

雌激素与褪黑素抗骨质疏松作用的分子机制

连成杰 梁安靖 黄东生

中图分类号: R580 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)08-0767-05

摘要: 随着人口老龄化,骨质疏松已成为一个重要的公共卫生问题。但是该发病的分子机制仍不清楚,其中雌激素缺乏被认为是最主要的病因之一,而近期发现褪黑素亦在其中起到重要作用,本文就雌激素与褪黑素抗骨质疏松作用的分子机制的新进展做一综述,并提出今后可能的研究方向和亟待解决的关键问题。

关键词: 骨质疏松; 雌激素; 褪黑素

Molecular mechanism of anti-osteoporosis effect of estrogen and melatonin LIAN Chengjie, LIANG Anjing, HUANG Dongsheng. Department of Orthopedics, Sun Yet-sen Memorial Hospital of Zhongshan University, Guangzhou 510000, China

Corresponding author: HUANG Dongsheng, Email: huangdongshen18@hotmail.com

Abstract: Along with aging of the society, osteoporosis has become an important public health problem. The molecular mechanism of this disease remains unclear. Estrogen deficiency is considered as the most significant risk factor for osteoporosis. Recently, melatonin is found to have important role in osteoporosis. This paper reviews the new advances in molecular mechanism of anti-osteoporosis effect of estrogen and melatonin, and points out the possible directions and key problems for further investigation.

Key words: Osteoporosis; Estrogen; Melatonin

骨质疏松(osteoporosis, OP)是一种全身性代谢性骨病,以骨内单位容积矿物质含量(bone mineral density, BMD)降低和骨组织显微结构(bone microarchitecture)退变为特征。主要分为原发性和继发性两大类,原发性骨质疏松症又分I型绝经后骨质疏松症和II型老年性骨质疏松症,前者主要由绝经后雌激素缺乏所致,后者是一种随年龄增长而必然发生的生理性退变,主要累及70岁以上人群;继发性骨质疏松是指由任何明确的原发病所致者。随着人口老龄化,OP发病率日益上升,其预防、治疗措施的研究已成为当今医学的重要课题。

雌激素(estrogen)可作用于骨代谢的多个环节^[1,4]发挥促进骨形成(bone formation)、抑制骨吸收(bone resorption)的效应,其缺乏被认为是原发性骨质疏松尤其是绝经后骨质疏松的重要病因。而今雌激素及其相关药物在临床骨质疏松的治疗中已取得良好疗效,但药物具体作用机制还不明确,且伴随的副作用仍困扰着人们。

褪黑素(melatonin)是一种普遍存在于多种生物体内的激素,在哺乳动物,主要由松果体产生,属胺类激素,具有调节生物节律、抗肿瘤、抗衰老等生理功能。而在骨代谢方面,褪黑素可通过多种途径^[5-7]促进成骨细胞增殖分化、抑制破骨细胞的增殖分化,并促进骨基质的矿化成熟;同时对骨髓间质干细胞(bone marrow mesenchymal stromal stem cells, BMSC)的骨向、脂向分化也起到重要的调节作用^[8]。因此褪黑素作为一种潜在的抗骨质疏松的辅助药物成为学界关注的热点。

目前国内外对于两者调节骨代谢、防治骨质疏松作用机制的研究方兴未艾,该类研究不仅有助于揭示雌激素与褪黑素的内在联系,还可为骨质疏松病因的探寻及防治药物的研发提供新的思路及理论依据,本文就雌激素和褪黑素抗骨质疏松作用的分子机制做一综述。

1 雌激素抗骨质疏松作用的分子机制

骨组织是雌激素重要靶器官之一,业已证明骨细胞、成骨细胞、破骨细胞、骨髓间质干细胞中均有

雌激素受体(estrogen receptor, ER)ER α 和ER β 的存在。而雌激素正是对这些细胞进行直接或间接的调控来实现其抗OP作用的。

1.1 对成骨细胞、破骨细胞的直接作用

骨代谢由骨形成(bone formation)和骨吸收构成,其作用分别是由成骨细胞和破骨细胞所介导,正常情况下两者协调平衡,维护骨骼健康,而骨质疏松时骨吸收明显强于骨形成,导致骨量减少、骨密度下降。成骨细胞及破骨细胞均发现有ER的表达,雌激素可通过ER直接作用于两类细胞,分别促进和抑制其增殖、分化、活化等一些列的过程,调控骨代谢^[9],防止OP发生。

1.2 细胞因子途径

骨组织中细胞因子众多,按功能大致分为促炎因子和生长因子,均与骨代谢关系密切。

骨组织局部可产生多种促炎因子如白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF α)等,它们往往表现出促进骨吸收、抑制骨形成的效应^[2, 10],其中IL-1可促进破骨细胞前体细胞的增殖分化,同时增强破骨细胞活性;TNF α 则可诱导成骨细胞及骨髓中的基质细胞表达RANKL,刺激破骨细胞的活化。

骨组织亦可产生多种生长因子,如胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、骨形成蛋白-6(bone morphogenetic protein, BMP-6)、转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β),在骨代谢方面,它们表现出与促炎因子相拮抗的作用^[11]。

雌激素可显著下调成骨细胞及骨髓基质细胞促炎因子的表达,上调生长因子的表达,从而抑制骨吸收、加强骨形成。

1.3 凋亡途径

细胞凋亡有内源性和外源性两条途径,其中外源性途径是由肿瘤坏死因子受体如Fas通过特殊的死亡结构域,启动致死性信号转导,最终引起细胞的一系列改变。成骨细胞及破骨细胞均可表达Fas,而其活性受到雌激素的调控。

体外实验^[12, 13]发现,在成骨及破骨细胞中,Fas通路的活化可抑制两者的分化、成熟,促进凋亡。而雌激素可增强破骨细胞中Fas通路的活性,促使其凋亡;同时可抑制成骨细胞中该通路的活性,发挥抗凋亡作用。

最近Natasia Kovacic等^[14]发现小鼠在切除卵巢4周后,成骨细胞中的Fas基因表达上调而破骨细胞中则相反,同时破骨细胞数量也明显增加。随后

他们构建了Fas基因特异性敲除的小鼠模型,并行去势手术,发现该小鼠模型在雌激素缺乏的情况下成骨细胞的形成明显强于野生型,破骨细胞数保持不变,同时也不会出现骨丢失。说明Fas参与介导了雌激素缺乏引起的成骨细胞、破骨细胞的一系列变化及骨质疏松的发生。

1.4 护骨素(osteoprotegerin, OPG)途径

成骨细胞常通过旁分泌途径调控破骨细胞的活性。在多种激素或细胞因子作用下成骨细胞可分泌NF- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL),RANKL与前破骨细胞或破骨细胞表面的NF- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)结合后可激活细胞增殖分化。OPG属于肿瘤坏死因子家族,在体内主要由成骨细胞分泌,它是RANKL的诱饵受体,可以竞争性阻断RANKL与RANK的结合,从而抑制破骨细胞的分化成熟,诱导其凋亡。OPG/RANK/RANKL系统是破骨细胞分化成熟过程中最后的调控通路,多种细胞因子及激素均可通过该通路对骨代谢产生影响,其重要性不言而喻,是近年来骨代谢领域的研究热点之一^[15]。

体外实验发现,雌激素^[15]可呈剂量及时间依赖性的提高成骨细胞OPG的表达,同时可以下调RANKL的表达^[16],从而阻断成骨细胞对破骨细胞激活作用;在体内研究中,学者们发现对去势大鼠外源性补充OPG可减轻雌激素缺乏引起的骨丢失;另一方面在绝经后妇女的成骨细胞表面发现RANKL的表达增加,间接证明了雌激素对OPG系统的影响。而近期Liang L等人^[3]使用RNA干扰技术特异性沉默了细胞中ER β 表达,再用雌激素予以刺激,结果发现OPG和RANKL的表达没有变化,证明了雌激素对OPG系统的调控作用可能是通过ER β 介导的。

1.5 抗活性氧分子(reactive oxygen species, ROS)途径

ROS可引起氧化应激,对机体造成氧化伤害。Maggio D等^[17]早就发现在患有骨质疏松症的老年女性体内抗氧化剂的含量明显低于对照组,并且提出这种抗氧化剂的耗损引起ROS的积聚可能与骨质疏松的发病有关;同时也有研究^[18]显示BMD与氧化应激水平成负相关,提示氧化应激可能导致骨密度下降,引起骨质疏松的发生。基于去势大鼠模型的实验^[19]发现在雌激素缺乏的情况下大鼠骨微环境中的抗氧化酶显著减少,抗氧化系统遭到破坏,

ROS活性增强;此时外源性的补充雌激素,抗氧化酶可迅速回复正常水平;而外源地予以抗氧化剂也可以消除雌激素缺乏导致的骨丢失。综上,我们不难发现,雌激素缺乏可诱导骨微环境内ROS积聚,对骨代谢产生不良影响。

体内生理水平的雌激素即具有抗氧化应激的作用,可防止组织、细胞的氧化伤害,同时也能显著提高破骨细胞、成骨细胞和骨细胞中抗氧化剂的水平,抑制ROS的活性,逆转其引起的骨吸收。

1.6 促进BMSC成骨分化、抑制其成脂分化

BMSC是骨髓内一个重要的干细胞类群,具有多向分化潜能,可诱导分化为成骨细胞、成软骨细胞、脂肪细胞等多种组织细胞。骨髓中的脂肪细胞与成骨细胞均起源于BMSC,而BMSC的骨向及脂向分化恰是一组相反的过程,存在着“此消彼长”的关系,故一旦BMSC脂向分化增多,相应的骨向分化便减少。因此BMSC成骨及成脂分化的调节被认为与OP的发病有一定联系。

1.6.1 雌激素对BMSC分裂增殖的作用:雌激素不仅能够促进成骨细胞增殖,对其起源的BMSC的分裂增殖亦有明显促进作用。最近Hong L等^[20]的研究显示一定的浓度(0.1nM-10nM)的雌激素可促进BMSC增殖并保持其细胞特征及多向分化潜能,而雌激素可能是通过作用于ER α ,上调BMSC端粒酶的表达,防止端粒的缩短从而延缓BMSC衰老、促进增殖。

1.6.2 雌激素对BMSC成骨分化的影响:雌激素不仅对前成骨细胞及成骨细胞的分化成熟有着明显的促进作用,对于BMSC的成骨分化及基质矿化亦有明显的促进作用^[21,22],且表现出一定的剂量依赖性,而这种促进作用可以被雌激素受体拮抗剂所阻断;同时也有学者^[23]发现ER α 缺陷的小鼠BMSC成骨分化明显减弱,相反当导入过表达的ER α 受体后BMSC的成骨能力较对照组增强,以上结果提示雌激素可能是通过BMSC的ER发挥效应的。

1.6.3 雌激素对BMSC成脂分化的影响:学者们在多年的研究中发现,去势小鼠模型、ER α 基因敲除大鼠模型及绝经后妇女体内的脂肪组织均明显增多;近年国内也有研究^[24]显示随年龄的增加BMSC的成骨能力减弱而成脂能力增强,而我们知道随着年龄的增加体内雌激素水平也是随之下降的,这些现象从侧面反映了雌激素对脂肪代谢起着负调控的作用,可能抑制成脂分化。

在离体实验中^[22]也发现,雌激素对于BMSC脂

向分化有着剂量依赖性的抑制作用,且可被ER抑制剂所阻断。国内王婧等人^[25]将重组质粒pcDNA-ER α 转入大鼠BMSC,使细胞中ER α 表达上调,其后脂肪细胞的数量随之降低,BMSC成脂能力亦减弱,而应用ER阻断剂后上述效应消除,这从另一个方面说明了雌激素对成脂分化的抑制作用。

然而在一些研究却出现了相反的现象,即雌激素刺激BMSC成脂分化。Hong L等人^[26]发现体外培养的人BMSC在成脂分化过程中加入雌激素后,脂肪细胞数量和脂质积累均较对照明显增加,且证实该作用是由ER β 介导的。国内也有研究^[24]显示MSC在成脂分化过程中ER β 的表达随成脂时间增加而递增,用siRNA对ER β 进行特异性干扰后,BMSC的成骨效应稍有增强,而成脂效应明显减弱,也为雌激素经ER β 介导促进成脂分化提供了佐证。

综上,学界对于雌激素在成脂分化中的作用仍存在较大争议,可能与不同雌激素受体介导的效应不同有关,也可能受到各科研小组不同的实验条件、雌激素浓度、成脂诱导液及实验细胞等的影响,故有待进一步的研究。

2 褪黑素抗骨质疏松作用的分子机制

2.1 促进成骨细胞、骨细胞增殖分化,促进骨基质钙化

多项体外实验显示褪黑素在成骨细胞的增殖分化过程中起到促进作用,Roth等人^[27]发现体外培养的前成骨细胞在褪黑素的作用下向成骨细胞的分化及骨基质的矿化较对照组明显加快,且一些骨标志蛋白,如骨唾液酸糖蛋白(bone sialoprotein, BSP)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨桥素(osteopontin)等的表达也明显上调,而这种促发作用可以被受体拮抗剂和百日咳病毒(Gi蛋白与腺苷酸环化酶解偶联剂)所阻断,提示褪黑素可能通过褪黑素受体—Gi蛋白—腺苷酸环化酶—cAMP途径促进成骨细胞增殖分化。同时Nakade等^[28]发现褪黑素在体外可以呈剂量依赖性的促进人骨细胞及成骨细胞株的增殖,并促进I型胶原C肽的分泌,但是对ALP活性及骨钙素的分泌无明显影响,由于I型胶原表达高峰早于ALP及骨钙素,出现在成骨细胞分化早期,故作者推测褪黑素可促进骨细胞的增殖并在成骨细胞分化的初期起到积极作用。

近期一项基于松果体切除的鸡模型的体内研究^[29]发现,在切除松果体后,鸡均会发生脊柱侧弯及骨质疏松,同时成骨细胞数量明显减少,破骨细胞

无明显改变;外源性补充褪黑素后可使成骨细胞和破骨细胞的数量保持正常,同时减少侧弯及骨质疏松的发生。提示褪黑素可能是通过调控成骨细胞来影响骨代谢。

2.2 通过 OPG 途径抑制破骨细胞增殖分化

破骨细胞的活性常常是由成骨细胞的一些旁分泌因子来调控的。Koyama 等在研究中^[7]发现药理剂量下褪黑素可显著增加小鼠骨密度及骨量,并可降低骨吸收参数(bone resorption parameters),但对骨形成参数(bone formation parameters)并无影响,提示褪黑素可能主要是通过抑制骨吸收而非增强骨形成来发挥效应的;同时在体外实验中发现褪黑素仅对与成骨细胞共培养的破骨细胞方有抑制作用,提示褪黑素对破骨细胞的调控是间接的;随后作者在成骨细胞的体外培养中发现褪黑素可以剂量依赖性的上调其 OPG 的表达同时抑制 RANKL 的表达,从而通过 OPG 途径减弱破骨细胞中 RANK 信号通路的活性,间接抑制其分化成熟。

然而也有研究显示褪黑素对于成骨细胞及破骨细胞均表现为抑制作用,Suzuki 等^[30]将金鱼来源的成骨细胞和破骨细胞在体外一起培养,使用褪黑素处理后,分别测定代表两种细胞活性的指标,结果发现两类细胞的活性均受到了抑制,作者认为在研究成骨细胞和破骨细胞的生理作用及其对褪黑素等的反应时,应该认识到两类细胞间相互作用的重要性,故认为褪黑素作用的最终结果可能是对两类细胞影响的综合。

2.3 抗 ROS 途径

破骨细胞活化后的一个重要作用便是产生并积聚大量的自由基,而自由基可导致骨的退变和吸收。褪黑素可以直接消除自由基,还可以通过激活抗氧化酶来清除自由基,从而抑制破骨细胞激活引起的骨吸收^[5]。

2.4 促进 MSC 成骨分化、抑制其成脂分化

BMSC 分化成熟是一个复杂的过程,包括了细胞增殖、分化为单能干细胞及终末分化等过程,相关研究^[8]显示褪黑素可通过上调 RUNX-2 促进成骨分化并下调 PPAR- γ 抑制成脂分化,且具有一定的剂量依赖性,说明褪黑素可通过对成骨、成脂分化的调节来影响骨代谢,发挥抗骨质疏松的作用,同时研究证实褪黑素对于 BMSC 的分裂增殖无明显影响。

3 雌激素与褪黑素在抗骨质疏松中的相互作用

制的回顾,我们发现尽管在某些领域仍存在争议,但雌激素和褪黑素对于骨代谢的影响基本是一致的,即促进骨形成,抑制骨吸收。同时两者有许多相同的作用途径:(1)都可通过 OPG/RANK/RANKL 系统间接抑制破骨细胞,抵抗骨吸收;(2)都是抗氧化剂,可消除氧化应激对骨吸收的刺激效应;(3)均可促进 BMSC 的成骨分化,抑制其成脂分化。但是在这些通路中两者是否存在联系、有无某种协同或累加效应的目前尚未见相关报道,值得进一步研究。

在去势大鼠模型的研究中^[31,32],学者们发现当雌激素缺乏时,予以药理剂量的褪黑素,虽然早期某些骨吸收和骨形成指标有改善,但对最终的 BMD、骨矿含量(bone mineral content, BMC)、骨面积(Bone area, BA)并无影响;随后学者们同时给予褪黑素和雌激素,发现褪黑素在充足的雌激素存在的情况下可明显抑制卵巢切除后的骨丢失,改善 BMD、BC、BMC 等指标,且效果优于单独使用雌激素,故认为褪黑素的抗骨质疏松作用依赖于一定浓度的雌激素,且褪黑素可加强雌激素的效应。而最近一项随机对照临床实验^[33]发现,单纯补充褪黑素对于围绝经期女性骨健康的改善无明显效果,这可能也与褪黑素对于雌激素的依赖性有关。

然而有趣的是,当我们查阅其他领域关于雌激素与褪黑素相互作用的研究时,发现在很多情况下两者是相互拮抗的,譬如雌激素对于雌激素依赖性的乳腺癌有明显的促进作用,而褪黑素却可以通过调控雌激素受体及雌激素酶来拮抗雌激素、抑制乳腺癌^[34]。而一些用卵巢细胞进行的研究^[35]发现雌激素不仅可降低 MT-1 褪黑素受体的表达,还可以削弱褪黑素对 MT-1 受体通路的激活作用。

可见,褪黑素与雌激素在不同组织器官中,其相互作用不尽相同,其原因及机制仍不明确。而它们在骨代谢中的相互影响尤其值得进一步探究,以期更深入的理解两类激素的内在联系,并为骨质疏松等代谢性骨病病因及治疗方法的研究提供依据和思路。

【参 考 文 献】

- [1] Dang Z C, van Bezooijen R L, Karperien M, et al. Exposure of KS483 cells to estrogen enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(3):394-405.
- [2] Yamaguchi M, Weitzmann M N. The estrogen 17 β -estradiol and phytoestrogen genistein mediate differential effects on osteoblastic NF- κ B activity. *Int J Mol Med*, 2009, 23(2): 297-301.
- [3] Liang L, Yu J F, Wang Y, et al. Estrogen regulates expression of osteoprotegerin and RANKL in human periodontal ligament cells through estrogen receptor beta. *J Periodontol*, 2008, 79(9):

- 1745-1751.
- [4] Martin T J. Paracrine regulation of osteoclast formation and activity: milestones in discovery. *J Musculoskelet Neuronal Interact*,2004,4(3):243-253.
- [5] Halici M, Oner M, Guney A, et al. Melatonin promotes fracture healing in the rat model. *Ekleml Hastalik Cerrahisi*, 2010, 21(3):172-177.
- [6] 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(3):231-239.
- [7] 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.
- [8] Zhang L, Su P, Xu C, et al. Melatonin inhibits adipogenesis and enhances osteogenesis of human mesenchymal stem cells by suppressing PPARgamma expression and enhancing Runx2 expression. *J Pineal Res*,2010,49(4):364-372.
- [9] Xiang Q, Lin G, Fu X, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and estrogen receptors in genistein-induced regulation of vascular tone in female rat aortas. *Pharmacology*,2010,86(2):117-124.
- [10] Nakao A, Fukushima H, Kajiya H, et al. RANKL-stimulated TNFalpha production in osteoclast precursor cells promotes osteoclastogenesis by modulating RANK signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun*,2007,357(4):945-950.
- [11] Das U N. Nitric oxide as the mediator of the antiosteoporotic actions of estrogen, statins, and essential fatty acids. *Exp Biol Med (Maywood)*,2002,227(2):88-93.
- [12] Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell*,2007,130(5):811-823.
- [13] Kovacic N, Lukic I K, Greevic D, et al. The Fas/Fas ligand system inhibits differentiation of murine osteoblasts but has a limited role in osteoblast and osteoclast apoptosis. *J Immunol*, 2007,178(6):3379-3389.
- [14] Kovacic N, Greevic D, Katavic V, et al. Fas receptor is required for estrogen deficiency-induced bone loss in mice. *Lab Invest*, 2010,90(3):402-413.
- [15] Sanchez-Barcelo E J, Mediavilla M D, Tan D X, et al. Scientific basis for the potential use of melatonin in bone diseases: osteoporosis and adolescent idiopathic scoliosis. *J Osteoporos*, 2010,2010:830231.
- [16] Histing T, Anton C, Scheuer C, et al. Melatonin Impairs Fracture Healing by Suppressing RANKL-Mediated Bone Remodeling. *J Surg Res*,2010.
- [17] Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*,2003,88(4):1523-1527.
- [18] Basu S, Michaelsson K, Olofsson H, et al. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun*,2001,288(1):275-279.
- [19] Muthusamy B, Ramachandran I, Muthusamy B, et al. Ovariectomy induces oxidative stress and impairs bone antioxidant system in adult rats. *Clin Chim Acta*,2005,360(1-2):81-86.
- [20] Hong L, Zhang G, Sultana H, et al. The effects of 17-beta estradiol on enhancing proliferation of human bone marrow mesenchymal stromal cells in vitro. *Stem Cells Dev*,2011,20(5):925-931.
- [21] Hong L, Colpan A, Peptan I A, et al. 17-Beta estradiol enhances osteogenic and adipogenic differentiation of human adipose-derived stromal cells. *Tissue Eng*,2007,13(6):1197-1203.
- [22] Zhao J W, Gao Z L, Mei H, et al. Differentiation of human mesenchymal stem cells: the potential mechanism for estrogen-induced preferential osteoblast versus adipocyte differentiation. *Am J Med Sci*,2011,341(6):460-468.
- [23] Rajalin A M, Pollock H, Aarnisalo P. ERRalpha regulates osteoblastic and adipogenic differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*,2010,396(2):477-482.
- [24] 郑红. 雌激素受体 β 在大鼠骨髓基质干细胞成骨与成脂肪分化平衡中的作用. 第四军医大学,2008.
- [25] 王婧,丁寅. 雌激素受体 alpha 对大鼠骨髓基质细胞诱导分化成脂的调控作用. *实用口腔医学杂志*,2009,25(06).
- [26] Hong L, Colpan A, Peptan I A. Modulations of 17-beta estradiol on osteogenic and adipogenic differentiations of human mesenchymal stem cells. *Tissue Eng*,2006,12(10):2747-2753.
- [27] Roth J A, Kim B G, Lin W L, et al. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem*,1999,274(31):22041-22047.
- [28] Nakade O, Koyama H, Arijji 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.
- [29] Kono H, Machida M, Saito M, et al. Mechanism of osteoporosis in adolescent idiopathic scoliosis: experimental scoliosis in pinealectomized chickens. *J Pineal Res*,2011,51(4):387-393.
- [30] Suzuki N, Hattori A. Melatonin suppresses osteoclastic and osteoblastic activities in the scales of goldfish. *J Pineal Res*, 2002,33(4):253-258.
- [31] Uslu S, Uysal A, Oktem G, et al. Constructive effect of exogenous melatonin against osteoporosis after ovariectomy in rats. *Anal Quant Cytol Histol*,2007,29(5):317-325.
- [32] Ladizesky M G, Boggio V, Alborno L E, et al. Melatonin increases oestradiol-induced bone formation in ovariectomized rats. *J Pineal Res*,2003,34(2):143-151.
- [33] Kotlarczyk M P, Lassila H C, O'Neil C K, et al. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women. *J Pineal Res*,2011.
- [34] Cos S, Gonzalez A, Martinez-Campa C, et al. Melatonin as a selective estrogen enzyme modulator. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008,8(8):691-702.
- [35] Masana M I, Soares J J, Dubocovich M L. 17Beta-estradiol modulates hMT1 melatonin receptor function. *Neuroendocrinology*,2005,81(2):87-95.

雌激素与褪黑素抗骨质疏松作用的分子机制

作者: 连成杰, 梁安靖, 黄东生, LIAN Chengjie, LIANG Anjing, HUANG Dongsheng
作者单位: 中山大学孙逸仙纪念医院骨科, 广州, 510000
刊名: 中国骨质疏松杂志 **ISTIC**
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2012, 18(8)

参考文献(35条)

1. [Dang Z C;van Bezooijen R L;Karperien M Exposure of KS483 cells to estrogen enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis 2002\(03\)](#)
2. [Yamaguchi M;Weitzmann M N The estrogen 17beta-estradiol and phytoestrogen genistein mediate differential effects on osteoblastic NF-kappaB activity\[外文期刊\] 2009\(02\)](#)
3. [Liang L;Yu J F;Wang Y Estrogen regulates expression of osteoprotegerin and RANKL in human periodontal ligament cells through estrogen receptor beta\[外文期刊\] 2008\(09\)](#)
4. [Martin T J Paracrine regulation of osteoclast formation and activity:milestones in discovery 2004\(03\)](#)
5. [Halici M;Oner M;Guney A Melatonin promotes fracture healing in the rat model 2010\(03\)](#)
6. [Satomura K;Tobiume S;Tokuyama R Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo 2007\(03\)](#)
7. [Koyama H;Nakade O;Takada Y Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation\[外文期刊\] 2002\(07\)](#)
8. [Zhang L;Su P;Xu C Melatonin inhibits adipogenesis and enhances osteogenesis of human mesenchymal stem cells by suppressing PPARgamma expression and enhancing Runx2 expression\[外文期刊\] 2010\(04\)](#)
9. [Xiang Q;Lin G;Fu X The role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and estrogen receptors in genistein-induced regulation of vascular tone in female rat aortas\[外文期刊\] 2010\(02\)](#)
10. [Nakao A;Fukushima H;Kajiya H RANKL-stimulated TNFalpha production in osteoclast precursor cells promotes osteoclastogenesis by modulating RANK signaling pathways\[外文期刊\] 2007\(04\)](#)
11. [Das U N Nitric oxide as the mediator of the antiosteoporotic actions of estrogen, statins, and essential fatty acids 2002\(02\)](#)
12. [Nakamura T;Imai Y;Matsumoto T Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts 2007\(05\)](#)
13. [Kovacic N;Lukic I K;Grcevic D The Fas/Fas ligand system inhibits differentiation of murine osteoblasts but has a limited role in osteoblast and osteoclast apoptosis\[外文期刊\] 2007\(06\)](#)
14. [Kovacic N;Grcevic D;Katavic V Fas receptor is required for estrogen deficiency-induced bone loss in mice\[外文期刊\] 2010\(03\)](#)
15. [Sanchez-Barcelo E J;Mediavilla M D;Tan D X Scientific basis for the potential use of melatonin in bone diseases:osteoporosis and adolescent idiopathic scoliosis 2010](#)
16. [Histing T;Anton C;Scheuer C Melatonin Impairs Fracture Healing by Suppressing RANKL-Mediated Bone Remodeling 2010](#)

17. [Maggio D;Barabani M;Pierandrei M](#) Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women:results of a cross-sectional study 2003(04)
18. [Basu S;Michaelsson K;Olofsson H](#) Association between oxidative stress and bone mineral density 2001(01)
19. [Muthusami S;Ramachandran I;Muthusamy B](#) Ovariectomy induces oxidative stress and impairs bone antioxidant system in adult rats 2005(1-2)
20. [Hong L;Zhang G;Sultana H](#) The effects of 17-beta estradiol on enhancing proliferation of human bone marrow mesenchymal stromal cells in vitro[外文期刊] 2011(05)
21. [Hong L;Colpan A;Peptan I A](#) 17-Beta estradiol enhances osteogenic and adipogenic differentiation of human adipose-derived stromal cells[外文期刊] 2007(06)
22. [Zhao J W;Gao Z L;Mei H](#) Differentiation of human mesenchymal stem cells:the potential mechanism for estrogen-induced preferential osteoblast versus adipocyte differentiation[外文期刊] 2011(06)
23. [Rajalin A M;Pollock H;Aarnisalo P](#) ERRalpha regulates osteoblastic and adipogenic differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells[外文期刊] 2010(02)
24. [郑红](#) 雌激素受体β在大鼠骨髓基质干细胞成骨与成脂肪分化平衡中的作用[外文期刊] 2008
25. [王婧;丁寅](#) 雌激素受体alpha对大鼠骨髓基质细胞诱导分化成脂的调控作用 2009(06)
26. [Hong L;Colpan A;Peptan I A](#) Modulations of 17-beta estradiol on osteogenic and adipogenic differentiations of human mesenchymal stem cells[外文期刊] 2006(10)
27. [Roth J A;Kim B G;Lin W L](#) Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation 1999(31)
28. [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)
29. [Kono H;Machida M;Saito M](#) Mechanism of osteoporosis in adolescent idiopathic scoliosis:experimental scoliosis in pinealectomized chickens[外文期刊] 2011(04)
30. [Suzuki N;Hattori A](#) Melatonin suppresses osteoclastic and osteoblastic activities in the scales of goldfish 2002(04)
31. [Uslu S;Uysal A;Oktem G](#) Constructive effect of exogenous melatonin against osteoporosis after ovariectomy in rats[外文期刊] 2007(05)
32. [Ladizesky M G;Boggio V;Albornoz L E](#) Melatonin increases oestradiol-induced bone formation in ovariectomized rats[外文期刊] 2003(02)
33. [Kotlarczyk M P;Lassila H C;O'Neil C K](#) Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS):a randomized,double-blind,placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women 2011
34. [Cos S;Gonzalez A;Martinez-Campa C](#) Melatonin as a selective estrogen enzyme modulator[外文期刊] 2008(08)
35. [Masana M I;Soares J J;Dubocovich M L](#) 17Beta-estradiol modulates hMT1 melatonin receptor function [外文期刊] 2005(02)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201208024.aspx