

## 抗精神病药物引起骨质疏松症的机制及研究进展

刘语清 伊思敏 李杰 王婷云 翁飞鸿 李申

300070 天津医科大学基础医学院(刘语清、伊思敏、李杰、王婷云、翁飞鸿), 精神卫生与心理学系(李申)

通信作者: 李申, Email: lishen@tmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.02.011

**【摘要】** 骨质疏松症是抗精神病药物的常见不良反应, 其症状是以低骨密度为特征, 导致脆性增加、畸形和骨折的全身性进行性骨骼疾病。以利培酮为代表的抗精神病药物使用会导致高泌乳素血症, 高水平催乳素能够通过刺激骨吸收、降低性激素水平影响骨代谢。然而高乳素血症学说存在一定的局限性。现通过探讨人骨代谢指标的变化、动物体内骨量变化和对成骨细胞的作用三个层面对抗精神病药物影响骨代谢的各种可能途径予以综述, 以期提高抗精神病药物与骨代谢异常关系的认识, 为临床中减轻抗精神病药物所致的骨质疏松提供依据。

**【关键词】** 抗精神病药物; 骨质疏松; 骨密度减低; 精神分裂症; 综述

**Mechanisms and research progress of bone metabolism diseases caused by antipsychotics** Liu Yuqing,

Yi Simin, Li Jie, Wang Tingyun, Weng Feihong, Li Shen

School of Basic Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China (Liu YQ, Yi SM, Li J, Wang TY, Weng FH); Department of Mental Health and Psychology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China (Li S)

Corresponding author: Li Shen, Email: lishen@tmu.edu.cn

**【Abstract】** Osteoporosis is a common side effect of antipsychotic drugs. Osteoporosis is a systemic progressive bone disease characterized by low bone mineral density, resulting in increased bone fragility, deformity, and fracture. The use of certain antipsychotic drugs such as risperidone can lead to hyperprolactinemia, and high levels of prolactin can affect bone metabolism by stimulating bone resorption and reducing sex hormone levels. However hyperprolactinemia theory has certain limitation. This paper reviews the possible ways of the effects of psychotropic drugs on bone metabolism from three aspects: the changes of human bone metabolism indexes, the changes of bone mass in animals and the effects on osteoblasts, in order to improve the understanding of the relationship between antipsychotics and abnormal bone metabolism, and provide clues for reducing osteoporosis caused by antipsychotics in clinic.

**【Key words】** Antipsychotics; Osteoporosis; Decreased bone mineral density; Schizophrenia; Review

精神障碍的患病率在全世界范围内逐年增加, 而精神障碍的疾病负担居于慢性疾病首位<sup>[1]</sup>。根据 1990—2017 年的统计, 精神障碍属于我国前三大致残原因, 其所造成的经济和健康负担极重<sup>[1]</sup>。目前, 抗精神病药物仍是一线的治疗手段, 临床中常用药物为第二代非典型抗精神病药, 与经典抗精神病药相比, 其耐受性好, 改善阴性症状方面疗效也较好<sup>[2]</sup>。但是在使用抗精神病药物治疗时, 也出现了一系列的不良反应, 如代谢异常、骨质疏松<sup>[2]</sup>。

骨质疏松症是抗精神病区物治疗的常见不良反应<sup>[2]</sup>, 其是一种以低骨密度为特征, 导致脆性增加、畸形和骨折的全身性进行性骨骼疾病<sup>[3]</sup>。以往

许多研究报道, 精神分裂症患者骨密度降低的发生率明显高于健康者<sup>[4-5]</sup>。近十年期间, 精神分裂症患者中低骨密度和骨质疏松症在全球范围内引起了关注<sup>[6]</sup>。

骨质疏松症和精神分裂症有重叠遗传基础<sup>[7]</sup>, 进食障碍、缺乏日光暴露和阴性症状被认为会增加精神分裂症患者发生骨质疏松的风险<sup>[8]</sup>。长期接受抗精神病药物治疗的精神分裂症患者也会引起骨质疏松或骨质减少<sup>[9]</sup>。

但是骨质疏松症的生物学机制目前尚不明确, 目前认为抗精神病药物诱导的高催乳素血症是骨质疏松的致病原因, 但研究未一致报告两者的相关性<sup>[10]</sup>,

而且治疗中的血清催乳素水平升高通常是暂时性事件, 药物作用位点多巴胺和5-羟色胺可能影响骨骼重塑的其他器官系统<sup>[11]</sup>。本文将总结精神分裂症患者的骨代谢疾病与定期使用抗精神病药物相关的现有证据及机制研究。

### 一、抗精神病药物引致高催乳素血症

抗精神病药物引起骨质疏松的机制复杂, 最有可能的机制是高催乳素血症<sup>[12]</sup>。催乳素是垂体前叶催乳素细胞分泌的一种23 kDa多肽激素<sup>[13]</sup>。催乳素稳态是正性刺激和负性刺激之间复杂平衡的结果, 当男性血清催乳素水平>20 ng/ml、女性血清催乳素水平>25 ng/ml时, 则称为高催乳素血症<sup>[13]</sup>。抗精神病药物是药理学高催乳素血症的最常见原因, 然而并不是所有的抗精神病药都能引起高催乳素血症<sup>[5]</sup>。大多数相关研究将抗精神病药分为两种类型, 第一类为促催乳素升高抗精神病药, 引起催乳素水平升高, 如第一代抗精神病药、利培酮和帕利哌酮; 第二类是不易导致催乳素水平升高的药物, 如奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮等。这与通过血-脑脊液屏障的能力有关<sup>[11]</sup>。

目前, 研究发现高催乳素血症的机制是抗精神病药物阻断垂体前叶催乳素细胞的多巴胺D2受体和抑制催乳素分泌的功能, 从而引起高催乳素血症[图1为下丘脑室周区(室周核和弓状核)神经元投射中释放的多巴胺通过门脉血管到达垂体前叶]<sup>[14]</sup>。多巴胺介导的催乳素分泌抑制是通过与催乳素细胞

膜上的D2受体结合发生, 涉及多个信号转导系统, 导致催乳素基因转录抑制以及催乳素合成和释放减少<sup>[14]</sup>。促催乳素升高抗精神病药物通过拮抗多巴胺D2受体阻断多巴胺D2对催乳素的抑制作用, 从而导致高催乳素血症<sup>[14]</sup>。

利培酮和氨磺必利是非典型抗精神病药物中与血清催乳素显著性升高相关的主要药物, 其穿透血-脑脊液屏障的能力较差, 因此在血浆中达到的浓度远高于中枢神经系统<sup>[14]</sup>。研究显示, 在氨磺必利和利培酮处理的大鼠中, 垂体(外周)的D2受体占有率要高于纹状体(中枢), 氨磺必利足以诱导纹状体25%的D2受体占有率, 诱导脑垂体100%的D2受体占有率<sup>[15]</sup>。这可以解释与其他抗精神病药物如氯氮平、奥氮平和喹硫平相比, 氨磺必利和利培酮可能是高催乳素血症风险增加的相关的原因<sup>[15]</sup>。脑垂体和颞叶皮质D2占位的正电子发射断层扫描检查支持这一解释, 并表明利培酮引起的催乳素升高更有可能是P-糖蛋白从脑中消除所致<sup>[16]</sup>。

### 二、高催乳素血症与骨质疏松的关系

高催乳素血症可通过两种方式影响骨代谢, 一方面是高催乳素血症可能通过刺激骨吸收直接影响骨转换<sup>[17]</sup>。当给予妊娠大鼠重组催乳素时, 保持甲状旁腺激素和钙浓度正常, 但新生幼崽的碱性磷酸酶降低了30%, 此结果可能与催乳素对大鼠成骨细胞的直接抑制作用有关<sup>[14]</sup>。在催乳素受体敲除小鼠中的实验结果进一步说明了催乳素在骨质改变的重

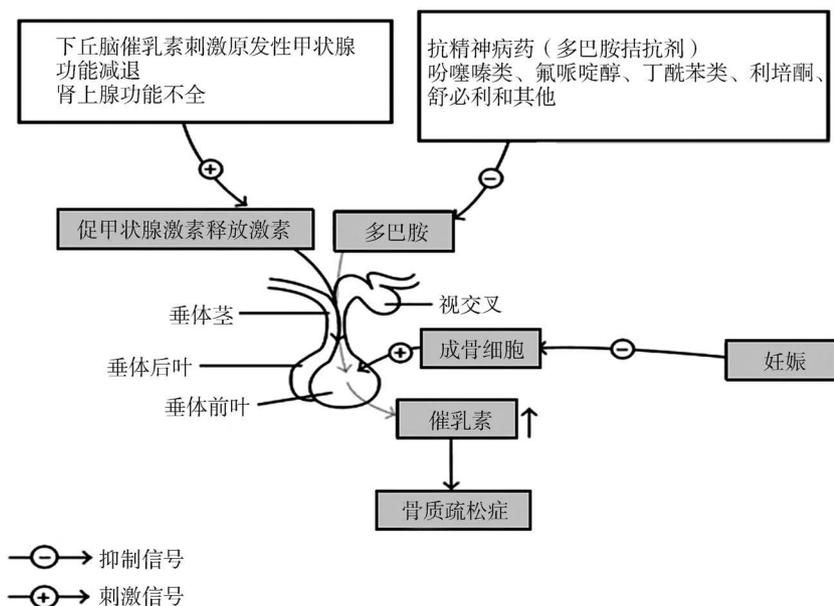


图1 抗精神病药致骨质疏松的生理机制<sup>[14]</sup>

要性,该种小鼠具有显著的高催乳素血症、骨形成率降低和骨密度降低(通过双能X线密度测定仪测定)<sup>[14]</sup>。这些直接作用的分子机制尚不完全清楚,可能涉及调节核因子 $\kappa$ B配体的骨保护素受体激活剂(OPG/RANKL)途径,因为实验已证明催乳素可增强RANKL mRNA的生成<sup>[17]</sup>。催乳素也可以直接作用于成骨细胞,下调骨保护素(OPG)mRNA的表达,促进RANKL的受体的过度表达,从而促进破骨细胞的存活与分化<sup>[18]</sup>。此外,催乳素还可以直接作用于前体细胞,抑制前体细胞分化成熟为成骨细胞以及其骨钙素和碱性磷酸酶分泌功能<sup>[19]</sup>。

另一方面,长期高催乳素血症引起骨质改变可能与高水平催乳素导致性腺功能减退有关<sup>[20]</sup>,高催乳素血症可以抑制下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)分泌抑制、垂体促黄体生成素(LH)和促卵泡激素(FSH)的分泌,导致性激素分泌减少,最终导致骨代谢改变<sup>[21]</sup>。雌激素是影响骨代谢中的突出因素<sup>[21]</sup>,其除了能抑制破骨细胞活性,增加成骨细胞的基因表达,提高成骨细胞产生的I型胶原水平外,还会影响25-OH-D的合成和肠道中钙的吸收。这些因素都表明高催乳素血症与骨质改变存在一定的关联性<sup>[22]</sup>。

### 三、抗精神病药物对骨形成和骨分化的影响

高催乳素血症不能完全解释抗精神病药物引起骨代谢疾病的机制,目前通过监测骨代谢指标变化和细胞动物实验反映其对骨形成和骨分化的影响更有指导意义<sup>[23]</sup>。

1. 人群中骨指标的变化:目前尚不清楚确定抗精神病药物对骨本身的影响程度和持续时间。研究报道,精神分裂症患者骨密度降低的发生率明显高于健康者<sup>[2, 4-5]</sup>。最近的荟萃分析也表明,低骨量(尤其是骨质疏松)在精神分裂症患者中明显多于健康对照组,尤其是腰椎和髌部<sup>[24]</sup>。最近的一项关于精神分裂症患者骨密度降低的荟萃分析显示,低骨量(包括骨量减少和骨质疏松症)的总体患病率为53.2%,骨量减少为40.0%,骨质疏松症为13.2%<sup>[4]</sup>。在人群中,除骨量的骨密度测量外,骨循环转换标志物可用于评价骨形成和骨吸收的变化<sup>[23]</sup>。骨形成标志物有骨钙素、骨碱性磷酸酶、I型前胶原羧基端前肽、I型氨基末端前肽胶原。骨吸收标志物有脱氧吡啶啉、I型胶原氨基端交联端肽、I型胶原羧基端交联端肽、吡啶啉、抗酒石酸酸性磷酸酶<sup>[23]</sup>。骨转换标志物的改变可能发生在治疗过程的极早期<sup>[11]</sup>。在一项荟萃分析中,4项研究使用循环骨转换标志

物评估患者的骨代谢状态,各项研究均发现与健康对照有显著差异或异常;在男性中,骨密度水平明显下降,血清催乳素、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b水平明显增高<sup>[25]</sup>。女性患者的尿吡啶啉和脱氧吡啶啉以及血清骨钙素中均显著较高,骨形成和吸收标志物均增加<sup>[25]</sup>。非典型抗精神病药物和骨代谢之间的联系可能与糖脂代谢和胰岛素抵抗的异常有关<sup>[26]</sup>。在一项我国精神分裂症患者长期服用典型抗精神病药物与骨转换指标的研究中,发现曾用非典型抗精神病药治疗的患者骨吸收加速,血清I型胶原羧基端交联端肽水平高于初治首发患者和正常人<sup>[27]</sup>。服用非典型抗精神病药物、精神分裂症、年龄、性别和体重指数以及血清催乳素、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、葡萄糖和睾酮水平与血清骨钙素和I型胶原羧基端交联端肽水平显著相关<sup>[27]</sup>。血清胰岛素仅与血清骨钙素呈正相关,而雌二醇仅与血清I型胶原羧基端交联端肽呈负相关<sup>[27]</sup>。骨代谢的变化与催乳素水平相关<sup>[28]</sup>。一项关于阿立哌唑联合或转换的研究中,实验者通过测定骨转换生物标志物睾酮、血清骨特异性碱性磷酸酶(骨形成的生物标志物)、I型胶原氨基端交联端肽(骨吸收的尿液生物标志物)等的变化,结果发现阿立哌唑与骨转换分子生物标志物的变化相关<sup>[28]</sup>。另外,有研究进行了利培酮治疗急性期骨吸收的I型胶原氨基端交联端肽标志物而非骨形成的骨钙素标志物变化的研究,观察到催乳素升高,雌二醇和睾酮在治疗过程中无变化,治疗后吸收的I型胶原氨基端交联端肽标志物平均降低<sup>[16]</sup>,且表明催乳素增加和I型胶原氨基端交联端肽增加之间呈正相关,提示催乳素的增加与骨吸收的潜在有害增加相关<sup>[16]</sup>。促催乳素升高的抗精神病药物氨磺必利在治疗早期影响骨转换平衡,治疗4周后,I型胶原羧基端交联端肽水平明显升高,骨钙素/I型胶原羧基端交联端肽降低,催乳素水平明显升高,性激素分泌减少,I型胶原羧基端交联端肽变化与催乳素的变化呈正相关<sup>[16]</sup>。急性抗精神病药物治疗引起的骨吸收标志物变化很可能与催乳素水平升高有关<sup>[10]</sup>。

2. 动物体内骨量的变化:利培酮和氯氮平都会导致小鼠骨密度、骨体积/总体积降低,同时利培酮和氯氮平都会减少小鼠成骨细胞和破骨细胞<sup>[29-30]</sup>。据此猜测,利培酮和氯氮平是通过成骨细胞和破骨细胞的调控进而影响骨密度<sup>[29]</sup>。有趣的是,在利培酮处理的对照组中发现,皮下注射和口服灌喂两种方式对于成骨细胞和破骨细胞的影响方式不同<sup>[29]</sup>。

口服灌喂利培酮主要影响破骨细胞即骨细胞自主效应进而影响骨密度,而皮下注射利培酮主要影响成骨细胞即非自主性效应进而影响骨密度<sup>[29]</sup>。另外,氯氮平可在影响小鼠内棒状结构的情况下减少斑状结构,同时减少横截面和周长,表现为骨狭窄。此现象可能与氯氮平对抑制成骨细胞有丝分裂有关<sup>[30]</sup>。利培酮除了作为多巴胺拮抗剂的作用外,还具有抗5-羟色胺作用。最近发现5-羟色胺是瘦素调节骨量的关键中间分子<sup>[10, 31]</sup>。瘦素通过激活交感神经系统(SNS)间接通过下丘脑调节骨代谢,从而抑制骨形成,同时通过成骨细胞上的骨骼 $\beta$ 肾上腺素能受体刺激骨吸收<sup>[30, 32]</sup>。瘦素缺乏ob/ob小鼠的松质骨量增加,明显肥胖<sup>[31]</sup>。

3. 对于成骨细胞的直接作用:骨的再吸收和形成的循环是一个有序的耦合过程,主要由成骨细胞信号介导<sup>[33]</sup>。多种循环和局部因素(激素、生长因子、细胞因子等)作用于成骨细胞启动重塑<sup>[33]</sup>,然后成骨细胞发出破骨细胞前体分化和成熟的信号,并募集成熟的破骨细胞,经过短时间(2~3周)吸收的破骨细胞发生凋亡,成骨细胞再移入吸收腔,合成新的基质<sup>[33]</sup>。一项关于利培酮对前成骨细胞系MC3T3-E1细胞增殖和凋亡的研究发现,其以剂量依赖的方式急剧抑制MC3T3-E1细胞增殖,同时显著诱导MC3T3-E1细胞凋亡<sup>[34]</sup>。利培酮治疗后的TNF- $\alpha$ 基因和蛋白水平大大增强<sup>[34]</sup>。相反,骨钙素、胶原1、骨保护素(OPG)和核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)基因和蛋白水平显著下调,这揭示了服用利培酮患者骨质疏松的新机制<sup>[34]</sup>,故推测利培酮能上调破骨细胞和成骨细胞分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$ 基因和蛋白的表达,从而抑制MC3T3细胞的增殖,诱导成骨细胞凋亡。有研究表明,奥氮平、利培酮、氨磺必利和阿立哌唑通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路促进成骨细胞的凋亡<sup>[35]</sup>。在经典Wnt信号通路中,Wnt配体与其跨膜Frizzled(Fzd)受体和辅助受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5或6(LRP5/6)结合后,可破坏由糖原合成酶激酶-3(GSK-3)、轴蛋白axin和APC组成的复合物<sup>[36]</sup>。该复合物的破坏导致活性去磷酸化 $\alpha$ -连环蛋白的稳定和核转位,反过来激活淋巴增强因子-1(LEF)/T细胞因子(TCF),与之形成新的复合物,诱导作为Wnt靶标的关键成骨细胞凋亡基因转录<sup>[35]</sup>。非典型抗精神病药物可抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导,使成骨细胞的细胞质和细胞核中 $\beta$ -catenin分别降低,细胞的Bcl-2、Mcl-1(抗凋亡蛋白)水平降低,从而促进成骨细胞凋亡<sup>[36]</sup>。

#### 四、小结

综上所述,抗精神病药物导致骨质疏松的具体机制尚未研究透彻,可能与以下机制有关。(1)抗精神病药物导致的高催乳素血症能够刺激骨吸收,直接影响骨转换或引起性腺功能减退,导致骨量减少;(2)抗精神病药物通过调控成骨细胞和破骨细胞影响骨密度或通过生物因子影响骨量;(3)抗精神病药物能够直接抑制成骨细胞或通过特定通路影响骨细胞。

未来研究方向可以试图探讨抗精神病药物治疗的患者骨细胞中与骨质疏松有关的信号通路或抗精神病药物引起骨质疏松通路中的具体靶点,以及如何阻断靶点以解决骨质疏松的问题等。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文章设计为刘语清,数据分析、收集为翁飞鸿,技术指导为李杰,文章撰写为伊思敏、王婷云,审校、资助为李申

#### 参 考 文 献

- [1] Maigeng Z, Haidong W, Xinying Z, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2020, 394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [2] Stubbs B, Gaughran F, Mitchell AJ, et al. Schizophrenia and the risk of fractures: a systematic review and comparative meta-analysis [J]. *Ann Gen Hosp Psychiatry*, 2015, 37(2): 126-133. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2015.01.004.
- [3] Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the ageing skeleton [J]. *Subcell Bioche*, 2019, 91: 453-476. DOI: 10.1007/978-981-13-3681-2\_16.
- [4] Stubbs B, Hert MD, Sepehry AA, et al. A meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2015, 130(6): 470-486. DOI: 10.1111/acps.12313.
- [5] Clapham E, Bodén R, Reutfors J, et al. Exposure to risperidone versus other antipsychotics and risk of osteoporosis-related fractures: a population-based study [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2020, 141(1): 74-83. DOI: 10.1111/acps.13101.
- [6] Weaver J, Kawsy J, Corboy A. Antipsychotic use and fracture risk: an evaluation of incidence at a Veterans Affairs medical center [J]. *Ment Health Clin*, 2019, 9(1): 6-11. DOI: 10.9740/mhc.2019.01.006.
- [7] Liu L, Wen Y, Ning Y, et al. A trans-ethnic two-stage polygenic scoring analysis detects genetic correlation between osteoporosis and schizophrenia [J]. *Cancer Transl Med*, 2020, 9(1): 21-24. DOI: 10.1186/s40169-020-00272-y.
- [8] Poursmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, et al. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 6(14): 2029-2049. DOI: 10.2147/TCRM.S138000.
- [9] Yokoyama S, Wakamoto S, Tanaka Y, et al. Association between antipsychotics and osteoporosis based on real-world data [J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(10): 988-995. DOI: 10.1177/1060028020913974.

- [ 10 ] Ying L, Su YA, Zhao ZG, et al. Acute effects of haloperidol, amisulpride, and quetiapine on bone turnover markers in patients with schizophrenia[ J ]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(5): 583-586. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000379.
- [ 11 ] De Hert M, Detraux J, Stubbs B. Relationship between antipsychotic medication, serum prolactin levels and osteoporosis/osteoporotic fractures in patients with schizophrenia: a critical literature review[ J ]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(6): 809-823. DOI: 10.1517/14740338.2016.1167873.
- [ 12 ] Milano W, Colletti C, Capasso A. Hyperprolactinemia induced by antipsychotics: from diagnosis to treatment approach[ J ]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2017, 17(1): 38-55. DOI: 10.2174/1871530317666170424102332.
- [ 13 ] Wu H, Lu D, Zhao L, et al. Osteoporosis associated with antipsychotic treatment in schizophrenia[ J ]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013(4): 167138. DOI: 10.1155/2013/167138.
- [ 14 ] Arakawa R, Okumura M, Ito H, et al. Positron emission tomography measurement of dopamine D receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia[ J ]. *J Clin Psychiatry Psychopathol*, 2010, 71(9): 1131-1137. DOI: 10.4088/JCP.08m04307yel.
- [ 15 ] El-Mallakh RS, Watkins J. Prolactin elevations and permeability glycoprotein[ J ]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2019, 5(3): 16-21. DOI: 10.4088/PCC.18nr02412.
- [ 16 ] Motyl KJ, Dick-de-Paula I, Maloney AE, et al. Trabecular bone loss after administration of the second-generation antipsychotic risperidone is independent of weight gain[ J ]. *Bone*, 2012, 50(2): 490-498. DOI: 10.1016/j.bone.2011.08.005.
- [ 17 ] Wongdee K, Tulalamba W, Thongbunchoo J, et al. Prolactin alters the mRNA expression of osteoblast-derived osteoclastogenic factors in osteoblast-like UMR106 cells[ J ]. *Mol Cel Biochem*, 2010, 349(1/2): 195-204. DOI: 10.1007/s11010-010-0674-4.
- [ 18 ] di Filippo L, Doga M, Resmini E et al. Hyperprolactinemia and bone[ J ]. *Pituitary*, 2020, 23(3): 314-321. DOI: 10.1007/s11102-020-01041-3.
- [ 19 ] Graham SM, Howgate D, Anderson W, et al. Risk of osteoporosis and fracture incidence in patients on antipsychotic medication[ J ]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(4): 575-602. DOI: 10.1007/s11102-020-01041-3.
- [ 20 ] Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia[ J ]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2203. DOI: 10.3390/jcm8122203.
- [ 21 ] Khosla S, Monroe DG. Regulation of bone metabolism by sex steroids[ J ]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(1): a031211. DOI: 10.1101/cshperspect.a031211.
- [ 22 ] Shen SP, Liu Y, Qiu H, et al. The risk of bone fracture after long-term risperidone exposure is not increased compared to other atypical antipsychotics: a retrospective cohort study[ J ]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0221948. DOI: 10.1371/journal.pone.0221948.
- [ 23 ] Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE, et al. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia[ J ]. *Curr Opin Psychiatry*, 2012, 25(5): 415-429. DOI: 10.1097/YCO.0b013e328355e1ac.
- [ 24 ] Papola D, Ostuzzi G, Thabane L, et al. Antipsychotic drug exposure and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies[ J ]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2018, 33(4): 181-196. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000221.
- [ 25 ] Du X, Ye F, Li J, et al. Altered levels of BMD, PRL, BAP and TRACP-5b in male chronic patients with schizophrenia[ J ]. *Sci Rep-Uk*, 2020, 10(1): 13598. DOI: 10.1038/s41598-020-70668-w.
- [ 26 ] Zhao BL, De L, Wu HS, et al. Relationship between long-term use of a typical antipsychotic medication by Chinese schizophrenia patients and the bone turnover markers serum osteocalcin and beta-CrossLaps[ J ]. *Schizophr Res*, 2016, 176(2/3): 259-263. DOI: 10.1016/j.schres.2016.06.034.
- [ 27 ] Lodhi RJ, Masand S, Malik A, et al. Changes in biomarkers of bone turnover in an aripiprazole add-on orswitching study[ J ]. *Schizophr Res*, 2016, 170(2/3): 245-251. DOI: 10.1016/j.schres.2015.12.007.
- [ 28 ] Bishop JR, Rubin LH, Reilly JL, et al. Risperidone-associated prolactin elevation and markers of bone turnover during acute treatment[ J ]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2012, 2(3): 95. DOI: 10.1177/2045125312442080.
- [ 29 ] Costa JL, Smith G, Watson M, et al. The atypical anti-psychotic clozapine decreases bone mass in rats in vivo[ J ]. *Schizophr Res*, 2011, 126(1-3): 291-297. DOI: 10.1016/j.schres.2010.11.024.
- [ 30 ] Chen X, Wang Z, Duan N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions [ J ]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59(2): 99-107. DOI: 10.1080/03008207.2017.1290085.
- [ 31 ] Yao T, He J, Cui Z, et al. Central 5-HTR2C in the control of metabolic homeostasis[ J ]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 694204. DOI: 10.3389/fendo.2021.694204.
- [ 32 ] Pan L, Shi X, Liu S, et al. Fluoride promotes osteoblastic differentiation through canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[ J ]. *Toxicol Lett*, 2014, 225(1): 34-42. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.11.029.
- [ 33 ] Wang X, Zhang Y, Choukroun J, et al. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma[ J ]. *Platelets*, 2018, 29(1): 48-55. DOI: 10.1007/978-3-319-66653-2\_3.
- [ 34 ] Zheng L, Yang L, Zhao X, et al. Effect of risperidone on proliferation and apoptosis of MC3T3-E1 cells[ J ]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(3): e8098. DOI: 10.1080/09537104.2017.1293807.
- [ 35 ] Li P, Wang Y, Liu X, et al. Atypical antipsychotics induce human osteoblasts apoptosis via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[ J ]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1): 10. DOI: 10.1590/1414-431X20188098.
- [ 36 ] Stewart DJ. Wnt Signaling Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer[ J ]. *J Natl Cancer Inst*, 2014(1): djt356. DOI: 10.1093/jnci/djt356.

(收稿日期: 2021-07-16)

(本文编辑: 赵金鑫)