

褪黑激素对动物调控作用的研究进展

张利卫 曹佳莉 陈可欣 聂丹 彭永帅 张曼 王军 李月勤 霍军*

河南牧业经济学院动物医药学院, 郑州 450046

摘要 褪黑激素主要由脊椎动物的松果腺产生, 随后褪黑激素释放到血液中, 一般在大脑中保持较高的水平, 之后转移到身体的其他器官和组织获得理想的生理反应。一些研究表明褪黑激素及其受体参与调节不同的生理过程。本文综述了褪黑激素对动物的调控作用(抗氧化作用、心血管系统保护作用、调控生殖繁育的作用、免疫系统保护作用、神经系统保护作用), 为褪黑激素的研究提供理论基础。

关键词 褪黑激素; 动物; 调控作用

褪黑激素在 1958 年被成功提取出来, 其主要成分是由脊椎动物的松果腺产生的一种化学名为 N-乙酰基-5 甲氧基色胺的吲哚类。通常褪黑激素是以 24 h 为 1 周期进行昼夜节律的分泌, 当外周的光照信息通过视网膜传递给下丘脑的视交叉上核后, 视交叉上核在经过一系列神经传递后释放神经递质促进第三脑室后壁的松果腺分泌褪黑激素^[1]。随后褪黑激素释放到血液中, 一般在大脑中保持较高的水平, 之后转移到身体的其他器官和组织获得理想的生理反应。自褪黑激素被发现后, 许多科研人员进行大量的研究去发掘其功能特性, 一些研究表明褪黑激素及其受体参与调节不同的生理过程, 如抗氧化、心血管系统保护作用、调节生殖繁育、免疫系统保护作用、神经系统保护作用等^[2]。

1 抗氧化作用

在过去的几十年中, 褪黑激素在医学界以其抗衰老、抗凋亡和抗氧化特性而闻名。褪黑激素强大的清除自由基能力来源于其在发挥作用被氧化时形成了许多具有强抗氧化能力的中间代谢产物, 甚至有些中间代谢产物的抗自由基氧化能力远远超过了褪黑激素本身。Érique 等^[3]用 50 只白化病大鼠

分组设计试验发现, 褪黑激素适度降低了大鼠血糖水平, 保护了睾丸的体重减轻和形态变化, 增加了抗氧化酶的水平, 稳定了血浆睾丸激素和雄激素受体的水平, 并降低了睾丸的炎性标志物, 显示其有减轻糖尿病影响的潜力。褪黑激素与皮肤功能有关, 例如毛发生长循环和皮肤色素沉着, 褪黑激素受体在几种皮肤细胞中表达。血清褪黑激素水平与皮肤衰老之间存在某种关系, 试验表明随着年龄的增长, 皮肤中褪黑激素的水平降低, 表明褪黑激素的损失可能会刺激皮肤早衰。当给予急性酒精性肝损伤的大鼠外源性褪黑激素后, 会发现大鼠体内的抗氧化酶-超氧化物歧化酶的活性显著提升, 增强大鼠的抗氧化能力来减少对机体的损伤^[4]。研究溃疡性胃组织的组织学变化发现, 选用 2 组参数基本相同的大鼠, 一组大鼠仅用吲哚美辛 (48 mg/kg) 处理, 另一组在使用吲哚美辛前用褪黑激素预处理, 一段时间后肉眼观察发现吲哚美辛引起上皮细胞严重出血, 而褪黑激素预处理组未见严重出血。毒死蜱组对大鼠支气管周围和肺血管周围区的组织形态学有显著影响。单核细胞(如淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞)浸润, II 型肺细胞增生, 结缔组织增厚、增多。毒死蜱组比维生素处理的毒死蜱组和褪

收稿日期: 2020-09-09

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(20A230003); 河南牧业经济学院博士科研启动基金项目(2018HNUAHEDF030); 河南省大学生创新创业训练计划项目(S202010469009)

* 通讯作者

张利卫, 男, 1985 年生, 博士, 讲师。

黑激素处理的毒死蜱组对肺组织的损伤更为明显,如支气管周围和血管周围炎性单核细胞增多,这些变化高于对照组、维生素处理组和褪黑激素组。这些结果表明,毒死蜱可增加脂质过氧化,降低抗氧化酶活性和氧化应激所致的抗氧化能力,大剂量维生素 C、维生素 E 和褪黑激素可显著降低毒死蜱对大鼠肺组织的毒性⁵。

2 心血管系统保护作用

褪黑激素对心血管疾病如动脉粥样硬化和心肌梗塞的保护潜力已被广泛揭示,从而引发了更多针对褪黑激素其他心脏保护作用的研究。最近,褪黑激素在糖尿病性心脏病(DCM)中的作用已引起越来越多的关注。在这方面,研究人员发现褪黑激素可减轻心脏纤维化和肥大,从而中断 DCM 的发展。与维生素 A 相关的孤儿受体 α 是关键的褪黑激素受体,其使褪黑激素在患有 DCM 的心脏中具有心脏保护作用⁶。褪黑激素受体激动剂雷蒙替酮对褪黑激素受体 1a 的亲合力高于对褪黑激素受体 1b 的亲合力,并通过线粒体钾通道的参与诱导心脏保护作用。在一定的病理生理过程中,褪黑激素根据其调节血管生成的能力发挥不同的功能。在研究褪黑激素在不同生理病理条件下对血管新生的影响中发现,在肿瘤、老年性眼病和缺氧环境中,褪黑激素抑制组织中的新生血管,而在胃溃疡、皮肤损伤和一些生理过程中,它促进血管生成。据此还推测褪黑激素可能抑制动脉粥样硬化斑块的新生血管,从而阻止动脉粥样硬化的发生和发展。

3 调控生殖繁育的作用

褪黑激素是由松果腺分泌释放的,其作为内分泌调节系统中一种极为重要的激素,主要通过受体结合而发挥作用,对于调节机体昼夜节律、调控禽类生长繁殖具有重要意义,主要调节方式是通过下丘脑-垂体-性腺轴来实现各激素的分泌。光照信息刺激视网膜上的光感受器,然后传导给松果体进而转化为褪黑激素,褪黑激素通过与受体结合,影响促性腺激素释放激素(GnRH)和促性腺激素抑制激素(GnIH)的分泌和释放,从而对生物生长繁殖起到决定性作用。不同的季节其光照时长不尽相同,与哺乳动物相比,生物对光具有高度敏感性,体内褪黑激素水平变化也会受此影响,生物的生长繁殖

受光周期的影响更明显。光照时长的改变会影响褪黑激素的分泌,从而会对禽类的生长繁殖造成影响。褪黑激素在保护精子免受各种损伤方面的作用已被广泛报道。将 10 头默拉水牛随机分为相同数量的对照组和处理组,研究褪黑激素对非繁殖期精液性状、精浆成分、血浆激素水平和抗氧化酶活性的影响。结果表明在非繁殖季节,褪黑激素着床通过增加精子向前运动、活力、总运动精子和快速运动精子的百分比、平均径路、曲线、直线速度和侧头位移幅度以及降低异常率来改善精液特性。此外,褪黑激素着床使精浆总蛋白、白蛋白和胆固醇浓度升高,精浆天冬氨酸转氨酶活性降低。此外,与未经处理的公牛相比,注射褪黑激素的公牛的红细胞超氧化物歧化酶活性增加。综上所述,褪黑激素着床成功地改善了热带条件下非繁殖季节水牛的精液质量。褪黑激素在卵母细胞成熟和胚胎发育培养中可能具有良好的作用。Maria 等⁷研究结果表明褪黑激素在体外受精过程中不会刺激细胞核成熟进程,但它确实会刺激减数分裂的恢复,并且这种处理过的卵母细胞支持随后的胚胎发育,且褪黑激素对卵丘卵母细胞复合体也有保护作用。

4 免疫系统保护作用

褪黑激素可以增加鸡胸腺的重量,使得胸腺的功能增强,促进免疫细胞如淋巴细胞的增殖⁸。研究表明,褪黑激素对于免疫细胞具有保护作用,在保护免疫细胞的同时可通过细胞凋亡内在和外途径诱导肿瘤细胞的凋亡。褪黑激素可以使肿瘤坏死因子- α 和小胶质细胞的活化显著降低,还可以显著降低脂多糖引起的焦虑和抑郁等情绪障碍。在禽类动物的免疫器官如胸腺、法氏囊等表面均有褪黑激素受体,可直接通过受体而发挥作用。陈大勇⁹试验发现在褪黑激素分泌受到抑制后,可致使鸡的免疫器官如胸腺、法氏囊的面积均减小,因此得出褪黑激素可以影响机体免疫器官的发育从而影响 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的分泌。

5 神经系统保护作用

褪黑激素具有高度的脂溶性,且相对分子质量只有 232.28,属于小分子物质,因此可以随意通过血脑屏障和大部分的生物膜,作用于相应的靶组织或者靶器官。褪黑激素对神经系统常表现为镇静、

抗抑郁、催眠等作用。大量研究表明褪黑激素在精神疾病中表现出明显的影响。骨髓间充质干细胞(MSCs)的疗法对阿尔茨海默氏病(AD)的吸引力越来越大。然而,在这方面的巨大挑战是移植后 MSCs 的低存活率。研究表明,用褪黑激素处理的骨髓间充质干细胞和骨髓间充质干细胞均移入了脑组织,处理组与骨髓间充质干细胞相比,褪黑激素处理组在促进学习、认知和记忆方面有显著影响,此外,用褪黑激素处理的骨髓间充质干细胞可以部分提高细胞效率,从而减轻 AD 并发症,例如记忆和认知。对小鼠下丘脑进行试验与对照组相比切除下丘脑组的小鼠的声惊反射、惊反射振幅和惊反射潜伏期的脉冲前抑制均有所下降,因此,褪黑激素在某些以感觉运动障碍为特征的疾病如精神分裂症的治疗中是有用的,使抑郁症患者的褪黑激素水平降低。这种激素具有促神经原作用,在具有预测性抗抑郁作用的啮齿动物模型中具有抗抑郁作用。

6 结 语

自褪黑激素被发现以来,科研人员一直对其生理功能进行着探索。褪黑激素作为由松果腺产生的一种重要的内分泌激素,可以影响生物体许多的生理特性和行为习惯。希望随着研究的不断增多褪黑激素的生理功能的应用可以越来越广泛。

参 考 文 献

- [1] 吕志强,杨建云,肖炳坤,等.褪黑素能类药物研究进展[J].国际药学研究杂志,2013,40(2):162-166.
- [2] 张军,胡大海.褪黑激素抗氧化作用的研究进展[J].国际药学研究杂志,2008,35(3):189-193.
- [3] RIQUE R A,CINTIA G,MARTINS F,et al.Protective action of melatonin on diabetic rat testis at cellular, hormonal and immunohistochemical levels [J].Acta histochemica,2020,122(5):151.
- [4] 洪汝涛,陈世林,阮海玲.褪黑素对大鼠急性酒精性肝损伤的作用[J].中国药理学通报,2011(11):1596-1599.
- [5] ERDAL K,FATIH G,MEHMET A,et al. Protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on lung toxicity induced by chlorpyrifos-ethyl in rats[J].Experimental and toxicologic pathology,2002,54(2):97-108.
- [6] YAN J S,CHONG B Z,WEI W. Cardioprotective effects of melatonin: focusing on its roles against diabetic cardiomyopathy [J].Biomedicine & Pharmacotherapy,2020(9).
- [7] MARIA C R,LIGIA G,MESQUITA,et al.Effects of melatonin during IVM in defined medium on oocyte meiosis, oxidative stress, and subsequent embryo development [J].Theriogenology,2016,86(7):1685-1694.
- [8] 卢玉发,廖清华.褪黑素对肉鸡生长性能及免疫功能的影响[J].饲料工业,2008(13):37-39.
- [9] 陈大勇.不同光照条件下褪黑素对鸡免疫功能的影响[D].呼和浩特:内蒙古农业大学,2009:31-33.

【责任编辑:刘少雷】