

· 综述 ·

褪黑素对老年性骨质疏松症骨代谢的研究现状与展望

黄冲 刘金钊

中图分类号: R683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)02-0176-05

摘要: 骨质疏松是一种严重影响人类生命健康的疾病,其发病率逐年增加。并且骨质疏松症易致骨折。褪黑素具有抑制破骨细胞的骨吸收作用,促进成骨细胞分化,同时,其能间接通过对其他激素和细胞因子的刺激来促进骨量增加。并且,褪黑素在多项影响骨质疏松动物模型的骨代谢研究中均取得了良好的治疗效果。因其具有实用价值,本文就其研究进展做一综述。

关键词: 褪黑素; 骨质疏松; 骨代谢; 激素; 细胞因子

Progress and prospect of effect of melatonin on bone metabolism of senile osteoporosis HUANG Chong, LIU Jinzhao. Department of Joint Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China

Corresponding author: LIU Jinzhao, E-mail: jinzhaoyu@yahoo

Abstract: Osteoporosis is a serious disease that influence on the human's health, which is getting more and more year by year. Moreover, osteoporosis can easily cause fracture. Melatonin can restrain osteoclast resorption as well as promote osteoblast differentiation. Meantime, it can accelerate bone mass increasing via indirectly stimulation of other hormone and cytokin, in addition, melatonin has splendid effects in the treatment of animal model of osteoporosis of bone metabolism. Progress of effect of melatonin on senile osteoporosis of bone metabolism was reviewed due to its practical value.

Key words: Melatonin; Osteoporosis; Bone metabolism; Hormone; Cytokine

骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是一种与年龄有关的全身代谢性骨病,以骨胶原含量减少,骨无机质丢失,骨脆性增加为特征。在我国患 OP 的人口众多,其中老年女性患者占绝大部分,并且女性在更年期后,骨量流失将明显加快。此外,雌激素降低、骨骼内生长因子减少、罹患肾病、糖尿病、甲亢、滥用激素类药物、营养失调等,都可能会导致 OP,进而出现腰背酸痛、甚至会加大骨折的风险^[1]。因此,预防及治疗 OP 变得非常重要。褪黑素是松果体分泌的一种强大的吲哚类激素,在机体许多生理过程中扮演重要的角色,如调控人类昼夜节律的生理节奏,提高睡眠质量,增加机体的免疫力、清除自由基及抗氧化、抗炎症和抗衰老等。

近年来,随着国内外学者对褪黑素研究的深入,发现褪黑素和老年性 OP 存在着某种联系。而骨代谢的变化决定着 OP 的发生、发展。

1 褪黑素与骨代谢的关系

OP 的发生发展与骨代谢有关,正常骨强度的维持有赖于成骨细胞与破骨细胞之间的相互偶联。老年人由于骨组织内部结构退化(如骨皮质变薄)、破骨细胞增多、成骨细胞减少、骨量逐渐丢失致使骨密度减低,进而导致骨代谢失衡,并且骨代谢失衡伴随着年龄的增长而持续发展。因此治疗 OP 的最终目标就是调节骨代谢,抑制病理性骨吸收,促进骨形成。另外,夜间血浆褪黑素水平随着年龄的增长而逐渐降低。而 OP 发展的快慢与年龄密切相关。有研究报道:骨质损害越严重的 OP 患者,其血浆褪黑素水平越低^[2]。

Galic 等^[3]在观察 32 名 37 ~ 65 岁之间特发性 OP 男性患者骨组织代谢特点时发现:男性特发性 OP 与女性绝经后 OP 的病理特征类似,均与骨小梁减少,骨形态计量学参数降低有关。其中骨小梁结构的受损是由于细胞活性与骨转换率之间的不平衡造成的。

作者单位: 266003 青岛, 青岛大学医学院附属医院关节外科

通讯作者: 刘金钊, E-mail: jinzhaoyu@yahoo.com.cn

Roth 等^[4]通过实验研究检测到:MC3T3-E1 前体成骨细胞系在 50 nmol/L 的褪黑素作用下,分化和矿化加速。而成骨细胞类骨肉瘤 17/2.8 细胞系在褪黑素影响下,骨标志蛋白如骨唾液蛋白、骨钙素、ALP 表达增加。研究结果证实:褪黑素能够刺激成骨细胞分化和基质矿化。

Satomura 等^[5]证实人类成骨细胞褪黑素 1A 受体的表达水平随着年龄的增长而减低,并且褪黑素还能促进 I 型胶原(成骨细胞分泌的细胞外基质中大部分为 I 型胶原)、骨桥蛋白、骨唾液蛋白的基因表达,刺激体外矿化基质的形成,直接加速人类成骨细胞的分化,促进骨再生。

Koyama 等^[6]在进行褪黑素是否能增加骨量的相关研究时发现:注射褪黑素[剂量为 5 mg/(kg·d)和 50 mg/(kg·d)]4 w 后的小鼠髂骨和腓骨骨密度增加了 36%,单位骨量提高了 49%,骨小梁厚度增加了 19%。此外,褪黑素能抑制破骨细胞的骨吸收作用,使破骨细胞面积和数量分别下降了 26%、24%。基于上述研究结果,作者认为:可能是由于褪黑素下调 NF- κ B 受体活化因子配基介导的破骨细胞形成与活化,进而抑制骨吸收作用,提高骨量。

Fjellidal 等^[7]在研究大西洋鲑鱼松果体切除 3 年后对脊椎的长期影响时发现:椎体内矿物质含量、椎体硬度、弹性和塑性变形能力均明显下降。提示褪黑素与椎体骨生长发育有关,并且研究结果进一步支持了松果体能促进骨骼生长发育的假说。

Turgut 等^[8]通过 CT 扫描腰椎间盘突出症病人后发现:患病时间越长,患者松果体钙化面积越大,褪黑素分泌越少。而血微量元素锌(锌能促进成骨细胞分化,提高骨量,增强骨密度)和锌/镁比率也随之下降,血清镁水平与组织中羟脯氨酸含量增高。证实患者体内褪黑素含量与锌含量成正相关。因此分析褪黑素能增加机体的锌含量,进而提高骨量。

另外,经动物模型已经证实^[9]:松果体切除后能够导致脊柱侧凸,同时发现造成侧凸的根本原因与褪黑素的分泌逐渐减少,致使脊柱骨细胞总量减少及椎间盘变性加快有关。

孙中安等^[10]观察褪黑素对 72 名 2 型糖尿病患者骨质量和骨代谢生化指标的影响时发现:经过 6 mg/d 的半年褪黑素治疗,跟骨超声声速、振幅衰减和 ALP 等指标明显高于给予安定的对照组。此结果证实:褪黑素能够显著改善糖尿病患者骨质量,并能减少 OP 发生的危险。

Nakade 等^[11]的实验研究显示:当褪黑素浓度万方数据

为 50 ~ 100 μ mol/L 时,褪黑素可刺激人骨细胞和成骨细胞系细胞的增殖,并能增加呈剂量依赖性的 PICP(carboxyterminal propeptide type I procollagen, I 型前胶原羧基末端前肽)含量,此研究通过褪黑素刺激体外人骨细胞增殖和 I 型胶原的合成,提供了褪黑素可促进骨形成这一新的证据。

总之,褪黑素不仅能促进成骨细胞的增殖与活化,还能抑制破骨细胞的骨吸收作用。其中破骨细胞的骨吸收作用主要采取生成自由基和氧化两种方式进行^[12]。而褪黑素主要的药理作用是清除自由基和抗氧化^[13]。因此,褪黑素可通过对骨代谢的调控,诱导骨形成,提高骨量,进而防治 OP 的发生。

2 褪黑素通过诱导其他激素的分泌进而调节骨代谢,防治骨质疏松症

2.1 生长激素

生长激素(growth hormone, GH)是脑下垂体叶所分泌的一种激素,正常情况下,它的分泌受下丘脑产生的生长激素释放素的调节。生长激素的主要生理功能促进骨骼生长发育。国外学者已有大量研究报告:生长激素应可用于骨代谢疾病的治疗,它主要是通过 IGF-1(具有胰岛素样生物活性且依赖生长激素的多肽)这一生长因子调节骨生长,并且,目前已有学者在进行了长时间的研究后发现:GH 能够延缓 OP 进一步恶化^[14-16]。黄遂柱等^[17]采用骨密度测定,骨组织计量学分析,血清生化指标测定等观察 GH 对卵巢切除后 OP 大鼠模型的影响时发现:GH 使腰椎骨密度增加,股骨中段皮质骨显著增厚,腰椎体小梁骨体积增加,而且小梁连结性明显改善。研究结果证实:中剂量[1.0 μ g/(kg·d)]GH 对提高松质骨量、改善骨结构最为有效。

在青春时期,GH 的分泌量是最旺盛的,然而,随着年龄的增长,GH 尤如其他激素(雌激素、睾丸素、黄体酮)一样都会随之开始逐渐减少其分泌量。而褪黑素被 Tajcs 等^[18]研究证实:其具有抗衰老的特性,并且有研究^[19-20]报道:褪黑素能够诱导 GH 的分泌。同时, Muñoz 等^[21]认为:褪黑素和生长激素均属于生长类激素,研究结果显示:褪黑素和生长激素协同应用可以促进新骨的形成。

因此,褪黑素可通过诱导 GH 的分泌来促进成骨细胞生长,调节骨代谢,进而促进骨形成,降低 OP 的发生。

2.2 雌激素

OP 是绝经后老年妇女的常见病,绝经后因雌激

素的缺失,导致骨转换增强,骨量丢失加速,增大了 OP 的发生率,雌激素替代疗法目前已经成为绝经后妇女防治 OP 的首选治疗之一,它主要通过抑制骨吸收,减少破骨细胞的生成,降低成熟破骨细胞的骨吸收能力,从而有效地预防骨量丢失,轻度增加骨量并降低骨折发生的风险。此外,应用雌激素还可以促进 1,25 双羟维生素 D(又称活性维生素 D,其能促进骨形成和增加骨密度,抑制骨吸收)生成的增加,促进小肠内钙的吸收。同时,雌激素也可使降钙素浓度增加,从而抑制破骨细胞的活性^[22]。

近年来有研究显示:褪黑素能联合雌激素共同促进骨生长,抑制 OP 的发展。

Uslu 等^[23]在切除鼠卵巢后发现:鼠椎骨和股骨的骨小梁厚度及骨小梁面积出现明显降低,同时,股骨皮质骨厚度也随之减少。然而,通过褪黑素治疗后,骨小梁厚度和面积增加。作者认为:褪黑素将来有可能作为一种有效的药物用于绝经后 OP 的治疗。

Ladizesky 等^[24]在评估药理剂量的褪黑素是否能影响去卵巢大鼠骨代谢平衡时发现:相比于对照组而言,褪黑素治疗组更能促进血磷和骨碱性磷酸酶升高,而去卵巢术后 30 d 与 60 d 相比,血清雌二醇水平差别不大。此研究结果显示:在一定浓度的雌二醇作用下,药理剂量的褪黑素可阻止去卵巢术后的异常骨重建。同时,Ladizesky 等^[25]在研究了褪黑素和雌二醇对绝经后 OP 模型的影响后发现:褪黑素能扩大脊柱骨面积,提高整个脊柱和胫骨矿物质含量,卵巢切除 60 d 后,应用双能 X 线吸收计量法观察骨矿物质密度、体重和全身脂肪量后发现:骨矿物质密度及其内容物降低,注射雌二醇后,骨矿物质密度增高;体重和全身脂肪量增加,在褪黑素治疗后,模型血清磷浓度减低;相反的是,注射雌二醇后,模型血清磷浓度增高。总之,褪黑素抑制由雌二醇引起的血磷增高,并且手术组经褪黑素治疗后的血钙水平高于假手术组。由结果得知:(1)褪黑素能治疗卵巢切除后的异常骨重建。(2)褪黑素要对 OP 起治疗作用必须要有足够的浓度雌二醇来配合。(3)褪黑素能增大雌激素对卵巢切除后 OP 的治疗。

Ostrowska 等^[26]通过切除大鼠卵巢建立绝经后期 OP 模型来观察 OP 和褪黑素关系时发现:术后骨形成指标:血清中的 ALP 和 PICP 在第四天和第一周时增高,骨吸收指标:血清中 ICTP(carboxyterminal telopeptide type I collagen, I 型胶原吡啶交联终肽)、尿中排出的 HYP(hydroxyproline,

羟脯氨酸)和总钙分别于第一周、第二周增高,并且,骨形成指标从术后到实验结束,几乎不变。然而,ICTP、HYP、总钙均逐渐降低。手术组的血清褪黑素水平术后第两周逐渐减低,两周后略增高。表明手术组血清褪黑素水平与骨吸收指标呈负相关。因此,绝经后的 OP 与褪黑素和骨量的变化有关。Letellier 等^[27]报道褪黑素联合雌激素能够提高青少年特发性脊柱侧凸患者的成骨细胞数量,能促进骨量的增加。

基于以上证据表明:褪黑素联合雌激素能够以直接或间接的方式诱导成骨细胞数量增加,提高骨量,能有效地防治 OP。

3 褪黑素通过调控细胞因子的表达进而调节骨代谢,防治骨质疏松症

OP 的发病机理与基因、激素和细胞因子水平有关,并分别影响着骨峰值,绝经期间的骨量丢失及与年龄有关的骨量丢失。其中当骨骼生长停止时,骨峰值到达最高点,从这时起,骨量丢失过程开始。雌激素的缺乏也会因骨吸收强于骨形成而引起骨量丢失,激素替代疗法能够逆转此趋势。成骨细胞较破骨细胞而言,对衰老更加敏感。随着年龄的增长,新生成的成骨细胞逐渐减少,同时,钙吸收也随之逐渐减少,与年龄有关的骨量丢失逐渐增多,最终导致 OP 的提前发生^[28]。目前,对成骨细胞和破骨细胞影响较深的细胞因子分别是 TGF- β 和 IL-1,它们均参与了成骨细胞和破骨细胞的生长、分化及代谢。

3.1 TGF- β

由成骨细胞产生的具有多种生理功能的多肽细胞因子,新生成的 TGF- β_1 是一种无生物活性的复合物,主要储存在骨基质中。在破骨细胞作用下可使之激活,继而发挥作用。目前已知的主要作用是:抑制破骨细胞形成及骨吸收作用,同时激活成骨细胞的骨形成作用,因此,TGF- β 被认为是生理性骨重建中骨吸收和骨形成这一动态平衡最重要的偶联因子^[29]。

Fox 等^[30]研究发现:TGF- β 自从从骨基质分泌后,可刺激单核细胞转化为破骨细胞,并限制骨吸收作用的范围和持续时间。Mehrara 等^[31]在以腺病毒为载体基础上,成功地将 TGF- β_1 和质粒 Laz 转染至骨组织,转染 7d 后,发现 TGF- β_1 mRNA 表达上调,并使骨临时钙化带厚度增加。经李伟等^[32]研究证实:TGF- β_1 在成骨细胞中的表达减少是骨质疏松和骨折愈合质量下降的可能因素之一。Sasse

等^[33]认为成熟的成骨细胞受损,是导致 OP 发生发展的主要因素之一,为了评估 TGF- β_1 在骨重建的角色,作者通过对绝经后妇女和非绝经妇女提取成骨细胞进行培养后发现:绝经后的成骨细胞 TGF- β_1 能提升其 mRNA 表达,而非绝经的成骨细胞的增殖被 10^{-10} mol/L 的 TGF- β_1 所抑制,作者认为 TGF- β_1 对绝经后的成骨细胞增殖疗效显著,很可能是将来可供选择的一种可靠的治疗方案。

而先前的大量研究显示:褪黑素能够刺激 TGF- β 表达,因此,以上的研究结果提示褪黑素对 OP 的影响很可能与 TGF- β 的表达有关^[34-37]。

3.2 IL-1

IL-1 是骨量丢失过程中最常见的一种骨吸收因子,由于雌激素随着年龄的增长而逐渐减少,造成骨髓基质细胞分泌的 IL-1 异常增高,直接引起骨的过度重吸收,致使骨质遭到严重的破坏。

Manolagas 等^[38]认为雌激素之所以能抗 OP 与抑制 IL-1、TNF 和 IL-6 的表达有关。而且有文献报道:IL-1 能够使破骨细胞前体细胞成熟和分化,促进破骨细胞表达增强。此促进骨吸收作用主要是通过其他因子及激素等诱导而成。另外,IL-1 还能诱导成骨细胞生成 IL-6,同时,IL-1、IL-6 和 TNF 三者可相互影响,共同促进骨吸收,IL-1 还能刺激骨髓细胞形成破骨细胞和介导 IL-6 诱导的破骨细胞的形成。并且,IL-1 还可通过成纤维细胞产生前列腺素 E 进而促进骨吸收作用^[39]。

4 展望

随着中国老龄化人口的逐渐增多,OP 患者人数也随之逐年上升,并且每年约有 1/3 的 OP 患者经受着骨折的痛苦^[40]。如何有效防治 OP,减少 OP 和骨折发生率必将成为全社会所面临的一个重要的课题,并且此项研究会涉及骨科学、运动医学、内分泌学、妇科学、老年医学、营养学、卫生经济学、骨折的治疗护理和康复等诸多领域,需要全社会的协同解决。

目前对 OP 的常规疗法包括:使用雌激素、降钙素等治疗破骨细胞引起骨重吸收,以避免进一步的骨破坏。但由于病人 OP 的致病诱因众多,且有些诱因尚未完全明了,仅仅应用雌激素或降钙素并不能完全去除病因,因此,这些疗法是有限的。

近几年来,褪黑素对 OP 的研究不仅取得了令人瞩目的成绩(图 1),同时也为后续科学研究创造了条件。但是必须承认的是:目前褪黑素对 OP 的万方数据

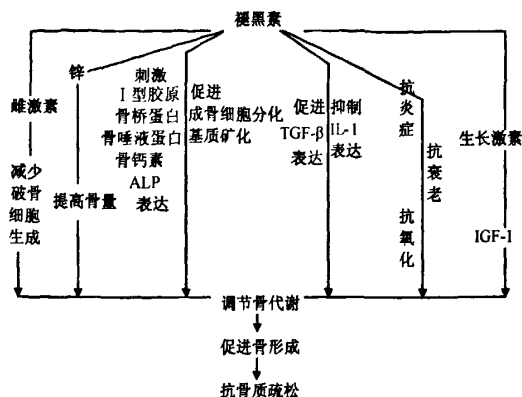


图 1 褪黑素抗骨质疏松流程图

相关研究还处于起步阶段,仍需要大量的工作去落实,如老年人 OP 骨折的流行病学调查、致病机制的探寻、各种有效治疗方法的评估。相信随着研究的进一步深入,我国会在 OP 领域赶超国外先进水平,在病变早期控制骨量进一步丢失,有效地防止 OP 骨折的发生,从而消除 OP 对人类的造成的身体和心理上的伤害。

【参考文献】

- [1] 申勇,任虎,张英泽,等. 经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折骨水泥渗漏的相关因素分析. 中国修复重建外科杂志, 2010, 24(1): 27-31.
- [2] Cardinali DP, Ladizesky MC, Boggio V, et al. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. J Pineal Res, 2003, 34(2): 81-87.
- [3] Galic E, Krpan D, Mirat J, Kusec V. Diversity of bone cell activity as a histomorphometric feature of idiopathic osteoporosis in men. Aging Male, 2010, 13(1): 18-24.
- [4] Roth JA, Kim BG, Lin WL, et al. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. J Biol Chem, 1999, 274(31): 22041-22047.
- [5] Satomura K, Tobiume S, Tokuyama R, et al. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo. J Pineal Res, 2007, 42: 231-239.
- [6] Koyama H, Nakade O, Takada Y, et al. Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation. J Bone Miner Res, 2002, 17(7): 1219-1229.
- [7] Fjelldal PG, Grotmol S, Kryvi H, et al. Pinealectomy induces malformation of the spine and reduces the mechanical strength of the vertebrae in Atlantic salmon, *Salmo salar*. J Pineal Res, 2004, 36(2): 132-139.
- [8] Turgut M, Yenisey C, Akyüz O, et al. Correlation of serum trace

- elements and melatonin levels to radiological, biochemical, and histological assessment of degeneration in patients with intervertebral disc herniation. *Biol Trace Elem Res*, 2006, 109 (2):123-134.
- [9] Turgut M, Başaloğlu HK, Yenisey C, et al. Surgical pinealectomy accelerates intervertebral disc degeneration process in chicken. *Eur Spine J*, 2006, 15(5):605-612.
- [10] 孙中安, 范丽丽, 李兆英. 褪黑素对2型糖尿病患者骨质量的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2001, 7(4):324-325.
- [11] Nakade O, Koyam H, Arij H, et al. Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells *in vitro*. *J Pineal Res*, 1999, 27(2):106-110.
- [12] 王渭君, 邱勇. 褪黑素对青少年特发性脊柱侧凸骨代谢的影响. *中国脊柱脊髓杂志*, 2006, 16(4):307-309.
- [13] Shirinzadeh H, Eren B, Curer-Orhan H, et al. Novel indole-based analogs of melatonin: synthesis and *in vitro* antioxidant activity studies. *Molecules*, 2010, 15(4): 2187-2202.
- [14] Sugimoto T, Nakaoka D, Nasu M, et al. Effect of recombinant human growth hormone in elderly osteoporotic women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, 51 (6): 715-724.
- [15] Kassem M, Brixen K, Mosekilde L, et al. Effects of growth hormone treatment on serum levels of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins 1-4 in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998, 49 (6): 747-756.
- [16] Marcus R, Hoffmann AR. Growth hormone as therapy for older men and women. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1998, 38: 45-61.
- [17] 黄遂柱, 王宏耀, 赵永强, 等. 重组人生长激素治疗大鼠卵巢切除后骨量丢失的研究. *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6(3): 37-46.
- [18] Tajas M, Gutierrez-Cuesta J, Ortuño-Sahagun D, et al. Anti-aging properties of melatonin in an *in vitro* murine senescence model: involvement of the sirtuin 1 pathway. *J Pineal Res*, 2009, 47(3):228-237.
- [19] Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Swietochowska E, et al. Influence of pinealectomy and long-term melatonin administration on GH-IGF-I axis function in male rats. *Neuro Endocrinol Lett*, 2001, 22 (4): 255-262.
- [20] Forsling ML, Wheeler MJ, Williams AJ. The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, 51(5): 637-642.
- [21] Muñoz F, López-Peña M, Miño N, et al. Topical application of melatonin and growth hormone accelerates bone healing around dental implants in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2009.
- [22] 孟迅吾. 骨质疏松症300个怎么办. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2000:57-58.
- [23] Uslu S, Uysal A, Oktm G, et al. Constructive effect of exogenous melatonin against osteoporosis after ovariectomy in rats. *Anal Quant Cytol Histol*, 2007, 29(5):317-325.
- [24] Ladizesky MG, Cutrera RA, Boggio V, et al. Effect of melatonin on bone metabolism in ovariectomized rats. *Life Sci*, 2001, 70 (5):557-565.
- [25] Ladizesky MG, Boggio V, Alborno LE et al. Melatonin increases oestradiol-induced bone formation in ovariectomized rats. *J Pineal Res*, 2003, 34(2):143-151.
- [26] Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Swietochowska E, et al. Assessment of the relationship between dynamic pattern of nighttime levels of melatonin and chosen biochemical markers of bone metabolism in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *Neuro Endocrinol Lett*, 2001, 22(2):129-136.
- [27] Letellier K, Azeddine B, Parent S, et al. Estrogen cross-talk with the melatonin signaling pathway in human osteoblasts derived from adolescent idiopathic scoliosis patients. *J Pineal Res*, 2008, 45(4):383-393.
- [28] Eriksen EF, Langdahl BL. The pathogenesis of osteoporosis. *Horm Res*, 1997, 48 (Suppl 5):S78-S82.
- [29] Mundy GR. The effects of TGF-beta on bone. *Ciba Found Symp*, 1991, 157:137-143.
- [30] Fox SW, Lovibond AC. Current insights into the role of transforming growth factor-beta in bone resorption. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 243(1-2):19-26.
- [31] Mehrara BJ, Saadeh PB, Steinbrech DS, et al. Adenovirus-mediated gene therapy of osteoblasts *in vitro* and *in vivo*. *J Bone Miner Res*, 1999, 14 (8):1290-1301.
- [32] 李伟, 赵光峰, 喻任. 转移生长因子-β、碱性成纤维细胞生长因子、骨形态发生蛋白-2在大鼠骨质疏松骨折愈合骨痂中的表达. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(8):530-532.
- [33] Sasse T, Becker P, Dorfling P et al. TGF beta-1 mRNA expression and proliferation of human osteoblastic cells in nonosteoporotic and osteoporotic women under influence of TGF beta-1 and IGF-I. *Calcif Tissue Int*, 1998, 62(2):140-147.
- [34] Liu F, Ng TB, Fung MC. Pineal indoles stimulate the gene expression of immunomodulating cytokines. *J Neural Transm*, 2001, 108 (4):397-405.
- [35] Bizzarri M, Cucina A, Valente MG, et al. Melatonin and vitamin D3 increase TGF-beta1 release and induce growth inhibition in breast cancer cell cultures. *J Surg Res*, 2003, 110 (2):332-337.
- [36] Turgut M, Oktm G, Uslu S, et al. The effect of exogenous melatonin administration on trabecular width, ligament thickness and TGF-beta (1) expression in degenerated intervertebral disk tissue in the rat. *J Clin Neurosci*, 2006, 13(3):357-363.
- [37] Ming Pei, Fan He, Lei Wei, et al. Melatonin enhances cartilage matrix synthesis by porcine articular chondrocytes. *J Pineal Res*, 2009, 46:181-187.
- [38] Manolagas SC, Jilka RL. Cytokines, hematopoiesis, osteoclastogenesis, and estrogens. *Calcif Tissue Int*, 1992, 50 (3):199-202.
- [39] 李晓红, 司红玲, 刘晴晨. 雌激素对骨质疏松大鼠牙槽骨改建过程中IL-1表达的影响. *实用口腔医学杂志*, 2006, 22(5):684-687.
- [40] 韩学哲, 许鹏, 姚建峰. 大鼠骨质疏松模型血清中一氧化氮和IL-6水平及意义. *中国矫形外科杂志*, 2001, 8(4):369-371.

(收稿日期: 2010-10-20)

作者: [黄冲](#), [刘金钊](#), [HUANG Chong](#), [LIU Jinzhao](#)
作者单位: [青岛大学医学院附属医院关节外科, 青岛, 266003](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) **ISTIC**
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (2)

参考文献(40条)

1. [Letellier K;Azeddine B;Parent S Estrogen cross-talk with the melatonin signaling pathway in human osteoblasts derived from adolescent idiopathic scoliosis patients](#)[外文期刊] 2008(04)
2. [Eriksen EF;Langdahl BL The pathogenesis of osteoporosis](#) 1997(Suppl 5)
3. [Mundy GR The effects of TGF-beta on bone](#) 1991
4. [Fox SW;Lovibond AC Current insights into the role of transforming growth factor-beta in bone resorption](#) 2005(1-2)
5. [Mehrara BJ;Saadeh PB;Steinbrech DS Adenovirus-mediated gene therapy of osteoblasts in vitro and in vivo](#)[外文期刊] 1999(08)
6. [李伟;赵光锋;喻任 转移生长因子-B1、碱性成纤维细胞生长因子、骨形态发生蛋白一在大鼠骨质疏松骨折愈合骨髓中的表达](#)[期刊论文]-[中华急诊医学杂志](#) 2003(08)
7. [Sasse T;Becker P;Dorfling P TGF beta-1 mRNA expression and proliferation of human osteoblastic cells in nonosteoporotic and osteoporotic women under influence of TGF beta-1 and IGF-I](#)[外文期刊] 1998(02)
8. [Liu F;Ng TB;Fung MC Pineal indoles stimulate the gene expression of immunomodulating cytokines](#)[外文期刊] 2001(04)
9. [Bizzarri M;Cueina A;Valente MG Melatonin and vitamin D3 increase TGF-betal release and induce growth inhibition in breast cancer cell cultures](#)[外文期刊] 2003(02)
10. [韩学哲;许鹏;姚建锋 大鼠骨质疏松模型血清中一氧化氮和IL-6水平及意义](#)[期刊论文]-[中国矫形外科杂志](#) 2001(04)
11. [李晓红;司红羚;刘啸晨 雌激素对骨质疏松大鼠牙槽骨改建过程中IL-I表达的影响](#) 2006(05)
12. [ManolagasSC;JilkaRL Cytokines, hematopoiesis, osteoclastogenesis, and estrogens](#) 1992(03)
13. [Ming Pei;Fan He;Lei Wei Melatonin enhances cartilage matrix synthesis by porcine articular chondrocytes](#) 2009
14. [Turgut M;Oktem G;Ilsu S The effect of exogenous melatonin administration on trabecular width, ligament thickness and TGF-beta\(I\) expression in degenerated intervertebral disk tissue in the rat](#)[外文期刊] 2006(03)
15. [Sugimoto T;Nakaoka D;NasuM Effect of recombinant human growth hormone in elderly osteoporotic women](#)[外文期刊] 1999(06)
16. [Ostrowska Z;Kos-Kudla B;Swietochowska E Assessment of the relationship between dynamic pattern of nighttime levels of melatonin and chosen biochemical markers of bone metabolism in a rat model of postmenopausal osteoporosis](#) 2001(02)
17. [Ladizesky MG;Boon V;Albornoz LE Melatonin increases oestradiol-induced bone formation in](#)

[ovariectomized rats](#)[外文期刊] 2003(02)

18. [Ladizesky MG;Cutrera RA;Boggio V Effect of melatonin on bone metabolism in ovariectomized rats](#)[外文期刊] 2001(05)

19. [Uslu S;Uysal A;Oktem G Constructive effect of exogenous melatonin against osteoporosis after ovariectomy in rats](#)[外文期刊] 2007(05)

20. [孟迅吾 骨质疏松症300个怎么办](#) 2000

21. [Mufloz F;L6pez-Pena M;Mitlo N Topical application of melatonin and growth hormone accelerates bone healing around dental implants in dogs](#) 2009

22. [Forsling ML;Wheeler MJ;Williams AJ The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man](#) 1999(05)

23. [Ostrowska Z;Kos-Kudla B;Swietochowska E Influence of pinealectomy and long-term melatonin administration on GH-IGF-I-axis function in male rats](#) 2001(04)

24. [Tajes M;Gutierrez-Cuesta J;Ortutio-Sahagun D Antiagingproperties of melatonin in an in vitro murine senescence model:involvement of the sirtuin 1 pathway](#)[外文期刊] 2009(03)

25. [黄遂柱;王宏耀;赵永强 重组人生长激素治疗大鼠卵巢切除后骨量丢失的研究](#)[期刊论文]-[中国骨质疏松杂志](#) 2000(03)

26. [Marcus R;Hoffman AR Growth hormone as therapy for older men and women](#)[外文期刊] 1998(0)

27. [Kassem M;Brixen K;Mosekilde L Effects of growth hormone treatment on serum levels of insulin-like growth factors \(IGFs\) and IGF binding proteins 1-4 in postmenopausal women](#)[外文期刊] 1998(06)

28. [Shirinzadeh H;Eren B;Gurer-Orhan H Novel indolebased analogs of melatonin:synthesis and in vitro antioxidant activity studies](#)[外文期刊] 2010(04)

29. [王渭君;邱勇 褪黑素对青少年特发性脊柱侧凸骨代谢的影响](#)[期刊论文]-[中国脊柱脊髓杂志](#) 2006(04)

30. [Nakade O;Koyama H;Ariji H Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro](#)[外文期刊] 1999(02)

31. [孙中安;范丽丽;李兆英 褪黑素对2型糖尿病患者骨质量的影响](#)[期刊论文]-[中国骨质疏松杂志](#) 2001(04)

32. [Turgut M;Basaloglu HK;Yenisey C Surgical pinealectomy accelerates intervertebral disc degeneration process in chicken](#)[外文期刊] 2006(05)

33. [Turgut M;Yenisey C;Akytöz O Correlation of serum trace elements and melatonin levels to radiological, biochemical, and histological assessment of degeneration in patients with intervertebral disc herniation](#)[外文期刊] 2006(02)

34. [Fjellidal PG;Grotmol S;Kryvi H Pinealectomy induces malformation of the spine and reduces the mechanical strength of the vertebrae in Atlantic salmon, *Salmo salar*](#)[外文期刊] 2004(02)

35. [Koyama H;Nakade O;Takada Y Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoblast formation and activation](#)[外文期刊] 2002(07)

36. [Satomura K;Tobiume S;Tokuyama R Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo](#)[外文期刊] 2007(3)

37. [Roth JA;Kim BG;Lin WL Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation](#) 1999(31)

38. [Galic E;Krupan D;Mirat J;Kusec V Diversity of bone cell activity as a histomorphometric feature of idiopathic osteoporosis in men](#)[外文期刊] 2010(01)
39. [Cardinali DP;Ladizesky MG;Boggio V Melatonin effects on bone:experimental facts and clinical perspectives](#)[外文期刊] 2003(02)
40. [申勇;任虎;张英泽 经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折骨水泥渗漏的相关因素分析](#)[期刊论文]-[中国修复重建外科杂志](#) 2010(01)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201102021.aspx