

· 综述 ·

睡眠与骨质疏松症相关性研究进展

贾易臻¹ 谷福顺² 王爱国^{2*}

1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 03-0463-06

摘要: 随着社会人口逐渐步入老龄化, 骨质疏松症(OP)的发病率逐年升高。而由于社会压力的增加和生活方式的改变, 人们的睡眠问题也越来越显现。目前有研究表明二者间存在相关性。睡眠异常导致的褪黑素、糖皮质激素分泌水平的变化, IL-6、TNF- α 等炎症因子浓度升高, Bmal1、Clock 等时钟基因表达变化以及氧化应激反应的发生等会影响骨代谢, 降低骨密度, 甚至引发骨质疏松症。本文从昼夜节律紊乱, 睡眠时间改变, 睡眠呼吸暂停和睡眠用药四个角度出发, 对近年来睡眠与 OP 症的相关性做一综述, 并探讨各种睡眠问题与骨质疏松症间相关联的可能机制。

关键词: 骨质疏松症; 昼夜节律; 睡眠时间; 睡眠呼吸暂停; 睡眠用药

Research progress in the relationship between sleep and osteoporosis

JIA Yizhen¹, GU Fushun², WANG Aiguo^{2*}

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

* Corresponding author: WANG Aiguo, Email: wag_888@126.com

Abstract: As the social population gradually ages, the incidence of osteoporosis increases year by year. Due to the increasing social pressure and changes in lifestyle, people's sleeping problems are becoming more and more obvious. Current research shows that there is a correlation between the two. Changes in secretion levels of melatonin and glucocorticoids caused by abnormal sleeping, increased concentrations of inflammatory factors such as IL-6 and TNF- α , changes in the expression of clock genes such as Bmal1 and Clock, and the occurrence of oxidative stress, can affect bone metabolism, reduce bone mineral density, and even cause osteoporosis. This article reviews the relationship between sleep and osteoporosis in recent years from four perspectives: circadian rhythm disturbance, sleep time change, sleep apnea and sleep medication, and explores the possible correlative mechanism between various sleep problems and osteoporosis.

Key words: osteoporosis; circadian rhythm; sleeping time; sleep apnea; sleep medications

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少, 骨微结构破坏, 脆性增加, 骨折风险性升高为主要表现的代谢性骨疾病。由于目前人口老龄化加剧, OP 的发病率逐年升高, 已成为危害公共健康的重大疾病。而随着工作压力的增加和生活方式的改变, 人们的睡眠问题也逐渐突显, 昼夜节律紊乱、睡眠时间变化、睡眠呼吸暂停、睡眠药物影响等问题日益加重。据统计显示, 美国 45 岁以上成年人中有 31.1% 的人每天睡眠时间不超过 6 h, 4.1% 的人每

天睡眠时间超过 10 h^[1]。荷兰 18~70 岁人群中存在昼夜节律性睡眠障碍, 7.1% 的人存在睡眠相关呼吸障碍^[2]。而催眠药物的不合理使用及其不良反应的发生更进一步加重了睡眠问题对人类健康的影响。目前已有许多研究证实睡眠问题会降低人体免疫力并导致多种内科疾病^[3-5], 但对睡眠与 OP 之间关系的研究仍较少。本文就目前国内睡眠与 OP 相关性的研究现状作一综述。

1 睡眠及其发生机制概述

睡眠是一种大脑和身体唤醒的自然反复状态。多导睡眠监测显示, 睡眠由慢波睡眠和异相睡眠两种模式组成。睡眠期间, 两种模式交替进行, 周期性

基金项目: 天津市教委科研项目(2018KJ029)

* 通信作者: 王爱国, Email: wag_888@126.com

出现,每一周期持续约 90 min。正常人每晚会经历约 4~6 个睡眠周期^[6-7]。日前研究认为,睡眠的发生受昼夜节律的直接调控。

昼夜节律是地球上生物为适应自然界昼夜变化而形成的一种内源性生物节律。在哺乳动物中,昼夜节律由位于下丘脑视交叉上核(SCN)的中枢节律振荡器和分布于骨骼、肌肉、肝脏、胰腺等器官、组织、细胞内的周围节律振荡器共同调节^[7-9]。从整体上看,SCN 将自然光变化信号投射到以下丘脑为主的约 35 个大脑区域,通过自主神经系统和内分泌系统将指令传达到周围节律振荡器,形成对生物体昼夜节律的统一调控;从分子水平上看,SCN 神经元和周围细胞内含有控制节律表达的时钟基因,通过转录-翻译负反馈模式,时钟基因实现了对昼夜节律的表达^[6,9]。在睡眠初期,SCN 通过促进下丘脑腹外侧视前区释放抑制性神经递质 γ -氨基丁酸和甘丙肽,驱动大脑进入睡眠;在睡眠后期,SCN 通过促进后脑、中脑内的促觉醒神经元群释放组胺、多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质,驱动大脑恢复清醒^[6,10]。

在昼夜节律的规律调控下,睡眠每天正常进行。而睡眠问题的发生会导致昼夜节律紊乱并引发一系列健康问题。

2 昼夜节律紊乱与 OP

由于社会的快速发展,夜生活和夜班工作已成为不可避免的状态,这直接导致了睡眠问题的发生并引发昼夜节律紊乱。日前已证实昼夜节律紊乱会引发心脑血管系统疾病。而近期的研究还发现,除了对心脑血管系统产生影响,昼夜节律紊乱还可能影响骨代谢,降低骨密度,从而增加 OP 的患病风险。Kim 等^[11]对韩国 3 005 名成年人进行的一项相关性研究发现,与正常白天工作的人相比,非白天工作,尤其是夜班工作的人,腰椎和全髋关节的 BMD 较低,且患骨量低下的风险更高。Swanson 等^[12]对 10 名男性进行的干预性研究发现,在进行大约 3 周的睡眠限制(5.6 h 睡眠/24 h)和昼夜节律紊乱(在昏暗的光线下以 28 h 为 1 天进行循环)干预后,受试者的血清 I 型前胶原氨基末端肽(PINP)水平明显低于基线水平,但血清 I 型胶原交联 C-末端肽(CTX)水平无变化,表明昼夜节律紊乱和睡眠限制可导致骨形成减少,而对骨吸收无影响。动物实验也得出相同结论,Xu 等^[13]改变了大鼠睡眠节律(10:00—16:00 睡觉,其余时间清醒,为期 3 个月)后发现,与

对照组相比,实验组大鼠的骨密度、骨体积与总体积之比、小梁骨厚度、小梁骨数量均显著降低。此外,实验组大鼠的血清 PINP、25(OH)D(1 个月后)和 I 型胶原交联 N-末端肽(NTX)(3 个月后)水平也显著低于对照组,说明昼夜节律紊乱同时影响大鼠的骨形成和骨吸收。另一项动物研究^[14]也发现每周交替的光暗循环扰乱了小鼠骨骼中的节律时钟基因表达,导致血浆 PINP 和抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)水平降低,提示昼夜节律紊乱会导致骨转换减少。但也有报告得出不同结论,一项对波兰女性蓝领工人的研究^[15]发现,轮班工作制度与骨质疏松症的发展无关。结果不同的原因可能与性别、年龄以及种族差异有关。

日前认为,昼夜节律紊乱影响骨代谢的可能机制有时钟基因表达的变化和激素分泌水平的改变等。

时钟基因在骨细胞中广泛存在,并参与骨代谢的调节。Takarada 等^[16]进行的一项动物实验发现,时钟基因 Bmal1 通过在小鼠成骨细胞中的表达来抑制破骨细胞生成。Tsang 等^[17]也发现,缺失 Bmal1 的成年小鼠呈现出低骨量表型。Yuan 等^[18]进行的研究则表明,时钟基因 Clock 参与调节成骨和细胞凋亡。而 Kim 等^[19]的研究发现时钟基因 Rev-erb α 可能促进骨髓间充质干细胞的衰老,并在成骨后期起到负调控作用。由此可见,时钟基因在骨代谢过程中起着重要作用,而昼夜节律紊乱的发生会使时钟基因的表达中断,进而导致骨代谢异常。

激素调节使中枢与周围系统的昼夜节律保持一致,并在骨代谢中发挥作用。当昼夜节律紊乱发生时,激素分泌水平发生改变,骨代谢也间接受到影响。褪黑素就是其中最典型的一种。它由松果体分泌,具有促进睡眠,提高免疫力,保护骨健康,稳定骨代谢的作用。Lee 等^[20]研究发现褪黑素通过激活 AMP 依赖的蛋白激酶通路增强了骨髓间充质干细胞的成骨分化作用。Xu 等^[21]发现褪黑素通过阻止 NLRP3 炎症小体的激活可以抑制雌激素缺乏诱导的 OP 并促进成骨细胞生成。Maria 等^[22]通过体外细胞培养发现,褪黑素具有诱导成骨,抑制破骨的作用。由于褪黑素是一种光照依赖性激素,具有昼高夜低的分泌特点,所以昼夜节律紊乱的发生会使褪黑素分泌减少,从而使骨代谢出现异常。

3 睡眠时间与 OP

保证充足的睡眠对维持人体正常生命功能具有

重要意义。而睡眠时间变化不仅会影响正常生活,还有可能引发 OP。当前研究发现睡眠时长、入睡时间以及日间睡眠都会对骨密度产生影响,甚至引发 OP。

3.1 睡眠时长与 OP

日前多项研究发现睡眠时长与 OP 有关,而且睡眠时长过度和不足都有可能对骨密度产生影响。Ochs-Balcom 等^[23]对 11 084 名绝经后女性进行的睡眠时间与 OP 关系的横断面研究中发现,与每晚睡眠 7 h 的妇女相比,每晚睡眠不超过 5 h 的女性患骨量低下和 OP 的概率较高。Moradi 等^[24]对 31 625 名个体进行的荟萃分析显示,当中老年妇女(40~86 岁)睡眠时长 ≥ 8 h 时,OP 发生风险较高,而当睡眠时间 ≤ 7 h 时,这一现象并未发现。而 Wang 等^[25]在中老年人群中的一项睡眠时长与 OP 关系的 Meta 分析表示,睡眠时长与 OP 发生风险间呈 U 型相关,且每天睡眠约 8 h 人群的 OP 发生风险最低。睡眠时间过长和过短都会增加 OP 的患病风险。

以上研究表明睡眠时长与 OP 间具有密切关系,但睡眠时长过度和不足与 OP 间的关系不一致。结果差异可能与纳入研究人群在年龄、种族、性别上不同,骨密度检测方式不同,睡眠时长分组不同等因素有关。由于上述研究多为横断面研究,无法说明睡眠时长与 OP 间的因果关系,所以今后仍需进行两者间关系的前瞻性研究。

还有部分研究发现夜间睡眠时长与 OP 无关。Swanson 等^[26]对美国绝经后老年女性进行的一项研究发现,夜间睡眠时长与骨密度变化无关。而另一项对匹兹堡睡眠质量评分与骨密度间相关性的研究中也未发现睡眠时长与骨密度间的相关性^[27]。

3.2 入睡时间与 OP

一些学者发现入睡时间与 OP 间也有密切关系。Wang 等^[28]表示,在绝经后女性中,0:00 后入睡的人群患 OP 的风险是 0:00 前入睡的 1.7 倍。Tian 等^[29]则发现,在中老年人群(45~86 岁)中,23:00 以后入睡且睡眠时长 ≥ 9 h 的人群较正常睡眠(21:00—23:00 入睡)的人群患 OP 的概率更高。而与晚睡相比,21:00 前入睡且睡眠时长 ≥ 9 h 的人群患 OP 的概率较之更高。

3.3 日间睡眠与 OP

除了夜间睡眠,有研究表明日间睡眠与 OP 的发生也具有密切关系。Wang 等^[28]对南京市 6 510 名 40 岁及以上年龄的女性进行的研究发现,绝经后妇女夜间睡眠不足(≤ 7 h vs 8~9 h),白天睡眠过多

(≥ 180 min vs 0 min)和中午午睡(>60 min vs 0 min)会导致较高的骨量丢失风险。另一项对泰国 387 名老年妇女进行的研究也支持这一观点,研究发现每周高频率的午休时间与股骨颈和全髋低骨密度之间具有密切关系。且每周打 7 次盹的受试者股骨颈骨密度比不打盹的受试者低 0.028 g/cm^2 ,全髋骨密度比受试者低 0.035 g/cm^2 ^[30]。

日前关于日间睡眠时间与 OP 关系的研究数量较少,以上结论表明过多的白天睡眠会对骨密度造成影响,但是否会导致 OP 还需要更进一步的研究。

3.4 睡眠时间对骨代谢的影响机制

日前睡眠时间影响骨代谢的机制尚不明确,部分学者认为生长激素水平降低,糖皮质激素和炎症因子水平升高可能是睡眠时间变化引发 OP 的原因。

生长激素是一种由脑垂体分泌的具有促进生长,调节代谢和促进成骨等作用的激素。目前发现生长因子可以通过刺激成骨细胞增殖分化来促进成骨,并通过增加 25-OH 维生素 D 的 1α 羟基化来促进肠道钙吸收的增加^[31-32]。Yang 等^[33]进行的一项横断面研究发现,患有儿童期生长激素缺乏症的年轻男性,在成年早期停止重组生长激素治疗后,骨微结构和骨密度明显降低。Barake 等^[34]进行的一项 Meta 分析显示,272 名绝经后女性进行生长激素治疗后骨折风险显著降低。由此可见生长激素在调节骨代谢中具有重要作用。而在正常人体内,生长激素多于慢波睡眠期分泌^[32],所以当睡眠不足时,生长激素分泌水平会明显下降,从而导致骨密度降低,进而引发 OP。

糖皮质激素是一种由下丘脑-垂体-肾上腺轴调节分泌的激素。当急性睡眠不足现象出现时,机会分泌大量的糖皮质激素。而糖皮质激素水平升高会抑制骨髓间充质干细胞向成熟成骨细胞分化过程中的 Wnt/ β 连环蛋白通路,从而使成骨细胞数量降低^[35]。此外,高糖皮质激素水平还会增加活性氧自由基含量并抑制骨保护素(OPG)的产生,从而诱导成骨细胞和骨细胞凋亡,促进破骨细胞分化^[35]。还有研究发现,糖皮质激素会降低骨骼内血管密度,进而导致骨骼强度下降^[36]。由此可见,睡眠不足可导致糖皮质激素分泌增多进而影响骨转化平衡及血管数量,从而引发 OP。

炎症因子是由免疫及免疫相关细胞产生的一类高活性、多功能的小分子蛋白质。动物实验发现,睡眠不足的小鼠血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)白细胞

介素-6(IL-6)水平明显高于正常小鼠^[37]。而TNF- α 与IL-6可以通过提高破骨细胞表面的核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)水平促进破骨细胞分化,增强破骨细胞活性,诱导骨吸收^[38]。因此,睡眠不足可能通过升高TNF- α 和IL-6水平使骨吸收增加,进而引发OP。

4 睡眠呼吸暂停(SA)与OP

睡眠呼吸暂停(SA)是一种常见的睡眠障碍,它会导致心血管疾病发生风险升高,并与血糖血脂代谢密切相关^[39-40]。而有学者表明,SA的发生与骨密度变化间存在密切关系。Ma等^[41]发现慢性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者的股骨颈和腰椎骨密度显著低于正常人群,且OSAHS组的血清骨特异性碱性磷酸酶(BALP)水平、OPG水平和OPG/RANKL比值均低于对照组。Qiao等^[42]发现,与肥胖男性相比,重度OSAS患者的骨吸收和形成标志物水平显著增加,并且OSAS的严重程度与血清t-P1NP、VD和PTH相关。Eimar等^[43]进行的一项对SA与骨量减少之间关系的Meta分析显示,在成年人中SA与低骨量之间可能存在关系,但是这一结果有一定的偏倚风险。而Chen等^[44]则得出了相反的结论,研究发现,在男性受试者中,OSA的存在与髋关节骨密度较高有关。Tng等^[45]的研究结果也表示,OSA对骨健康具有保护性作用。部分学者的研究还发现,OSA与骨密度间没有明显关系^[46]。

上述研究发现SA对骨密度的影响尚不一致,结果差异可能与研究设计不同以及实验组、对照组的选择不同有关。而且以上结果只表明SA可能会导致骨密度下降,但不一定会引发OP。目前对SA与OP间关系的研究仍较少,今后需要就两者间关系进行更多的研究。

有学者认为缺氧导致的氧化应激和炎症因子水平改变可能是SA影响骨密度的原因。SA导致的间歇性缺氧会使机体处于缺氧-复氧的波动中,从而引发氧化应激改变。而氧化应激通过增加RANKL的表达激活了RANKL信号,造成RANKL/OPG的比例升高,进而使破骨细胞分化被激活,而成骨细胞的激活和矿化过程受到抑制,造成骨质流失增加,从而使骨密度下降^[47]。而有学者认为氧化应激会使机体处于长期慢性炎症状态,导致TNF- α 、IL-1和IL-6等炎症因子大量释放,从而使破骨细胞活性增加,增加骨量丢失风险^[48]。Bromińska等^[49]则发现炎症

因子几丁质酶-3样蛋白1(YKL-40)在OSA患者体内显著增加,而血清YKL-40水平与骨转化标记物CTX、P1NP水平相关,提示OSA可能通过YKL-40影响骨代谢。

5 睡眠用药与OP

随着睡眠问题的增多,部分人群选择服用助眠药辅助睡眠,但是有学者发现,服用医生推荐的安眠药会进一步增加跌倒风险^[50-51]。最近的系统评价和Meta分析也发现骨折风险和使用催眠药相关。研究发现苯二氮卓类药物和Z类药物使用都与髋部骨折风险增加显著相关;短期使用苯二氮卓类药物和Z类药物也与髋部骨折风险显著相关^[52]。另有学者表示,精神类药物对青少年的骨健康会产生负面影响,增加OP的患病风险^[53]。但另一项对6010名台湾老年人群进行的病例交叉研究^[54]发现,调整药物对合并症影响后,唑吡坦和苯二氮卓均与老年失眠症患者所有部位骨折风险增加无关。结果的不同可能与研究对象的年龄和种族差异有关。

使用睡眠药物后出现的嗜睡和步态改变可能是其导致摔倒风险增加的原因。而关于睡眠药物可能导致OP的机制目前尚不明确。有学者发现长期口服苯巴比妥可以降低成骨细胞和破骨细胞活性从而导致骨质流失^[55]。体外研究也发现,咪达唑仑可以通过外周苯二氮卓受体抑制间充质干细胞的软骨形成,进而阻碍软骨内骨化的进程^[56]。这说明睡眠药物可能通过影响骨代谢使OP的患病风险增加,但由于目前此类研究尚少,今后仍需要进行更多的试验以明确睡眠药物导致OP的具体机制。

6 总结与展望

本文从昼夜节律紊乱、睡眠时间变化、睡眠呼吸暂停、睡眠用药四个角度出发揭示了睡眠与OP之间的相关性,部分研究因试验设计和纳入人群不同等原因使结果有所差异。由于本文纳入研究多为回顾性研究或横断面研究,难以从纵向角度观察睡眠对OP的影响,因此今后需要进行更多关于睡眠与OP的前瞻性研究,以说明睡眠改善后是否会对OP产生进一步影响。总体来讲,睡眠会对骨生理和骨代谢造成影响,但最终是否会导致OP还存在争议。目前睡眠问题导致OP的相关机制仍不明确,今后还需要进行大样本的前瞻性研究对其进行探索。作为可能诱发OP的一个因素,睡眠问题应该引起我们的重视。对于长期存在睡眠问题的人群,我们应

该及时对其进行 OP 的筛查,降低其患 OP 的风险。

【参 考 文 献】

- [1] Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, et al. Sleep duration and chronic diseases among U.S. adults age 45 years and older: evidence from the 2010 Behavioral Risk Factor Surveillance System[J]. *Sleep*, 2013,36(10):1421-1427.
- [2] Kerkhof CA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands[J]. *Sleep Med*, 2017,30:229-239.
- [3] Mokhlesi B, Temple KA, Tjaden AH, et al. Association of self-reported sleep and circadian measures with glycemia in adults with prediabetes or recently diagnosed untreated type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2019,42(7):1326-1332.
- [4] Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99 (3): 1325-1380.
- [5] Tall AR, Jelic S. How broken sleep promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2019,566(7744):329-330.
- [6] Foster RG. Sleep, circadian rhythms and health[J]. *Interface Focus*, 2020,10(3):20190098.
- [7] Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep[J]. *Neuron*, 2017,93(4):747-765.
- [8] Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019,20(1):49-65.
- [9] Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020,21(2):67-84.
- [10] Cedernaes J, Waldeck N, Bass J. Neurogenetic basis for circadian regulation of metabolism by the hypothalamus [J]. *Genes Dev*, 2019,33(17-18):1136-1158.
- [11] Kim BK, Choi YJ, Chung YS. Other than daytime working is associated with lower bone mineral density: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2009[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013,93(6):495-501.
- [12] Swanson CM, Shea SA, Wolfe P, et al. Bone turnover markers after sleep restriction and circadian disruption: a mechanism for sleep-related bone loss in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017,102(10):3722-3730.
- [13] Xu X, Wang L, Chen L, et al. Effects of chronic sleep deprivation on bone mass and bone metabolism in rats[J]. *J Orthopaed Surg Res*, 2016,11(1):87.
- [14] Schilperoort M, Bravenboer N, Lim J, et al. Circadian disruption by shifting the light-dark cycle negatively affects bone health in mice[J]. *FASEB J*, 2020,34(1):1052-1064.
- [15] Bukowska-Damska A, Skowronska-Jozwiak E, Kaluzny P, et al. Night shift work and osteoporosis among female blue-collar workers in Poland - a pilot study[J]. *Chronobiol Int*, 2020,37: 1-11.
- [16] Takarada T, Xu C, Ochi H, et al. Bone resorption is regulated by circadian clock in osteoblasts[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(4):872-881.
- [17] Tsang K, Liu H, Yang Y, et al. Defective circadian control in mesenchymal cells reduces adult bone mass in mice by promoting osteoclast function[J]. *Bone*, 2019,121:172-180.
- [18] Yuan G, Hua B, Yang Y, et al. The circadian gene clock regulates bone formation via PDIA3 [J]. *J Bone Miner Res*, 2017,32(4):861-871.
- [19] Kim K, Kim JH, Kim I, et al. Rev-erbalpha negatively regulates osteoclast and osteoblast differentiation through p38 MAPK signaling pathway[J]. *Mol Cells*, 2020,43(1):34-47.
- [20] Lee S, Le NH, Kang D. Melatonin alleviates oxidative stress-inhibited osteogenesis of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells through AMPK activation[J]. *Int J Med Sci*, 2018,15(10):1083-1091.
- [21] Xu L, Zhang L, Wang Z, et al. Melatonin suppresses estrogen deficiency-induced osteoporosis and promotes osteoblastogenesis by inactivating the NLRP3 inflammasome[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018,103(4):400-410.
- [22] 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):e12465.
- [23] Ochs-Balcom HM, Hovey KM, Andrews C, et al. Short sleep is associated with low bone mineral density and osteoporosis in the women's health initiative[J]. *J Bone Miner Res*, 2020,35(2): 261-268.
- [24] Moradi S, Shab-Bidar S, Alizadeh S, et al. Association between sleep duration and osteoporosis risk in middle-aged and elderly women: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Metabolism*, 2017,69:199-206.
- [25] Wang D, Ruan W, Peng Y, et al. Sleep duration and the risk of osteoporosis among middle-aged and elderly adults: a dose-response meta-analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29 (8): 1689-1695.
- [26] Swanson CM, Blatchford PJ, Orwoll ES, et al. Association between objective sleep duration and bone mineral density in older postmenopausal women from the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) [J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30 (10): 2087-2098.
- [27] Tong Q, Wu W, Wu Q, et al. Sleep onset latency is related with reduced bone mineral density in elderly people with insomnia: a retrospective study[J]. *Clin Interv Aging*, 2018,13:1525-1530.
- [28] Wang K, Wu Y, Yang Y, et al. The associations of bedtime, nocturnal, and daytime sleep duration with bone mineral density in pre- and post-menopausal women [J]. *Endocrine*, 2015, 49 (2):538-548.
- [29] Tian Y, Shen L, Wu J, et al. Sleep duration and timing in relation to osteoporosis in an elderly Chinese population: a cross-sectional analysis in the Dongfeng - Tongji cohort study [J]. *Osteoporos Int*, 2015,26(11):2641-2648.
- [30] Saetung S, Reutrakul S, Chailurkit LO, et al. The association between daytime napping characteristics and bone mineral density in elderly Thai women without osteoporosis[J]. *Sci Rep*, 2018,8 (1):10016.

- [31] Fleseriu M. Recombinant growth hormone treatment, osteoporosis and fractures, more complicated than it seems! [J]. *Endocrine*, 2018,59(3):463-465.
- [32] Tritos NA. Focus on growth hormone deficiency and bone in adults[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017,31(1):49-57.
- [33] Yang H, Yan K, Yuping X, et al. Bone microarchitecture and volumetric bone density impairment in young male adults with childhood-onset growth hormone deficiency [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019,180(2):145-153.
- [34] Barake M, Arabi A, Nakhoul N, et al. Effects of growth hormone therapy on bone density and fracture risk in age-related osteoporosis in the absence of growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2018,59(1):39-49.
- [35] Meszaros K, Patocs A. Glucocorticoids influencing Wnt/ β -catenin pathway; multiple sites, heterogeneous effects [J]. *Molecules*, 2020,25(7):1489.
- [36] Mohan G, Lay EY, Berka H, et al. A novel hybrid compound ILP2A-Ale both prevented and rescued the osteoporotic phenotype in a mouse model of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017,100(1):67-79.
- [37] 卞丽, 幸宇, 陈晓丽, 等. 慢性睡眠不足诱导小鼠大脑和肝脏氧化应激和炎症反应[J]. *重庆医科大学学报*, 2018,43(6):836-842.
- [38] Amarasekara DS, Yun H, Kim S, et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks[J]. *Immune Netw*, 2018,18(1):e8.
- [39] Goodchild TT, Lefer DJ. Obstructive sleep apnea[J]. *Circulat Res*, 2020,126(2):229-231.
- [40] Veasey SC, Rosen IM. Obstructive sleep apnea in adults[J]. *N Engl J Med*, 2019,380(15):1442-1449.
- [41] Ma XR, Wang Y, Sun YC. Imbalance of osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019,132(1):25-29.
- [42] Qiao Y, Wang B, Yang J J, et al. Bone metabolic markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018,131(16):1898-1903.
- [43] Eimar H, Saltaji H, Ghorashi S, et al. Association between sleep apnea and low bone mass in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2017,28(6):1835-1852.
- [44] Chen D, Huang J, Lin Q, et al. Relationship between serum adiponectin and bone mineral density in male patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep Breath*, 2017,21(2):557-564.
- [45] Tng HY, Thu W, Logan S, et al. Sleep apnea and femoral neck BMD among Singaporean mid-life women[J]. *Arch Osteoporos*, 2018,13(1):19.
- [46] Pazarli AC, Ekiz T, Inonu KH. Association between 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in people with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Clin Densitom*, 2019,22(1):39-46.
- [47] Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, et al. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2017,14(2):209-216.
- [48] Orrù G, Storari M, Scano A, et al. Obstructive sleep apnea, oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction-An overview of predictive laboratory biomarkers[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020,24(12):6939-6948.
- [49] Bromińska B, Cyrańska-Chyrek E, Kuźnar-Kamińska B, et al. Association between bone remodeling and inflammatory markers in obstructive sleep apnea in relation to disease severity[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018,128(1):9-14.
- [50] Chen TY, Lee S, Buxton OM. A Greater extent of insomnia symptoms and physician-recommended sleep medication use predict fall risk in community-dwelling older adults[J]. *Sleep*, 2017,40(11):zsx142.
- [51] Treves N, Perlman A, Kolenberg GL, et al. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults-a systematic review and meta-analysis[J]. *Age Ageing*, 2018,47(2):201-208.
- [52] Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, et al. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017,12(4):e174730.
- [53] Rice JN, Gillett CB, Malas NM. The impact of psychotropic medications on bone health in youth[J]. *Curr Psychiat Rep*, 2018,20(11):104.
- [54] Tang YJ, Ho SY, Chu FY, et al. Is zolpidem associated with increased risk of fractures in the elderly with sleep disorders? a nationwide case cross-over study in Taiwan [J]. *PLoS One*, 2015,10(12):e146030.
- [55] Wang W, Gao Y, Zheng W, et al. Phenobarbital inhibits osteoclast differentiation and function through NF- κ B and MAPKs signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,69:118-125.
- [56] Chen YC, Wu KC, Huang BM, et al. Midazolam inhibits chondrogenesis via peripheral benzodiazepine receptor in human mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2018,22(5):2896-2907.

(收稿日期: 2020-07-09;修回日期: 2020-08-07)

(上接第 462 页)

- [24] 周光炎. 免疫学原理. 第 3 版[M]. 北京: 科技出版社, 2013: 177-178.
- [25] Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells[J]. *FASEB J*, 2015,29(4):1395-1403.
- [26] Ohlsson C, Engdahl C, Fåk F, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss [J]. *PLoS One*, 2014,9(3):e92368.

(收稿日期: 2020-06-16;修回日期: 2020-07-08)