

松果体 与健康

SONGGUOTI YU JIANKANG

——褪黑素的奇妙功能



主编 叶百宽 石 琼



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

松果体与健康

——褪黑素的奇妙功能

SONGGUOTI YU JIANKANG

主 编	叶百宽	石 琮
副主编	郭霞珍	孙 颖
编 委	李 健	马淑然
	刘晓燕	袁卫玲
	王志飞	邓小峰

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

松果体与健康:褪黑素的奇妙功能/叶百宽,石琼主编. —北京:人民军医出版社,2008.6

ISBN 978-7-5091-1805-4

I. 松… II. ①叶…②石… III. 褪黑素—基本知识 IV. R977.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 074635 号

策划编辑:张伏震 成博 文字编辑:王久红 责任审读:李晨

出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927270;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8725

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:潮河印业有限公司 装订:京兰装订有限公司

开本:710mm×960mm 1/16

印张:17.75 字数:322千字

版、印次:2008年6月第1版第1次印刷

印数:0001~4000

定价:36.80元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

| 内容提要

褪黑素是人体脑部松果体分泌的一种神经内分泌激素。近年来研究发现褪黑素具有广泛的生物学功能,如调节机体生物钟节律促进睡眠、提高免疫力增强抗炎能力、清除自由基延缓衰老进程和对抗电离辐射损伤、降低胆固醇减轻动脉粥样硬化发生、参与其他内分泌激素对机体功能的调节、协助体内维持稳态平衡等。

本书系统地介绍了松果体形态结构及其发生、褪黑素的生化生理功能及其与疾病的关系,并从祖国医学“天人合一”的时藏阴阳理论加以阐释。本书的特点是绝大部分章节都是从介绍一些普及性基础知识开始,由浅入深,然后提供有一定深度的专业性研究资料。这不仅使相关专业人员能够站在较高起点上做更为深入的探究,去创造新的成果,也能够让普通百姓读懂、受益。本书内容丰富,具有可读性和实用性,对从事生命科学的研究工作者和临床医生来说,是一本不可多得的参考书,也是关心自身健康的普通读者值得阅读的佳书。

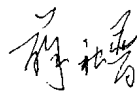
| 序 言

褪黑素(melatonin)是人脑内松果体分泌的一种神经内分泌激素。因其对光敏感,具有使蟾蜍皮肤褪色的作用,故称褪黑素。它有昼夜节律变化,能够调节生殖系统发育周期和促进生理睡眠的作用,又被称为体内的“生物钟”物质。目前在市面上提供含有褪黑素成分的所谓“脑白金”、美乐托宁,已作为安眠保健产品广泛应用,是受到了社会高度关注的一些生物制品。

松果体又称脑上腺。在胚胎发生上与脑垂体同属于间脑神经外胚层形成的内分泌腺。松果体原基由间脑的丘脑上部顶板局部向外突起发育而成;而垂体则是丘脑下部底板局部向腹方外突,与来源于原始口腔外胚层向背侧突伸形成的 Rathke(拉特克)囊会合发育而成。众所周知,脑垂体分泌多种激素(FSH,LH,PRL,GH,TSH,MSH,ACTH等),通过与丘脑下部释放激素的相互调节,在人体生命活动中起着神经内分泌的枢纽作用。而松果体的功能,一般认为主要是褪黑素与5-羟色胺的节律变化,调节生殖系统青春发育和昼夜睡眠-觉醒节律而已。但近年来对褪黑素的研究,发现其生物学功能不只限于“生物钟”节律调节,还具有提高机体免疫力、延缓衰老的抗氧化和清除自由基、抗肿瘤、预防心脑血管疾病以及参与内分泌激素对机体多种器官功能的调节,涉及诸多疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病和抑郁症的广泛调节作用,其功能甚至与脑垂体相比拟或将有取而代之成为人体生命活动的最高调节者的趋势。显然,这些神奇功能,尚有待深入的研究以验证,对人类的这些作用,需经临床的疗效及安全性的考验核实,才能应用于实践。

本书由主编叶百宽教授和石琼博士以及研究组参与编写的其他作者(包括2位教授、7位博士、1位硕士),根据学科前沿新进展,从基础研究到临床实验应用等方面进行全方位的评释与阐述编写而成。系统介绍了松果体的形态发生、褪黑素的生化、生理功能及其与疾病的关系。并从“天人合一”祖国医学理论加以阐释。内容丰富,有可读性和实用性,是一本对从事生命科学的研究人员和临床医生不可多得的参考书。

中国科学院院士



2007年4月于中国协和医科大学

| 前 言

美乐托宁、美通宁、脑白金、松果体素,这些名称已为人们所熟悉,它们是 20 世纪 90 年代中期风靡欧美的口服保健品。它们的主要成份是人体正常生理分泌的天然物质,称为“褪黑素”,英文名为 melatonin。由于它具有诱导、促进生理睡眠的作用而备受人们广泛关注,尤其被经常失眠的中老年人喜爱。褪黑素是由人体大脑内一个如松果样的内分泌器官“松果体”合成、分泌的。随着年龄的增长,松果体与其它器官一样也在逐渐衰老,褪黑素的分泌逐渐降低,由它参与管理机体睡眠的能力不断减弱。为恢复体内褪黑素应有的生理浓度以维持机体的正常睡眠时间和质量,就必须从外界补充褪黑素,正如糖尿病患者需要补充胰岛素那样重要。因此,当市场上出现褪黑素的产品时,得到了人们的青睐。20 世纪 90 年代末,国外生产的褪黑素进入我国,至今,使用人数已达上亿人次之多。但是,作为一种新的保健产品,它的效果究竟如何?是否真有那样神奇?人们一直存在着诸如此类的疑惑。为了揭开松果体-褪黑素的奥秘,我们特编著了本书,从形态、功能到多学科研究成果,从基础研究到临床应用进行综合性介绍,以飨读者。

发现褪黑素具有奇妙功用仅仅是半个世纪以前的事,如今又发现它有多方面的功能。尤其近十年来,国外和国内的科学工作者做了极为细致而深入的研究,每年发表的相关论文已有上千篇之多,揭示了由松果体产生的褪黑素不仅具有调节生物钟节律、纠正时差紊乱、促进睡眠的功能,还具有以下多种功能:提高机体免疫力、激活淋巴细胞活性和增强抗炎性;清除自由基、延缓衰老和对抗电磁场、电离辐射对机体的损伤;保护机体细胞核内的脱氧核糖核酸(DNA)免受损伤、阻止肿瘤发生和辅助治疗肿瘤疾病;降低胆固醇的积聚、延缓动脉粥样硬化进程、预防发生心脑血管病;减轻呼吸系统炎症;控制男、女性定时进入青春期的时间,以保证发育成熟的机体繁衍后代;参与其它内分泌激素对机体的功能调节,协助维持体内稳态平衡,缓解过度应激反应;增强胃肠道黏膜对外来损伤的抵抗力;改善某些目前尚无较好治疗方法的疑难杂症,如阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、儿童孤独症等,其中情感障碍性抑郁症也与体内褪黑素水平异常有关。

总之,本书对褪黑素的上述这些有益效应均做了详细的阐述和分析,使读者、科学工作者能获得对褪黑素全方位的认识。此外,本书还详尽地介绍了松果体的

形态学、褪黑素的合成、分泌机制和褪黑素及其相关吲哚化合物的分离和检测方法,希望对从事本领域研究的同行们会有一定的参考价值。目前认为,松果体-褪黑素几乎将机体内各种器官、系统的生理功能与天地自然大环境变化同步起来,保证人体健康地生活。这正是与中国古代医学所述的“天人合一”的时藏阴阳理论学说相符合,故本书亦以祖国医学的基础理论学说,用2个章节来尝试解密其中的含义。有学者预言,不久的将来会证实松果体才是人体生命活动的最高调节者,而不是传统上认为的垂体。因此,探索松果体的生理功能激发了国内更多科学工作者的研究兴趣,也受到了人们高度关注。我们便是其中的一个研究组。

本书的编著者们掌握了国内、外大量文献资料和研究进展、最新成果,而且都是直接从事松果体-褪黑素的研究人员,其中一位编著者目前仍在美国国立卫生研究院从事松果体-褪黑素的研究。本书的特点是绝大部分章节的前部分从介绍一些普及性基础知识开始,由浅入深,而章节后半部分提供一定深度的专业性研究资料。这样不仅使关心自身健康的普通百姓能读懂,而且也能使相关专业的研究人员在参阅本书后能够从较高的起点线上做更深入的探究,避免不必要的重复工作。

由于这是一个新的研究领域,某些方面尚处于探讨之中或仅限于对动物的观察。正如著名的松果体研究权威美国鲁瑟尔·瑞特(Russel J Reiter)指出的那样:“也许对松果体-褪黑素的了解只是冰山的一角”。为此,我们希望尽可能做到将最新的资料体现在本书之中。如有不尽人意的地方,敬请同道们和读者不吝指教。

本书由叶百宽、石琼主编,郭霞珍、孙颖为副主编。参加编著的有叶百宽(第1、2、3、4、6、7、9、15、18章)、李健(第5、11章)、孙颖(第8章)、袁卫玲(第10章)、马淑然(第12章)、邓小峰(第13章)、王志飞(第14章)、石琼(16、17、21、22、23章)、郭霞珍(第19、20章)。

本书由深圳职业技术学院孙颖主持的科研项目(深圳科技开发局科研基金,编号05KJba013)拨款2万元资助出版,为此表示由衷的感谢。

本书荣幸地得到我的研究生导师、中国协和医科大学教授、中国科学院院士薛社普先生在百忙中为本书作了序言;在编著本书过程中还得到了中国协和医科大学基础医学院(所)吴宁华研究员的大力支持,她对本书大部分章节给予细致的阅读,提出了宝贵意见,并帮助对文稿进行修改、整理以及承担文字电脑输入和文字安排等的繁重的工作,在此一并致以最诚挚的谢意。

北京中医药大学教授 叶百宽

2008年2月

| 目 录

第 1 章 松果体研究史	(1)
第 2 章 褪黑素激发、提高人体免疫功能	(5)
第一节 什么是免疫系统和免疫	(5)
一、免疫系统	(5)
二、免疫	(8)
第二节 褪黑素直接提高免疫细胞的免疫力	(9)
一、褪黑素激活 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的免疫活性	(9)
二、褪黑素激发自然杀伤细胞活性	(11)
三、褪黑素激发单核细胞-巨噬细胞系统的活力	(12)
四、褪黑素提高粒细胞——单核细胞集落刺激因子浓度	(12)
第三节 褪黑素促进 T 细胞释放阿片肽	(13)
第四节 褪黑素在抵抗感染和自身免疫病中的效用	(14)
第五节 褪黑素可成为与艾滋病作斗争的新武器	(16)
第 3 章 褪黑素清除自由基、延缓衰老进程	(20)
第一节 基团和自由基	(20)
第二节 抗氧化、清除自由基防御系统	(22)
第三节 褪黑素清除自由基的作用	(23)
第四节 褪黑素延缓皮肤衰老进程	(26)
第 4 章 褪黑素是天然的助眠剂	(28)
第一节 人类的睡眠周期	(28)
第二节 睡眠的脑电图变化	(29)
第三节 睡眠机制	(31)
第四节 褪黑激素对觉醒-睡眠周期节律的调节作用	(32)
第五节 褪黑激素对失眠患者的治疗效果	(34)
第 5 章 褪黑素与其他内分泌激素	(37)
第一节 内分泌系统概述	(37)
一、激素的作用特点	(39)
二、激素的作用机制	(40)

第二节 褪黑素与其他内分泌激素的关系	(42)
一、褪黑素对“下丘脑-垂体-肾上腺轴”的影响	(43)
二、褪黑素对“下丘脑-垂体-性腺轴”的影响	(43)
三、褪黑素对内分泌系统调节的作用机制	(44)
第三节 褪黑素与糖尿病	(46)
一、褪黑素对血糖的影响	(47)
二、褪黑素对糖尿病血脂水平的影响	(47)
三、褪黑素清除体内过量氧自由基	(47)
四、褪黑素对糖尿病肾病的保护作用	(48)
五、褪黑素对糖尿病眼病的保护作用	(48)
六、褪黑素可提高糖尿病患者的免疫功能	(48)
七、褪黑素对糖尿病心肌病的影响	(49)
第6章 褪黑素与生殖生理	(52)
第一节 动物生殖生理与褪黑素的研究	(52)
第二节 人类生殖生理与褪黑素的关系	(54)
第三节 褪黑素对生殖活动的作用机制	(55)
第7章 褪黑素与预防肿瘤发生和抑制肿瘤发展的关系	(59)
第一节 褪黑素防治肿瘤的临床和实验观察	(59)
一、褪黑素抑制肿瘤生长的临床观察	(59)
二、褪黑素抑制肿瘤生长的实验观察	(60)
第二节 褪黑素与乳腺癌	(61)
第三节 褪黑素与前列腺癌	(63)
第四节 褪黑素与黑色素瘤	(63)
第五节 褪黑素与肺癌、结肠癌和胃癌	(64)
第六节 褪黑素在防治肿瘤中的地位、优势和机制	(65)
第8章 褪黑素抗癌作用的分子机制	(70)
第一节 褪黑素抗癌作用的基础医学研究	(70)
一、褪黑素受体	(71)
二、核受体	(71)
三、钙调蛋白	(71)
四、抗氧化作用	(71)
第二节 褪黑素抗癌作用的临床医学研究	(72)
第三节 褪黑素抗癌作用的流行病学研究	(73)
第四节 褪黑素的辅助治疗效用	(73)

第五节 褪黑素的免疫增强功能	(73)
第六节 结语	(74)
第 9 章 褪黑素与疑难杂症	(76)
第一节 褪黑素与阿尔茨海默病	(76)
第二节 褪黑素与帕金森病	(78)
第三节 褪黑素与癫痫	(78)
第四节 褪黑素与儿童孤独症	(79)
第五节 褪黑素与婴儿猝死综合征	(80)
第六节 褪黑素与老年性眼病	(80)
一、褪黑素减少白内障发生	(80)
二、褪黑素降低眼压、防治青光眼	(81)
三、褪黑素治疗黄斑退化症	(82)
第 10 章 褪黑素对心脑血管疾病的防治	(84)
第一节 褪黑素与心血管的关系	(84)
一、褪黑素与冠心病及动脉粥样硬化	(84)
二、褪黑素与心肌细胞损伤	(86)
三、褪黑素与缺血后再灌注	(86)
四、褪黑素与高血压	(87)
五、褪黑素与血栓的形成	(89)
第二节 褪黑素与脑血管的关系	(90)
一、褪黑素与脑缺血及脑缺血后再灌注	(90)
二、褪黑素与脑卒中	(92)
第 11 章 褪黑素与消化系统	(95)
第一节 消化系统概述	(95)
第二节 褪黑素在胃肠道的分布	(96)
一、褪黑素在消化道中的分布	(97)
二、褪黑素受体在消化道中的分布	(97)
第三节 褪黑素与胃	(98)
一、褪黑素在急性胃黏膜病变中的保护作用	(98)
二、褪黑素对酒精性胃黏膜病变中的保护作用	(99)
三、褪黑素在应激性胃溃疡中的保护作用	(99)
第四节 褪黑素与小肠	(100)
第五节 褪黑素与大肠	(101)
第六节 褪黑素与胃肠运动	(101)

第七节 褪黑素与胃肠道肿瘤	(102)
第 12 章 褪黑素与呼吸系统疾病	(104)
第一节 褪黑素与支气管哮喘	(104)
一、褪黑素与哮喘发病机制	(105)
二、褪黑素与夜间哮喘	(106)
三、褪黑素与阿司匹林致敏哮喘	(107)
四、褪黑素与哮喘治疗	(107)
第二节 褪黑素与肺癌	(108)
一、褪黑素与肺癌发病机制	(108)
二、褪黑素与肺癌发病的节律性	(109)
三、褪黑素与肺癌治疗	(109)
第三节 褪黑素与肺炎	(110)
一、褪黑素与衣原体感染性肺炎的发病与治疗	(110)
二、褪黑素与过敏性肺炎的发病与治疗	(111)
三、褪黑素与慢性阻塞性肺病和肺炎病人的睡眠质量	(111)
四、褪黑素与肺炎时心脏保护作用	(111)
第四节 褪黑素与急、慢性肺损伤	(111)
一、褪黑素与高压氧肺损伤	(111)
二、褪黑素与肺移植后组织缺血-再灌注引起的肺损伤	(112)
三、褪黑素与重症急性胰腺炎引起的肺损伤	(112)
第五节 褪黑素与其他呼吸系统疾病	(112)
一、褪黑素与博来霉素诱导的肺纤维化	(112)
二、褪黑素与子宫附件炎缺血再灌注的非心源性肺水肿	(113)
三、褪黑素与新生儿肺透明膜病	(113)
四、褪黑素与肺结节样变	(113)
五、褪黑素与血管反应性	(114)
第六节 结语	(114)
第 13 章 褪黑素与抑郁症	(117)
第一节 褪黑素与季节性情感障碍	(117)
一、褪黑素在季节性情感障碍发病中的作用	(117)
二、光照治疗中褪黑素在季节性情感障碍发病中的作用	(119)
第二节 褪黑素与非季节性情感障碍	(122)
一、非季节性情感障碍(低褪黑素综合征)的发病机制	(122)
二、褪黑素对非季节性情感障碍的治疗	(123)

第 14 章 褪黑素与辐射损伤	(125)
第一节 我们周围充满了辐射	(125)
一、什么是辐射	(125)
二、辐射的种类及来源	(125)
第二节 辐射损伤及其机制	(127)
一、辐射对人体的损伤	(127)
二、辐射如何损伤人体	(129)
第三节 褪黑素是对抗辐射损伤的利器	(130)
一、褪黑素抗防辐射损伤作用的发现	(130)
二、褪黑素的抗辐射损伤作用	(131)
三、褪黑素对抗辐射损伤的机制	(132)
第 15 章 松果体分泌褪黑素的方式、分布和含量	(136)
第一节 松果体分泌褪黑素的方式	(136)
第二节 褪黑素在器官内的分布	(137)
第三节 褪黑素的含量	(139)
第 16 章 松果体调节褪黑素合成的神经——内分泌网络体系	(143)
第一节 网络体系	(143)
第二节 松果体中褪黑素的生物合成	(144)
一、芳香烷胺 N-乙酰转移酶(AANAT)	(145)
二、羟基吲哚-氧-甲基转移酶(HIOMT)	(145)
第三节 松果体中调节褪黑素合成的神经递质	(146)
一、去甲肾上腺素(NE)	(146)
二、多种肽类	(147)
三、其他神经递质	(151)
第四节 结语与展望	(153)
第 17 章 松果体中调控褪黑素合成的分子生物学机制	(157)
第一节 松果体中褪黑素的生物合成途径	(157)
第二节 松果体中 cAMP 水平的肾上腺素能调节	(159)
一、 β_1 -肾上腺素能信号传递	(159)
二、 α_1 -肾上腺素能信号传递	(160)
三、去甲肾上腺素对 cAMP 水平的刺激作用	(160)
第三节 松果体中褪黑素合成限速酶的分子调节机制	(160)
一、色氨酸羟化酶(TPH)活性的调节	(160)
二、芳香烷胺 N-乙酰转移酶(AANAT)的活性调节	(162)

6

松果体与健康——褪黑素的奇妙功能

三、羟基吲哚-氧-甲基转移酶(HIOMT)的活性调节	(165)
第四节 结语与展望	(167)
第 18 章 松果体的形态学	(171)
第一节 松果体的解剖学	(171)
一、松果体的血管分布	(172)
二、松果体的神经支配	(173)
第二节 松果体的组织学和细胞学	(176)
一、松果体细胞(主细胞)	(177)
二、间质细胞	(180)
三、吞噬细胞	(180)
四、神经元	(180)
五、室管膜细胞	(181)
第三节 脊椎动物松果体的形态学比较	(181)
一、鱼类松果体的特征	(181)
二、两栖类松果体的特征	(182)
三、爬行类松果体的特征	(182)
四、鸟类的松果体的特征	(182)
五、实验室几种常用哺乳动物的松果体形态特征	(182)
第四节 松果体的胚胎发生	(187)
一、人类松果体的胚胎发生	(188)
二、大白鼠松果体的胚胎发生	(189)
三、仓鼠松果体的胚胎发生	(190)
第 19 章 松果体褪黑素与中医“天人相应”的相关性研究	(193)
第一节 松果体与中医肾应冬生理机制的研究	(194)
第二节 松果体与肺应秋生理机制的研究	(196)
第 20 章 中医学的生命时间结构与松果体分泌节律	(199)
第一节 中医学生命时间结构的特点	(199)
第二节 中医学时间结构研究的内容	(200)
一、中医学对生命周日节律的研究	(200)
二、中医学对生命月节律的研究	(206)
三、中医学对生命年节律的认识和研究	(208)
第三节 松果体分泌节律与中医“天人相应”的生命时间结构理论	(212)
第 21 章 褪黑素及其相关吲哚化合物的分离与检测	(219)
第一节 测定方法的分类和特点	(219)

第二节 褪黑素及相关吲哚化合物的生物合成与代谢	(221)
第三节 褪黑素检测的生物医学意义	(222)
第四节 褪黑素的测定	(224)
一、生物学测定法(Bioassay)	(225)
二、荧光测定法(Fluorimetry)	(226)
三、放射免疫测定(RIA)和酶联检测(ELISA)	(227)
四、气相色谱-质谱联检	(230)
五、高效液相色谱分析	(232)
六、其他测定方法	(235)
第五节 相关吲哚化合物的检测	(237)
一、6-羟褪黑素磺酸盐(aMT6s)	(237)
二、N-乙酰-5-羟色胺(NAS)	(237)
三、5-羟色胺(5-HT)和 5-甲氧色胺(5-MT)	(238)
四、5-羟色醇(HTPL)和 5-甲氧色醇(MTPL)	(239)
五、5-羟吲哚乙酸(HIAA)和 5-甲氧吲哚乙酸(MIAA)	(240)
附 21A 测定用相关产品的信息简介	(241)
一、褪黑素	(241)
二、褪黑素抗血清	(241)
三、褪黑素标记物	(241)
四、褪黑素检测试剂盒	(242)
五、其他产品	(243)
附 21B 褪黑素与 aMT6s 测定试剂盒的使用简介	(246)
一、IBL Melatonin Direct RIA Kit	(246)
二、IBL Melatonin ELISA Kit	(248)
三、IBL 6-Sulphatoxymelatonin ELISA Kit	(250)
第 22 章 展望	(254)
第一节 褪黑素检测技术的发展	(254)
第二节 褪黑素的生物合成与调节机制	(255)
第三节 褪黑素的功能研究	(255)
第四节 褪黑素受体的深入探讨	(257)
第五节 松果体-褪黑素的中医研究	(257)
第 23 章 芳香烷胺 N-乙酰转移酶:我的研究历程	(260)

第 1 章 松果体研究史

公元前 300 年埃及 Erasistratus 和 Herophilus 首先提到在大脑背部,位于第三与第四脑室间有一个像塞子(bung)样的小器官,是机体灵魂所在。继之,希腊的物理学家和医学家 Galen 首先认为它是一种腺体。因为它与植物松果(pinecone)形状很相似而将其命名为松果体(pineal gland)。Valius 注意到该小器官的血管分布极为丰富,其单位血流量仅次于肾脏。到了 300 多年前法国哲学家、数学家和生理学家雷内·笛卡尔(Rene Descartes, 1596—1650)通过对大量文献的分析,提出松果体有三大功能:①调节第三与第四脑室内的脑脊液的流量;②是思维与身体之间相互作用的开关;③它通过眼睛对外界光照变化的反应来调节睡眠活动。可能受了 Herophilus 的影响,笛卡尔还以松果体是灵魂所在(the seat of the soul)的观念来象征它在机体内的重要地位。19 世纪后期,de Graaf 首先指出,两栖类和爬行类动物的松果体是一个感官器官。但认为松果体在种族进化过程中渐趋退化,到了哺乳类已经很萎缩了。100 多年前 Ahlborn (1884)首先注意到松果体与某些低等脊椎动物的颅顶眼或侧壁眼之间在结构上具有明显的相似性。Gutzeit (1896)和 Huebner (1898)曾报道了一个病例,表明患有松果体肿瘤的男儿发生性发育早熟,提早进入青春期。Marburg (1909)认为这是由于松果体抑制性发育作用受到减弱所致。继之,美国 Foa 实验室报道,切除了松果体后的公鸡的鸡冠和睾丸均增大。这就进一步说明了松果体在生殖生理中的作用。Studnicka (1905)第一个观察到在低等动物中具有感光功能的松果体,经不断进化变为在哺乳动物中具有分泌功能的松果体。这是一个很有意义的、关键性的结论。1917 年 Mc Cold 和 Alen 将松果体组织块饲养蝌蚪,发现其用量与蝌蚪皮肤被“漂白”时间长短呈正相。1940 年前后,根据一些临床和形态学观察,已有学者指出,在青春期前的青少年,松果体含有一种能对抗促性腺激素的物质,可能通过下丘脑抑制生殖器官的发育和生理功能。但是,由于生理学家们认为深埋在大脑内的松果体是没有功能的,它只是一个具有原始感光作用的退化器官,仅仅是解剖学上的遗迹物,因而长期来未受到重视。近 40 年之久关于松果体的存在已在医学家的头脑中几乎完全消失。因此说,能对松果腺本质具真正的洞察力是在进入 20 世纪中期以后才开始。1954 年 Kitay 和 Altschule 综合了近 24 年来 1 762 篇有关的文章后,出版了一本关于松果体的专著,提出了松果体具有内分泌的功能。书中还总结了关于松果体的三方

面的作用:①松果体涉及了生殖腺的发育和功能(至少在鸟类和啮齿类);②松果体功能受外界光照环境的调节;③松果体的浸出液可引起鱼类和两栖类皮肤“漂白”。由于当时未做相关的对照实验,也缺少统计学分析,故影响了此结果的实际意义。1954年 Bargmann 指出,哺乳动物的松果体可能具有激素和神经递质两种功能。与此同时,Scharrer 首次提出“光-神经-内分泌系统”一词。他认为成年哺乳动物的松果体细胞已失去了其原有感光功能的大部分细胞器,成为一个完全的内分泌细胞。4年以后,即1958—1959年美国耶鲁大学皮肤科医生 Aaron Lerner(阿隆·勒内)及其同事做了具有划时代意义的工作。他们从25万头牛的松果体中提取出0.3g浸出液,经化学鉴定出为吲哚类(indole),其化学结构是N-乙酰-5-甲氧色胺(N-acetyl-5-methoxytryptamine)即命名为褪黑素(melatonin, Mel),因为它能使经咖啡因浸泡变黑色的蛙皮肤漂白。不久又在鼠及鸟类的松果体内鉴定出合成褪黑素的前体物及相关酶类。Kapper (1960)观察到松果体上分布有来自交感神经的颈上神经节纤维,提示它的支配与调节松果体活动有关。1965年 Wurtman 和 Axelrod 提出了假说:松果体功能是作为对光照的昼夜和季节性变化作出反应的一种内分泌器官,并决定了鸟类、啮齿类、也许还有其他生物的昼夜节律和年度生殖周期的节律活动。

随着20世纪60年代对松果体分泌的褪黑素的基础研究,许多学者展开了对褪黑素在机体内多方面功能的深入探讨。1970年墨西哥学者 Anton-Tay 发现褪黑素有助眠作用。1995年美国 RJ. Wurtman 开始将褪黑素应用于人类的促眠治疗。1974年 Wurtman 和 Cardinali 指出褪黑素分泌到血液和脑脊液内,然后作用于大脑区,再影响到机体的某些生理过程;而且呈现出与时相的密切关系,包括不同周期性活动与机体年龄大小有关,如始动青春期、雌性的排卵周期、睡眠-觉醒周期等。Axelrod 综合了已了解到的松果体诸多功能,认为松果体是一种神经化学传导器(neurochemical transducer)。

由于放射免疫测定技术(RIA)的产生,1975年 J. Arendt 等首先应用 RIA 技术观察血液内褪黑素浓度的变化,发现褪黑素的合成及分泌均具有昼夜节律性,即夜间升高,白昼处于低水平,故褪黑素又有黑夜激素(darkness hormone)之称。应用 RIA 技术确定了 Mel 受体的存在。在哺乳动物体内 Mel 受体有3种类型:MelR 1、MelR 2 和 MelR 3(Reppert et al, 1995)。

到了20世纪80年代,许多学者认为褪黑素是控制生物节律的“主宰”激素,故可称为授时因子激素(time-giver hormone)或生物钟节律的(自然)协调物;并从细胞水平上调节着基因某些方面的开关,例如细胞的衰老过程,认为机体的衰老是随着松果体的衰退而发生的。

1985年意大利 Pierpaoli W(华特·皮尔鲍利)报道,用褪黑素饲养老年小白鼠

5个月,显示有“返老还童”的现象。继之,不少学者依据自己的实验观察,先后报道了松果体具有促进免疫功能的作用(1988)、应用褪黑素辅助白介素-2治疗癌症患者有提高疗效、降低化疗副作用的效果(1991)、1993年 Tan DX 和 Reiter RJ 发现褪黑素有清除自由基、抗氧化的强力作用。近年来又有学者认为褪黑素具有降低胆固醇、防止血管内凝集堵塞、缓解心脏病发生的功能(Brugger,1995)、缓解机体应激反应(Kirby,1999)及对抗磁场(Karasek,1998)、电离辐射(Undeger,2004)、放射线(Vijayalaxmi,2004)等对机体的损伤。因此可以认为,Mel在机体内的生理功能是多方面的。随着广泛而深入的研究,必将揭开褪黑素被称为奇妙激素的全貌。

(叶百宽)

参 考 文 献

- [1] Heubner O. Tumor der glandula pinealis. Dtsch Med Wochenschr, 1898;24:214
- [2] Studnicka FK. Die parietalorgane. Oppel A(ed) Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen anatomie. Vol5. Jena;Fischer, 1905;1-254
- [3] Mc Cord, Allen FB. Evidences associating pineal gland functions with alterations in pigmentation. J Exp Zool, 1917; 23:207
- [4] Kitay JI, Altschule MD. The pineal gland: A review of the physiologic literature. Harvard university Press. Cambridge, MA. 1954
- [5] Lerner AD, Case JD, Heinzleman RV. Structure of melatonin. J Am Chem, 1959;81: 6084
- [6] Bargmann W. Newrosekretion und hypothalamisch-hypophysares system. Verh Anat Gos, 1954;51:30
- [7] Kappers JA. The development topographical relations and innervation of the epiphysis cerebi in the albino rat. Z Zellforsch Mikrosk Anat, 1960; 52:163
- [8] Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. Lancet, 1995;346: 1491
- [9] Axelrod J. The pineal gland; a neurochemical transducer. Science, 1974;1184:1341
- [10] Arendt J, Paunier L, Sizonenko PC. Melatonin-radioimmunoassay. J clin Endocrol Metab, 1975;40:347
- [11] Bergstrom WH, Hakanson DO. Melatonin: The dark force//Mosby. Advances in pediatrics. NY, 1998;45:91-106
- [12] Reppert SM, Godson C, Mahle CD, et al. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in retina and brain. Proc Natl Acad Sci USA, 1995; 92:8734
- [13] Pierpaoli W. The pineal gland: A circadian or seasonal aging clock? Aging, 1991;3:99