

本文引用格式:王颖,郝楠,谢戩芳.褪黑素在骨关节炎中作用机制的研究进展[J].安徽医学,2024,45(6):794-

797.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.025

· 综述 ·

褪黑素在骨关节炎中作用机制的研究进展

王颖 郝楠 谢戩芳

[摘要] 骨关节炎(OA)是一种可累及全关节的复杂疾病,可分为原发性OA和继发性OA,表现为进行性软骨破坏、软骨下重塑和滑膜炎,其特征是软骨细胞外基质(ECM)合成和分解代谢之间的不平衡。OA发病机制尚不清楚,软骨下骨硬化可能是导致OA的主要原因之一。OA致残率高,但目前尚无根治OA的方法。褪黑素作为主要来源于松果体的分泌产物,参与骨骼和软骨的健康管理,越来越多的证据发现褪黑素具有免疫调节作用、抗氧化能力、调节自噬、抑制细胞凋亡、改善肥胖等多种生理功能,多项研究表明,褪黑素在包括OA在内的多种疾病中发挥有益作用,本文综述了褪黑素在OA的发病机制中的潜在作用,以期为OA带来治疗新思路。

[关键词] 骨关节炎;褪黑素;发病机制

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.025

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种与年龄相关的慢性、致残性的全关节疾病,由滑膜关节组织和细胞变化引起,导致关节的组织学和结构变化,最终导致关节功能障碍。原发性OA的发病机制尚未明确,炎症、衰老、肥胖、性别、遗传、饮食等多种因素可能导致关节软骨损伤,以及关节缘和软骨下骨的反应性增生,从而导致OA的发生^[1]。OA不仅能引起局部关节症状,降低患者生活质量,还会与心脏病、糖尿病、心理健康问题并存,会显著增加髌部骨折等不良事件的发生率^[2]。OA一直是全球残疾的主要原因,且其发病率逐年上升,为患者、家庭和社会带来了巨大经济负担^[3]。长期以来,OA的临床治疗一直以改善关节疼痛症状为主,目前暂无针对性和有效的药物,处于疾病末期的骨关节炎患者最终要接受关节置换手术,然而,人工关节的寿命有限,存在不良结果的风险。因此,迫切需要阐明OA的发病机制,以开发新的有效和安全的治疗策略。褪黑素是一种神经内分泌激素,在人体中分布广泛,目前已有多项研究表明褪黑素在包括骨关节炎、骨质疏松、类风湿性关节炎等在内的多种自身免疫病发挥作用,本文综述了褪黑素在OA中的作用,以期为OA治疗提供新思路。

1 褪黑素简介

褪黑素是一种主要由松果体产生的神经内分泌激素,也可由其他组织或细胞产生,如肠道、睾丸、骨髓、视网膜、胃肠道、唾液腺和人类淋巴细胞^[4]。褪黑素的分泌有昼夜节律,褪黑素的夜间产生主要由位于下丘脑视交叉上核的昼夜节律时钟驱动,当视网膜感光神经节细胞受到光刺激时,褪黑素的合成和分泌减少,直到不再分泌为止,一般来说,褪黑素主要在夜间合成,其峰值血浆浓度在3点至4点,随后逐渐下降,而随着机体衰老,褪黑素的产生也逐渐减少^[4-5]。

褪黑素可通过受体和非受体介导的方式产生影响,在哺乳动物中,褪黑素通过与质膜受体、钙调素或孤儿核受体结合而发挥作用,而在动物细胞中,褪黑素主要通过膜结合的G蛋白偶联受体发挥作用^[5]。目前已在哺乳动物中克隆了两种G蛋白偶联的褪黑素受体包括褪黑素受体1(melatonin receptor 1, MT1)和褪黑素受体2(melatonin receptor 2, MT2)^[6],MT1受体也称为Mell a受体,Mell a广泛分布于下丘脑的结节部和视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN),褪黑素与靶细胞中G蛋白偶联受体超家族的这些高亲和力受体的结合导致腺苷酸环化酶/环磷酸腺苷活性的抑制,并增加磷脂酶C/三磷酸肌醇的作用,参与细胞内信号转导过程^[7]。MT1受体有两个亚群,MT1a和MT2b,在血管中,表达MT1受体的SCN有助于调节昼夜节律和收缩血管,而MT2受体,也称为Mell b受体,具有低亲和力,并参与磷酸肌醇水解、昼夜节律调节、血管扩张和炎症反应^[5]。

褪黑素的大多数活性是受体介导的,然而,也有一些是非受体介导的,例如其自由基清除活性^[5]。褪黑素是一种强大的抗氧化剂,与其代谢产物可直接清除自由基,褪黑素高度集中在线粒体中,可保护蛋白质、脂质,以及自由基引起的氧化损伤的DNA,褪黑素的抗氧化作用对线粒体活动至关重要,褪黑素不仅在调节呼吸链复合体I和IV方面发挥主要作用,还可以防止线粒体DNA的突变和缺失^[8]。总之,褪黑素在生物体内是一种重要的激素,其在广泛的组织细胞中发挥多种生理功能。

2 褪黑素在OA中的作用

OA是一种多因素疾病,表现为进行性软骨破坏、软骨下重塑和滑膜炎。关节软骨的功能取决于软骨细胞外基质(extracellular matrix, ECM),OA的特征是软骨ECM合成和分解代谢之间的不平衡^[9]。软骨下骨硬化可能是导致OA的主要原因之

一,与成骨细胞和破骨细胞失调相关的异常骨重塑在 OA 的发生和发展中起着关键作用^[10]。然而,关节软骨和关节如何与软骨下骨相互作用进而导致 OA 的发生、发展的机制尚不完全清楚,需要进一步研究。另外,滑膜也是 OA 的发生和发展的重要因素,在 OA 的早期,滑膜的组织学变化包括滑膜衬里肥大和增生、血管生成增加、滑膜炎水平低,和滑膜纤维化^[11]。在 OA 的末期可以发现具有高水平巨噬细胞的滑膜炎^[12]。目前认为滑膜组织释放的促炎因子会诱导关节软骨的 ECM 破坏,衰老、肥胖、氧化应激、自噬等也参与了 OA 的疾病进展。

2.1 褪黑素通过抗衰老缓解 OA OA 是一种与年龄相关的疾病,目前认为细胞衰老与 OA 有关,OA 中的衰老机制复杂且尚未明确,机械过载、衰老微环境、氧化应激、代谢异常及自噬都是其可能的机制^[13]。衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)因子的持续分泌是细胞衰老的特征之一,机械过载促进体外培养软骨细胞和小鼠软骨的衰老,而衰老和机械过载都可产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)和氧化应激,线粒体功能障碍和氧化应激是骨关节炎的关键因素^[14]。Martin 等^[13]发现 OA 患者的软骨细胞衰老,衰老的软骨细胞在关节软骨中随着年龄的增长而积累。除了衰老的软骨细胞外,关节中衰老的成纤维细胞样滑膜细胞也促进 OA 的进展^[15]。在 OA 中,SASP 因子被称为一组炎症因子,如细胞因子、趋化因子和酶,SASP 因子是从衰老角度对这些炎症因子的统称,软骨细胞、滑膜成纤维细胞、滑膜巨噬细胞、成骨细胞和脂肪细胞参与衰老过程中 SASP 因子的产生^[16]。SASP 因子的产生与核因子激活的 B 细胞的 κ -轻链增强子(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)、p38 丝裂原激活的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)有关,其中 NF- κ B 信号通路是刺激 SASP 因子产生的主要信号通路,p38MAPK 可促进 SASP 因子的长期分泌,mTOR 参与稳定 SASP 成分,而基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)可降解软骨 ECM,衰老细胞可以将 SASP 因子释放到周围环境中,从而对免疫细胞产生趋化作用,免疫细胞和 SASP 因子建立的炎症微环境通过降解 ECM 来驱动软骨退化^[9]。ROS 不仅在促进 SASP 成分的产生中发挥重要作用,而且可促进线粒体功能障碍,诱导 DNA 损伤,并导致 OA 的早衰、基质降解和软骨下骨量损失^[17]。氧化应激引起的线粒体 DNA 修复不良与 OA 发病机制有关,氧化应激还激活 NF- κ B 通路,促进 MMP 过量产生,从而触发 DNA 损伤和细胞衰老,炎症和氧化应激相互加剧导致软骨损伤^[18]。总之,与衰老相关的细胞和分子信号改变可导致关节结构的紊乱。

褪黑素是一种强大的抗氧化剂,可通过有效清除活性氧和自由基来发挥抗衰老作用^[5],它能刺激包括超氧化物歧化酶 2、过氧化氢酶和谷胱甘肽还原酶在内的多种抗氧化酶,这些酶中都参与维持线粒体氧化还原稳态,另外,褪黑素还作为糖酵解分子发挥作用,抑制病变细胞的病理性有氧糖酵解,使其恢复正常的线粒体氧化磷酸化^[19]。褪黑素可直接清除细胞内 ROS 改善线粒体功能障碍,并抑制 ROS 的产生和氧化应激^[20],也可通过调节沉默信息调节因子 1(sirtuin 1, SIRT1)的表达而发挥抗衰老作用^[21]。SIRT1 可减少 ROS 的生成并抑制 ROS 引起的早衰^[22]。SIRT1 还可负调控 NF- κ B,从而抑制炎症引起的早衰,在 2022

年的一项动物模型实验中发现,褪黑素治疗保护了大鼠的关节软骨,而在 IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞中,褪黑素可以通过上调 SIRT1 的表达来减少软骨细胞基质的降解,并通过激活 TGF- β 1/Smad2 信号通路来保护软骨细胞^[21]。目前已有多项证据证实褪黑素可通过直接清除活性氧自由基、刺激抗氧化酶、调控信号通路减轻炎症与氧化应激恶性循环,减缓细胞衰老进而减轻骨关节炎,需进一步明确其作用机制。

2.2 褪黑素通过抗炎作用减轻 OA 目前研究认为炎症在 OA 的发病中占有重要地位。在疾病早期,先天免疫系统引起的炎症反应可以通过细胞自噬迅速消除,然后进行组织修复,而当损伤因素引起的炎症反应超过身体的修复能力时,软骨会受到持续的损伤^[23]。在滑膜关节中,软骨的破坏导致滑膜的增生和血管生成,导致继发性炎症,表现为软组织肿胀和关节融合,另外,在滑膜病理过程中,促炎因子和 ECM 降解酶的过量产生直接作用于软骨细胞,破坏软骨稳态^[24]。此外,ECM 的失衡导致更多的软骨损失,上述导致基质紊乱,软骨进一步侵蚀,炎症介质的表达增加,以及软骨的最终破坏^[24]。而在上述炎症反应中,NF- κ B 信号通路占有重要地位。

NF- κ B 是一组转录因子,在哺乳动物细胞的炎症、分化、增殖和存活中起着关键作用^[9]。NF- κ B 信号传导通过多种模式广泛参与 OA 病理学。促炎介质(如 TNF- α 或 IL-1 β)、纤连蛋白片段和机械应力对这些受体的激活诱导 NF- κ B 信号传导,以及与 Wnt/MMP 和其他信号级联的串扰,导致关节软骨降解^[24]。此外,许多 NF- κ B 介导的细胞因子和趋化因子可上调 MMP 的产生,减少胶原和蛋白聚糖的细胞合成,并在正反馈回路中发挥作用,增强 NF- κ B 信号传导^[25]。因此,炎症影响了整个关节,并参与了骨关节炎的发生发展。

褪黑素通过在不同病理生理条件下调节天然免疫细胞及细胞因子来发挥抗炎作用。褪黑素可直接抑制促炎细胞因子的释放,褪黑素可能抑制包括 IL-1 β 在内的炎性介质,进而调节炎性介质调节的节律基因的表达,并可阻断 NF- κ B 信号,延缓 OA 疾病进展^[7]。研究表明,褪黑素在炎症过程中的抗炎作用主要是通过抑制 NF- κ B 信号通路活化^[26]。褪黑素可通过减少 NF- κ B 抑制剂的降解或磷酸化,也可通过 NF- κ B 脱乙酰化方式降低 NF- κ B 的转录活性,抑制 NF- κ B 的 DNA 结合活性,从而阻断 NF- κ B 信号传导,进一步降低促炎基因的表达^[27]。褪黑素对 NF- κ B 信号通路的显著抑制作用已在炎症相关疾病模型中得到证实,如 IL-1 β 损害人类间充质干细胞的软骨生成^[28]。近期的一项研究发现,褪黑素可促进 SIRT1 的表达并抑制信号通路以减少内质网应激介导的软骨细胞凋亡^[29]。2020 年的一项研究提示,褪黑素-Sirt1 信号对滑膜细胞具有保护作用,可促进透明质酸合成并阻断细胞衰老^[30]。另外一项研究发现褪黑素可通过抑制 MMP 和 JAK2/STAT3 信号通路改善骨关节炎大鼠软骨损伤^[31]。因此,褪黑素可通过多种与炎症相关的分子和途径发挥免疫调节作用,然而,不同剂量的褪黑素在 OA 不同阶段的作用需要广泛研究。

2.3 褪黑素通过调节自噬对 OA 发挥作用 现代医学研究大多认为过度自噬与触发软骨细胞凋亡有关^[32],OA 软骨细胞的细胞死亡是通过经典的细胞凋亡和自噬的结合发生的。在 OA 的早期阶段,自噬作为一种适应性免疫反应被激活,这导致软骨细胞

自噬标记物的表达增加。然而,在 OA 的后期,当软骨细胞严重受损时,自噬和细胞凋亡一起被激活,作为逃避细胞死亡和潜在诱导衰老的替代途径^[9]。这些发现表明 OA 的严重程度、细胞凋亡和自噬之间存在潜在的相关性。自噬调节干细胞中的线粒体活性,以提供最佳的代谢条件,从而限制 ROS 的产生,防止代谢应激和基因组损伤^[33]。近年来,线粒体自噬已成为一个研究热点。线粒体自噬涉及通过受体介导的机制靶向受损线粒体进行降解,并在维持线粒体稳态方面发挥关键作用,线粒体自噬因过度分解代谢、炎症反应和软骨细胞死亡而加剧,而 OA 等疾病是线粒体自噬紊乱的结果^[34]。褪黑素在不同的病理生理情况和细胞类型中调节自噬^[35]。褪黑素可抑制过氧化氢诱导的氧化应激,并通过维持线粒体氧化还原稳态和调节自噬对软骨细胞发挥保护作用^[36]。褪黑素还通过激活 mTOR 抑制自噬,除此之外,由于氧化应激和内质网以及与自噬相关的炎症,褪黑素通过缓解氧化应激、内质网应激和炎症反应对自噬发挥间接作用^[35]。褪黑素可通过调节细胞自噬对 OA 发挥作用,但其在 OA 的不同阶段的作用机制需进一步研究。

2.4 褪黑素通过代谢途径改善 OA 肥胖是导致骨关节炎的另一个重要危险因素。不仅仅是因为肥胖导致膝关节机械负荷异常增加,所致关节软骨磨损、韧带破坏,最终诱发骨关节炎^[37]。如今研究发现,在肥胖患者中,脂肪细胞释放的细胞因子,也称为“脂肪因子”,如抵抗素、内脂蛋白、瘦素、网膜蛋白、脂联素、视黄醇结合蛋白 4 和其他因素,参与 OA 的发生和进展^[37]。有研究发现,褪黑素水平低与肥胖有关,补充褪黑素可以减轻体重,改善代谢状况,改善免疫反应和促炎刺激^[38]。褪黑素可通过控制昼夜节律、改善氧化应激信号传导、调节脂肪因子分泌等在肥胖中起调节作用,而褪黑素对于肥胖相关骨关节炎是否更有意义需进一步研究。

2.5 褪黑素通过调节生物钟影响 OA 研究显示,OA 患者的疼痛及僵硬有昼夜节律,软骨细胞时钟基因 Bmal1 在人类 OA 和老年小鼠软骨中的表达紊乱,小鼠软骨细胞中的靶向 Bmal1 消融消除了它们的昼夜节律,导致更多的软骨退化^[39]。最近的研究表明分解代谢细胞因子的表达升高和昼夜节律核心时钟基因的破坏是合成代谢信号改变的原因,最终促进 OA 的发病机制^[40]。目前一些学者提出了针对昼夜节律时钟的新治疗策略,也称为“时间疗法”^[41],但仍需进一步研究。2019 年的小鼠模型发现,软骨细胞产生褪黑素,褪黑素引起 MT1、MT2 快速上调,诱导时钟基因 Bmal1 的表达,褪黑素改变 Bmal1、MT1 和 MT2 的周期性节律,表明褪黑素通过 MT1 和 MT2 受体调节软骨生长和成熟,上述研究说明软骨内骨化,受昼夜节律的调节,褪黑素对软骨细胞昼夜节律有直接影响^[7]。一项荟萃分析显示,外源性褪黑素通过调节昼夜节律和合成代谢/分解代谢的平衡来延缓 OA 的发病^[42]。可进一步研究褪黑素与生物钟之间的作用机制,更加早期地发现并减缓软骨退化,以达到延缓 OA 的疾病进展。

3 结论

目前认为炎症、氧化应激、自噬的交互作用在 OA 的发病过程中占有重要地位,褪黑素可同时抑制 NF- κ B 信号通路、清除 ROS 及调节软骨细胞昼夜节律,如前述多项动物模型实验显示褪黑素可减轻骨关节炎进展,因关节内给药的局限性,有学者^[43]

正在研究一种纳米颗粒(MT@PLGA-COLBP)可持续释放褪黑素以提高褪黑素的利用率,降低关节内给药的频率,成为治疗 OA 的一种有前景的选择,需扩大样本量,完善不同剂量、不同给药时间和给药方式,并进一步对人类来源的细胞或组织的研究,以期对 OA 患者延缓病情进展、提高生活质量提供新的方法。

参考文献

- [1] VINA E R, KWONG C K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2):160-167.
- [2] WANG Y, NGUYEN UDT, LANE N E, et al. Knee osteoarthritis, potential mediators, and risk of all-cause mortality: data from the osteoarthritis initiative[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73(4):566-573.
- [3] QUICKE J G, CONAGHAN P G, CORP N, et al. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(2):196-206.
- [4] AMARAL FGD, CIPOLLA-NETO J. A brief review about melatonin, a pineal hormone[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2018, 62(4):472-479.
- [5] AHMAD S B, ALI A, BILALI M, et al. Melatonin and health: insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(6):2437-2458.
- [6] JAHANBAN-ESFAHLAN R, MEHRZADI S, REITER R J, et al. Melatonin in regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: involvement of circadian clock genes[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(16):3230-3238.
- [7] FU S, KUWAHARA M, UCHIDA Y, et al. Circadian production of melatonin in cartilage modifies rhythmic gene expression[J]. *J Endocrinol*, 2019, 241:161-173.
- [8] REITER R J, ROSALES-CORRAL S, TAN D X, et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(21):3863-3881.
- [9] LIU Y, ZHANG Z, LI T, et al. Senescence in osteoarthritis: from mechanism to potential treatment[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1):174.
- [10] HU W, CHEN Y, DOU C, et al. Microenvironment in subchondral bone: predominant regulator for the treatment of osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(4):413-422.
- [11] MAGLAVICEANU A, WU B, KAPOOR M. Fibroblast-like synoviocytes: role in synovial fibrosis associated with osteoarthritis[J]. *Wound Repair Regen*, 2021, 29(4):642-649.
- [12] THOMSON A, HILKENS CMU. Synovial macrophages in osteoarthritis: the key to understanding pathogenesis?[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:678757.
- [13] MARTIN J A, BROWN T D, HEINER A D, et al. Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004, 427 (Suppl):S96-103.
- [14] ZHANG H, SHAO Y, YAO Z, et al. Mechanical overloading promotes chondrocyte senescence and osteoarthritis development through downregulating FBXW7[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(5):676-686.
- [15] CHEN X, GONG W, SHAO X, et al. METTL3-mediated m⁶A modification of ATG7 regulates autophagy-GATA4 axis to promote cellular senescence and osteoarthritis progression

- [J].Ann Rheum Dis, 2022,81(1):87-99.
- [16] JEON O H, DAVID N, CAMPISI J, et al. Senescent cells and osteoarthritis: a painful connection[J].J Clin Invest, 2018,128(4):1229-1237.
- [17] ALMEIDA M, O' BRIEN C A. Basic biology of skeletal aging: role of stress response pathways[J].J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2013,68(10):1197 - 208.
- [18] MINGUZZI M, CETRULLO S, D' ADAMO S, et al. Emerging players at the intersection of chondrocyte loss of maturational arrest, oxidative stress, senescence and low-grade inflammation in osteoarthritis[J].Oxid Med Cell Longev, 2018,2018:3075293.
- [19] REITER R J, SHARMA R, PIRES DE CAMPOS ZUCCARI D A, et al. Melatonin synthesis in and uptake by mitochondria: implications for diseased cells with dysfunctional mitochondria[J].Future Med Chem, 2021,13(4):335-339.
- [20] LIAO N, SHI Y, ZHANG C, et al. Antioxidants inhibit cell senescence and preserve stemness of adipose tissue-derived stem cells by reducing ROS generation during long-term in vitro expansion[J].Stem Cell Res Ther, 2019,10(1):306.
- [21] ZHAO M, SONG X, CHEN H, et al. Melatonin prevents chondrocyte matrix degradation in rats with experimentally induced osteoarthritis by inhibiting nuclear factor- κ B via SIRT1[J].Nutrients, 2022,14(19):3966.
- [22] KITADA M, OGURA Y, MONNO I, et al. Sirtuins and type 2 diabetes: role in Inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10:187.
- [23] MOTTA F, BARONE E, SICA A, et al. Inflammaging and osteoarthritis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2022, 64: 222 - 238.
- [24] KUPPA S S, KIM H K, KANG J Y, et al. Polynucleotides suppress inflammation and stimulate matrix synthesis in an in vitro cell-based osteoarthritis model[J].Int J Mol Sci, 2023, 24(15):12282.
- [25] DI FRANCESCO M, FRAGASSI A, PANNUZZO M, et al. Management of osteoarthritis: from drug molecules to nano/micromedicines[J].Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotech, 2022,14(3):e1780.
- [26] MARKUS R P, FERNANDES P A, KINKER G S, et al. Immune-pineal axis-acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes[J]. Br J Pharmacol, 2018,175(16):3239-3250.
- [27] PING Z, WANG Z, SHI J, et al. Inhibitory effects of melatonin on titanium particle-induced inflammatory bone resorption and osteoclastogenesis via suppression of NF- κ B signaling[J].Acta Biomater, 2017,62:362-371.
- [28] GAO B, GAO W, WU Z, et al. Melatonin rescued interleukin 1 β -impaired chondrogenesis of human mesenchymal stem cells[J].Stem Cell Res Ther, 2018,9(1):162.
- [29] QIN K, TANG H, REN Y, et al. Melatonin promotes sirtuin 1 expression and inhibits IRE1 α -XBP1S-CHOP to reduce endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in chondrocytes[J].Front Pharmacol, 2022,13:940629.
- [30] HAN N, WANG Z, LI X. Melatonin alleviates d-galactose-decreased hyaluronic acid production in synovial membrane cells via Sirt1 signalling[J].Cell Biochem Funct, 2021,39(4): 488-495.
- [31] ZHAO Z, BI B, CHENG G, et al. Melatonin ameliorates osteoarthritis rat cartilage injury by inhibiting matrix metalloproteinases and JAK2/STAT3 signaling pathway[J].Inflammopharmacology, 2023,31(1):359-368.
- [32] CHOW Y Y, CHIN K Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020:8293921.
- [33] LIAO J, YU X, CHEN J, et al. Knowledge mapping of autophagy in osteoarthritis from 2004 to 2022: a bibliometric analysis[J].Front Immunol, 2023,14:1063018.
- [34] BLANCOI F J, REGO-PRERZ I. Mitochondria and mitophagy: biosensors for cartilage degradation and osteoarthritis[J].Osteoarthritis Cartil, 2018,26(8):989 - 991.
- [35] DEHDASHTIAN E, MEHRZADI S, YOUSEF B, et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin: involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress[J].Life Sci, 2018,193:20-33.
- [36] CHEN Z, ZHAO C, LIU P, et al. Anti-apoptosis and autophagy effects of melatonin protect rat chondrocytes against oxidative stress via regulation of AMPK/FoxO3 pathways[J]. Cartilage, 2021,13(2):1041S-1053S.
- [37] JIANG H, PU Y, LI Z H, et al. Adiponectin, may be a potential protective factor for obesity-related osteoarthritis[J].Diabetes Metab Syndr Obes, 2022,15:1305-1319.
- [38] PIVONELLO C, NEGRI M, PATALANO R, et al. The role of melatonin in the molecular mechanisms underlying metaflammation and infections in obesity: a narrative review [J].Obes Rev, 2022,23(3):e13390.
- [39] DUDEK M, GOSSAN N, YANG N, et al. The chondrocyte clock gene Bmal1 controls cartilage homeostasis and integrity [J].J Clin Invest, 2016,126(1):365-376.
- [40] HU P, DU J, ZHANG S, et al. Oral administration of strontium gluconate effectively reduces articular cartilage degeneration through enhanced anabolic activity of chondrocytes and chondrogenetic differentiation of mesenchymal stromal cells[J].Biol Trace Elem Res, 2020,193(2):422-433.
- [41] DERNIE F, ADEYOJU D. A matter of time: circadian clocks in osteoarthritis and the potential of chronotherapy[J]. Exp Gerontol, 2021,143:111163.
- [42] SUMSUZZMAN D M, CHOI J, KHAN Z A, et al. Melatonin maintains anabolic-catabolic equilibrium and regulates circadian rhythm during osteoarthritis development in animal models: a systematic review and meta-analysis[J].Front Pharmacol, 2021,12:714974.
- [43] LIANG H, YAN Y, SUN W, et al. Preparation of melatonin-loaded nanoparticles with targeting and sustained release function and their application in osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(10):8740.