

# 褪黑素及其受体生理功能和病理状态的改变及意义

## Melatonin and its receptor: physiological function and pathological implication

赵 瑛 (第二军医大学长征医院神经内科,上海 200003)

[关键词] 褪黑素;受体;褪黑素;生理学;病理学

[中图分类号] R 977.1

[文献标识码] A

[文章编号] 0258-879X(2007)07-0755-02

褪黑素(melatonin, Mel)是松果腺分泌的神经内分泌激素,其分泌呈昼夜节律,而松果腺是生物钟的重要组成部分。近年发现,Mel生物学作用十分广泛,有镇静、催眠、抗衰老、免疫兴奋、调节内分泌功能等。研究显示,这些作用可能是通过抗氧化来实现的。我们实验室验证人神经组织及脊髓、外周器官存在褪黑素受体(melatonin receptor, MR),为Mel广泛生物学作用机制的阐明奠定了坚实的理论基础。

### 1 MR的体内分布

我们首先应用放射配体结合法证实鸟类及鼠类免疫器官、胸腺、脾及腔上囊存在MR,又进一步证实人胚胎大脑皮质、海马、下丘脑、中脑、嗅球、视交叉等16个脑区,脊髓及视网膜存在MR,以视交叉及视网膜含量最高,这与作为光感受器的功能相一致;嗅球含量次之,提示与嗅觉功能有一定联系;下丘脑及海马含量也较高,与Mel对内分泌调节功能相吻合。近日我们又观察了兔及大鼠相同部位的MR,得到同样结果。MR的结合容量分泌,大鼠脑组织含量最高,兔次之,人类最低,提示Mel在低等动物中作用更明显。刘志民等报道人胚胎外周组织,包括心、肝、肺、肾脏、胃肠、胸腺、脾、淋巴结、肾上腺、甲状腺、性腺等均存在MR,胸腺及脾含量最高,内分泌器官次之,与Mel主要功能为免疫及内分泌调节相符。孙中安、陆祖谦及陈向芳等应用分子生物学方法,证明人甲状腺、肾上腺及外周血白细胞存在MR mRNA表达。石勇铨等报道人皮肤及肌肉组织存在MR mRNA表达。MR亚细胞分布研究证实,细胞核、细胞膜、线粒体、微粒体及胞质均存在MR,以细胞核含量最高,提示除膜机制外,Mel尚可调节基因转录及蛋白合成过程;线粒体含量次之,与Mel的抗氧化作用相关。

### 2 Mel的抗氧化作用

20世纪90年代初,Tan等发现Mel具有抗氧

化活性,能有效地清除羟自由基、过氧烷自由基、过氧亚硝基、超氧阴离子等,保护细胞DNA、膜脂质、胞浆蛋白等生物大分子免受氧化损害。由于Mel具有高亲脂性和部分亲水性,有高度弥散穿透能力,从而在细胞膜、细胞质和细胞核中都能发挥抗氧化作用,其清除羟自由基的能力是谷胱甘肽(GSH)的4倍,是甘露醇的14倍,清除过氧烷自由基活性是维生素E的2倍,大量的体内、体外研究证实,Mel主要通过直接清除自由基和调节抗氧化酶发挥抗氧化作用。

为研究Mel的抗氧化作用,我们应用链脲佐菌素(STZ)制备糖尿病大鼠模型。糖尿病大鼠的血浆脂质过氧化物、丙二醛(MDA),超氧阴离子( $O_2^-$ )明显升高,表明活性氧簇(ROS)产生增加;同时抗氧化酶、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSHpx)、总抗氧化能力(T-AOC)及过氧化物酶(CAT)等明显降低,肾及坐骨神经组织也有类似改变。Mel干预后,血浆及组织MDA及 $O_2^-$ 明显降低,SOD,GSHpx,T-AOC及CAT明显回升,表明Mel能够减少ROS的生成,提高抗氧化酶活性。光镜及电镜结果亦显示,受损的糖尿病大鼠肾脏及坐骨神经经Mel干预后组织损伤明显减轻,提示Mel对糖尿病大鼠的组织损伤有保护作用,这种保护作用并非血糖降低结果,很可能是通过抗氧化作用实现的。目前发现高血糖时诸多的代谢途径异常均与氧化应激引起的自由基损伤有着密切的联系,被认为可能是各代谢通路的始动和(或)共同效应通路,在糖尿病慢性并发症的发生中处于核心地位。而且近期的研究认为,糖尿病时机体可能存在“糖尿病记忆现象”,即使已经严格控制了血糖,由于先前的高血糖已经对线粒体造成损害,使基因发生变化,仍然会对机体造成损伤。如果能够早期进行有效的抗氧化干预治疗,便可能阻断后期的损伤,以取得最佳防治效果。尚需要进一步深入的研究观察褪黑素对糖尿病神经病变的作

[作者简介] 赵 瑛,硕士,教授,博士生导师。

E-mail:LZM@sh163.net

用。

### 3 Mel 及 MR 在病理情况下的改变

我们通过阻断颈内动脉制成大鼠脑缺血模型,发现大鼠血浆皮质酮及 Mel 均升高,并与应激程度相关;大脑及外周血白细胞 MR 明显降低,说明 Mel 也是应激激素,应激状态时 MR 降低。给予 Mel 后,血皮质酮及 Mel 升高幅度降低,MR 降低幅度减少,提示 Mel 有抗应激作用。邹俊杰等报道,实验性溃疡性结肠炎及出血性休克鼠 MR 明显降低,预先给予 Mel 可使 MR 回升、鼠生存率提高,进一步证明 Mel 有抗应激作用。张立斌等报告用 Mel 喂食糖尿病大鼠后,鼠的尿白蛋白排泄量明显减少,并能改善肾小球酸化及细胞增殖。刘颖等报道应用高糖膳食胰岛素抵抗(IR)鼠,透射电镜观察到胰岛 B 细胞凋亡及胞质内脂质沉积等病理改变,给予 Mel 后的病理改变明显减轻,提示对糖尿病大鼠 B 细胞有

明显保护作用。

### 4 Mel 对失眠的疗效及安全性

已知 Mel 有镇痛及催眠作用,且已作为保健药广泛应用。我们观察了 Mel 对失眠的疗效及安全性。实验选择了 40 例长期失眠患者,随机分为 4 个剂量组,每组 10 例。每次睡前 30 min 分别服 Mel 3、6、12、30 mg,治疗 12 周各组有效率分别为 50%、80%、100%、100%,服药后肝肾功能、血尿常规均无改变,起床后精神良好,无疲倦乏力等现象,工作效率提高,表明 Mel 对于镇静、催眠作用安全有效。

目前国内外广泛应用 Mel 对抗衰老,但目前尚无双盲、多中心研究报告,所以其作用疗效及安全性目前尚无法评价。

[收稿日期] 2007-05-20

[修回日期] 2007-06-12

[本文编辑] 尹 茶