBP2 的话，就可能会出现破骨细胞生成变多以及骨量减少的情况[3]。另外呢，有一种叫胆固醇硫酸盐(CS)的胆固醇代谢相关物质，它能以某种方式对 AMPK-Sirt1 这个通路产生影响，让它活跃起来。要是这个路径变得活跃起来，有可能就会对 NF- κ B 的活动能力产生一定影响，也许是抑制作用。接着呢，破骨细胞分化出来的数量或许会变少，而且破骨细胞说不定还会有凋亡的状况，听说是 Park 等人在 2023 年察觉到了这种情形[4]。从助力骨头生长这方面来说，正常浓度的胆固醇能借助 Hedgehog 信号通路里的 Smoothened (SMO)受体，直接对成骨细胞的作用产生推动，而且这个受体上跟胆固醇相结合的那部分，对骨头的生长和恢复起着相当关键的作用[5]。同一时候，有一种叫 CYP27A1 的酶，它代谢产生的 27-羟基胆固醇(27-HC)，要是含量不太多，就能通过激活 LXR β 受体，起到一种和抗炎有关的作用，还能让骨细胞不被氧化损伤[6]。总之，胆固醇通过很多方面、不少方式的调节，共同维持着骨头生长和破坏活动的大概平衡。

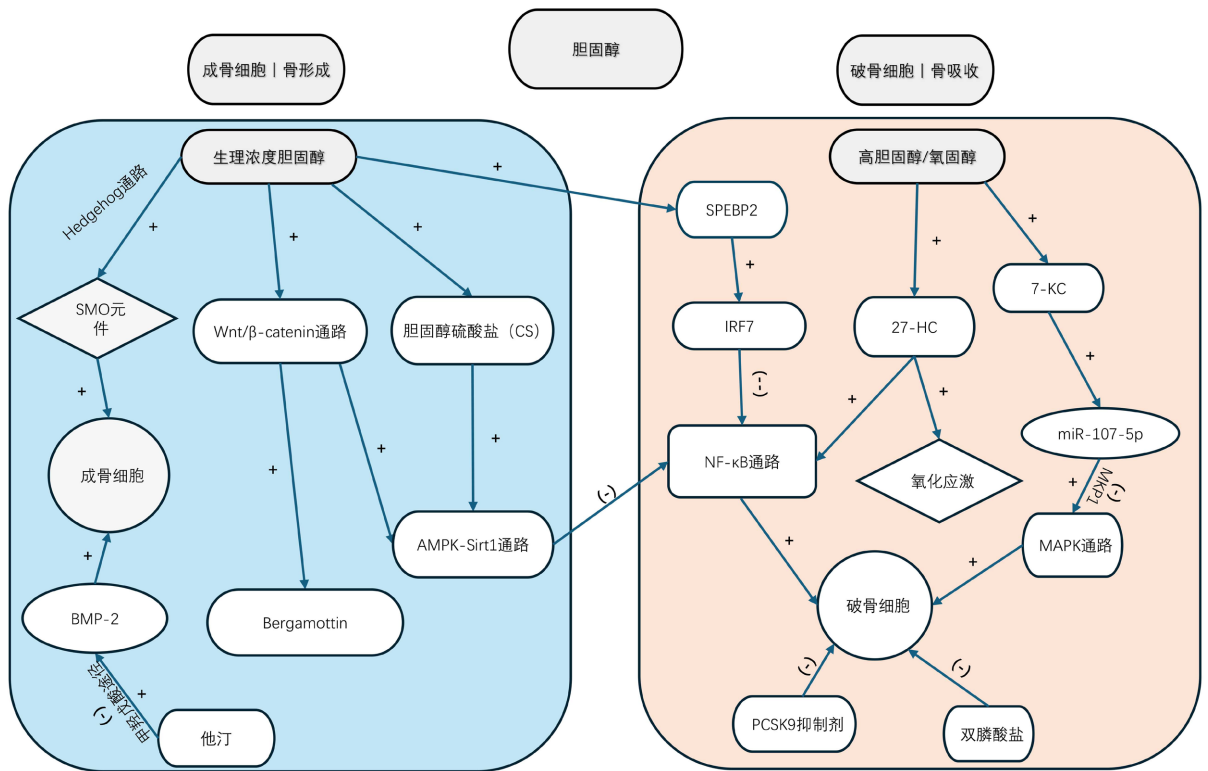


Figure 1. Schematic diagram of the lipid-bone metabolism axis in regulating bone homeostasis and pharmacological interventions
图 1. 脂 - 骨代谢轴调控骨稳态及药物干预示意图

2.2. 高胆固醇浓度对骨细胞的病理影响

高胆固醇的量还有它氧化以后产生的东西，会在骨头代谢方面捣乱，这是致病的关键因素。它产生的影响，从分子那种小层面，到实际看病的临床方面都有。然而呢，这种影响跟各个方面之间的关联，并不是特别明白清楚。在促使骨头被吸收方面，7-酮胆固醇(7-KC)能够通过让 miR-107-5p 变多，以一种有指向性的办法抑制 MKP1 (即丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1)，然后会致使 MAPK 这条通路被启动，最终在一定程度上推动破骨细胞朝特定方向变化，进而出现骨质流失的状况[7]。有研究指出，像 27-羟基胆固醇(27-HC)这类东西，在一些状况下，会通过促使线粒体产生功能上的不正常以及氧化应激，加快骨流失的进程[8] [9]。说到阻止骨头生成，有一种叫做氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的玩意儿，好像会在骨头的

某个地方聚集起来。它通过一种叫 OLR1 的受体, 好像能直接对生成骨头的细胞的活性起到抑制作用, 还可能诱导这些细胞出现凋亡的情况, 进而就有可能使得骨头形成的能力减弱[10]。在临床实际操作当中, 察觉到一些情形: 那些得了高胆固醇血症的人, 他们血液里面 7-酮胆固醇(7-KC)和 7 β -羟基胆固醇(7 β -HC)的含量, 有比较显著的升高, 而且似乎跟骨密度降低还有骨质流失比较厉害的状况之间, 存在着某些联系。

2.3. 胆固醇双向调控的总结与治疗意义

胆固醇对骨头代谢的调节有着明显的跟浓度相关的双向效果: 处在正常生理浓度时, 对保持骨头状态稳定来说是必不可少的; 要是胆固醇太多了, 就可能会引发一些跟骨头相关的疾病[11]。这种双向特性的分子依据在于一些关键信号分子间的一种平衡状态。在这个平衡关系里, SREBP2 和 27-羟基胆固醇(27-HC)分别有着像是“起保护作用的东西”和“造成损害的东西”这样的特点。确切来讲, SREBP2 依靠 IRF7 这条路径对 NF- κ B 信号起到抑制作用, 进而避免破骨细胞过分活跃; 相对地, 27-HC 通过让 NF- κ B/PI3B 这个通路活跃起来, 推动了炎症相关的骨头受损情况[3]。根据前面提到的那种作用方式, 在治疗方面, 或许可以针对胆固醇代谢过程里的某些酶(像用一种叫 CYP27A1 抑制剂的东西), 来尝试让有毒性的固醇产生得少一些[12][13]。还有啊, 饮食营养方面的调整似乎也能起到些效果。比如说地中海饮食里面的多酚以及 ω -3 脂肪酸, 可能会对 7-酮胆固醇(7-KC)在细胞上产生的不良影响有一定的抑制作用[14]。以后呢, 要是能琢磨出针对特定组织的调节方法, 也许就能解决胆固醇在骨头生长和吸收过程中那种互相冲突的影响, 从而实现精准治疗这个目标, 不过这里面具体是啥状况还不太清楚。上述分子机制的解析不仅揭示了胆固醇在骨代谢中的核心调控作用, 也为理解高胆固醇状态下骨丢失的病理过程提供了理论基础。进一步地, 这些机制与多条经典信号通路如 Wnt/ β -catenin、BMP/TGF- β 等存在广泛的交叉对话, 共同构成一个复杂的调控网络, 从而影响骨重塑的整体平衡。下文将对这些核心信号通路及其与脂代谢的交互作用进行系统梳理。

3. 核心信号通路交叉网络

3.1. Wnt/ β -Catenin 通路

在骨头的生长和维持稳定状态这件事上, Wnt/ β -catenin 路径起着关键调控作用。它大概是通过让 β -连环蛋白这种蛋白维持稳定, 然后开启某些在它下游的特定基因(像是 Runx2 和 Osterix)的表达相关的过程。之后呢, 这个过程大概会促使间充质干细胞朝着能变成骨头的细胞那边转变, 好像也会让骨头里面的基质变得更结实一些[15]。要是得了骨质疏松, 骨头生长的劲儿就没那么足啦, 这里面有个比较重要的原因呢, 好像是有这么一条路径受到了某种抑制。要是可以跟它身体里原本就有的某些抑制东西对着干, 让这个通道变得活跃, 也许就能让骨头的密度有所改善。举个例子, 有个叫 Bergamottin 的天然化学物质, 有人觉得它似乎可以通过刺激 Wnt/ β -catenin 信号这样的办法, 在某些方面增强间充质干细胞(MSCs)的成骨分化本领, 好像在切除卵巢的小鼠模型里, 对骨头丢失的状况也有一点点改善作用[16]。另外呢, 有一种叫表皮生长因子样蛋白 6 (EGFL6)的东西, 按照一种和 Wnt/ β -catenin 相关的原理, 一起帮助血管的生成以及骨头形成的过程, 牵张成骨的时候骨头再生的速度变快[17]。值得注意一下, Wnt 通道并非自己单独起作用, 它跟 BMP/TGF- β 这种关键的成骨通道存在很多联系; 这两者会一同让成骨信号有所增强, 共同促进骨的形成[15]。

3.2. BMP/TGF- β 通路

BMP/TGF- β 这类大家族是控制骨头修复以及 MSCs 发展方向的重要因素。这个家族里不同成员有着

不一样的作用:像是 BMP-2/7 这类 BMP 信号,它能让 Smad1/5/8 发生磷酸化,从而促使成骨基因表达朝着积极方向发展,推进骨头形成[18];然而与之不同的是,TGF- β 1 在浓度比较高的时候,会借助激活 Smad3 来对成骨分化起到抑制作用,还会带动纤维化的过程[18]。要是处于骨质疏松这类病症状况下,TGF- β 1 要是出现不寻常的增高,可能会对关键的 Wnt 促进骨头生长的途径产生抑制作用,让骨头形成方面的不足变得更严重些[18]。就比如说像蛋白激酶 Mast4 这样处于下游的作用分子,它可以通过对 Sox9 进行磷酸化,进而对软骨的形成产生抑制作用,这在一定程度上增进了我们对于 TGF- β 1 信号网络的了解[19]。当 TGF- β 1 表现得过于活跃的时候,有一种叫做 Irisin 的肌肉因子好像具有一定的用于治疗的可能性。有研究表明,它有可能以某种办法,对 TGF- β 1/Smad2/3 信号产生一定干扰,然后使得成骨不全的小鼠模型,其成骨分化能力能有一些好转[20]。另外呢,BMP/TGF- β 这条通路可不是自己单独起作用的哦。它跟 Notch 之类的很关键的信号通路,有着各种各样的相互作用。它们一起,构成了一个很复杂的调控网络[21]。

3.3. Notch 与 Hedgehog 通路

Notch 和 Hedgehog (Hh)信号通路在骨骼生长以及维持正常状态方面,发挥着不太容易懂的调节作用,反正跟骨骼的发育与稳定存在一定联系。Notch 信号的运作得靠细胞之间相互接触,像 Jagged-1 这样的东西,它们和受体产生某种作用后,会使细胞里面的一个叫 NICD 的部分被弄出来。NICD 随后可以带动 Hes/Hey 这类目标基因进行表达,它对于成骨细胞过早分化起到一定抑制效果,以这样的方式对成骨这个过程加以调节[22]。有个办法在骨头再生方面会用到,有一种带有 Jagged-1 模拟肽的生物材料,它能通过启动 Notch 信号,对骨头基质的发育成熟、矿化以及血管生成有推动效果,最终让骨头再生能力变强[22]。但如果身体处在生病的状态,比如像急性髓系白血病这类情形,要是 Notch 信号出现不正常的活跃,可能就会对骨髓基质细胞向成骨方向的变化产生妨碍,这似乎显示它具备两方面的作用[23]。相对应的是,那些针对 Notch 起作用的药物(像 γ -分泌酶抑制剂这类)好像有着让骨形成恢复的治疗可能性[24]。换个视角瞧,Hh 路线基本是通过转录因子 Gli 来调控骨骼生长的,并且和甲状旁腺激素受体(PTH1R)形成一个挺关键的反向反馈循环:PTH1R 凭借抑制 Hh 信号,让颅面骨处于稳定状态,要是它没了,会使 Hh 引导产生的 IGF1 出现异常升高的情形,从而推动骨头重塑进程加快。不过呢,这个过程中它们之间的关系可能并非是绝对清晰的,具体细节有待进一步探究。可能有不少复杂原因,涉及为啥 PTH1R 没了会让 Hh 引起的 IGF1 升高,还有到底怎样加快骨重塑,这中间可能各种因素搅在一起。这些新找到的情况似乎一块儿说明,Notch 和 Hh 这两个路径,不管是身体正常的时候,还是身体出毛病的时候,好像都有特别重要的作用。并且呢,还给治疗那些和骨头相关的病症,找到了一些可能会有帮助的新东西。信号通路的交叉网络揭示了骨代谢调控的复杂性,而理解这些机制最终是为了指导临床实践。当前已有部分药物在降脂的同时展现出骨保护潜力,如他汀类药物;另一方面,骨质疏松的序贯治疗策略也在不断优化。接下来,我们将重点探讨现有药物在骨保护方面的效应及其临床应用的优化方向。

4. 现有药物的骨保护效应

4.1. 他汀类药物的骨保护作用

他汀这类药呢,除了能降低血脂,好像对骨头也有点比较明显的保护效果。它发挥作用的原理大概是借助对某条和甲羟戊酸相关路径的压制,让骨形态发生蛋白-2 (BMP-2)的表达有所提升,这样能够对成骨细胞的分化以及骨基质的矿化起到推动效果,同时对破骨细胞的活性产生抑制[25]。大量的观察类研究给这方面提供了很有力的临床依据:像 Seo 等人在 2023 年做的队列研究显示,他汀类的使用和骨质疏松性骨折风险降低有明显联系,而且好像存在着剂量相关的效果;要是累积日剂量(cDDD)达到或超过 1095 的话,骨折风险会明显降低差不多 78% (调整之后的 HR 是 0.22, 95% CI 范围在 0.15 到 0.33),特别是 80

岁往上的老年患者, 得到的好处似乎比较突出[26]。话说呀, 有一种叫随机对照试验(RCT)的综合分析表明, 他汀类药物对骨密度(BMD)提升的效果不算特别明显(打个比方, 就腰椎的骨密度而言, 平均变化差不多只有 1.1%), 而且它对骨钙素、CTX 这类反映骨头变化的指标所起到的作用也不太相同[27]。这种看似相互矛盾的状况, 说不定能用它特殊的作用形式来解释: 2024 年 Arabi 等人做的一项综合分析显示, 他汀类药物能够专门使骨碱性磷酸酶(B-ALP)的水平下降(差值大概在-1.1 U/L 左右, p 值为 0.03), 这似乎意味着它对骨骼起到保护作用, 或许并非通过大量促进骨骼的生成, 而可能是借助抑制骨骼转换速度、使骨骼微小结构稳定的方式来实现的[28]。

4.2. 双膦酸盐序贯治疗策略优化

对于那些长时间治疗、容易骨折的骨质疏松患者来说, 要是想维持骨骼密度、降低骨折几率, 一开始用能促进骨头生长的药物, 比如特立帕肽, 之后再用地舒单抗或者双膦酸盐这类防止骨头被吸收的药物, 这样的方法, 好像比反过来的用药顺序, 在提高骨头密度和降低骨折风险上更有用。具体来说呢, 好像是这样对提升骨头密度和减少骨折风险有更好的效果, 但具体是不是一定这样, 也不太确定, 可能会受到一些其他因素影响。反正看起来, 先这么用药, 后用另一种药的方式, 比起用药顺序反过来, 在提升骨头密度和减少骨折风险这件事上, 似乎能起到更好一些的作用, 但这个效果也不是绝对的。有研究表明, 这个方法或许能让腰椎骨密度提高得更多, 并且说不定还能降低髌部骨折的几率, 大概降了差不多四成[29]。或许成功的办法是这样: 用特立帕肽(一天 20 μg)治疗大概 18 到 24 个月, 过后换成地舒单抗, 好像这样能使腰椎骨密度提高一些(差不多 12.9%)。然而, 要是不再用地舒单抗, 骨头里的量可能很快就会降低。所以得赶紧接上双膦酸盐, 这样才能把骨头里的量“固定住”。有个按顺序来的法子(先使用特立帕肽, 接着用地舒单抗, 然后再用双膦酸盐), 经过 36 个月的查看, 似乎它能让骨头的密度处在一种比较平稳的状态, 而且好像也没发现新的椎体位置出现骨折状况[30]。在临床管理这块, 对于正在用双膦酸盐的患者, 相关指引特别提到, 在那个叫“药物休假”的时候, 得持续留意骨转换标志物(比如血清 CTX 之类的)。要是它的数字变回刚开始那样, 或者又有新的骨折状况, 反正就得赶紧再启动治疗手段[31]。要是想确保治疗能有好效果, 有些患者没办法按时按量吃口服药的话, 说不定可以想想换成往静脉里注射的药。尽管他汀与双膦酸盐等药物在骨质疏松防治中显示出一定潜力, 其在临床实践中的应用仍面临诸多争议与挑战。特别是在老年共病患者中, 血脂水平与骨折风险之间存在的复杂关联提示我们需重新审视传统的降脂策略。下文将围绕这些临床争议展开讨论, 并探索个体化治疗的可能路径。

5. 临床争议与挑战

近年来, 血脂水平与骨骼健康的关联呈现出远超传统的复杂图景。多项高质量研究揭示, 血清胆固醇与老年髌部骨折预后存在显著的 U 型或 J 型关联, 这对“越低越好”的单一降脂策略提出了挑战。首先, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)并非越低越安全。Kang 等(2023)的前瞻性研究表明, 对于老年髌部骨折患者, LDL-C 水平与全因死亡率呈 U 型曲线关系。其拐点位于 2.31 mmol/L, 当 LDL-C 低于此临界值时, 患者的死亡风险显著增加(调整后 $\text{HR} = 0.42$), 提示极低 LDL-C 水平是术后不良预后的独立危险因素[32]。其次, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)也并非越高越有益。Barzilay 等(2022)的大型队列研究同样发现 HDL-C 与髌部骨折风险呈 U 型关联。无论是过低(<1.09 mmol/L)还是过高(>1.68 mmol/L), 其风险均显著高于中等水平, 风险比(HR)分别达 1.50 和 1.78 [33]。综上所述, 这些发现具有重要的临床启示: 对于合并骨质疏松或高风险骨折的老年患者, 过于激进的降脂治疗(尤其是将 LDL-C 降至极低水平)需格外谨慎。现行心血管指南基于心脑血管获益设定的降脂目标, 可能未充分考虑对骨骼的潜在风险。因此, 未来有必要针对此类人群制定个体化的血脂管理策略, 在心血管获益与骨骼风险之间寻求最佳平衡[32][33]。面对

血脂与骨骼健康之间的复杂关系及现有药物的局限性, 我们亟需在总结已有成果的基础上, 提出更具针对性的未来研究方向, 尤其是在新型药物、天然化合物及多学科交叉策略方面寻求突破。

6. 小结与展望

高脂血症与骨质疏松(OP)的共病管理是中国老龄化社会面临的重大临床挑战。传统一线降脂药物他汀类对骨代谢的潜在影响尚存争议, 这促使我们探寻兼具心血管与骨骼保护效应的新策略。在这种情况下, 像 PCSK9 抑制剂这类新型的降血脂药物, 展现出还不错的发展状态。它的好处不光是能有力地让 LDL-C 数值降低, 说不定还具有保护骨头的特点。Chen 等人在 2024 年开展的孟德尔随机化方面的研究显示, 对 PCSK9 进行抑制这事儿跟相对高一些的骨密度存在关联, 而且大规模的 Meta 分析也证实了它不会提升骨折出现的几率, 这表明它有着还可以的骨骼健康状况[34]。这说不定能给那些身上同时有好几种病的人, 弄出个可能在比较准确地降低血脂方面有点用处的新办法。咱们国家有搞研究的人, 在查看天然化合物的时候, 发现了一种好像是相互搭配能冒出来的好处。举个例子, 黄连素可以一定程度抑制 PCSK9 转录(大概能降低 35%左右), 并且能直接促进成骨, 还会抑制破骨; 姜黄素呢, 依靠抗氧化的方式对骨骼有保护效果[35] [36]。这给研究那种把现代药理学道理和中西医结合思路放在一起的复方方式, 提供了一种比较特别的思路。但具体这种复方方式咋跟那道理、思路搭配, 以及这特别思路到底咋回事, 不太明确。总体而言, 未来的研究方向应更加注重以下几点: 一是开发针对脂-骨代谢轴关键节点(如 PCSK9、CYP27A1)的新型靶向药物; 二是利用天然化合物的多效性, 构建中西医结合的复方防治体系; 三是结合智能生物材料实现骨质疏松的局部精准修复。大致来讲, 往后遇到高脂血症和骨质疏松同时发生的状况, 或许方向是把新型生物制剂(比如 PCSK9 抑制剂)在全身性治疗的益处、天然化合物可调节多个靶点的特性, 以及智能材料在局部精确修复的能力结合起来, 从而构建起一套从多个方面进行准确预防与治疗的体系。

参考文献

- [1] Salari, N., Darvishi, N., Bartina, Y., Larti, M., Kiaei, A., Hemmati, M., et al. (2021) Global Prevalence of Osteoporosis among the World Older Adults: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **16**, Article No. 669. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02821-8>
- [2] Sopina, L., Hitz, M.F., Thygesen, L.C., Langdahl, B., Ladefoged, B.T. and Kruse, M. (2025) Healthcare and Productivity Cost of Osteoporosis: A Danish Register-Based Quasi-Experimental Study. *Osteoporosis International*, **36**, 865-874. <https://doi.org/10.1007/s00198-025-07453-w>
- [3] Kim, H., Choi, I.A., Umemoto, A., Bae, S., Kaneko, K., Mizuno, M., et al. (2024) SREBP2 Restricts Osteoclast Differentiation and Activity by Regulating IRF7 and Limits Inflammatory Bone Erosion. *Bone Research*, **12**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00354-4>
- [4] Park, J.H., Lee, J., Lee, G., Kwon, M., Lee, H.I., Kim, N., et al. (2023) Cholesterol Sulfate Inhibits Osteoclast Differentiation and Survival by Regulating the AMPK-Sirt1-NF- κ B Pathway. *Journal of Cellular Physiology*, **238**, 2063-2075. <https://doi.org/10.1002/jcp.31064>
- [5] Smith, A.E., Sigurbjörnsdóttir, E.S., Steingrímsson, E. and Sigurbjörnsdóttir, S. (2022) Hedgehog Signalling in Bone and Osteoarthritis: The Role of Smoothed and Cholesterol. *The FEBS Journal*, **290**, 3059-3075. <https://doi.org/10.1111/febs.16440>
- [6] Abdalkareem Jasim, S., Kzar, H.H., Haider Hamad, M., Ahmad, I., Al-Gazally, M.E., Ziyadullaev, S., et al. (2022) The Emerging Role of 27-Hydroxycholesterol in Cancer Development and Progression: An Update. *International Immunopharmacology*, **110**, Article ID: 109074. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109074>
- [7] Li, G., Sul, O., Yu, R. and Choi, H. (2022) 7-Ketocholesterol-Induced Micro-RNA-107-5p Increases Number and Activity of Osteoclasts by Targeting MKP1. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 3697. <https://doi.org/10.3390/ijms23073697>
- [8] Dai, L., Wang, J., Meng, L., Zhang, X., Xiao, T., Deng, M., et al. (2025) The Cholesterol 24-Hydroxylase CYP46A1 Promotes A-Synuclein Pathology in Parkinson's Disease. *PLOS Biology*, **23**, e3002974. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002974>

- [9] Dai, L., Wang, J., Zhang, X., Yan, M., Zhou, L., Zhang, G., *et al.* (2023) 27-Hydroxycholesterol Drives the Spread of A-Synuclein Pathology in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **38**, 2005-2018. <https://doi.org/10.1002/mds.29577>
- [10] Wang, X., Ma, T., Chen, K., Pang, Z., Wang, H., Huang, J., *et al.* (2021) Accumulation of LDL/Ox-LDL in the Necrotic Region Participates in Osteonecrosis of the Femoral Head: A Pathological and *in Vitro* Study. *Lipids in Health and Disease*, **20**, Article No. 167. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01601-x>
- [11] Akhmetshina, A., Kratky, D. and Rendina-Ruedy, E. (2023) Influence of Cholesterol on the Regulation of Osteoblast Function. *Metabolites*, **13**, Article No. 578. <https://doi.org/10.3390/metabo13040578>
- [12] Chen, F., Lu, Y., Lin, J., Kang, R. and Liu, J. (2023) Cholesterol Metabolism in Cancer and Cell Death. *Antioxidants & Redox Signaling*, **39**, 102-140. <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0340>
- [13] Wang, L., Duan, W., Ruan, C., Liu, J., Miyagishi, M., Kasim, V., *et al.* (2025) YY2-CYP51A1 Signaling Suppresses Hepatocellular Carcinoma Progression by Restraining De Novo Cholesterol Biosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1871**, Article ID: 167658. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167658>
- [14] Vejux, A., Ghzaïel, I., Mackrill, J.J., Dias, I.H.K., Rezig, L., Ksila, M., *et al.* (2025) Oxysterols, Age-Related-Diseases and Nutritherapy: Focus on 7-Ketocholesterol and 7 β -Hydroxycholesterol. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **178**, Article ID: 106993. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2025.106993>
- [15] Marini, F., Giusti, F., Palmini, G. and Brandi, M.L. (2022) Role of Wnt Signaling and Sclerostin in Bone and as Therapeutic Targets in Skeletal Disorders. *Osteoporosis International*, **34**, 213-238. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06523-7>
- [16] Wang, X., Tian, Y., Liang, X., Yin, C., Huai, Y., Zhao, Y., *et al.* (2022) Bergamottin Promotes Osteoblast Differentiation and Bone Formation via Activating the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Food & Function*, **13**, 2913-2924. <https://doi.org/10.1039/d1fo02755g>
- [17] Shen, J., Sun, Y., Liu, X., Zhu, Y., Bao, B., Gao, T., *et al.* (2021) EGFL6 Regulates Angiogenesis and Osteogenesis in Distraction Osteogenesis via Wnt/ β -Catenin Signaling. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 415. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02487-3>
- [18] Zou, M.L., Chen, Z.H., Teng, Y.Y., *et al.* (2021) The Smad Dependent TGF- β and BMP Signaling Pathway in Bone Remodeling and Therapies. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 593310. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.593310>
- [19] Kim, P., Park, J., Lee, D., Mizuno, S., Shinohara, M., Hong, C.P., *et al.* (2022) Mast4 Determines the Cell Fate of MSCs for Bone and Cartilage Development. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3960. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31697-3>
- [20] Sun, B., Wu, H., Lu, J., Zhang, R., Shen, X., Gu, Y., *et al.* (2023) Irisin Reduces Bone Fracture by Facilitating Osteogenesis and Antagonizing TGF- β /Smad Signaling in a Growing Mouse Model of Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Orthopaedic Translation*, **38**, 175-189. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.10.012>
- [21] Zhou, B., Lin, W., Long, Y., Yang, Y., Zhang, H., Wu, K., *et al.* (2022) Notch Signaling Pathway: Architecture, Disease, and Therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00934-y>
- [22] Deng, Y., Li, R., Wang, H., Yang, B., Shi, P., Zhang, Y., *et al.* (2021) Biomaterial-Mediated Presentation of Jagged-1 Mimetic Ligand Enhances Cellular Activation of Notch Signaling and Bone Regeneration. *ACS Nano*, **16**, 1051-1062. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c08728>
- [23] Tomasoni, C., Arsuffi, C., Donsante, S., Corsi, A., Riminucci, M., Biondi, A., *et al.* (2023) AML Alters Bone Marrow Stromal Cell Osteogenic Commitment via Notch Signaling. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1320497. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1320497>
- [24] Medina, E., Perez, D.H., Antfolk, D. and Luca, V.C. (2023) New Tricks for an Old Pathway: Emerging Notch-Based Biotechnologies and Therapeutics. *Trends in Pharmacological Sciences*, **44**, 934-948. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.09.011>
- [25] Chamani, S., Liberale, L., Mobasheri, L., Montecucco, F., Al-Rasadi, K., Jamialahmadi, T., *et al.* (2021) The Role of Statins in the Differentiation and Function of Bone Cells. *European Journal of Clinical Investigation*, **51**, e13534. <https://doi.org/10.1111/eci.13534>
- [26] Seo, D.H., Jeong, Y., Cho, Y., Kim, S.H., Hong, S., Suh, Y.J., *et al.* (2023) Age- and Dose-Dependent Effect of Statin Use on the Risk of Osteoporotic Fracture in Older Adults. *Osteoporosis International*, **34**, 1927-1936. <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06879-4>
- [27] Biswas, P., Thorenoor Kumaraswamy, S. and Hilgers, R. (2025) Efficacy of Statins in Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, **17**, e86425. <https://doi.org/10.7759/cureus.86425>
- [28] Arabi, S.M., Chambari, M., Bahrami, L.S., Jafari, A., Bahari, H., Reiner, Ž., *et al.* (2024) The Effect of Statin Therapy on Bone Metabolism Markers and Mineral Density: Aa Grade-Assessed Systematic Review and Dose-Response Meta-

-
- Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, **14**, 591-603. <https://doi.org/10.34172/apb.2024.051>
- [29] Cosman, F., Langdahl, B. and Leder, B.Z. (2024) Treatment Sequence for Osteoporosis. *Endocrine Practice*, **30**, 490-496. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.01.014>
 - [30] Kamanda-Kosse, M., Shiao, S., Agarwal, S., Kondapalli, A., Colon, I., Kil, N., et al. (2024) Bisphosphonates Maintain BMD after Sequential Teriparatide and Denosumab in Premenopausal Women with Idiopathic Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **110**, e791-e801. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae240>
 - [31] LeBoff, M.S., Greenspan, S.L., Insogna, K.L., Lewiecki, E.M., Saag, K.G., Singer, A.J., et al. (2022) The Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*, **33**, 2049-2102. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>
 - [32] Kang, X., Tian, B., Zhao, Z., Zhang, B. and Zhang, M. (2023) Evaluation of the Association between Low-Density Lipoprotein (LDL) and All-Cause Mortality in Geriatric Patients with Hip Fractures: A Prospective Cohort Study of 339 Patients. *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article No. 345. <https://doi.org/10.3390/jpm13020345>
 - [33] Barzilay, J.I., Buzkova, P., Kuller, L.H., Cauley, J.A., Fink, H.A., Sheets, K., et al. (2022) The Association of Lipids and Lipoproteins with Hip Fracture Risk: The Cardiovascular Health Study. *The American Journal of Medicine*, **135**, 1101-1108.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.05.024>
 - [34] Chen, D.Q., Xu, W.B., Xiao, K.Y., et al. (2024) PCSK9 Inhibitors and Osteoporosis: Mendelian Randomization and Meta-Analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **25**, Article No. 548. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07674-w>
 - [35] Han, L., Wu, L., Yin, Q., Li, L., Zheng, X., Du, S., et al. (2024) A Promising Therapy for Fatty Liver Disease: PCSK9 Inhibitors. *Phytomedicine*, **128**, Article ID: 155505. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155505>
 - [36] Liu, C., Chen, J., Chen, H., Zhang, T., He, D., Luo, Q., et al. (2022) PCSK9 Inhibition: From Current Advances to Evolving Future. *Cells*, **11**, Article No. 2972. <https://doi.org/10.3390/cells11192972>