

- [14] Needleman H L . The long- term effects of exposure to low doses of lead in childhood[J] . N Engl J med, 1990, 83: 88
- [15] Rosen J F. Adverse health effects of lead at low exposure levels: trends in the management of childhood lead poisoning[J] . Toxicology, 1995, 97: 11~ 17
- [16] 张燕. 某市 1125 名儿童血铅水平的调查[J] . 中华劳动卫生与职业病杂志, 1989, 73(3): 135~ 138
- [17] Fulton M. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh[J] . Teh Lancet, 1987; 5: 1222
- [18] Hansen J C . Hair lead concentration in children with minimal cerebral dystunction[J] . Dan Med Bull, 1980, 27: 259~ 262
- [19] Verberk M M. Environmental lead and rental effects in children[J] . Arch Enviro Health, 1996, 51(1) : 83
- [20] IPCS. Environmental Health Criteria 85: Inorganic Lead[R] . Geneva: WHO, 1995
- [21] Davies D J A . Lead intake and blood lead in two- years- old U. K urban children[J] . Sci Total Environ, 1990, 90(1) : 13
- [22] 宋华琴. 学龄前儿童 Pb Cd 接触量及健康影响[J] . 中华预防医学杂志, 1993, 27: 91~ 93
- [23] Farley D, FDA Consumer[J] , 1998, 32(1) : 16~ 31
- [24] Laurie K. Dietary lead intake of preschool children[J] . AJPH, 1983, 73(7) : 789
- [25] Thornton D. Lead exposure in young children from dust and soil U. K. [J] Environ Health Perspectives, 1990, 89: 55~ 60
- [26] 蔡士林 . 北京市儿童呼吸带空气及室内外尘土中 Pb Cd 污染水平的调查[J] . 卫生研究, 1993, 22(增 4) : 56~ 62
- [27] Schillins R J. Prediction of children' s blood lead levels on the basis of household- specific soil lead levels[J] . Am J Epidemi, 1988, 128: 197
- [28] Crocetti A F. Dermination of numbers of lead exposure U. S children by areas of United States : An Integrated summary of a report to the U. S Congress on childhood lead poisoning[J] . Environmental Health Perspectives , 1990; 89: 109~ 120
- [29] Needleman HL. The Future challenge of lead toxicity[J] . Environmental Health perspectives, 1990, 89: 85~ 89
- [30] Schutz A. Decreasing blood lead in swedish children[J] . Archives of environmental Health, 1989, 44(6) : 391~ 394
- [31] Han S. Lead exposure at an early age substantially lead retention in the rat[J] . Environmental Health Perspect, 1997, 105 (4) : 1284~ 1287

中图分类号: R179; O614. 43⁺ 3 文献标识码: E 文章编号: 1004—8456(2000) 01—0033—4

褪黑激素的保健功能(综述)

顾振华

(上海市卫生局卫生监督所, 上海 200336)

褪黑激素(Melatonin) 主要是由哺乳动物和人类的松果体产生的一种吲哚类激素。人的松果体是附着于第三脑室后壁的、豆粒状大小的组织。也有报导^[1~ 3]哺乳动物的视网膜和副泪腺也能产生少量的褪黑激素; 某些变温动物的眼睛、脑部和皮肤(如青蛙) 以及某些藻类也能合成褪黑激素。褪黑激素的分子式为 C₁₃N₂H₁₆O₂, 分子量 232. 27, 熔点 116 ℃~ 118 ℃, 化学名称为 N- 乙酰基- 5- 甲氧基色胺(N- acetyl- 5- methoxytryptamine) 。

Lerner(1960)^[4]首次在松果体中分离出一种激素, 由于这种激素能够使一种产生黑色素(melanin) 的细胞发亮, 故取其字首 Mela; 同时由于它从 5- 羟色胺(serotonin) 衍生而来, 故取其后缀 tonin, 因此, 这种松果体激素取名为 Melatonin(褪黑激素) 。褪黑激素在体内含量极小, 以 pg(1 × 10^{- 12} g) 水平存在。近年来, 国内外对褪黑激素的生物学功能, 尤其是作为膳食补充剂的保健功能进行了广泛的研究, 表明其具有促进睡眠、调节时差、抗衰老、调节免疫、抗肿瘤等多项生理功能。

1 褪黑激素的生物合成 褪黑激素的生物合成受光周期的制约。^[5, 6]松果体在光神经的控制下, 由色氨酸转化成 5- 羟色氨酸, 进一步转化成 5- 羟色胺, 在 N- 乙酰基转移酶的作用下, 再转化成 N- 乙酰基- 5- 羟色胺, 最后合成褪黑激素,^[7]从而使体内的含量呈昼夜性的节律改变。夜间褪黑激素分泌量比白天多 5~ 10 倍,^[8]清晨 2: 00 到 3: 00 达到峰值。^[9]Hakola 等对夜班工人唾液中褪黑激素含量的研究结果, 也证实了这种昼

夜节律性变化。^[10]褪黑激素生物合成还与年龄有很大关系,它可由胎盘进入胎儿体内,也可经哺乳授予新生儿。因此,在刚出生的婴儿体内也能检出很少量的褪黑激素,直到三月龄时分泌量才增加,并呈现较明显的昼夜节律现象,3~5岁幼儿的夜间褪黑激素分泌量最高,青春期分泌量略有下降,以后随着年龄增大而逐渐下降,到青春期末反而低于幼儿期,到老年时昼夜节律渐趋平缓甚至消失。^[11]

2 褪黑激素对睡眠的影响 Holmes 研究了褪黑激素的催眠作用和对神经化学的影响,大鼠给予 10 mg/kg BW 褪黑激素后,用 EEG 检测入睡时间,与服药前相比,缩短一半,觉醒时间也明显缩短,慢波睡眠、异相睡眠明显延长而且容易唤醒;给予 2.5 mg/kg BW,得到程度略低的、类似的催眠效果。任何剂量的褪黑激素都不会改变标准 EEC 模型和干扰正常的睡眠规律。^[3]腹膜给予小鼠褪黑激素 25 mg/kg BW 的催眠作用与 100 mg/kg BW(腹膜)环己烯巴比妥(催眠药)的作用相似。^[12]Dollins 等(1994)^[13]用低剂量褪黑激素对 20 名年青健康志愿者进行催眠效果的研究,志愿者在上午 11:45 口服 0.1~10 mg 褪黑激素后,其血清浓度达到正常人夜晚平均浓度水平;0.1、0.3、1.0 和 10.0 等各剂量组均使受试者口腔温度下降、入睡时间明显缩短、睡眠持续时间明显延长、精力下降、疲劳感增加、情绪低下、对 Wilkinson 听觉觉醒试验反应正确率下降。Waldhauser 等(1990)^[14]也对 20 名年轻健康志愿者进行口服 80 mg 褪黑激素催眠效果的研究。观察到服药 1 h 后血清药物浓度达到峰值(平均为 25 817 pg/mL),显著高于正常人血清浓度,睡前醒觉时间、入睡时间缩短,睡眠质量改善,睡眠中觉醒次数明显减少,而且睡眠结构调整,浅睡阶段缩短,深睡阶段延长,次日早晨唤醒阈值下降。Irina 等(1995)^[15]在 18、20、21 时给予志愿者口服 0.3 mg 和 1.0 mg 褪黑激素,能使入睡和进入睡眠第二阶段时间缩短,但未影响 REM(Rapid eye movements,快速眼动)期,表明褪黑激素有助于改善失眠症。因此,褪黑激素作为一种新型催眠药物,其独特的优点为:

(1) 小剂量(0.1~0.3 mg)就有较为理想的催眠效果;^[15]

(2) 是一种内源性物质,通过对内分泌系统的调节而起作用,对机体来说并非异物,在体内有其自身的代谢途径,不会造成药物及其代谢物在体内蓄积;

(3) 生物半衰期短,口服几小时后即降至正常人的生理水平;

(4) 毒性极小。

此外,褪黑激素还有较强的调节时差功能。^[16]

3 褪黑激素的抗衰老作用 机体内酶促反应和非酶促反应时可能产生自由基,自由基与衰老有着密切的联系。正常机体内自由基的产生与消除处于动态平衡,一旦这种平衡被打破,自由基便会引起生物大分子如脂质、蛋白质、核酸的损伤,导致细胞结构的破坏和机体的衰老。^[17]褪黑激素通过清除自由基,抗氧化和抑制脂质的过氧化反应保护细胞结构、防止 DNA 损伤、降低体内过氧化物的含量。Russel 等人的研究发现,褪黑激素对黄樟素(一种通过释放自由基而损伤 DNA 的致癌物)引起 DNA 损伤的保护作用可达到 99%,且呈剂量-反应关系。^[18]褪黑激素对外源性毒物(如百草枯)引起的过氧化以及产生的自由基所造成的组织损伤有明显的拮抗作用。^[19]褪黑激素还能降低脑中 LPO 的含量,其作用在脑的不同区域如大脑皮层、小脑、海马、下丘脑、纹状体等处,基本上是相同的,且均呈剂量依赖关系。但不同品系大鼠如 Sprague-Dawley 和 Wistar 大鼠对褪黑激素的敏感性不同。^[17]

4 褪黑激素的调节免疫作用 Maestron 发现,^[20]功能性或药物性抑制褪黑激素的生物合成,均可导致小鼠体液和细胞免疫效应受抑。褪黑激素能拮抗由精神因素(急性焦虑)所诱发的小鼠应激性免疫抑制效应,以及防止由感染因素(亚致死剂量脑心肌病毒)诱致急性应激而产生的瘫痪和死亡。^[20]晏建军等^[21]研究了褪黑激素对 H22 肝癌小鼠免疫的调节作用,发现能提高荷瘤小鼠 CD4+、CD8+ 值,协同 IL-2 提高外周血淋巴细胞及嗜酸性粒细胞数量,增强脾细胞 NK 和 LAK 活性,促进 IL-2 的诱生;还研究了褪黑激素对 H22 肝癌小鼠巨噬细胞功能的调节作用,^[22]发现注射后巨噬细胞的杀伤活性及 IL-1 的诱生水平均明显提高,表明对巨噬细胞的功能有选择性调节作用。Kethleen 等(1994)^[23]研究发现,褪黑激素具有活化人体单核细胞,诱导其细胞毒性及 IL-1 分泌的功能。

5 褪黑激素的抗肿瘤作用 Vijayalaxmi 等(1995)^[24]体外研究发现,褪黑激素对¹³⁷Cs 的 γ 射线(150cGy)所造成的人体外周淋巴细胞染色体损伤有明显的保护作用,且呈剂量-效应关系;对自由基产生的物理和化学致突变性和致癌性有拮抗作用。体外试验表明,褪黑激素对自力霉素 C 引起的致突变性也有保护作用。^[25]褪黑激素能降低化学致癌物(黄樟素)诱发的 DNA 加成物的形成,防止 DNA 损伤。^[26]晏建军等研究了褪黑激素对 H22 肝癌小鼠的抗肿瘤作用,发现能抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长,延长其存活时间,与 IL-2 存在明显的协同性。^[21]Danforth 等分别测定了正常、乳腺癌和乳腺癌易患者 3 组妇女的 24 h 血浆褪黑激素水平,结果正常妇女有昼夜节律;乳腺癌患者的白昼节律与原发瘤的昼夜受体量明显相关。在雌激素(ER)或黄体酮(PR)受体阳性者昼至夜血浆褪黑激素均值显著低于 ER 或 PR 阴性肿瘤病人,并与原发瘤中 ER 或 PR 受体量呈明显负相关,表明褪黑激素与激素依赖性人乳腺癌有一定相关性。^[20]褪黑激素通过骨髓 T- 细胞促进内源性粒细胞/巨噬细胞促进积聚因子的产生,可作为肿瘤的辅助治疗。^[27]

6 褪黑激素的毒性 由于褪黑激素是一种内源性物质,通过内分泌系统的调节而起作用,在体内有自己的代谢途径。血液中的褪黑激素有 70%~75% 在肝脏代谢成 6- 羟基褪黑激素硫酸盐形式后,经尿(80%)和粪(20%)排出体外;另 5%~7% 转化成 6- 羟基褪黑激素葡糖苷酸形式,^[28]不会造成代谢产物在体内蓄积;且其生物半衰期短,在口服 7~8 h 即降至正常人的生理水平,所以其毒性极小。Jack(1967)^[12]研究结果表明,褪黑激素可溶性剂量 800 mg/kg BW 不引起小鼠死亡。傅剑云等(1997)^[29]对褪黑激素进行大鼠、小鼠的急性毒性试验和致突变试验,结果大、小鼠口服 LD₅₀均大于 10 g/kg BW, Ames 试验、小鼠骨髓细胞微核试验和小鼠精子畸形试验均为阴性;3 000 多人服用试验表明,每天服用多达几克(为维持健康剂量的几千倍),长达一个月,未见或者几乎没有毒性。^[30]

7 结语 国内外有关褪黑激素的保健功能涉及调节内分泌(抑制排卵),^[31]对脑炎病毒感染有保护作用,并降低其感染后的死亡率,^[32]AIDS 的治疗^[33]和心血管的保护作用^[34]等。美国 FDA(食品与药品管理局)认为褪黑激素可作为普通的膳食补充剂。到目前为止,我国卫生部^[35~39]先后批准了 20 种(其中国产 8 种,进口 12 种)含有褪黑激素的产品作为“改善睡眠”保健食品。褪黑激素的调节免疫功能、抗肿瘤、抗衰老等方面的保健功能正显示其强大的生命力,它作为一种新型的保健食品有着巨大的潜力,有待进一步的开发。

参考文献:

- [1] Russel J R, Jo Ronbinson. Melatonin- Your body's natural wonder drug[M]. Bantam Books. USA New York, 1995: 3
- [2] Vijayalaxmi, Russel J R, Martin L M. Melatonin protects human blood lymphocytes from radiation- induced chromosome damage[J]. Mutation Res, 1995, 346(1): 23~ 31
- [3] 付良青. 新型催眠药褪黑素的展望[J]. 国外医学药学分册, 1996, 23(4): 224~ 227
- [4] Russel J R, Jo Ronbinson. Melatonin- Your body's natural wonder drug[J]. Bantam Books. USA New York, 1995, 15
- [5] Kanematsu N, Honma S, Katsuno Y, et al. Immediate response to light of rat pineal melatonin rhythm: analysis by vivo microdialysis[J]. Am J Physical, 1994, 266(6): R1849~ 1855
- [6] Roseboom pH, Coon SL, Baler R, et al. Melatonin synthesis: analysis of the more than 150- fold nocturnal increase in serotonin N- acetyltransferase messenger ribonucleic acid in the rat pineal gland[J]. Endocrinology, 1996, 137(7): 3033~ 3045
- [7] Binklev SA. Circadian rhythms of pineal function in rats[J]. Endocr Rev. 1983, 4: 255~ 270
- [8] Champney TH, Holtorf AP, Steger RW, et al. Concurrent determination of enzymatic activities and substrate concentrations in the melatonin synthetic pathway within the same rat pineal gland[J]. J Neurosci Res, 1984, 11(1): 59~ 66
- [9] Russel J R, Jo Ronbinson. Melatonin- Your body's natural wonder drug, Bantam Books[J]. USA New York, 1995, 17~ 18
- [10] Hakola T, Harma MI, Laitinen JT, et al. Circadian adjustment of men and women to night work[J]. Scand J Work Environ Health, 1996, 22(2): 133~ 138
- [11] Russel J R, Jo Ronbinson. Melatonin- Your body's natural wonder drug[J], Bantam Books. USA New York, 1995, 18~ 20
- [12] Jack B, Frances DaC, Syden S. Acute pharmacology of melatonin[J]. Nature, 1967, 214(5): 919~ 920

- [13] Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, et al. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(5): 1824~ 1828
- [14] Waldhauser F, Saletu B, Trinchard- lujan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin[J]. Psychopharmacology, 1990, 100(2): 222~ 226
- [15] Irina VZ, Richard JW, Harry JL, et al. Sleep- inducing effects of low doses of melatonin in gested in the evening[J]. Clin Pharmacol Ther, 1995, 57(5): 552~ 558
- [16] Comperatore CA, Lieberman HR, Kirby AW, et al. Melatonin efficacy in aviation missions requiring rapid deployment and night operations[J]. Aviat Space Environ Med, 1996, 67(6): 520~ 524
- [17] 周向华. 褪黑素、自由基和衰老[J]. 国外医学—老年医学分册, 1997, 18(5): 193~ 197
- [18] Russel J R, Jo Ronbinson. Melatonin- Your body's natural wonder drug[M], Bantam Books. USA New York, 1995, 28
- [19] Melchiorri D, Reiter RJ, Sewerynek E, et al. Paraquat toxicity and oxidative damage reduction by melatonin[J]. Biochem Pharmacol, 1996, 51(8): 1095~ 1099
- [20] 戴兰馥. 松果体中褪黑激素的研究概况[J]. 国外医学—药学分册, 1988, 6: 321~ 327
- [21] 晏建军, 沈峰, 吴孟超. 褪黑素对 H22 肝癌小鼠的免疫调节及抗肿瘤作用[J]. 第二军医大学学报, 1996, 17(5): 427~ 430
- [22] 晏建军, 沈峰, 吴孟超. 褪黑素对 H22 肝癌小鼠巨噬细胞功能调节作用[J]. 第二军医大学学报, 1996, 17(6): 558~ 560
- [23] Kathleen MM, Julie AM, Carla DS, et al. Activation of human monocytes by the pineal hormone melatonin[J]. J Immunology, 1994, 153: 2671~ 2680
- [24] Vijayalaxmi, Russel JR, Martin LM. Melatonin protects human blood lymphocytes from radiation- induced chromosome damage[J]. Mut Res, 1995, 346(1): 23~ 31
- [25] Vijayalaxmi, Russel JR, Belinda ZL, et al. Effect of melatonin on mitotic and proliferation indices, and sister chromatid exchange in human blood lymphocytes[J]. Mut Res, 1996, 351(1): 187~ 192
- [26] Dun- xian T, Russel JR, Li- dun C, et al. Both physiological and pharmacological levels of melatonin reduce DNA adduct formation induced by the carcinogen safrole[J]. Carcinogenesis, 1994, 15(2): 215~ 218
- [27] Maestroni GJM, Covacci V, Conti A. Hematopoietic rescue via T- cell- dependent, endogenous granulocyte- macrophage colony- stimulating factor induced by the pineal neurohormone melatonin in tumor- bearing mice[J]. Cancer Res, 1994, 54: 2429~ 2432
- [28] Kopin IJ, Pare CMB, Axelrod J. The fate of melatonin in animals[J]. J Biol Chem, 1961, 236: 3072~ 3075
- [29] 傅剑云, 夏勇, 徐彩菊, 等. 褪黑素胶囊的毒性研究及安全性评价[J]. 癌变·畸变·突变, 1997, 9(1): 62~ 64
- [30] Russel J R, Jo Ronbinson. Melatonin- Your body's natural wonder drug[M], Bantam Books. USA New York, 1995: 203
- [31] Bettie CGV, Robert E, Rene ERV, et al. Melatonin and melatonin- progestin combinations alter pituitary- ovarian function in women and can inhibit ovulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 74(1): 108~ 117
- [32] Ben- Nathan D, Maestroni GJM, Lustig S, et al. Protective effects of melatonin in mice infected with encephalitis viruses [J]. Arch Virol, 1995, 140: 223~ 230
- [33] Russel J R, Jo Ronbinson. Melatonin- Your body's natural wonder drug[M], Bantam Books. USA New York, 1995: 47 ~ 58
- [34] Russel J R, Jo Ronbinson. Melatonin- Your body's natural wonder drug[M], Bantam Books. USA New York, 1995: 80 ~ 92
- [35] 中华人民共和国卫生部. 卫监发[1996] 第 70 号关于批准舒仲花粉精等 59 种食品为保健食品的通知[Z]
- [36] 中华人民共和国卫生部. 卫监发[1997] 第 4 号关于批准多灵多健脑丸等 105 种食品为保健食品的通知[Z]
- [37] 中华人民共和国卫生部. 卫监发[1997] 第 27 号关于批准多人多生命液等 155 种食品为保健食品的通知[Z]
- [38] 中华人民共和国卫生部. 卫监发[1997] 第 39 号关于批准维格尔维生素 E 加硒软胶囊等 68 种食品为保健食品的通知 [Z]
- [39] 中华人民共和国卫生部. 卫监发[1997] 第 43 号关于批准广润高钙素胶囊等 41 种食品为保健食品的通知[Z]

中图分类号: Q576 文献标识码: E 文章编号: 1004—8456(2000)01—0036—04