

# 褪黑素与膝骨关节炎关节结构及血清标志物的相关性研究

常冰茹<sup>1</sup> 徐建华<sup>1</sup> 王康<sup>1</sup> 吴娟<sup>1</sup> 阮光峰<sup>1</sup> 任家乐<sup>1</sup> 卞福勤<sup>1</sup> 丁长海<sup>1,2</sup>

**摘要** 目的 探讨膝骨关节炎(OA)患者血清褪黑素(MT)水平和关节结构及血清标志物之间的相关性。方法 入组169例膝OA患者,对患者一般情况进行问卷调查,使用磁共振对患者膝关节进行摄片,利用Osirix软件测量膝关节软骨体积,并对关节软骨缺损、软骨下骨髓损害进行评级。使用ELISA法测定患者血清MT、基质金属蛋白酶(MMP)-3、MMP-10、MMP-13、白介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、瘦素、抵抗素和脂联素水平。采用SPSS软件多元回归方法分析血清MT水平与膝OA关节结构及血清标志物的相关性。结果 ①将患者以MT中位数(0.91 ng/ml)水平分为两组,两组间性别、年龄、身体质量指数、关节软骨体积、关节软骨缺损、软骨下骨髓损害和血清IL-8、瘦素、脂联素、MMP-10及MMP-13水平差异均无统计学意义。在MT高水平组中,患者血清MMP-3水平更低,但血清IL-6、TNF-α和抵抗素水平更高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); ②调整混杂因素(包括性别、年龄和身体质量指数)后,血清MT水平与MMP-3水平呈负相关性( $OR = 0.55$ , 95%  $CI: 0.37 \sim 0.81$ ,  $P = 0.03$ ),血清MT水平与IL-6、TNF-α和瘦素水平呈正相关性( $OR = 2.05$ , 95%  $CI: 1.27 \sim 3.29$ ,  $P = 0.003$ ;  $OR = 2.25$ , 95%  $CI: 1.40 \sim 3.63$ ,  $P = 0.001$ ;  $OR = 1.59$ , 95%  $CI: 1.05 \sim 2.42$ ,  $P = 0.028$ ),与其他血清标志物无显著相关性; ③调整混杂因素后(包括性别、年龄和身体质量指数),

血清MT水平和关节软骨体积、关节软骨缺损和软骨下骨髓损害均无显著相关性。结论 血清MT水平与膝OA患者MMP-3水平呈负相关性,与血清IL-6、TNF-α和瘦素水平呈正相关性,与关节结构无相关性。结果显示MT在膝OA中可能发挥一定作用,但需要进一步临床研究证实。

**关键词** 骨关节炎; 褪黑素; 软骨; 炎症因子; 脂肪因子  
中图分类号 R 684.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)04-0646-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.04.029

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是导致关节疼痛和残疾的常见疾病之一,以关节结构改变为主要特征,主要表现为关节软骨破坏、骨赘形成、软骨下骨髓损害等。OA的已知危险因素包括肥胖、增龄和慢性炎症等,但其发病机制尚未阐明,故深入研究OA的发病机制尤为重要。

褪黑素(melatonin, MT)是一种主要由哺乳动物松果体产生的内源性吲哚类神经激素,淋巴细胞、巨核细胞、骨髓、肝脏、胃肠道黏膜和皮肤等也可以分泌。MT具有抗氧化作用,可以清除自由基,参与调节多种分子途径,例如炎症、增殖、凋亡和迁移。基础研究<sup>[1]</sup>显示,MT可能对OA具有保护作用,其可参与调节OA软骨降解过程中的氧化应激过程、促炎细胞因子分泌、线粒体功能紊乱等。鉴于未见相关临床研究,故该研究拟测定膝OA患者血清MT及OA血清标志物水平,利用磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)评估膝关节结构改变,探讨血清MT水平与膝OA患者血清标志物及关节结构间的关系。

2018-12-03 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81172865)

作者单位: <sup>1</sup> 安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科, 合肥 230022

<sup>2</sup> 澳大利亚塔斯马尼亚大学孟席斯医学研究所, 霍巴特 70000

作者简介: 常冰茹, 女, 硕士研究生;

丁长海, 男, 教授, 硕士生导师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: changhai.ding@utas.edu.au

histological grade ( $P = 0.043$ ), and pathological T stage ( $P < 0.001$ ) were independent risk factors for progression-free survival (PFS) of patients underwent radical cystectomy; NLR ( $P = 0.008$ ), PNI ( $P = 0.012$ ), age ( $P = 0.029$ ), hydronephrosis ( $P = 0.002$ ), histological grade ( $P = 0.009$ ), pathological T stage ( $P < 0.001$ ) were independent risk factors for overall survival (OS) of patients underwent radical cystectomy. Patients with  $NLR \geq 2.89$  and/or  $PNI < 46.08$  predicted shorter progression-free survival and overall survival. **Conclusion** NLR and PNI are independent risk factors for the prognosis of patients underwent radical cystectomy. Higher NLR and lower PNI are associated with patients a poor prognosis.

**Key words** bladder cancer; radical cystectomy; neutrophil-lymphocyte ratio; prognostic nutritional index; prognosis

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集2012年1月~2013年11月就诊于安徽医科大学第一附属医院门诊的膝OA患者169例,其中男24例,女145例,年龄34~74(55.61±8.54)岁。患者均签署知情同意,并按照美国风湿病学会的膝OA诊断标准明确诊断膝OA。其排除标准如下:①合并其它免疫性疾病,如类风湿关节炎、银屑病关节炎、反应性关节炎等;②严重的OA患者,近一年内拟行膝关节置换术;③MRI检查禁忌证者,如装有心脏起搏器、人工金属瓣膜、幽闭恐惧症等。详细记录患者的一般情况,如性别、年龄、病程、身高、体质量、职业、外伤史等,然后对受累侧膝关节行MRI检查。将OA患者以MT中位数(0.91 ng/ml)水平分为两组,包括MT高水平组和MT低水平组。

### 1.2 指标测量

**1.2.1 身高与体质量测量** 受试者脱鞋免冠,由专人使用同一身高体重计(RGZ-120型)按标准进行准确测量。身高及体质量分别精确至0.1 cm及0.1 kg以记录。计算身体质量指数(body mass index, BMI), BMI = 体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

**1.2.2 标本采集** 取患者空腹晨血置入不抗凝干燥试管中,分离血清后保存于-80℃冰箱中,ELISA法测定患者血清MT、基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)、MMP-10、MMP-13、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、瘦素、抵抗素和脂联素水平。

**1.2.3 MRI检测方法** 对受试者受累侧膝关节(如果双侧受累,取症状较重的一侧)进行3.0 T-MRI扫描(GE Signa 3.0 T HDXT),图像序列包括:①三维脂肪抑制T1加权梯度回波序列,翻转角30°,重复时间(repetition, TR)31 ms,回波时间(echotime, TE)6.71 ms,视野(field of view, FOV)16 cm,矩阵512×512,层厚1.5 mm,无间隔扫描60层,采集时间5 min 58 s;②T2加权快速自旋回波序列,翻转角90°,TR 3 067 ms,TE 112 ms,FOV 16 cm,矩阵228×256,层厚2 mm,层间隔0.5~1.0 mm,扫描15层。所有图像信息导入Osirix软件中,由专人测量。软骨体积在T1加权MRI上进行测定,测量部位为髌骨软骨、内侧胫骨软骨和外侧胫骨软骨。首先利用Osirix软件测量每个层面的软骨面积,然后通过软件计算总软骨体积。软骨缺损在T2

加权MRI上进行评定,测量部位为髌骨软骨、内侧及外侧股骨软骨、内侧及外侧胫骨软骨。软骨缺损评估通过对各个测量部位进行评估分级,然后相加得出总评分。软骨缺损分级标准为:0级(正常软骨);1级(仅有软骨局灶性低信号或点状缺损,软骨表面完整);2级(缺损厚度<50%);3级(缺损厚度≥50%);4级(软骨全层缺失,暴露软骨下骨)。软骨下骨髓损害(bone marrow lesions, BMLs)在T2加权MRI上测量,测量部位为髌骨、内侧股骨、外侧股骨、内侧胫骨及外侧胫骨。先对各个测量部位进行分级,然后相加计算总BMLs。BMLs分级标准为:0级(未见软骨下骨髓损害);1级(软骨下骨髓损害面积<总面积的25%);2级(软骨下骨髓损害面积介于总面积的25%~50%);3级(软骨下骨髓损害面积≥总面积的50%)。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 21.0软件进行分析,正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布资料以中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,分类资料采用频率(%)表示。两组间正态分布定量资料比较采用独立样本 $t$ 检验,两组间定性资料比较采用 $\chi^2$ 检验,两组间非正态分布定量资料比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。血清标志物水平不符合正态分布而转换为四分位数,并采用Ordinal回归分析MT与OA血清生物标志物四分位数间的相关性。采用线性回归分析MT与软骨体积、软骨缺损及BMLs的相关性,多元回归分析均使用进入法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般人口学特征分析** MT高水平组和MT低水平组间性别、年龄、BMI、血清瘦素、脂联素、MMP-10及MMP-13水平、关节软骨体积、关节软骨缺损和BMLs差异均无统计学意义。在MT高水平组中,患者血清MMP-3水平更低,但血清IL-6、TNF-α和抵抗素水平更高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 血清MT水平和血清标志物的相关性分析** 调整混杂因素(包括性别、年龄和BMI)后,血清MT水平与MMP-3水平呈负相关性( $OR = 0.55$ , 95%  $CI: 0.37 \sim 0.81$ ,  $P = 0.03$ ),血清MT水平与IL-6、TNF-α和瘦素水平呈正相关性( $OR = 2.05$ , 95%  $CI: 1.27 \sim 3.29$ ;  $P = 0.003$ ;  $OR = 2.25$ , 95%  $CI: 1.40 \sim 3.63$ ,  $P = 0.001$ ;  $OR = 1.59$ , 95%  $CI: 1.05 \sim 2.42$ ,  $P = 0.028$ ),与其他血清学标志物无显著相关性,见

表1 一般人口学特征

项目	MT 低水平组 (n=85)	MT 高水平组 (n=84)	t/χ <sup>2</sup> /Z 值	P 值
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$ )	54.92 ± 8.94	56.33 ± 8.10	-1.069	0.287
女性(%)	84.71	86.90	0.168	0.682
BMI(kg/m <sup>2</sup> $\bar{x} \pm s$ )	25.32 ± 3.13	25.72 ± 4.05	-0.692	0.490
软骨体积(mm <sup>3</sup> $\bar{x} \pm s$ )	4.39 ± 1.04	4.21 ± 1.09	0.998	0.320
软骨缺损( $\bar{x} \pm s$ )	22.32 ± 5.83	23.06 ± 7.10	-0.651	0.516
BMLs( $\bar{x} \pm s$ )	2.97 ± 2.46	3.49 ± 2.99	-1.070	0.287
IL-6[ng/ml M(P <sub>25</sub> P <sub>75</sub> )]	2.75(2.11, 3.73)	3.17(2.72, 4.55)	-2.853	0.004
IL-8[pg/ml M(P <sub>25</sub> P <sub>75</sub> )]	209.47(58.59, 360.60)	189.91(82.92, 399.63)	-0.883	0.377
TNF-α[ng/ml M(P <sub>25</sub> P <sub>75</sub> )]	20.80(18.48, 45.44)	47.38(36.29, 64.12)	-3.691	<0.001
抵抗素[ng/ml M(P <sub>25</sub> P <sub>75</sub> )]	2.03(1.19, 4.16)	2.86(1.52, 6.13)	-2.033	0.042
瘦素[ng/ml M(P <sub>25</sub> P <sub>75</sub> )]	5.73(4.60, 10.15)	6.01(4.47, 12.11)	-0.285	0.776
脂联素[μg/ml M(P <sub>25</sub> P <sub>75</sub> )]	30.55(7.05, 51.50)	14.02(3.44, 61.55)	-1.108	0.268
MMP-3[μg/ml M(P <sub>25</sub> P <sub>75</sub> )]	600.00(370.00, 840.00)	400.00(280.00, 640.00)	-3.661	<0.001
MMP-10[ng/ml M(P <sub>25</sub> P <sub>75</sub> )]	18.03(8.00, 31.77)	11.83(6.13, 27.54)	-1.766	0.077
MMP-13[ng/ml M(P <sub>25</sub> P <sub>75</sub> )]	121.02(62.75, 124.45)	122.04(64.62, 124.95)	-0.685	0.494

表2 MT 和血清标志物的相关性

项目	单因素分析				多因素分析*			
	截距	OR 值	95% CI	P 值	截距	OR 值	95% CI	P 值
MMP-3	-0.62	0.54	0.37 ~ 0.80	0.002	-0.60	0.55	0.37 ~ 0.81	0.003
MMP-10	0.15	1.18	0.81 ~ 1.70	0.388	0.18	1.21	0.83 ~ 1.76	0.329
MMP-13	-0.19	0.83	0.55 ~ 1.25	0.376	-0.26	0.77	0.51 ~ 1.18	0.238
IL-6	0.70	2.02	1.27 ~ 3.19	0.003	0.72	2.05	1.27 ~ 3.29	0.003
IL-8	0.19	1.21	0.81 ~ 1.81	0.354	0.28	1.32	0.87 ~ 1.99	0.189
TNF-α	0.84	2.32	1.45 ~ 3.72	<0.001	0.81	2.25	1.40 ~ 3.63	0.001
瘦素	0.31	1.37	0.91 ~ 2.04	0.127	0.47	1.59	1.05 ~ 2.42	0.028
抵抗素	0.27	1.31	0.90 ~ 1.91	0.154	0.32	1.38	0.94 ~ 2.03	0.099
脂联素	0.22	1.24	0.86 ~ 1.81	0.253	0.28	1.32	0.90 ~ 1.94	0.152

\* 调整因素为: 年龄、性别、BMI

表3 MT 和 OA 关节结构的相关性

项目	单因素分析			多因素分析*		
	β 值	95% CI	P 值	β 值	95% CI	P 值
软骨体积	0.04	-0.18 ~ 0.27	0.701	0.01	-0.18 ~ 0.20	0.944
软骨缺损	-0.62	-2.12 ~ 0.89	0.419	-0.76	-2.25 ~ 0.73	0.317
BMLs	-0.21	-0.87 ~ 0.45	0.525	-0.24	-0.88 ~ 0.40	0.451

\* 调整因素为: 年龄、性别、BMI

表2。

### 2.3 血清 MT 水平和膝关节结构的相关性分析

调整混杂因素(包括性别、年龄和 BMI)后,血清 MT 水平和关节软骨体积、关节软骨缺损及 BMLs 间均无显著相关性,见表3。

### 3 讨论

本研究显示血清 MT 水平与膝 OA 患者血清 MMP-3 水平呈负相关性,与血清 IL-6、TNF-α 和瘦素水平呈正相关性,与关节结构无显著相关性。

MMPs 参与软骨细胞外基质降解,MT 可能通过抑制 MMPs 的产生对 OA 关节软骨发挥保护作用。体外实验显示 MT 抑制 OA 患者膝关节软骨细胞中

MMP-3 和 MMP-13 的产生,其阻断软骨细胞中烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)和活化 T 细胞核因子-5(nuclear factor of activated T cells-5, NFAT-5)信号通路,从而降低软骨损伤相关细胞因子的表达,发挥软骨保护作用<sup>[2]</sup>。Wu et al<sup>[3]</sup>表明 MT 可降低急性脊髓损伤模型小鼠脑脊液中 MMP-3 的表达。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有向软骨分化的能力<sup>[4]</sup>。Liu et al<sup>[5]</sup>研究发现,在促进 MSCs 向软骨细胞分化的培养基中,MT 可促进 MSCs 中软骨基质及软骨形成基因的表达,下调 MMP-1、MMP-2、MMP-9 和 MMP-13 的 mRNA 表达,减少活性氧的积累,促进超氧化物歧化酶的表达,进而发挥软骨细胞保护

作用。本研究显示 MT 和 MMP-3 水平呈负相关性, 支持 MT 可能抑制 OA 患者 MMP3 的表达。

越来越多的证据表明, 炎症在 OA 中发挥重要作用, 相关炎症介质包括炎症细胞因子、脂肪细胞因子和生长因子等<sup>[6]</sup>。Galbo et al<sup>[7]</sup> 发现风湿性多肌痛患者血清 MT、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平均较健康对照组升高。动物实验<sup>[8]</sup> 显示, 皮下注射 MT 显著增加关节炎模型小鼠关节组织中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平。Gonciarz et al<sup>[9]</sup> 发现服用 MT 可增加非酒精性肝病患者的血清瘦素及脂联素水平。然而也有研究持相反结论, Yi et al<sup>[10]</sup> 发现外源性 MT 可降低应激状态下大鼠体内 IL-1 和 IL-6 的水平。体外实验<sup>[11]</sup> 显示 MT 可抑制 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞中 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  蛋白质及 mRNA 的表达。Celinski et al<sup>[12]</sup> 研究发现 MT 可降低肝硬化患者血浆瘦素水平, 升高健康受试者血浆瘦素水平。本研究显示, OA 患者血清 MT 水平和 IL-6、TNF- $\alpha$  及瘦素水平呈正相关性, 结合 MT 具有抗炎、抗氧化特性, 故推测患者血清中 MMP-6、TNF- $\alpha$  和瘦素的升高可能反馈性地引起 MT 的升高以拮抗这种炎症反应。以上这些矛盾的研究结果可能和 MT 的给药剂量、给药时间、疾病种类、实验条件及研究方法的差异有关。MT 和 OA 患者血清炎症因子及脂肪因子的关系尚无定论, 值得进一步研究。

MT 和 OA 关节结构相关性的流行病学研究目前国内外尚无报道。动物实验<sup>[13]</sup> 显示关节腔注射 MT 可明显改善兔 OA 模型关节软骨的形态变化。Hong et al<sup>[14]</sup> 发现单用 MT 干预 1 周可抑制鼠 OA 模型中 MMP-13 活性或表达, 明显改善 OA 软骨组织学形态异常; MT 干预 4 周对关节软骨则无明显保护作用; 但其使用 CT 三维重建技术显示, MT 联合运动长期干预显著改善 OA 小鼠胫骨软骨下骨损害、骨赘形成及骨小梁厚度, 故表明短期使用 MT 对 OA 具有保护作用, 长期治疗效果不明显, MT 联合适度运动对 OA 具有保护作用。本研究显示血清 MT 水平和关节软骨体积、关节软骨缺损和 BMLs 无显著相关性, 结果暂不支持 MT 对膝 OA 具有保护作用。结合本研究显示 MT 和 OA 血清标志物之间有相关性, 推测 MT 可能参与调节 OA 血清标志物水平, 但由于本研究为横断面研究, 其对膝 OA 是否发挥保护作用尚无法给出定论, 仍需更多研究阐释二者之间的关系。

本研究具有一定的局限性, 首先, 横断面研究的相关性不能代表数据之间的因果关系, 需要纵向研

究来进一步证明。其次, 本研究纳入的患者均来自医院门诊连续收集, 不是随机选择, 可能会导致选择偏移。最后, 本研究检测的是血清中 MT 水平, 而不是滑液水平, 其局部作用仍然未知。

综上所述, 血清 MT 水平与膝 OA 患者 MMP-3 水平呈负相关性, 与血清 IL-6、TNF- $\alpha$  和瘦素水平呈正相关性, 与关节结构无相关性。本临床研究结果显示 MT 在膝 OA 中可能发挥一定作用, 但需要进一步临床研究证实。

## 参考文献

- [1] Hosseinzadeh A, Kamrava S K, Joghataei M T, et al. Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of melatonin[J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(4): 411-25.
- [2] Guo J Y, Li F, Wen Y B, et al. Melatonin inhibits Sirt1-dependent NAMPT and NFAT5 signaling in chondrocytes to attenuate osteoarthritis. [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 55967-83.
- [3] Wu Q, Jing Y, Yuan X, et al. Melatonin treatment protects against acute spinal cord injury-induced disruption of blood spinal cord barrier in mice [J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 54(4): 714-22.
- [4] Szychlinska M A, Stoddart M J, D'Amora U, et al. Mesenchymal stem cell-based cartilage regeneration approach and cell senescence: can we manipulate cell aging and function? [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2017, 23(6): 529-39.
- [5] Liu X, Xu Y, Chen S, et al. Rescue of proinflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis by the antiarthritic effect of melatonin in synovium mesenchymal stem cells *via* suppression of reactive oxygen species and matrix metalloproteinases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 68(3): 234-46.
- [6] Robinson W H, Lepus C M, Qian W, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 580-92.
- [7] Galbo H, Kall L. Circadian variations in clinical symptoms and concentrations of inflammatory cytokines, melatonin, and cortisol in polymyalgia rheumatica before and during prednisolone treatment: a controlled, observational, clinical experimental study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 174.
- [8] Jiménez-Caliani A J, Jiménez-Jorge S, Molinero P, et al. Dual effect of melatonin as proinflammatory and antioxidant in collagen-induced arthritis in rats [J]. *J Pineal Res*, 2005, 38(2): 93-9.
- [9] Gonciarz M, Bielański W, Partyka R, et al. Plasma insulin, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, and melatonin in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with melatonin [J]. *J Pineal Res*, 2013, 54(2): 154-61.
- [10] Yi W J, Kim T S. Melatonin protects mice against stress-induced inflammation through enhancement of M2 macrophage polarization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 146-58.
- [11] Nopparat C, Chantadul V, Permpoonputtana K, et al. The anti-

- inflammatory effect of melatonin in SH-SY5Y neuroblastoma cells exposed to sublethal dose of hydrogen peroxide [J]. *Mech Ageing Dev*, 2017, 164: 49 – 60.
- [12] Celinski K, Konturek P C, Slomka M, et al. Altered basal and postprandial plasma melatonin, gastrin, ghrelin, leptin and insulin in patients with liver cirrhosis and portal hypertension without and with oral administration of melatonin or tryptophan [J]. *J Pineal Res*, 2009, 46(4): 408 – 14.
- [13] Lim H D, Kim Y S, Ko S H, et al. Cytoprotective and anti-inflammatory effects of melatonin in hydrogen peroxide-stimulated CHON-001 human chondrocyte cell line and rabbit model of osteoarthritis via the SIRT1 pathway [J]. *J Pineal Res*, 2012, 53(3): 225 – 37.
- [14] Hong Y, Kim H, Lee Y, et al. Salutary effects of melatonin combined with treadmill exercise on cartilage damage [J]. *J Pineal Res*, 2014, 57(1): 53 – 66.

## Relationship between serum melatonin and joint structures and serum biomarkers in patients with knee osteoarthritis

Chang Bingru, Xu Jianhua, Wang Kang, et al

(*Dept of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022*)

**Abstract Objective** To investigate the relationship between serum levels of melatonin (MT) and joint structures and biomarkers in patients with knee osteoarthritis (OA). **Methods** A total of 169 subjects with knee OA were enrolled in this study. Magnetic resonance imaging (MRI) was used to detect cartilage volume, cartilage defects and bone marrow lesions (BMLs). Serum levels of MT, matrix metalloproteinase (MMP)-3, MMP-10, MMP-13, interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), leptin, resistin and adiponectin were measured by using ELISA. SPSS software was used to analyze the association between serum levels of MT and joint structures and biomarkers in patients with knee OA. **Results** Subjects were split based on the median level of MT (0.91 ng/ml). Patients with higher and lower levels of MT were similar in age, gender, body mass index (BMI), cartilage volume, cartilage defects, BMLs and levels of IL-8, leptin, adiponectin, MMP-10 and MMP-13. However, patients with higher level of MT had higher levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , resistin and lower level of MMP-3 ( $P < 0.05$ ). After adjustment for potential confounders (age, gender and body mass index), serum levels of MT were significantly and negatively associated with MMP-3 ( $OR = 0.55$ , 95%  $CI: 0.37 \sim 0.81$ ,  $P = 0.03$ ), and were significantly and positively associated with IL-6, TNF- $\alpha$  and leptin ( $OR = 2.05$ , 95%  $CI: 1.27 \sim 3.29$ ,  $P = 0.003$ ;  $OR = 2.25$ , 95%  $CI: 1.40 \sim 3.63$ ,  $P = 0.001$ ;  $OR = 1.59$ , 95%  $CI: 1.05 \sim 2.42$ ,  $P = 0.028$ , respectively). Serum levels of MT were not significantly associated with other biomarkers. There was no significant association between serum levels of melatonin and cartilage volume, cartilage defects and BMLs, before or after adjustment for potential confounders. **Conclusion** Serum levels of MT is negatively associated with MMP-3 and positively associated with IL-6, TNF- $\alpha$  and leptin, but not with joint structural changes. These suggest that MT may play a role in knee OA which needs to be examined by further studies.

**Key words** osteoarthritis; melatonin; cartilage; cytokines; adipokines