

· 综述 ·

褪黑素治疗骨质疏松的研究进展

霍伟 陶树清*

哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150000

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 01-0148-05

摘要: 随着人口老龄化, 骨质疏松的发病率越来越高, 传统药物治疗多是以防止骨质流失为主要机制, 且存在各种不良反应。褪黑素是松果体分泌的吲哚激素, 被认为可以调节骨代谢。褪黑素通过激活 MT2 受体、调节骨代谢指标、抗氧化、调节骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSC) 等作用增强成骨细胞分化; 通过下调核因子- κ B (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK) 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、上调降钙素分泌来抑制破骨细胞分化。大量的动物实验及人体试验也证明褪黑素可以改变骨显微结构、调节骨代谢指标、增加骨密度, 且几乎没有严重的不良反应。因此, 褪黑素被认为在治疗骨质疏松方面有着良好的前景。

关键词: 骨质疏松; 褪黑素; 成骨细胞; 破骨细胞; 安全性

Research progress of melatonin in the treatment of osteoporosis

HUO Wei, TAO Shuqing*

The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

* Corresponding author; TAO Shuqing, Email: taoshuqing1964@126.com

Abstract: With the aging of the population, the incidence of osteoporosis becomes higher and higher. The main mechanism of traditional drug therapy is to prevent bone loss, which will be accompanied by a variety of adverse reactions. Melatonin, an indole hormone secreted by the pineal gland, can regulate bone metabolism. Melatonin enhances osteoblast differentiation by activating MT2 receptor and regulating bone metabolism, antioxidation, and bone marrow mesenchymal stem cell (BMMSC). Besides, melatonin inhibits osteoclast differentiation by down-regulating nuclear factor- κ B (RANK) receptor activating factor ligand (RANKL) and up-regulating calcitonin secretion. In addition, a large number of animal and human experiments have also revealed that melatonin improves bone microstructure, regulates bone metabolic indicators, increases bone mineral density with almost no serious adverse reactions. Thus, melatonin is of great potential in the treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis; melatonin; osteoblast; osteoclast; safety

骨质疏松是一种以骨量减低、骨组织微结构破坏, 导致脆性增加、易发生骨折为特征的一种全身代谢性骨病 (世界卫生组织, 1940)^[1]。而在骨质疏松患者中老年女性发病率明显高于老年男性^[2]。骨质疏松主要表现为骨量丢失、骨密度下降、骨显微结构的破坏, 大大增加了骨折风险, 已成为我国面临的重要公共卫生问题。

褪黑素 (Melatonin) 于 1958 年由 Aaron 在牛的松果体中最先发现。它是哺乳动物和人类的松果体分泌的一种吲哚类激素 (N-乙酰基-5-甲基色胺)^[3]。且还有研究报道褪黑素可能在骨髓及其他很多组织

中合成^[4]。褪黑素的合成和分泌具有昼夜节律, 受到下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 对光线反应的调节, 在黄昏时上升并在凌晨 2:00 左右达到峰值^[5]。由于分泌的昼夜节律性, 褪黑素的功能最初被确定为调节睡眠。近年来许多研究指出褪黑素还能参与骨代谢。传统的抗骨质疏松药物长期服用存在一些副作用, 如雷洛昔芬可能增加了深静脉血栓形成的风险, 还可能引起潮热^[6]; 狄诺赛麦 (denosumab, DMAB) 可能会引起湿疹、蜂窝织炎、颌骨坏死以及股骨的不典型骨折^[7]; 而目前唯一的诱导成骨细胞促进骨合成的药物特立帕肽需要反复注射, 终身只能使用两年, 并有可能增加骨肉瘤的风险^[8]。而褪黑素被证实几乎没有副作用^[9], 同时与其他抗骨质疏松药物相比具有经济效益, 因此

* 通信作者: 陶树清, Email: taoshuqing1964@126.com

褪黑素有可能成为治疗骨质疏松的新方向。

1 褪黑素影响骨代谢的机制

褪黑素广泛存在于动物、植物、真菌中^[10],因此目前的研究涉及多个方面,包括人类、鼠、鸡、羊等。目前认为褪黑素可以通过多个途径调节骨的代谢。它对成骨细胞和破骨细胞都有生物学作用^[11]。它可以通过调节成骨细胞和破骨细胞来影响骨代谢。通过激活 MT2 受体、调节骨钙蛋白和骨保护素、调节骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSC) 从而促进成骨。同时褪黑素还可以通过下调 NF- κ B 配体的受体激活剂 (receptor activator of nuclear factor- κ B Ligand, RANKL), 上调降钙素分泌来抑制破骨细胞分化来抑制骨溶解,从而达到调节骨代谢的作用。

1.1 褪黑素对成骨细胞的作用

成骨细胞是源自间充质干细胞的促进骨形成的细胞。在骨形成的过程中,褪黑素主要针对以下途径来促进成骨。

1.1.1 褪黑素可以通过介导褪黑素受体和受体独立作用的机制来预防骨降解并促进骨形成:褪黑素介导的大多数功能是通过褪黑素与褪黑素受体 (melatonin receptor, MTR) 偶联而激活的。MT 受体又分为 MT1 受体和 MT2 受体,均为 G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptor, GPCR)^[12]。Sharan 等^[13]通过去除小鼠的 MT2 受体导致了骨量的丢失而不是去除了 MT1 受体的小鼠,证实了褪黑素主要通过 MT2 受体调节骨质积聚。Maria 等^[11]证实褪黑素通过激活 MT2 受体与 MEK1/2 和 MEK5 偶联来调节成骨细胞生成。Park 等^[14]证实褪黑素可以通过 BMP/ERK/Wnt 通路来增强向成骨细胞分化的能力。

1.1.2 褪黑素可以通过抗氧化作用及其他信号传导通路调节 BMMSC;BMMSC 具有多潜能,在成年人中,骨髓间充质干细胞主要在骨骼中分化为成骨细胞和脂肪细胞。但是,如果这种分化不平衡,则可能导致骨量减少。因此对 BMMSC 双向分化的调控在控制骨质疏松发生与发展中起着重要作用^[15]。BMMSC 参与骨代谢的过程包含多种因素的参与。Jiang 等^[16]发现骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 尤其是 BMP9 在此起到重要作用,并通过实验验证了褪黑素增加了 BMP9 在小鼠成纤维细胞中的表达,并且二者可以协同促进 AMPK 和 β -连环蛋白磷酸化,进而促进成骨分

化。Chen 等^[17]发现褪黑素可以通过沉默信息调节因子 1 (silent information regulator type 1, SIRT1) 介导使细胞内的抗氧化酶水平明显上调,特别是超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 和谷胱甘肽过氧化物酶 1 (glutathione peroxidase, GPX1)。从而通过抗氧化来修复骨质疏松大鼠的 BMMSC,进一步促进成骨细胞分化,从而促进成骨。Dong 等^[18]的最新研究成果表明褪黑素处理上调了神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 和 NPY 受体 Y1 (neuropeptide Y receptor Y1, NPY1R) 的表达,并促进了 BMMSC 的增殖和迁移;褪黑素通过 NPY/NPY1R 信号传导促进 BMMSC 的成骨细胞分化能力。

1.2 褪黑素对破骨细胞的作用

破骨细胞是造血起源的唯一骨吸收细胞,在骨骼发育及受伤后生长中起着至关重要的作用。而破骨细胞的过度活化会增加骨吸收和骨质的减少,从而导致骨质疏松^[19]。褪黑素可以通过以下途径抑制破骨细胞功能,从而预防骨质疏松。

(1) 作用于核因子- κ B (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK) 受体活化因子配体。核因子- κ B (RANK) 是来自肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factors, TNF) 超家族的跨膜蛋白,在破骨细胞中起核心作用^[20]。RANKL 与破骨细胞前体表面的 RANK 结合,触发破骨细胞生成^[21]。褪黑素通过下调核因子- κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 介导的破骨细胞活化来抑制骨吸收^[22]。Zhou 等^[23]最新的实验成果证实了褪黑素通过 MT2 受体介导的核因子- κ B (RANK) 信号传到途径影响 BMMSC 介导的破骨细胞形成,并可能需要 RANKL-RANK 轴的参与。

(2) 降钙素 (Calcitonin) 是一种破骨细胞抑制激素,降钙素通过其受体 (calcitonin receptor, CTR) 对钙稳态起作用,因此对骨代谢的调节特别重要^[24]。Nakano 等^[25]发现骨细胞中褪黑素受体的表达和降钙素的表达呈正相关,并提出了通过褪黑素上调降钙素分泌来抑制褪黑素对破骨细胞作用的新机制。

2 动物实验和人体试验

2.1 动物实验

Ostrowska 等^[26]通过对去势骨质疏松大鼠模型进行松果体切除术和 (或) 外源性褪黑素给药进行干预,并监测大鼠的骨代谢指标,证实褪黑素是去势骨质疏松大鼠模型骨代谢的重要调节剂,可以起到

提高骨量的结果。Uslu 等^[27]予以去势大鼠褪黑素治疗后,骨皮质厚度显著增加,证实可以增加去卵巢大鼠的骨密度。Chu 等^[28]分别对服用褪黑素前后的老年大鼠进行了显微 CT 检查,并且通过 Elisa 法检测血清中的骨钙素(osteocalcin,OCN)和碱性磷酸酶(bone alkaline phosphate,BAP)。发现褪黑素显著增加了骨密度(bone mineral density,BMD)、骨体积/组织体积(bone volume/tissue Volume,BV/TV)、骨小梁数目(trabecular bone number,Tb.N)和骨小梁厚度(trabecular bone thickness,Tb.Th),并且降低了结构模型指数(structure model index,SMI)和骨小梁间隙(trabecular bone separation,Tb.Sp);同时褪黑素还减少了老年大鼠尿液中钙和磷的流失,增加了血清中 BAP 和 OCN 的水平,并增加了老年大鼠的骨形成率(bone formation rate,BFR)和骨矿化率(mineral apposition rate,MAR)。Zhang 等^[29]使用不同浓度的褪黑素治疗糖尿病大鼠,并对其进行生物力学测量、骨组织切片染色和显微 CT 观察大鼠的骨骼结构,并使用免疫组化测定成骨细胞自噬的标志物水平,发现褪黑素改善了糖尿病大鼠的骨纤维结构,并且降低了成骨细胞的自噬水平,表明褪黑素可以通过降低骨细胞自噬水平延缓糖尿病引起的骨质疏松。这些结果表明褪黑素在动物中有着良好的康骨质疏松效果。

2.2 人体试验

越来越多的人体试验研究也证明使用褪黑素可以改善骨代谢,防止骨质流失。Amstrup 等^[30]进行了一项双盲随机对照试验,对 81 名绝经期骨质疏松妇女进行褪黑素治疗。随机分为:1 mg 褪黑素组($n=20$)、3 mg 褪黑素组($n=20$)和安慰剂组($n=41$)。治疗周期为 1 年,每晚服用一次。在 1 年治疗后通过双能 X 线吸收法、定量计算机断层扫描(quantitative computed tomography,QCT)和高分辨率外周 QCT(HR-pQCT)测量了 BMD,与安慰剂相比,褪黑素以剂量依赖性方式使股骨颈 BMD 增加 1.4%($P<0.05$),其中 1 mg/d 组的 BMD 增加 0.5%($P=0.55$),在 3 mg/d 组中,增加了 2.3%($P<0.01$)。在褪黑素组中,在 3 mg/d 的剂量下,胫骨骨小梁厚度增加了 2.2%($P=0.04$),脊柱骨体积矿物质密度(volumetric bone mineral density,vBMD)增加了 3.6%($P=0.04$)。证实了用褪黑素治疗 1 年可增加股骨颈 BMD 的剂量依赖性,而大剂量褪黑素可增加脊柱 vBMD。

而在早期的一项为期较短的随机对照试验中,

Kotlarczyk 等^[31]对 18 名绝经期妇女进行了为期 6 个月的口服褪黑素和安慰剂的双盲研究。定期测量其骨密度及骨代谢指标:骨钙蛋白、骨形成指标骨钙素(osteocalcin,OC)和骨吸收指标 I 型胶原氨基末端肽(type-I collagen cross-linked N-telopeptide,NTX),并且记录受试者的月经周期、健康状况及睡眠情况。结果发现各组之间的骨密度、NTX 或 OC 没有显著变化(以 6 个月为基准)。然而,由于骨吸收与骨形成之间紧密相关,作者认为需要计算每个受试者的 NTX:OC 比率,褪黑素组中 NTX:OC 的比例随时间逐渐下降至 1:1,安慰剂组则没有这个趋势。表明褪黑素的补充具有良好的耐受性,并可能恢复骨骼重塑失衡以防止骨骼丢失,可进一步研究。目前临床进行的此类试验相对较少,但得到的结论普遍认为褪黑素可以防止骨量流失,或可成为下一步研究的重点。

3 褪黑素的安全性

褪黑素在被证明其具有越来越多的生理功能的同时,它的临床安全性也被大家所重视。在美国,褪黑素是一种非处方药,而在大多数欧洲国家,褪黑素仍然是处方药。目前褪黑素通常被认为是安全的^[32]。

在动物实验中,Barchas 等^[33]给予高剂量外源性的褪黑素 800 mg/kg,并未出现任何急性毒性作用。Jahnke 等^[34]给予妊娠期(6~19 d)大鼠使用了高达 200 mg/(kg·d)的大剂量褪黑素,结果没有增加子代的产前死亡率、胎儿的体重变化或者胚胎畸形的发生率。在临床试验中,Andersen 等^[35]分别对 12 名健康男性受试者进行了安慰剂、10 mg 褪黑素、100 mg 褪黑素的治疗,记录患者的不良反应症状,结果在自我报告的不良反应症状中三者无明显差异。Maria 等^[36]进行了一项随机双盲试验,对绝经后骨质疏松妇女随机分为两组,分别进行褪黑素+褪(柠檬酸)+维生素 D3+维生素 K2(melatonin strontium vitamin D3 vitamin K2,MSDK)治疗和安慰剂治疗,来评估对骨密度和生活质量的影响。结果表明 MSDK 可增加腰椎骨密度;情绪和睡眠质量得到改善,并且两组都未报道有不良事件的发生。在另外一项随机研究中^[37],对 19 名受试者给予 5 mg 口服褪黑素或安慰剂,对受试者进行注意力、反应时间、集中能力、感觉运动协调性的评估,测试结果并无显著差异,但褪黑素增加了主观嗜睡的可能。

在大量的人体及动物实验的证实下,即使在极

高剂量下,短期使用褪黑素也是安全的,没有研究表明外源性褪黑素可以引起严重的不良反应。考虑到骨质疏松治疗的周期较长,上述结果表明长期服用褪黑素与安慰剂对比仅产生轻微的不良反应,因此,褪黑素在临床应用中相对安全。

综上,日前大多数文章主要针对褪黑素调节骨代谢的信号通路进行了研究,而作为药物治疗骨质疏松的案例相对较少。因此在日前着重研究信号通路的同时,大规模的临床对照试验也是接下来需要进行的重点。褪黑素目前在骨质疏松治疗方面逐渐走进了人们的视线,也被逐步证实对骨代谢有直接或间接的影响。除此之外,褪黑素还被研究证实与青少年特发性脊柱侧凸^[38]、牙周炎等口腔疾病^[39]有关。总之,褪黑素在治疗骨质疏松方向上有很好的前景,有待于逐步去发掘。

【参 考 文 献】

- [1] 马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(12):1541-1567.
- [2] 陈巧聪,楼慧玲,彭程,等.中老年人骨密度变化及骨质疏松症患病率研究[J].广东医学,2011(5):620-622.
- [3] Sylvie T, Sylvie C, Richard D, et al. Melatonin: Pharmacology, functions and therapeutic benefits [J]. Current Neuropharmacology, 2017,15(3):434-443.
- [4] Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, et al. Melatonin mitigates mitochondrial meltdown: Interactions with SIRT3 [J]. Int J Mol Sci, 2018,19(8):362-365.
- [5] Maccchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin [J]. Front Neuroendocrinol, 2004, 25(3-4):177-195.
- [6] Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation [J]. Obstet Gynecol, 2004, 104(4): 837-844.
- [7] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2009,361(8):756-765.
- [8] Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety [J]. Toxicol Pathol, 2002,30(3):312-321.
- [9] Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety [J]. BMC Med, 2010,8:51.
- [10] Li T, Yang Z, Jiang S, et al. Melatonin: does it have utility in the treatment of haematological neoplasms? [J]. Pharmacol, 2017,175:3251-3262.
- [11] Maria S, Samsonraj RM, Munmun F, et al. Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: Implications of a role for MT2 melatonin receptors, MEK1/2, and MEK5 in melatonin-mediated osteoblastogenesis [J]. J Pineal Res, 2018,64(3):12465.
- [12] Alkozi HA, Sánchez Montero JM, Doadrio AL, et al. Docking studies for melatonin receptors [J]. Expert Opin Drug Discov, 2018,13(3):241-248.
- [13] Sharan K, Lewis K, Furukawa T, et al. Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin-MT2 receptor pathway [J]. J Pineal Res, 2017,63(2):e12423.
- [14] Park KH, Kang JW, Lee EM, et al. Melatonin promotes osteoblastic differentiation through the BMP/ERK/Wnt signaling pathways [J]. J Pineal Res, 2011,51(2):187-194.
- [15] Wang C, Meng H, Wang X, et al. Differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in osteoblasts and adipocytes and its role in treatment of osteoporosis [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 226-233.
- [16] Jiang T, Xia C, Chen X, et al. Melatonin promotes the BMP9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by activating the AMPK/ β -catenin signalling pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2019,10(1):408.
- [17] Chen W, Chen X, Chen AC, et al. Melatonin restores the osteoporosis-impaired osteogenic potential of bone marrow mesenchymal stem cells by preserving SIRT1-mediated intracellular antioxidant properties [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 146:92-106.
- [18] Dong P, Gu X, Zhu G, et al. Melatonin induces osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells and promotes fracture healing in a rat model of femoral fracture via neuropeptide Y/Neuropeptide Y receptor Y1 signaling [J]. Pharmacology, 2018, 102(5-6):272-280.
- [19] Soysa NS, Alles N. Osteoclast function and bone-resorbing activity: An overview [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 476(3):115-120.
- [20] Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis [J]. Nature, 1999, 397(6717): 315-323.
- [21] Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, et al. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling [J]. Nature, 2018, 561(7722):195-200.
- [22] Histing T, Anton C, Scheuer C, et al. Melatonin impairs fracture healing by suppressing RANKL-mediated bone remodeling [J]. J Surg Res, 2012,173(1):83-90.
- [23] Zhou Y, Wang CW, Si JY, et al. Melatonin rescues osteoporosis by upregulating BMMSCs' osteogenic ability but suppressing BMMSC-mediated osteoclastogenesis via MT2-inactivated NF- κ B pathway [J]. Br J Pharmacol, 2020,177(9):2106-2122.
- [24] Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: physiology or fantasy? [J]. J Bone Miner Res, 2013,28(5):973-979.
- [25] Nakano M, Ikegame M, Igarashi-Migitaka J, et al. Suppressive effect of melatonin on osteoclast function via osteocyte calcitonin [J]. J Endocrinol, 2019,242(2):13-23.

- [26] Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, et al. The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. [J] *Neuroendocrinol Lett*, 2002, 23: 104-109.
- [27] Uslu S, Uysal A, Oktem G, et al. Constructive effect of exogenous melatonin against osteoporosis after ovariectomy in rats[J]. *Anal Quant Cytol Histol*, 2007, 29:317.
- [28] Chu ZM, Li HB, Sun SX, et al. Melatonin promotes osteoblast differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in aged rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (19): 4446-4456.
- [29] Zhang WL, Meng HZ, Yang RF, et al. Melatonin suppresses autophagy in type 2 diabetic osteoporosis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (32): 52179-52194.
- [30] Amstrup AK, Sikjaer T, Heickendorff L, et al. Melatonin improves bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial [J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(2): 221-229.
- [31] Kotlarczyk MP, Lassila HC, O'Neil CK, 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]. *J Pineal Res*, 2012, 52(4): 414-426.
- [32] Liu W, Zhou L, Zhou C, et al. GDF11 decreases bone mass by stimulating osteoclastogenesis and inhibiting osteoblast differentiation[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12794.
- [33] Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, et al. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials [J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(4): 968-976.
- [34] Barchas J, DaCosta F, Spector S. Acute pharmacology of melatonin [J]. *Nature*, 1967, 214(9): 19-20.
- [35] Jahnke G, Marr M, Myers C, et al. Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant sprague-dawley rats [J]. *Toxicol Sci*, 1999, 50(27): 1-9.
- [36] Maria S, Swanson MH, Enderby LT, et al. Melatonin-micronutrients osteopenia treatment study (MOTS): a translational study assessing melatonin, strontium (citrate), vitamin D3 and vitamin K2 (MK7) on bone density, bone marker turnover and health related quality of life in postmenopausal osteopenic women following a one-year double-blind RCT and on osteoblast-osteoclast co-cultures [J]. *Aging*, 2016, 9(1): 256-285.
- [37] Hansen MV, Andersen LT, Madsen MT, et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145(6): 83-95.
- [38] Girardo M, Bettini N, Dema E, et al. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS) [J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(1): 68-74.
- [39] Arabaci T, Kermen E, Özkanlar S, et al. Therapeutic effects of melatonin on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats: A biochemical and immunohistochemical study [J]. *J Periodontol*, 2015, 86(7): 874-881.

(收稿日期: 2020-05-06; 修回日期: 2020-05-28)

(上接第 134 页)

- [34] Jin UH, Kim DI, Lee TK, et al. Herbal formulation, Yukmi-jihang-tang-Jahage, regulates bone resorption by inhibition of phosphorylation mediated by tyrosine kinase Src and cyclooxygenase expression [J]. *Ethnopharmacol*, 2006, 106(3): 333-343.
- [35] Zhou DA, Deng YN, Liu L, et al. Effect of kidney-reinforcing and marrow-beneficial Chinese medicine on bone metabolism-related factors following spinal cord injury in rats [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016, 12(1): 485-491.
- [36] 徐新如. 金匱腎氣丸聯合体外軸向应力預防脊髓損傷繼發下肢骨質疏松的臨床研究[D]. 福州: 福建中醫藥大學, 2015.
- [37] Li JY, Jia YS, Chai LM, et al. Effects of Chinese herbal formula Erxian decoction for treating osteoporosis: a systematic review [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 45-53.
- [38] 刘波, 王莹, 谢珍, 等. 二仙汤及其拆方含药血清对成骨细胞分化的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(1): 22-27.
- [39] 杨昌文, 侯晓强, 张辉军. 二仙汤治疗老年类风湿关节炎伴骨质疏松的疗效观察 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(10): 1447-1450.
- [40] 周兴茂, 吴俊哲, 王伟群, 等. 二仙汤治疗脊髓损伤后骨质疏松的实验研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(2): 223-227.
- [41] 吴俊哲, 王伟群, 周兴茂, 等. 二仙汤对脊髓损伤后骨质疏松大鼠神经肽 P 物质的影响 [J]. *中药材*, 2015, 38(6): 1254-1257.
- [42] 曹振文. 二仙汤治疗肝肾不足证脊髓损伤后骨质疏松的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [43] Troy KL, Morse LR. Measurement of bone: Diagnosis of SCI-induced osteoporosis and fracture risk prediction [J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2015, 21(4): 267-274.

(收稿日期: 2020-04-14; 修回日期: 2020-05-18)