

综述

褪黑素在青少年特发性脊柱侧凸发病中作用的研究进展

Role of melatonin on the etiology of adolescent idiopathic scoliosis

周传坤, 高书涛, 王欢, 王峥强, 方煌

(华中科技大学同济医学院附属同济医院脊柱外科 430030 武汉市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2015.12.10

中图分类号: R682.3, R-332 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2015)-12-1104-06

青少年特发性脊柱侧凸 (adolescent idiopathic scoliosis, AIS) 是临床上常见的脊柱三维畸形, 以女性多见, 至今病因不明。目前关于 AIS 病因学研究有很多假说, 主要包括遗传因素、神经系统平衡功能异常、生物力学因素及神经内分泌异常等。褪黑素(melatonin, ME)是神经内分泌中最先被研究与特发性脊柱侧凸发病相关的激素^[1], 近年来学者们对褪黑素在 AIS 发病中作用的研究取得了很大进展并进入了一个新的层次, 笔者就此综述如下。

1 褪黑素相关脊柱侧凸动物模型的建立

1959 年 Thillard 等^[1]首次报道了切除松果体的雏鸡可以发生脊柱侧凸畸形, 其后 Machida 等^[2-4]的多项研究不但成功复制了鸡去松果体脊柱侧凸模型, 而且发现此模型的解剖学特征与人类特发性脊柱侧凸非常相似, 包括胸椎前凸、肋骨隆突及椎体旋转等特点。由此, 该动物实验成为研究人类特发性脊柱侧凸的一个典动物模型, 在学术界引起了广泛关注。去松果体模型能否在哺乳类动物中发生同样的效应成为后续实验研究的核心。O'Kelly 等^[5]对四足啮齿动物(仓鼠和海马)进行了松果体切除术, 该两种动物并未发生侧凸畸形, 考虑这种差异可能是由于鼠和海马与鸡在生理上的姿势应力不同造成^[3,4], 进而将研究转向双足鼠模型^[6-9]。Machida 等^[9]发现侧凸仅出现于摘除松果体的双足鼠, 而摘除松果体的四足鼠和未行松果体切除术的双足鼠均未发生侧凸, 作者认为任何姿势平衡机制的破坏都会影响伴椎体旋转的脊柱前凸, 进而导致脊柱侧凸。双足鼠模型成为更合适且易于操作的动物模型。根据动物体内褪黑素低水平的模拟方法目前常用的模型主要有三种: 去松果体双足鼠模型^[6]、C57BL/6J 直立双足鼠模型^[7]、应用 luzindole 双足鼠模型^[8]。吴涛等^[9]考虑到雌激素在 AIS 发病中的重要作用, 成功构建了双足直立诱导低褪黑素水平雌性小鼠脊柱侧凸模型, 具有侧凸发生率高、畸形重及与人类 AIS 发病机制相近等优势, 为 AIS 病因相关研究提供了

更为理想的模型。为排除姿势和重力因素对脊柱侧凸的干扰作用, Fjellidal 等^[10]将幼年的大马哈鱼松果体切除, 结果显示亦可出现脊柱侧凸, 并且与去松果体的鸡、鼠的脊柱畸形十分相似。但这些去松果体脊柱侧凸的模型动物在种系发生上与人类相距较远。近期, Cheung 等^[11]成功构建了种系发生上与人类相近的灵长类动物——恒河猴松果体摘除的动物模型, 未出现脊柱侧凸, 考虑样本量小、实验时机的选择及笼中猴直立空间限制等因素可能与其侧凸模型不能建立有关, 有待进一步的研究。

虽然大多数动物模型表明松果体切除对脊柱侧凸的发生有重要作用, 但也存在几点争议。首先, 脊柱侧凸发生率不同, 实验结果不能被复制。Machida 等^[2-4]研究的发生率为 80%~100%, Thillard 等^[1]的研究为 66%, O'Kelly 等^[5]的研究为 48%。其次, 国内研究^[12]发现不同剂量褪黑素并不能降低去松果体模型脊柱侧凸的发生率与严重程度, 而国外不同研究中去松果体模型模拟褪黑素分泌节律与褪黑素剂量大小存在明显差异, Machida 等^[3]给予的褪黑素为 2.5mg/100mg, Bagnall 等^[13]给予的褪黑素为 2.5mg/kg, Kono 等^[14]给予的褪黑素为 8mg/kg; 再次, 不同研究各模型松果体切除术手术时机不同, Machida 等^[15]在雏鸡出生后 2d, Machida 等^[9]的研究在雏鸡出生后 3d, Machida 等^[6]的研究在小鼠出生后 21d, Oyama 等^[7]的研究在双足鼠出生后 35d。各实验动物手术时机的选择是否影响脊柱侧凸发生的早晚、发生率、严重程度及畸形进展尚无定论。最后, 不同种类动物褪黑素受体功能、数量及分布可能不同, 进而松果体切除后引起褪黑素的变化不同和侧凸发生率不一致^[16]。最近的研究^[17]发现, 从解剖结构来看, 去松果体鸡的侧凸是以顶椎楔形变常伴半脱位为特征的单节段或双节段角状脊柱畸形, 而且滑膜关节成为椎体间的主要连接, 明显不同于 AIS 患者的侧凸结构; 从生物力学分析^[18,19], 直立机械性脊柱负荷和弯曲内在旋转不稳定性使人类侧凸和动物侧凸的可比性和适宜性有待进一步深思。

2 褪黑素节律性及水平与 AIS 的关系

松果体的主要生理功能是分泌褪黑素, 切除松果体必然导致动物血清中褪黑素水平下降, 因此产生了一种假

第一作者简介: 男(1988-), 住院医师, 硕士研究生, 研究方向: 脊柱外科

电话: (027)83665319 E-mail: 1049695080@qq.com

通讯作者: 方煌 E-mail: fanghuangtjh@126.com

说,即血清褪黑素水平下降可能导致脊柱侧凸的发生,这一现象已在很多学者进行的不同种类去松果体动物实验中得以证实^[1,2-11,14]。但是松果体切除术中包括损伤周围脑组织的其他因素是否会引起褪黑素降低,是否会同样诱导脊柱侧凸发生引起学者们的关注。为排除上述因素,李中实等^[20]运用生理性去松果体的方法即强光照射抑制法进行研究,发现持续强光照射雏鸡 4 周时脊柱侧凸发生率达 28%,且丧失褪黑素昼夜节律性分泌,认为强光持续照射通过抑制褪黑素的分泌诱导了鸡脊柱侧凸畸形,进一步阐释了血清褪黑素低水平与脊柱侧凸之间的密切关系。基于这一发现,引发了学者们对褪黑素替代治疗动物脊柱侧凸的思考。Machida 等^[21]比较了褪黑素自然缺乏 C57BL/6J 双足鼠褪黑素治疗组与非治疗组脊柱侧凸的发生率(29/30 vs 0/30),从而更有力佐证了褪黑素不足对双足鼠脊柱侧凸的发生发挥了重要作用。Machida 等发现肌肉内移植松果体^[15]或者腹腔内注射褪黑素^[3]都可以阻止松果体切除小鸡脊柱侧凸的发生,间接提示脊柱侧凸雏鸡可能存在褪黑素不足及褪黑素补充治疗有效^[14]。然而,Bagnall 等^[22]应用类似的实验方法却发现脊柱侧凸的发生率、侧凸类型及严重性与血清褪黑素水平无明显关联性。张网林等^[23]分析了持续强光照射组与松果体切除组青春期大鼠血清褪黑素含量与脊柱侧凸情况,结果显示两组褪黑素均呈持续低水平且节律性消失,但去松果体组侧凸发生率显著高于持续强光照射组,认为脊柱侧凸的发生不是单纯褪黑素低水平的作用,还有其他物质或因素参与加速脊柱侧凸的形成。

受动物褪黑素水平与脊柱侧凸关系的启发,褪黑素分泌水平和节律性与人类特发性脊柱侧凸间关系的研究也应运而生。Machida 等^[24]比较了正常青少年、稳定性及进展性脊柱侧凸青少年血清褪黑素水平,发现进展性 AIS 患者 24h 和夜间褪黑素分泌明显减少,故提出可以用褪黑素水平作为特发性脊柱侧凸进展的预测因子,而且他在进一步的研究中不仅肯定了褪黑素缺乏在 AIS 诊断中的意义,还认为褪黑素补充治疗能够预防 Cobb 角 $<35^{\circ}$ 的 AIS 患者的侧凸加重^[25]。Sadat-Ali 等^[26]对 20 例 AIS 患者中午 12 点时的血清褪黑素水平进行了研究,发现 AIS 组褪黑素水平明显低于对照组,但与侧凸角度大小无关。然而,对比 AIS 患者与年龄、性别匹配的正常对照组的血清褪黑素和尿中褪黑素的代谢产物后,多数研究并未发现 AIS 患者的褪黑素水平存在明显异常,不能支持该假说^[27-28]。最近的研究发现^[29],保守治疗的 AIS 患者第一次测得的血清褪黑素较正常健康对照组偏高,而 1 年后复查褪黑素水平两组却未见明显差异,而且对比进展性 AIS 患者、稳定性 AIS 患者及对照组的血清褪黑素也无明显差异,提示高褪黑素水平可以在非手术治疗的 AIS 患者中观察到,但是褪黑素缺乏与 AIS 患者侧凸进展并无密切关系,因此在 AIS 患者中,血清褪黑素水平监测能否作为预测和观察 AIS 病情进展的一个有效手段受到了质疑,同时也进一步揭示了褪黑素水平在进展性 AIS 病因与诊断中的潜在临床价值。尽管众多

学者先后对 AIS 患者的褪黑素分泌水平作了许多临床研究,但我们仍然面临以下问题:AIS 患者的褪黑素分泌水平是否有降低、分泌节律是否异常、是否有规律变化,其分泌水平能否预测 AIS 进展。

3 褪黑素信号通道异常与 AIS 的关系

目前关于褪黑素水平与 AIS 关系的观点不一^[24-29],AIS 中褪黑素的生物相关性仍存在诸多争议。尤其是部分研究表明,进展性 AIS 患者褪黑素的水平并不比正常人低,甚至偏高^[24,25,29],这使得学者们开始思考 AIS 患者是不是存在褪黑素信号传导通路的异常,因为它也可以引起与血清褪黑素水平低下类似的效应。

3.1 褪黑素受体量异常

褪黑素发挥生理效应主要通过高亲和力的膜受体,包括 MT1(MTNR1A)和 MT2(MTNR1B)两种,膜受体的数量、功能及分布首先决定信号转导途径的通畅状态,体内不同细胞、组织对褪黑素反应的差异性可能由膜受体的表达分布不同造成^[30]。人类椎旁肌上富含膜受体,因而成为褪黑素作用的靶器官。19 世纪末学者们对椎旁肌在 AIS 病因中作用的认识主要集中在椎旁肌肌肉纤维形态与肌力不平衡等方面^[31]。最近 Qiu 等^[32]将褪黑素与椎旁肌结合起来研究了 AIS 患者双侧椎旁肌 MT1 和 MT2 的 mRNA 表达量,发现双侧椎旁肌 MT1 的 mRNA 表达含量无明显差异,而 MT2 mRNA 在双侧的表达却不对称,但总含量与对照组无统计学差异,与 Cobb 角大小也无关,认为这种不对称性表达属于继发性改变并在 AIS 发病中作用不大。Acaroglu 等^[33]直接检测了 AIS 患者双侧椎旁肌中的褪黑素水平,也未发现明显异常。可见褪黑素及其受体并非通过椎旁肌局部作用参与 AIS 的发生。

随着对褪黑素调节骨骼生长发育作用机制研究的不断深入,褪黑素在骨形成中越显重要,包括骨基质的合成矿化、成骨细胞的增殖分化及正常骨量的平衡维持等^[34,35]。Yim 等^[36]通过对 AIS 患者和对照组骨骼成骨细胞进行表型鉴定后半定量检测 MT2 蛋白含量和 mRNA 含量,发现 AIS 患者成骨细胞中的 MT2 蛋白和 RNA 的含量较对照组低,结合临床对含量偏低的 AIS 患者进一步分析时发现均伴有更大的臂距,认为这可能与 AIS 发生发展有关。Man 等^[37]运用类似的方法先检测 11 例 AIS 患者成骨细胞 MT2 表达量,结果 4 例未检测到 MT2 的表达;然后,两组均给予不同浓度褪黑素以刺激细胞增殖,发现无 MT2 表达的细胞存活率最低,暗示褪黑素主要通过 MT2 促进成骨细胞的增殖,换言之,MT2 的数量及功能可能是影响褪黑素发挥生理效应的信号转导通路。

3.2 褪黑素相关受体基因多态性

由于褪黑素相关基因多态性的异常可能影响受体的表达及褪黑素的生物合成,所以 AIS 患者体内异常的褪黑素受体表达同样可以引起其传导信号大小的改变,最终与脊柱侧凸的发生发展相关。Morcuende 等^[38]首先利用单链

构象多态性分析的方法对 29 例家族性 AIS 患者及其未患病家属 MTNR1A 基因编码区进行突变筛查, 尽管发现了 6 个受体基因多态性, 但是这些基因变异均可发生在患者和健康者中, 而且 AIS 表型和基因变异体无明显关联。有研究^[39,40]利用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 技术检测分析了非家族性 AIS 患者和健康对照组 MTNR1A 基因启动子多态性基因型和等位基因, 比较两组基因型分布, 认为 MTNR1A 基因启动子多态性与 AIS 的发生发展及严重程度均无联系。

学者们对 MTNR1A 基因多态性与 AIS 关系的观点比较一致, 而对于 MTNR1B 基因多态性与 AIS 的关系却持有争议。Qiu 等^[41,42]通过人类基因组单体型图计划采集一组示踪单核苷酸多态性, 先后研究了 MTNR1B 基因编码区多态性和启动子多态性, 并分析了 MTNR1B 基因多态性与 AIS 遗传因素和严重程度的相关性, 发现编码区多态性与 AIS 发生发展无密切联系, 而启动子多态性与 AIS 易感性相关但与侧凸大小无关, 认为这种相关性可能是由于启动子基因多态性通过调节编码区 MTNR1B 的表达, 进而影响褪黑素信号转导, 从而导致 AIS 的发生。但也有学者^[43,44]分别在日本人和匈牙利人中进行了大样本的复制性研究却未成功, 考虑可能存在种族差异和统计效能不同。最新的 Meta 分析^[45]也发现, MTNR1B SNP 在亚洲人和高加索人中与 AIS 患病风险无明显关联性。Shyy 等^[46]对 406 例 AIS 患者和 479 例健康对照组进行了褪黑素相关受体 (GPR50, hMel-1B 和 ROR- α) 基因多态性进行检测, 发现两组的三种基因多态性无统计学差异, 间接证实了褪黑素可能主要通过结合 MTNR1A 或 MTNR1B 的信号通道发挥生理效应。

虽然关于褪黑素合成关键酶的基因多态性研究尚少, 但也存在两种相反的观点。Wang 等^[47]分析了两种合成酶 (TPH1, AANAT) 基因多态性在 AIS 患者和正常健康对照组中的基因频率和基因型频率, 认为 TPH1 基因是 AIS 的易感基因, TPH1 SNP 会导致褪黑素合成障碍, 进而与 AIS 易感性和进展性密切相关^[48], 而 AANAT SNP 未发现在 AIS 发病机制中起重要作用。最近的研究尽管也赞同 AANAT SNP 与 AIS 发生发展无关, 但却提出 TPH1 SNP 与 AIS 易感性也无关系^[49]。

3.3 细胞对褪黑素反应性异常

通常情况下, 褪黑素首先与细胞表面的与 G α 蛋白结合的褪黑素受体结合, 会引起靶细胞发生一系列级联反应, 如胞内腺苷酸环化酶受到抑制, 环磷酸腺苷 (cAMP) 浓度降低, 最终发挥其生物学效应。而 Moreau 等^[49]的研究运用免疫组化和免疫沉淀技术检测了 AIS 患者成骨细胞褪黑素受体 G α 蛋白功能和 cAMP 活性, 发现 AIS 患者成骨细胞在褪黑素作用后并不能像正常细胞那样降低福斯可林刺激升高的 cAMP, 有的甚至还升高, 充分证实了 AIS 患者成骨细胞的褪黑素信号传导通路确实存在异常, 并且认为这种异常可能与丝氨酸过度磷酸化影响 G α 蛋白活性有

关。Azeddine 等^[50]由此根据成骨细胞对褪黑素的反应性和蛋白酶间的相互作用提出了一种分子分类, 更好地阐释了褪黑素信号转导通路缺陷的机制。Man 等^[51]在研究褪黑素对 AIS 成骨细胞增殖分化的影响时发现, 褪黑素可以有效促进正常成骨细胞的增殖分化, 而且可被 MT2 拮抗剂抑制, 但这种刺激作用和抑制作用在 AIS 患者成骨细胞中却不明显, 认为褪黑素信号转导通路障碍可能造成了成骨细胞的无反应性, 进而出现了临床上常见的 AIS 低骨密度和骨骼畸形生长的症状。但有研究^[52]用同样的实验方法却发现 AIS 患者骨髓间充质干细胞中褪黑素信号通道不存在异常, 据此推测褪黑素信号通路障碍可能并非一种全身性现象。

研究表明, 脊柱前后柱生长不平衡在 AIS 的发病机制中发挥重要作用^[53]。椎体前柱的生长主要源于椎体生长板软骨内成骨的作用, 而软骨内成骨包括软骨细胞的增殖、肥大、成熟钙化及胞外基质的合成等复杂的过程, 产生了长骨纵向生长的主要力量^[54]。Aota 等^[55]对去松果体雏鸡纵长骨生长的组织形态学研究发现, 扩大的软骨内骨形成表面能最小化干骺端骨生成, 促进软骨细胞肥大并在干骺端骨小梁间形成乳头状突起, 生长板增厚延展和松质骨量快速丢失, 最终降低了软骨内成骨却加速骨的延长。虽然生长期间生长板内软骨细胞在软骨内成骨中至关重要, 但软骨细胞受局部生长因子和全身激素的调节, 从而保证生长板内软骨细胞增殖与凋亡的平衡^[56]。已有动物实验^[57]表明, 高浓度褪黑素可以抑制椎体生长板软骨细胞增殖分化, 这或许为研究褪黑素在 AIS 发病机制中的作用提供了新思路。Wang 等^[58]提取并培养 AIS 患者和对照组生长板软骨细胞, 测定软骨细胞内 MT2 的 mRNA 含量后用不同浓度褪黑素和/或 4P-PDOT (MT2 受体拮抗剂) 刺激软骨细胞, 观察两组软骨细胞增殖、分化情况, 发现 AIS 患者软骨细胞内 MT2 的 mRNA 含量较对照组无明显异常变化, 但增殖分化指标却有明显差异; 对照组褪黑素可以对软骨细胞的增殖分化产生抑制作用, 但这种作用可以被 4P-PDOT 逆转, 证实了褪黑素通过结合 MT2 抑制 cAMP 来发挥生物学效应, 而 AIS 组软骨细胞对生理剂量和药理剂量的褪黑素均无增殖或分化反应。他们认为该实验佐证了 AIS 患者中褪黑素信号通路存在异常, 而且可能与调节软骨内成骨有关, 最终影响了 AIS 患者脊柱的正常生长发育。

目前褪黑素通路缺陷的机制基本明确, 主要有: 细胞内 G α 蛋白过磷酸化^[49], 与 MT 结合的 G α i 转换为 G α s^[50,59]; MT2 受体的基因多态性^[41-46]; MT 受体的数量及其分布异常^[32,36,37], 但这些研究仍不足以作为 AIS 的诊断及畸形进展的预测提供有力证据^[60], 仍有很大的研究空间, 如关于不同骨细胞中 MT2 的蛋白结构、mRNA 表达、DNA 结构及其与 G 蛋白耦联的多层次实验性研究将有助于增强对褪黑素信号通道异常机制的理解, 同时可尝试与临床研究相结合争取为 AIS 的临床诊断、治疗提供循证基础。

综上所述,褪黑素参与 AIS 发生发展的机制十分复杂,研究历程相当漫长,大致经历了脊柱侧凸模型的建立、褪黑素节律性与水平的变化和褪黑素信号通道异常三个研究阶段。随着研究技术的提高、研究内容的深入与人们认识的提高,褪黑素在 AIS 病因学中的作用机理日臻明确,这对 AIS 防治有重要价值,为寻找内分泌药物靶点从而进行药物干预提供了可能。但褪黑素在 AIS 发生发展中的作用也存在诸多争议,同时 AIS 的发病是多因素的复合作用已被众多学者认可,因此有必要以此为突破口结合已知病因因素进行更深入全面的研究。

4 参考文献

1. Thillard MJ. Vertebral column deformities following epiphysectomy in the chick [J]. *C R Hebd Seances Acad Sci*, 1959, 248(8): 1238-1240.
2. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, et al. An experimental study in chickens for the pathogenesis of idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 1993, 18(12): 1609-1615.
3. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, et al. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomized chickens[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1995, 77(1): 134-138.
4. Machida M, Dubousset J, Satoh T, et al. Pathologic mechanism of experimental scoliosis in pinealectomized chickens [J]. *Spine*, 2001, 26(17): E385-391.
5. O'Kelly C, Wang X, Raso J, et al. The production of scoliosis after pinealectomy in young chickens, rats, and hamsters [J]. *Spine*, 1999, 24(1): 35-43.
6. Machida M, Murai I, Miyashita Y, et al. Pathogenesis of idiopathic scoliosis: experimental study in rats[J]. *Spine*, 1999, 24(19): 1985-1989.
7. Oyama J, Murai I, Kanazawa K, et al. Bipodal ambulation induces experimental scoliosis in C57BL/6J mice with reduced plasma and pineal melatonin levels[J]. *J Pineal Res*, 2006, 40(3): 219-224.
8. 马晓生, 吕飞舟, 吴俊哲, 等. 应用 luzindole 建立双足大鼠脊柱侧凸模型[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2009, 19(10): 774-777.
9. 吴涛, 朱泽章, 刘军, 等. 双足直立诱导低褪黑素水平雌性小鼠脊柱侧凸模型的观察[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2014, 24(4): 350-354.
10. Fjellidal 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]. *J Pineal Res*, 2004, 36(2): 132-139.
11. Cheung KM, Wang T, Poon AM, et al. The effect of pinealectomy on scoliosis development in young nonhuman primates[J]. *Spine*, 2005, 30(18): 2009-2013.
12. 朱晓东, 李明, 白玉树, 等. 不同剂量褪黑素对松果体切除鸡脊柱侧凸发生率的影响[J]. *中华骨科杂志*, 2004, 24(7): 436-438.
13. Bagnall K, Raso VJ, Moreau M, et al. The effects of melatonin therapy on the development of scoliosis after pinealectomy in the chicken[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1999, 81(2): 191-199.
14. Kono H, Machida M, Saito M, et al. Mechanism of osteoporosis in adolescent idiopathic scoliosis: experimental scoliosis in pinealectomized chickens[J]. *J Pineal Res*, 2011, 51(4): 387-393.
15. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, et al. Pathogenesis of idiopathic scoliosis: SEPs in chicken with experimentally induced scoliosis and in patients with idiopathic scoliosis[J]. *J Pediatr Orthop*, 1994, 14(3): 329-335.
16. Grivas TB, Savvidou OD. Melatonin the "light of night" in human biology and adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Scoliosis*, 2007, 2: 6.
17. Fagan AB, Kennaway DJ, Oakley AP. Pinealectomy in the chicken: a good model of scoliosis[J]. *Eur Spine J*, 2009, 18(8): 1154-1159.
18. Janssen MM, de Wilde RF, Kouwenhoven JW, et al. Experimental animal models in scoliosis research: a review of the literature [J]. *Spine J*, 2011, 11(4): 347-358.
19. Man GC, Wang WW, Yim AP, et al. A review of pinealectomy-induced melatonin-deficient animal models for the study of etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(9): 16484-16499.
20. 李中实, 康宇宁, 刘成刚, 等. 光照后鸡褪黑素变化与脊柱侧凸关系的实验研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2003, 13(5): 293-295.
21. Machida M, Dubousset J, Yamada T, et al. Experimental scoliosis in melatonin-deficient C57BL/6J mice without pinealectomy [J]. *J Pineal Res*, 2006, 41(1): 1-7.
22. Bagnall KM, Beuerlein M, Johnson P, et al. Pineal transplantation after pinealectomy in young chickens has no effect on the development of scoliosis[J]. *Spine*, 2001, 26(9): 1022-1027.
23. 张网林, 陈秋. 持续光照与松果体切除诱导大鼠脊柱侧凸动物模型的探讨[J]. *临床小儿外科杂志*, 2008, 7(2): 18-21.
24. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, et al. Melatonin: a possible role in pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Spine*, 1996, 21(10): 1147-1152.
25. Machida M, Dubousset J, Yamada T, et al. Serum melatonin levels in adolescent idiopathic scoliosis prediction and prevention for curve progression: a prospective study[J]. *J Pineal Res*, 2009, 46(3): 344-348.
26. Sadat-Ali M, Al-Habdan I, Al-Othman A. Adolescent idiopathic scoliosis: is low melatonin a cause [J]. *Joint Bone Spine*, 2000, 67(1): 62-64.
27. Fagan AB, Kennaway DJ, Sutherland AD. Total 24-hour melatonin secretion in adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study[J]. *Spine*, 1998, 23(1): 41-46.
28. Suh KT, Lee SS, Kim SJ, et al. Pineal gland metabolism in

- patients with adolescent idiopathic scoliosis[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(1): 66–71.
29. Goultidis TT, Papavasiliou KA, Petropoulos AS, et al. Higher levels of melatonin in early stages of adolescent idiopathic scoliosis: toward a new scenario[J]. *J Pediatr Orthop*, 2014, 34(8): 768–773.
 30. Witt-Enderby PA, Bennett J, Jarzynka MJ, et al. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms[J]. *Life Sci*, 2003, 72(20): 2183–2198.
 31. Mannion AF, Meier M, Grob D, et al. Paraspinal muscle fibre type alterations associated with scoliosis: an old problem revisited with new evidence[J]. *Eur Spine J*, 1998, 7(4): 289–293.
 32. Qiu Y, Wu L, Wang B, et al. Asymmetric expression of melatonin receptor mRNA in bilateral paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 2007, 32 (6): 667–672.
 33. Acaroglu E, Akel I, Alanay A, et al. Comparison of the melatonin and calmodulin in paravertebral muscle and platelets of patients with or without adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Spine*, 2009, 34(18): E659–663.
 34. 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]. *J Pineal Res*, 2007, 42(3): 231–239.
 35. Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Tan DX, et al. Scientific basis for the potential use of melatonin in bone diseases: osteoporosis and adolescent idiopathic scoliosis[J]. *J Osteoporos*, 2010, 2010: 830231.
 36. Yim AP, Yeung HY, Sun G, et al. Abnormal skeletal growth in adolescent idiopathic scoliosis is associated with abnormal quantitative expression of melatonin receptor, MT2[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(3): 6345–6358.
 37. Man GC, Wong JH, Wang WW, et al. Abnormal melatonin receptor 1B expression in osteoblasts from girls with adolescent idiopathic scoliosis[J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(4): 395–402.
 38. Morcuende JA, Minhas R, Dolan L, et al. Allelic variants of human melatonin 1A receptor in patients with familial adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Spine*, 2003, 28(17): 2025–2028; discussion 2029.
 39. 邱旭升, 邓亮生, 杨晓恩, 等. 褪黑素受体 1A 基因多态性与青少年特发性脊柱侧凸相关性研究[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(18): 1264–1266.
 40. Nelson LM, Ward K, Ogilvie JW. Genetic variants in melatonin synthesis and signaling pathway are not associated with adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Spine*, 2011, 36(1): 37–40.
 41. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al. The role of melatonin receptor 1B gene(MTNR1B) in adolescent idiopathic scoliosis: a genetic association study [J]. *Stud Health Technol Inform*, 2006, 123: 3–8.
 42. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al. Melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene polymorphism is associated with the occurrence of adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Spine*, 2007, 32(16): 1748–1753.
 43. Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, et al. Lack of association between adolescent idiopathic scoliosis and previously reported single nucleotide polymorphisms in MATN1, MTNR1B, TPH1, and IGF1 in a Japanese population[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(7): 1055–1058.
 44. Morocz M, Czibula A, Grozer ZB, et al. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 2011, 36(2): E123–130.
 45. Yang M, Wei X, Yang W, et al. The polymorphisms of melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) (rs4753426 and rs10830963) and susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis: a meta-analysis[J]. *J Orthop Sci*, 2015, 20(4): 593–600.
 46. Shyy W, Wang K, Gurnett CA, et al. Evaluation of GPR50, hMel-1B, and ROR- α melatonin-related receptors and the etiology of adolescent idiopathic scoliosis [J]. *J Pediatr Orthop*, 2010, 30(6): 539–543.
 47. Wang H, Wu Z, Zhuang Q, et al. Association study of tryptophan hydroxylase 1 and arylalkylamine N-acetyltransferase polymorphisms with adolescent idiopathic scoliosis in Han Chinese [J]. *Spine*, 2008, 33(20): 2199–2203.
 48. Xu L, Qiu X, Sun X, et al. Potential genetic markers predicting the outcome of brace treatment in patients with adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(10): 1757–1764.
 49. Moreau A, Wang DS, Forget S, et al. Melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Spine*, 2004, 29(16): 1772–1781.
 50. Azeddine B, Letellier K, Wang da S, et al. Molecular determinants of melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 462: 45–52.
 51. Man GC, Wang WW, Yeung BH, et al. Abnormal proliferation and differentiation of osteoblasts from girls with adolescent idiopathic scoliosis to melatonin[J]. *J Pineal Res*, 2010, 49(1): 69–77.
 52. 王斌, 李海波, 邱勇, 等. 青少年特发性脊柱侧凸患者髓间充质干细胞褪黑素信号通路初步研究[J]. *中华外科杂志*, 2010, 48(2): 124–127
 53. Zhu F, Qiu Y, Yeung HY, et al. Histomorphometric study of the spinal growth plates in idiopathic scoliosis and congenital scoliosis[J]. *Pediatr Int*, 2006, 48(6): 591–598.
 54. Adams SL, Cohen AJ, Lasso L. Integration of signaling pathways regulating chondrocyte differentiation during endochondral bone formation[J]. *J Cell Physiol*, 2007, 213(3): 635–641.

55. Aota Y, Terayama H, Saito T, et al. Pinealectomy in a broiler chicken model impairs endochondral ossification and induces rapid cancellous bone loss[J]. Spine J, 2013, 13(11): 1607-1616.
56. Provot S, Schipani E. Molecular mechanisms of endochondral bone development[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 328(3): 658-665.
57. Zhong ZM, Li T, Xu ZX, et al. Effect of melatonin on the proliferation and differentiation of chondrocytes from rat vertebral body growth plate in vitro[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(10): 1392-1398.
58. Wang WW, Man GC, Wong JH, et al. Abnormal response of the proliferation and differentiation of growth plate chondrocytes to melatonin in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(9): 17100-17114.
59. 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]. J Pineal Res, 2008, 45(4): 383-393.
60. Noshchenko A, Hoffecker L, Lindley EM, et al. Predictors of spine deformity progression in adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review with meta-analysis [J]. World J Orthop, 2015, 6(7): 537-558.
- (收稿日期: 2015-07-04 修回日期: 2015-09-10)
(本文编辑 卢庆霞)

消息

第十六届全国经椎弓根内固定暨精准外科新技术学习班通知

近年来,随着脊柱外科技术的进步,椎弓根内固定技术已得到普及,脊柱退行性疾病治疗方式日趋多样化。减压、融合、内固定成为脊柱退行性疾病治疗的基础。如何精准选择减压、融合和内固定的节段,使手术创伤更小、治疗效果更好,是每个脊柱外科医生必须面对的问题。为了加强对脊柱退行性疾病治疗技术的正确认识,中华医学会骨科分会脊柱学组、《中华骨科杂志》、《中国脊柱脊髓杂志》、《脊柱外科杂志》和海军总医院骨科拟定 2016 年 4 月中旬在北京联合举办第十六届全国(军)经椎弓根内固定暨精准外科新技术学习班,届时将邀请国内著名脊柱外科专家就颈胸腰椎椎弓根应用解剖学研究、颈胸椎经椎弓根内固定及侧块螺钉内固定技术、经椎弓根内固定的并发症与预防措施、脊柱融合方式的选择、多节段脊柱退变减压融合节段的选择、导航系统在脊柱经椎弓根内固定中的应用、脊柱微创技术的应用等方面进行详细讲解,同时安排学员进行尸体标本(或模型)操作训练。现将有关事宜通知如下。

一、时间:2016 年 4 月 15~17 日。

二、地点:北京。

三、报名及征文:北京阜成路 6 号海军总医院骨科何劭主任收,邮编 100048。截止日期:2016 年 3 月 31 日,有意大会发言者请寄 500~800 字摘要。联系电话:(010)68780323,(010)66958486。E-mail: nghortho@163.com。

四、费用:参加学习班及研讨会的学员每人交会务费资料费 1000 元,同时参加标本操作者每人另交材料费 500 元(标本数量有限,按报名顺序先后优先安排)。统一安排食宿,费用自理。本学习班属国家级继续医学教育一类项目,学习结束颁发结业证书,记 6 学分。