

褪黑素的



基础研究与临床应用

张均田 主编

褪黑素是什么——

英文名Melatonin，中文名“美乐托宁”

具有抗氧化、延缓衰老、提高免疫力、促进睡眠等效应

是激素吗？这一传统观点正受到挑战

最新权威研究认为，褪黑素是一种具有抗氧化活性的维生素



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

褪黑素的基础研究 与临床应用

张均田 主 编

张庆柱 副主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

褪黑素的基础研究与临床应用/张均田主编. —北京:
化学工业出版社, 2004. 10
ISBN 7-5025-6186-2

I. 褪… II. 张… III. ①褪黑素-研究②褪黑素-临
床应用 IV. R977. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 106138 号

褪黑素的基础研究与临床应用

张均田 主 编

张庆柱 副主编

责任编辑: 郎红旗 杨燕玲

责任校对: 李 林

封面设计: 关 飞

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行

现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市昌平振南印刷厂印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 850mm×1168mm 1/32 印张 5 字数 100 千字

2005 年 1 月第 1 版 2005 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6186-2/R · 250

定 价: 15.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

主 编 张均田 中国医学科学院药物研究所
研究员

副 主 编 张庆柱 山东大学药学院 教授

参编人员 赵子彦 山东省医学科学院 教授

李经才 沈阳药科大学 教授

徐叔云 安徽医科大学 教授

魏 伟 安徽医科大学 教授

程 勇 中国医学科学院药物研究所
博士，助理研究员

前 言

继美国之后，褪黑素（melatonin，MT，美乐托宁）在中国得到广泛的应用。卫生部曾批准了几十家企业生产褪黑素相关产品，使用人群有上亿人次之多。近十几年随着对褪黑素的深入研究，每年发表的相关论文至少有几百篇，从基础研究到临床应用都有新进展。这些进展主要表现为：第一，褪黑素除具有改善睡眠的作用外，还有增强免疫、抗氧化、清除自由基、保护线粒体的作用等，这些作用对防治衰老及老年性相关疾病（如老年痴呆）具有潜在用途，已引起高度关注。第二，科学研究积累的大量证据，使褪黑素作为激素的传统观点发生了根本的动摇，至今尚无其他任何激素受到如此巨大的挑战。褪黑素究竟是什么呢？褪黑素研究的权威人士为其定性——褪黑素是具有抗氧化活性的维生素。第三，长期临床实践和数以亿计人群的使用结果表明，褪黑素是相当安全的，改善睡眠所用剂量（1~3mg）甚少出现不良反应，剂量增加几十倍乃至1.2g未出现死亡案例，有些人降低剂量至0.3mg也能改善睡眠。

总之，按说明书和医嘱服用褪黑素是安全的，需要长期服用褪黑素的人应不必过分担心其不良反应。

在我国，经主管部门批准的褪黑素产品仅能用于改善睡眠，但目前其实际使用面较广，使用时间长，社会上对褪黑素的功用评价褒贬不一。人们疑惑，一个激素能够当作保健品使用吗？其中不乏仅引用某一实验或某一文献作为依据，对褪黑素的有效性和安全性提出质询。有鉴于此，我们邀请了国内长期从事褪黑素研究的知名专家和在国外研究褪黑素有成的归国专家撰写本书，他们有长期研究褪黑素的体会，掌握国内外大量文献并与国际同行保持密切联系和学术交流，由他们来综述褪黑素的研究新进展、新成果，解答广大群众和医务人员关心的问题将会是全面和客观的。抱着认真负责的态度和普及科学的热情，他们在百忙中奋笔疾书，在“五一”假期内整理成章，使书稿在很短的时间内以较高的质量完成，令人十分感动。谨向他们表示由衷的感谢。Reiter教授及在美工作的华人学者谭敦宪和霍玉书教授为本书的编写提供了最新研究成果和论著，为本书增色不少，也向他们表示深深的谢意。

张均田

2004年8月28日

内 容 提 要

褪黑素是什么——

●是风靡一时的保健食品“脑白金”、“美乐托宁”的功效成分

●具有促进睡眠、延缓衰老、提高免疫力的神奇功能

●是激素吗？这一传统观点正受到挑战

●最新权威研究认为，褪黑素是一种具抗氧化活性的维生素

褪黑素是一种神奇的物质。其作为药品或保健品的主要成分被广泛应用。本书就上述问题给予了科学客观的解答，力求澄清一些错误观点，反映相关研究的最新进展。

有关褪黑素的基础和临床研究是当前的热点领域。本书由长期从事褪黑素研究的国内知名专家和在国外研究褪黑素有一定成果的归国专家共同编写。编写人员有着长期研究褪黑素的体会，掌握着国内外大量文献并与国际同行保持密切联系和学术交流。在编写过程中他们始终抱着认真严谨的态度和普及科学的热情，因此本书对褪黑素及其生理作用与应用进行尽量全面的论述与客观的评价，力求解答无论是科研工作者还是普通消费者所关心的问题。

目 录

1 松果腺、褪黑素及其功能	1
1.1 松果腺	4
1.2 褪黑素	10
1.2.1 褪黑素的生物合成与转化	10
1.2.2 褪黑素的生物节律	16
1.2.3 褪黑素生物节律的调控	21
1.2.4 褪黑素的生理作用	26
参考文献	31
2 褪黑素与睡眠	35
2.1 睡眠与睡眠障碍	35
2.1.1 睡眠的特性及意义	35
2.1.2 睡眠障碍	39
2.2 褪黑素的促进睡眠作用	42
2.2.1 动物实验	43
2.2.2 健康人体实验	45
2.3 褪黑素催眠作用机制的研究	47
2.4 褪黑素与市售催眠药作用的比较	51
2.5 褪黑素的临床研究与应用	54

2.5.1	褪黑素作为保健食品发展概况	55
2.5.2	失眠患者的临床试验	55
2.5.3	时差反常综合征	57
2.5.4	倒班作业引起的睡眠障碍	58
2.5.5	盲人的睡眠障碍	60
2.5.6	与疾病相关的睡眠障碍	60
2.6	结语与展望	62
	参考文献	64
3	褪黑素的自由基清除作用及其应用	66
3.1	褪黑素抗氧化作用的效能	67
3.1.1	对抗氧化剂、毒物及致癌物对器官的自由基损伤 作用	69
3.1.2	对抗电离辐射对机体的自由基损伤作用	71
3.1.3	褪黑素抗氧化与线粒体保护作用	71
3.1.4	MT 的抗氧化作用强度	73
3.1.5	MT 抗谷氨酸兴奋毒性作用	74
3.2	褪黑素的抗氧化作用与抗衰老	77
3.3	褪黑素与脑缺血	80
3.4	MT 与白内障	82
	参考文献	83
4	褪黑素对免疫功能的影响	85
4.1	免疫系统褪黑素结合位点的研究为 MT 发挥免疫调节作用	

提供了重要基础	85
4.2 MT 对免疫系统的影响	86
4.2.1 MT 对免疫器官的影响	86
4.2.2 MT 对免疫细胞及其细胞因子的影响	87
4.3 MT 的抗炎免疫药理作用	88
4.3.1 MT 与自身免疫性疾病	88
4.3.2 MT 对肝损伤的作用	90
4.3.3 MT 与阿片肽的关系	91
4.3.4 MT 的 G 蛋白偶联 cAMP 信号转导机制	92
参考文献	93
5 褪黑素与阿尔茨海默病	96
5.1 阿尔茨海默病的病因学研究	97
5.2 MT 与衰老及阿尔茨海默病的关系	100
5.2.1 抗氧化、清除自由基	100
5.2.2 脑脊液中 MT 含量与 AD 病理改变呈负相关， 随年龄增加越益显著	100
5.3 MT 抗 AD 作用机制的研究	102
5.3.1 MT 抗神经细胞凋亡作用	102
5.3.2 MT 对 A β 形成的抑制作用	106
5.3.3 MT 对 A β 神经毒作用	107
5.3.4 MT 对 APP 转基因小鼠的作用	108
5.3.5 MT 对 Tau 蛋白过磷酸化的抑制作用	109
5.4 MT 治疗 AD 的临床应用研究	110

5.5 MT 防治 AD 的应用前景	113
参考文献	114
6 褪黑素被称为“激素”这一传统观念面临巨大挑战	117
6.1 早期研究证据：褪黑素是一种由松果腺分泌的 激素	117
6.2 近十几年的大量研究证据对“MT 是激素”这一概念提 出了挑战	118
6.3 MT 研究的权威性倾向于认为 MT 是具有抗氧作用的 维生素	126
参考文献	128
7 结语	130
7.1 MT 的生理作用与应用	131
7.1.1 调整时差，促进睡眠	131
7.1.2 自由基清除作用	133
7.1.3 免疫调节作用	135
7.1.4 辅助治疗肿瘤	136
7.1.5 MT 与阿尔茨海默病	137
7.2 关于 MT 的不良反应	139
7.3 MT 是具有抗氧活性、促进睡眠的维生素	140
参考文献	141

1 松果腺、褪黑素及其功能

松果腺位于脑部，因外形酷似松树的球果而得名。人类对于这个小小腺体功能的认识却最具有神秘及传奇的色彩。在希腊神话中，波利斐摩斯（Polyphemos，独眼巨人）的“第三只眼”被认为是“宇宙、太阳之眼”（图 1-1）。17 世纪中叶，笛卡尔（Descartes，法国哲学家，1596—1690）推测这一独特的器官是人类的“灵魂所在”，从而松果腺又被披上“超越自然的圣环”。后经大量比较解剖学、生理学、细胞学、生物化学及功能学研究，发现在低等脊椎动物（如鱼类、两栖类及爬行动物）中松果腺具有“眼样”（感光功能）作用，称之为动物的“第三只眼”。在生物进化过程中，松果腺发生显著性变化，从具有感光功能（鱼类、两栖类、爬行类和鸟类动物），到接受双眼感光调控分泌激素的神经内分泌腺



图 1-1 关于松果腺的神话

波利斐摩斯 (Polyphemos, 希腊神话中的独眼巨人)

——巴黎卢浮宫

体（哺乳类动物包括人类）。近代，在褪黑素（Melatonin，松果腺的主要激素）未被发现之前，松果腺又曾一度被现代医学贬为“退化的视觉器官”。

早在 1917 年，Mac Cord 和 Allen 就发现了牛的松果腺提取物能使青蛙的皮肤褪色，但直至 40 年以后，Lerner 及其同事们（1958 年）从牛的松果腺中分离并鉴定出褪黑素（使青蛙皮肤褪色的物质），由此开创了松果腺与褪黑素功能研究的新纪元^[1]。20 世纪 60 年代初期，Axelrod 和 Weissbach 等人（1960 年）确定了由色氨酸合成褪黑素的生化过程，Wurtman 等人（1963 年）证实了光照调节褪黑素合成的作用。在同一时期，Wurtman 等人（1963 年）和 Hoffman 及 Reiter（1965 年）在啮齿类动物中证实了褪黑素具有拮抗性功能的作用，这些重要的研究发现使人类重新认识了松果腺^[2]。现在大量研究证实了松果腺的重要功能——松果腺通过分泌褪黑素的昼夜节律性变化把光照信息转化为化学信号。因此，褪黑素被称为体内“表达黑暗的化学信号”，是生物体与自然界环境同步的重要环节^[3]。此外，褪黑素与生物体的生长、发育、成熟和衰老过程密切相关，并对内分泌系统和免疫系统具有重要的调节作用。本章简要介绍松果腺和褪黑素的研究概况及其主要的生理功能。

1.1 松果腺

松果腺位于头颅内的正中线上，在生物的进化过程中，其形态、位置及功能均发生显著性改变。在低等脊椎动物中，松果腺或副松果腺（parapineal）位于头皮下（如青蛙、蜥蜴）、头软骨内或紧贴颅骨（如七鳃鳗、硬骨鱼）。哺乳类动物的松果腺则位于颅内，在两侧大脑半球之间，其位置随进化也有很大变化——在大鼠，松果腺重约 1mg，位于两侧大脑半球与小脑之间的表面上；在人类，松果腺重约 100mg，则深深埋于两侧大脑半球和小脑之间，位于第三脑室的顶端（图 1-2）^[2]。尽

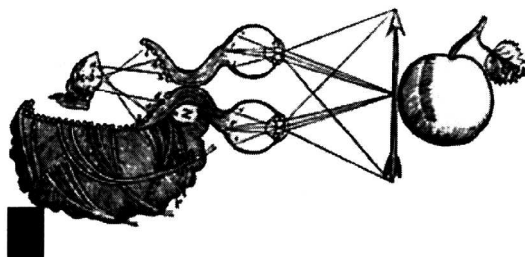
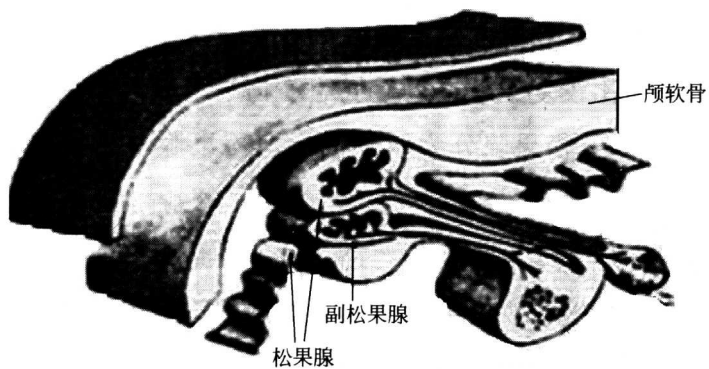


图 1-2 松果腺（左上）的生理位置

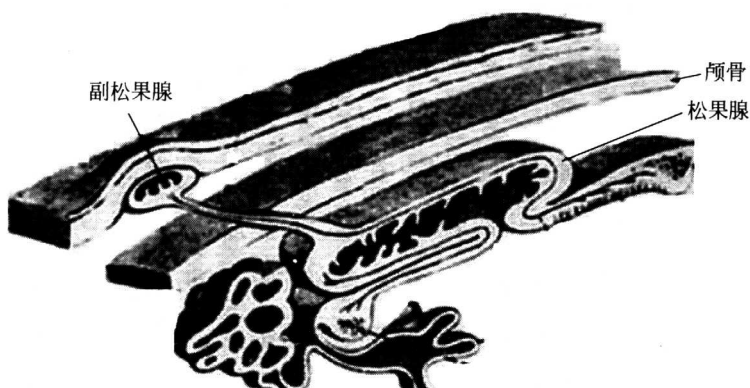
引自 Dodt E. The third eye-superstition and
reality EPSG, 1984, 11: 4~18

管在许多成年哺乳类动物中松果腺只具有单一功能（内分泌功能），但从种系发生进化上看松果腺细胞具有双重功能，即具有感光功能和内分泌功能。低等脊椎动物的松果腺比较复杂，在这些低等动物中（如鱼类及两栖类动物等），松果腺分为两部分，即松果腺与副松果腺（如图 1-3 所示，七鳃鳗和青蛙等），松果腺的优势功能是其感光作用。随着生物的进化发展，鱼类和青蛙松果腺中类似视网膜视锥细胞的感光细胞，逐渐由冷血类动物（如蜥形类和蛇类动物）和鸟类（如鸡）松果腺中发生改变的感光细胞所替代。这些变化了的感光细胞是爬行类、鸟类和哺乳类动物松果腺细胞的前体，这些细胞逐渐丧失了其直接感光的功能，而其内分泌功能则逐渐增强。如鸟类的松果腺仍具有直接感光的功能，但在哺乳类动物（包括人类）中，松果腺已进化为单一成分的结状内分泌器官，不具有直接感光的能力，其主要功能为神经内分泌腺（参见图 1-4 中各类脊椎动物的松果腺细胞比较）^[2,4]。这也就是在褪黑素未被发现之前，松果腺被贬为“退化的视觉器官”的缘故。

松果腺的血液供给来源于脉络膜后动脉的分支，密集的毛细血管网深入到松果腺实质细胞之间，松果腺具有丰富的血流量，如按每克组织供血计算，松果腺的血流量超过大多数内分泌腺，而与垂体相当^[2]。



(a) 七鳃鳗：松果腺位于头颅软骨下



(b) 青蛙：副松果腺位于头皮下