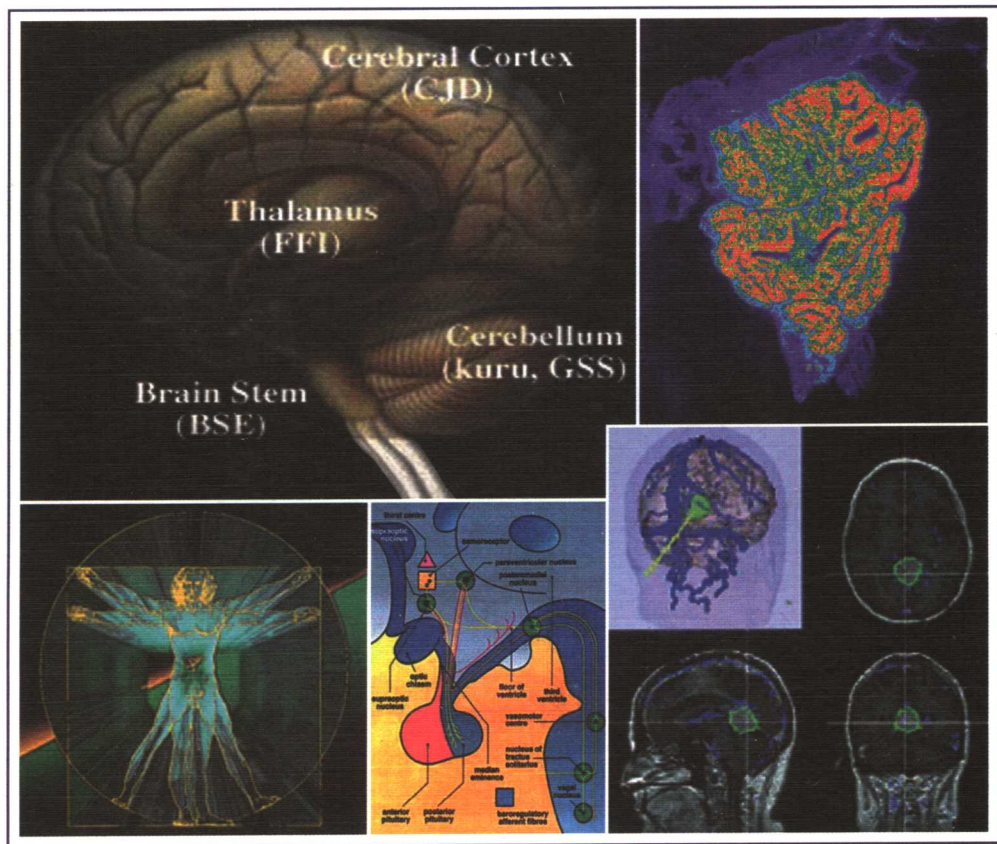


临床医师高级研修丛书

松果体及褪黑素

主编 赵 瑛 刘志民 周 晖



上海科学技术文献出版社

SHANGHAI SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL LITERATURE PUBLISHING HOUSE

临床医师高级研修丛书

松果体及褪黑素

Pineal Gland and Melatonin

主编 赵 瑛 刘志民 周 晖

主审 彭树勋

上海科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

松果体及褪黑素 / 赵瑛, 刘志民, 周晖著. —上海:
上海科学技术文献出版社, 2003. 9

ISBN 7-5439-2193-6

I. 松... II. ①赵...②刘...③周... III. 松果体
-褪黑素-研究 IV. R322. 5

中国版本图书馆CIP数据核字(2003)第074424号

责任编辑: 张科意

封面设计: 石亦义

松果体及褪黑素

主编 赵瑛 刘志民 周晖

主审 彭树勋

*

上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销
江苏常熟人民印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/16 印张 11 字数 190 000

2004年1月第1版 2004年1月第1次印刷

印数: 1-2 100

ISBN 7-5439-2193-6/R·588

定价: 38.00元

内 容 简 介

褪黑素是松果体分泌的一种神经内分泌激素。英文译音马拉托宁,俗称“脑白金”。

近年研究发现,褪黑素生物学作用十分广泛,如镇静、催眠、免疫兴奋、抗衰老、抗肿瘤等。本书从松果体褪黑素的合成、分泌和代谢,松果体褪黑素受体,松果体褪黑素的生理功能,松果体及其褪黑素与疾病,褪黑素临床应用和展望等方面展开叙述。本书论述系统,使褪黑素基础与临床研究提高到一个新的阶段,反映了该领域的最新研究现状和成就,以及发展趋势,可以说是国内第一部从基础到临床、从理论到实践的褪黑素专著。

本书的出版将会在褪黑素有关的生理、生物学、医学和药学等领域的应用中发挥重要作用。

编写者

主 编 赵 瑛 刘志民 周 晖
主 审 彭树勋

编著者 (按章节出现的先后为序)

陈 娟	第二军医大学长征医院神经内科
赵 瑛	第二军医大学长征医院神经内科
石勇铨	第二军医大学长征医院内分泌科
刘志民	第二军医大学长征医院内分泌科
周 晖	第二军医大学长征医院神经内科
陈向芳	第二军医大学长征医院内分泌科
陆祖谦	解放军第 301 医院内分泌科
邹俊杰	第二军医大学长征医院内分泌科
刘 颖	第二军医大学长征医院内分泌科
张立斌	第二军医大学长征医院内分泌科
黄流清	第二军医大学长征医院神经内科
贺 斌	第二军医大学长征医院神经内科
孙中安	解放军第 88 医院内分泌科
夏 斌	第二军医大学长征医院神经内科
赵忠新	第二军医大学长征医院神经内科
王宇卉	第二军医大学长征医院神经内科
黄 坚	第二军医大学长征医院神经内科
张 慧	第二军医大学长征医院内分泌科

序

褪黑素(melatonin, Mel)是松果体分泌的一种神经内分泌激素。松果体分泌褪黑素具有昼夜节律,由下丘脑视交叉上核(SCN)控制,与自然界光-暗周期的变化合拍。早在1917年,McCord和Allan发现牛松果体提取物能使蟾蜍皮肤颜色变浅,首次揭示松果体提取物的生物学活性,标志着褪黑素研究的开始。1959年皮肤病学专家Lerner分离纯化并确定这种活性物质结构,将其命名为Melatonin,成为松果体研究史上的重要里程碑。

褪黑素是一种具有多种功能的光信号,通过其分泌的改变,将环境光周期的信息传递给体内有关的组织和器官,使它们的功能活动适应外界的变化。它在调节昼夜节律、季节节律,以及人体睡眠-觉醒节律方面有非常重要作用。但褪黑素对人类的重要性并没有引起足够重视。随着社会的进步,都市居民生活节律不断改变,一些行业需日夜不停运转,从事这些行业的人不得不昼夜颠倒地工作,这种昼夜颠倒的社会生活模式违反了人类进化过程中形成的生物节律,势必影响人群生存质量,危害健康,加速疾病发生,更为严重的是这种影响不易觉察到。有人认为,一些举世震惊的灾难就是因为昼夜节律被干扰而导致决策失误或操作失误而引起,如航天飞机挑战者号爆炸、三里岛核电事故和切尔诺贝利核电事故等,这些灾难夺走了许多人的生命,并造成难以估量的经济损失。因此,国际松果体研究会反复呼吁,适当地利用褪黑素对24小时运转的社会可能有一定价值,应引起全社会的关注,并采取相应措施。

近年研究发现,褪黑素的生物学作用十分广泛,如镇静、催眠、免疫兴奋、抗衰老、抗肿瘤等,但其作用机制尚不明确,故对褪黑素生理功能应进行广泛、深入研究,探讨其与人类疾病的关系,使褪黑素基础与临床研究提高到一个新的高度。动物实验表明,褪黑素有抗衰老作用,其作用可能与抗氧化、清除自由基有关,但在人类这种作用尚待进一步证实,需经科学的循证医学方法进行疗效和安全性考证才能明确,然后进行广泛的临

床应用。

本书主编赵瑛和刘志民教授,及其他作者多年从事褪黑素和褪黑素受体(melatonin receptor)的研究。两位教授曾在我的实验室工作,他们勤奋工作和学习的精神是值得赞扬的。以后我们又密切合作,首先报告人胚胎脑组织和外周组织广泛存在褪黑素受体,并应用分子生物学技术进一步证实褪黑素受体亚型(mt_1 , MT_2)和信号转导通路;2002年又进一步研究褪黑素对神经系统、内分泌和代谢系统的作用及其与人类疾病的关系,相信由于他们的刻苦工作,一定会对松果体及其褪黑素的研究领域做出一定的贡献。

本书系统论述了褪黑素合成、分泌、调节、生理功能及其与疾病的关系,褪黑素受体体内分布及褪黑素应用的现状和展望;反映该领域最新研究现状和成就,以及发展趋势,可以说是国内第一部从基础到临床、从理论到实践的全面系统介绍褪黑素及褪黑素受体的专著。国内目前尚缺少这样一本专门介绍褪黑素和褪黑素受体的基础理论和最新进展的图书。因此,本书的出版将弥补这方面的不足。本书可使读者正确理解褪黑素作用、纠正一些模糊认识。本书的问世定将在中国褪黑素有关的生理、生物学、医学和药学等领域的研究和应用中发挥重要作用。

彭树勳

2003年10月

前言

褪黑素(melatonin, Mel)是松果体分泌的一种神经内分泌激素,近年发现它的生物学作用十分广泛。褪黑素是一种具有多种功能的光信号,通过其分泌水平的改变,将环境光照周期(昼夜节律和季节节律)的信息传递给体内有关的组织和器官,使它们的功能活动适应外界的变化。褪黑素对生殖系统有抑制作用,通过分泌量的改变调节季节性生殖动物,如羊、鼠的生殖;在人类,褪黑素已作为女性避孕药而应用。褪黑素对免疫系统有兴奋作用,辅助对抗肿瘤作用,以及镇静、催眠作用,被称为“生理性催眠剂”。还有,动物实验表明,褪黑素有抗衰老作用,但对人类的作用尚需经过验证方可明确。长期服用是否安全也需进一步临床验证。褪黑素的生物学作用机制尚未完全阐明,近年的研究工作表明,人胚胎脑组织和外周组织均存在褪黑素受体(MR),这提示,褪黑素多种生物学作用可能是通过靶器官上褪黑素受体直接作用的结果;褪黑素受体的信号传递系统的研究对于深入认识褪黑素作用机制,揭示生命本质有重要意义;对褪黑素生理功能与疾病关系的研究,有助于阐明某些疾病发生发展的机制,并为褪黑素广泛临床应用提供新思路。对褪黑素进行规范药理学研究,明确疗效和安全性也是十分必要的,为褪黑素应用奠定药理基础;褪黑素的生理功能、调节机制及其与临床应用的联系,应为医学、药学,以及生物学专业人员和掌握。

本书共分三部分,第一部分介绍松果体解剖、发育,以及褪黑素分泌和调节;第二部分介绍褪黑素生理作用;第三部分介绍褪黑素与人类疾病的关系。本书系统介绍褪黑素的基础理论和临床应用,反映了这个领域研究的最新进展和发展趋势,是一本从理论到方法、从分子细胞到整体、从基础理论到临床应用,系统而全面地介绍松果体及其褪黑素的专著。可作为医学、生物学、药学等专业人员和研究生的教材,以及上述专业的学生、教师、科研人员和临床医生的参考书,也是对褪黑素感兴趣的有关人员的一本参考书。

由于松果体及其褪黑素的研究领域广,进展又快,在成稿之时所涉及的问题有些还不太清楚,有些尚无定论,而新的功能还在逐渐被证实,因此,书中很多内容和论点还需不断补充、修正和完善。在编写的过程中,本书每章具相对独立性,内容会有部分交叉,而每位作者看问题的角度不同,查阅的文献各异,对有些问题的提法可能有不一致的地方,均望读者谅解。

最后,由于编者水平有限,本书的缺点错误在所难免,敬请读者指正,我们将不胜感激。

本书稿荣幸地得到香港大学彭树勋教授审阅,编写过程中又自始至终得到上海科技文献出版社的支持,他们为本书顺利出版做出宝贵的努力,在此致以诚挚的谢意。

编 者

2003 年 12 月

目 录

第一章 松果体的解剖和发育	(1)
第二章 松果体褪黑素的合成、分泌和代谢	(5)
第三章 松果体褪黑素受体	(12)
第四章 松果体褪黑素的生理和药理作用	(19)
第一节 褪黑素对中枢神经系统的调节作用	(19)
第二节 褪黑素对免疫系统的调节作用	(24)
第三节 褪黑素对心血管系统的调节作用	(36)
第四节 褪黑素对呼吸系统的调节作用	(45)
第五节 褪黑素对泌尿系统的调节作用	(51)
第六节 褪黑素对消化系统的调节作用	(56)
第七节 褪黑素对代谢系统的作用	(62)
第八节 褪黑素对生殖系统的调节作用	(70)
第九节 褪黑素对内分泌系统的调节作用	(80)
第十节 褪黑素对人体昼夜节律的影响	(85)
第十一节 褪黑素的抗衰老作用	(90)
第五章 松果体褪黑素与疾病	(101)
第一节 褪黑素与老年性痴呆	(101)
第二节 褪黑素与肿瘤	(108)
第三节 褪黑素与癫痫	(118)
第四节 褪黑素与昼夜节律紊乱	(129)
第五节 褪黑素与抑郁症	(138)

第六节 褪黑素与性早熟和抗生育作用	(146)
第七节 褪黑素与脑血管疾病	(153)
第八节 褪黑素与骨代谢和骨关节疾病	(157)
第六章 褪黑素临床应用和展望	(161)

第一章 松果体的解剖和发育

一、解剖

人类松果体(pineal gland)位于丘脑的后上方、四叠体上方的凹陷内,呈圆锥形,通过1条细柄与第三脑室相连,形似松果,颜色灰红;成人大小长0.8~1.0cm,宽0.6cm,厚0.4cm,重约0.1~0.2g(图1-1,图1-2)。在大多数低等脊椎动物中,松果体终身以小球囊形式存在,多数是成对的,由3种细胞构成:光感细胞、神经节细胞和支持细胞,均来自神经外胚层。两栖类动物为囊状松果体,仍以锥体样光感细胞为主,故为感光性器官;无尾两栖类的某些蛙类具有松果体旁器——额眼,又名“第三眼”,位于表皮下,其松果体神经束与颅内的松果体发生联系。爬行类动物的松果体主要是原始分泌型光感细胞(secretory rudimentary photoreceptor cell, SRP),仅有少数圆锥体样光感细胞和各种过渡型细胞,虽尚存光感功能,但不如两栖类。鸟类的松果体仅有SRP和其他过渡型细胞,内含致密小泡,小泡内含5-羟色胺(5-HT)和褪黑素(Melatonin, Mel),故有分泌功能;一般认为,鸟类是感光功能松果体转化为分泌功能松果体的中间型,并具有囊泡状、多囊泡状,以至与哺乳类松果体相似的实体小叶状结构。哺乳类动物的松果体不能直接感受光的刺激,只能分泌激素;从种系发生上追踪,其松果体细胞由低等脊椎动物的光感细胞转变而来,而胶质细胞则来自低等脊椎动物的间质支持细胞,并有交感神经支配。

二、发育

(一) 胚胎发生

人松果体起源于神经外胚层第三脑室室管膜细胞,第6星期初形成松果体体原基,第7星期时,原基明显向外突起先形成小囊,以后细胞增殖发育成实体器官,基部保留一小腔,称为“隐窝”,松果体与间脑相连处形成松果体柄。第5个月后开始分化出松果体细胞和神经胶质细胞,两种细胞镶嵌排列,在胚胎和幼年时期,以松果体细胞为主。松果体的发育

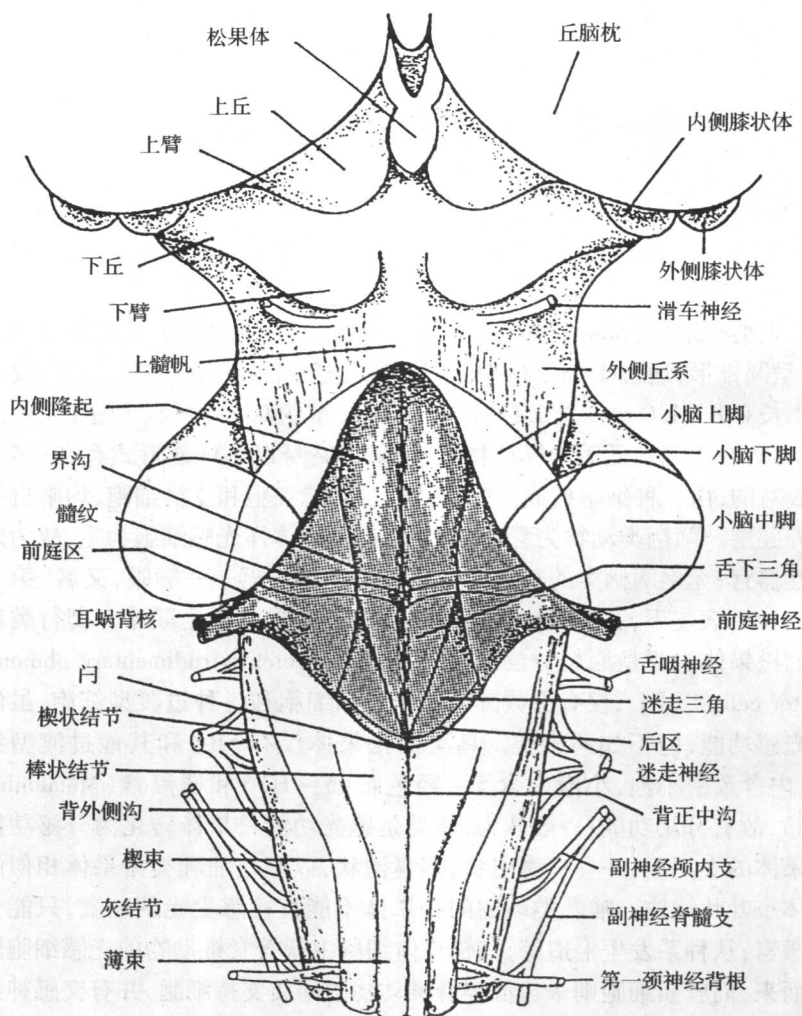


图 1-1 脑干的腹侧面图

注：松果体位于四叠体上方的凹陷内

和成熟主要在出生后 1 星期内完成，一般自 7 岁开始退化，结缔组织增生，神经胶质细胞相对增加，成年后不断有钙盐沉着，形成一些大小不等的颗粒，称为“脑沙 (acerveli)”，钙化形成钙斑，并随年龄增加而增加，可在 X 射线上显现，临床上可根据其位置的改变，作为诊断颅内病变的参考。

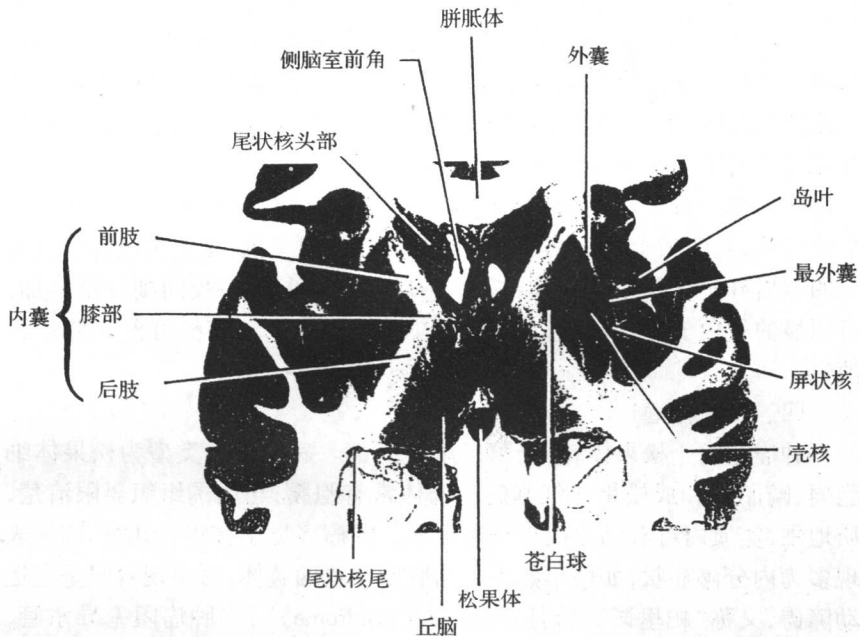


图 1-2 大脑水平切面图

注：松果体位于三脑室下方

(二) 组织分化

在胚胎后期和幼年早期,松果体细胞由弱嗜铬性大细胞和强嗜铬性小细胞组成,后者在幼年后期消失;成熟的松果体细胞体积大,形状不规则,有突起,细胞有明和暗之分,是不同功能状态下的不同表现形式。有人曾对 75~90 岁的老年人的松果体进行细胞计数,发现男性占实质中细胞总数的 76%,女性占 82%,故尚不能认为松果体在成年期已是个退化的器官。在胚胎第 3 个月初,交感神经分支开始长入松果体,第 5 个月进入腺实质,其轴突末端与松果体细胞发生接触。

(三) 血管供应和神经支配

松果体的血管供应丰富,以单位质量计仅次于肾脏。松果体动脉来自脉络膜后动脉,松果体静脉注入大脑大静脉;松果体神经来自颈上神经节的交感神经节后纤维,松果体是直接受交感神经支配的内分泌腺。

三、松果体的功能

人类松果体是一个活跃的内分泌器官,主要分泌褪黑素(Melatonin,

Mel)。在两栖类动物, Mel 是促使皮肤褪色的激素, 在哺乳类已失去这个作用, 主要抑制促性腺激素的释放, 从而使垂体的促性腺激素分泌减少, 抑制生殖腺的发育和功能活动, 因此, 可以防止性早熟; 如果在儿童期松果体遭到破坏(如松果体瘤), 则出现性早熟和生殖腺的过度发育; 相反, 在儿童期松果体过分发育, 则性腺发育迟缓。

松果体的分泌活动受光照的影响, 这种光照影响是种系发生保留下来的特性, 光刺激由视觉器官传入脊髓交感神经中枢, 颈上交感神经节发出的节后纤维作用于松果体, 抑制 Mel 的合成和分泌; 夜间则分泌增加, 有明显的昼夜节律性变化。而破坏以上任何一个环节都可使光照作用消失。

四、松果体瘤

肿瘤起源于松果体, 位于第三脑室后部。病理常见类型为松果体细胞瘤、畸胎瘤和成松果体细胞瘤。瘤体常有包膜, 与周围组织界限清楚, 质地硬, 实质内可有钙化或小囊肿形成。肿瘤多见于青年和儿童, 临床表现多为内分泌症状, 如性早熟等。当肿瘤压迫四叠体, 可出现双眼垂直运动障碍, 又称“帕里诺综合征(Parinaud syndrome)”; 当肿瘤阻塞导水管, 临床出现颅内压增高的表现, 头痛、呕吐, 眼底视盘水肿。松果体瘤除发生在松果体外, 还可以出现在松果体以外的鞍区、颅底、小脑桥脑角等部位, 称为“异位松果体瘤”。松果体瘤多为良性肿瘤, 但部位深, 不宜全切, 不能切除者可行侧脑室小脑延髓池分流术, 加以放射治疗, 也可取得一定效果。

(陈 娟 赵 瑛)

参 考 文 献

1. 河北新医大学《人体解剖学》编写组. 人体解剖学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1976: 907
2. 于频. 系统解剖学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 391
3. 谢启文. 神经内分泌学. 第1版. 辽宁: 辽宁科学技术出版社, 1990: 280 ~ 293

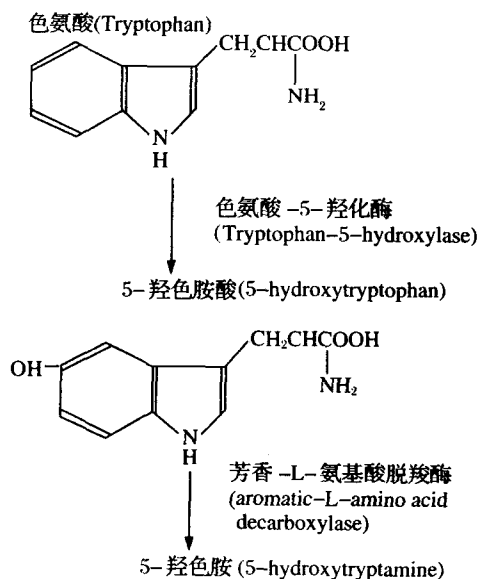
第二章 松果体褪黑素的合成、分泌和代谢

一、合成

褪黑素(Melatonin, Mel),简称“褪黑素”。它的化学名称为5-甲氧基-N-乙酰色胺,其生物合成主要在松果体(pineal gland, PG)细胞内进行,以色氨酸为原料,由5-羟色胺(5-HT)在酶的作用下转变而成。

首先,松果体细胞从血液中摄取色氨酸,然后:①在色氨酸羟化酶作用下,色氨酸在5位羟化形成5-羟色胺酸;②5-羟色胺酸在芳香-L-氨基酸脱羧酶作用下转化为5-羟色胺;③5-羟色胺在5-羟色胺-N-乙酰转移酶作用下转化为N-乙酰-5-羟色胺;④N-乙酰-5-羟色胺在羟化-氧-甲基转移酶的作用下转化为5-甲氧基-N-乙酰胺(褪黑素 Mel),羟化-氧-甲基转移酶是 MT 合成的关键。

褪黑素的合成过程见图 2-1:



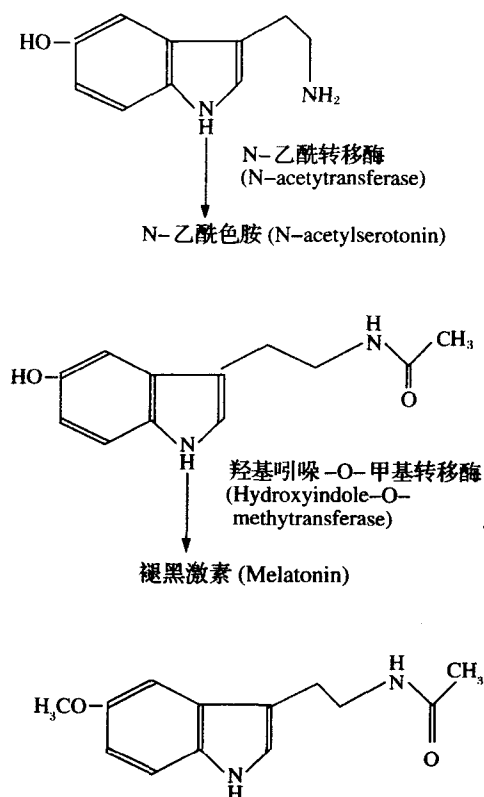


图 2-1 Synthetic pathway of melatonin in the pineal gland

- 注：色氨酸 $R = \text{COOH}, X = \text{H}, Y = \text{HO}$
 5-羟色胺酸 $R = \text{COOH}, X = \text{OH}, Y = \text{H}$
 5-羟色胺 $R = \text{H}, X = \text{OH}, Y = \text{H}$
 5-羟-N-乙酰色胺 $R = \text{H}, X = \text{OH}, Y = \text{COCH}_3$
 5-甲氧基-N-乙酰色胺 (Mel) $R = \text{H}, X = \text{OCH}_3, Y = \text{COCH}_3$

Mel 的生物合成既取决于光照,又受交感神经的影响。在成年哺乳动物,光感信息被视网膜光感细胞或光受体吸收后,随即发生化学转化,环境的光能转换为电脉冲信号,由神经节后视网膜神经纤维介导,通过视网膜下丘脑束到达视交叉上核(SCN),从 SCN 沿下丘脑外侧的前脑内侧束到达中脑被盖,然后经被盖脊髓束抵达脊髓侧柱,通过神经节前纤维,终止于双侧的颈上神经节(SCG),再由此发出去甲肾上腺素能节后纤维,沿小脑幕松果体神经最终到达松果体。当光信号到达 SCG,交感神经节