

褪黑素降血糖作用机制的研究进展

谢术欢, 冯玛莉*

山西省中医药研究院, 山西 太原 030000

摘要: 褪黑素是存在于生物内的重要激素, 具有抗氧化、改善睡眠、调节免疫等多种生理作用, 作为保健食品原料用于改善睡眠。近年来有研究表明褪黑素有一定的降血糖作用, 其机制可能与改善胰岛素抵抗、保护胰岛 β 细胞、调节下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴等作用有关。对褪黑素的降血糖作用及其机制研究进行综述, 以期褪黑素及促进内源性褪黑素、受体激动相关的活性物质作为潜在的降血糖药物用于糖尿病患者提供参考。

关键词: 褪黑素; 降血糖; 抗氧化; 胰岛素抵抗; 胰岛 β 细胞

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2021)04 - 0852 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.044

Research progress on hypoglycemic mechanism of melatonin

XIE Shu-huan, FENG Ma-li

Shanxi Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030000, China

Abstract: Melatonin is an important hormone secreted by the human body. It has the functions of delaying aging, improving sleep, and regulating immunity, etc. As a raw material for health food, melatonin is used to improve sleep. In recent years, studies have found that melatonin has a certain hypoglycemic effect, and its mechanism may be related to improving insulin resistance, protecting pancreatic β -cells, and regulating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. In this paper, the hypoglycemic effects and mechanisms of melatonin are reviewed in order to provide reference for potential hypoglycemic agents such as melatonin, active substances that promote endogenous melatonin and receptor activation.

Key words: melatonin; fall blood sugar; delaying aging; insulin resistance; pancreatic β -cell

褪黑素是由松果体分泌的吲哚类激素, 是人体自身的一种调节激素, 在哺乳动物由位于视交叉上核的内源性昼夜节律振荡器、光检测器和褪黑素合成机械在内的协调作用而产生的^[1], 它的水平呈现昼低夜高的节律性, 从而维持着人类的正常生理功能^[2]。褪黑素大部分在松果体内合成, 也有小部分位于视网膜、胃肠道和胰腺神经内分泌细胞等部位。褪黑素由 5-甲氧基、三位酰胺基乙基、吲哚环母核组成(图 1), 是一种高亲脂兼部分亲水性化合物, 能与羟自由基、过氧化自由基发生反应, 推测这一性质可能与其抗氧化作用有关^[3]。褪黑素具有诱导抗氧化酶的表达, 清除自由基, 调节细胞凋亡、自噬途径, 延缓衰老进程、调节睡眠和生殖功能、提高机体免疫力、改善心脑血管疾病、降血糖等作用^[4-5]。Montilla 等^[6]在用褪黑素 ig 糖尿病小鼠发现,

小鼠空腹血糖、糖化血红蛋白、果糖胺均有不同程度的降低。Agil 等^[7]给予年轻雄性祖克尔糖尿病脂肪大鼠褪黑素治疗 6 周后, 其空腹血糖、糖化血红蛋白均明显降低。Shieh 等^[8]用褪黑素 ig 高脂高糖小鼠 8 周后, 其胰岛素敏感性、糖耐量均有所改善。近年来有研究发现褪黑素对降低 2 型糖尿病患者血糖有一定的作用, 通过中枢和外周受体直接和间接调节葡萄糖摄取、胰岛素分泌和 β 细胞存活^[9-10]。本文对褪黑素的降血糖作用及其机制进行综述, 以期外源性褪黑素、促进松果体合成分泌内源性褪黑素以及褪黑素受体激动剂等活性物质作为潜在的降血糖药物用于糖尿病患者提供参考。

1 褪黑素改善胰岛素抵抗作用

1.1 褪黑素调节肝脏葡萄糖代谢

肝脏对血糖的调节主要通过肝糖原的合成和

收稿日期: 2020-12-23

作者简介: 谢术欢(1995—), 女, 天津人, 在读硕士研究生, 研究方向为中药有效性、安全性评价。E-mail: 1074574160@qq.com

*通信作者: 冯玛莉(1963—), 女, 山西大同人, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事中药药理和内分泌疾病研究工作。E-mail: fengmali@163.com

分解以及糖异生作用。机体摄入过量葡萄糖后，葡萄糖进入肝细胞后合成肝糖原并储存于肝脏内，当机体糖分供应不足时，肝细胞通过糖异生、糖分解维持机体血糖平衡。褪黑素能够增加肝细胞对葡萄糖的吸收的效能，并把吸收的葡萄糖转换为肝糖原，从而降低胰岛素抵抗^[11-12]。

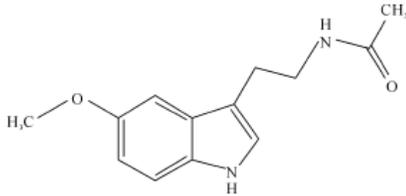


图 1 褪黑素的分子结构

Fig. 1 Structure of melatonin

卢世妹等^[13]在探讨褪黑素对胰岛素抵抗肝母细胞瘤的研究中发现，采用高糖联合胰岛素建立胰岛素抵抗模型，观测经褪黑素处理 6 h 后的模型细胞葡萄糖摄取和糖原合成增加，p-GSK-3 β 、p-Akt 蛋白水平显著增高，FoxO1 磷酸化水平和细胞质含量明显增加，推测褪黑素可能通过 Akt/GSK-3 β 、Akt/FoxO1 信号通路促进肝母细胞的葡萄糖摄取能力和糖原合成从而改善糖代谢。余美华等^[14]在研究褪黑素改善胰岛素抵抗肝母细胞瘤细胞糖代谢中发现，褪黑素可能通过抑制活性氧的生成而改善氧化应激，促进肝母细胞瘤细胞葡萄糖的摄取和利用，从而降低胰岛素抵抗，维持机体血糖平稳。

1.2 褪黑素调节骨骼肌糖代谢

骨骼肌由肌纤维构成，除收缩功能外利用肌糖原是糖原代谢的重要途径，在机体摄入过多糖分时，骨骼肌会将多余的葡萄糖摄取并储存，避免糖分堆积引起血液含糖量升高导致胰岛素抵抗；当血糖供应不足时，骨骼肌会释放糖分，避免低血糖反应。2 型糖尿病严重时可能会出现肌肉萎缩，骨骼肌受损后对葡萄糖摄取、储存能力下降，可能会引起降低机体对胰岛素的敏感性，引起胰岛素抵抗。现有研究表明褪黑素在体内体外能够减少骨骼肌疾病^[15-16]。

史仍飞等^[17]在研究慢性睡眠剥夺对大鼠骨骼肌质量和肌糖原含量的影响中发现，慢性睡眠剥夺大鼠骨骼肌质量、骨骼肌细胞 Akt、FOXO1 磷酸化水平显著降低，慢性睡眠剥夺可能通过激活骨骼肌蛋白质降解相关通路而引起骨骼肌质量降低，而褪黑素具有调节睡眠的作用，推测褪黑素可能通过调节睡眠提高骨骼肌质量，增加肌细胞含量，从而提

高肌糖原的储存，维持机体血糖平稳。Wang 等^[18]在小鼠和大鼠的肌肉损伤实验中发现，慢性褪黑素摄入减少了肌细胞凋亡，加速了肌细胞再生；Chen 等^[19]发现褪黑素可能通过调节凋亡相关信号通路，抑制了细胞凋亡，减轻炎症反应，恢复肌肉再生，从而改善挤压损伤后的肌肉愈合，推测其可能通过减少肌细胞凋亡增加肌细胞数量，提高骨骼肌对葡萄糖的摄取能力，从而维持血糖平稳。虽然大量的研究发现褪黑素具有保护骨骼肌的作用，但关于褪黑素对骨骼肌糖代谢的具体机制尚不明确，推测其可能与提高机体对胰岛素的敏感性、降低胰岛素抵抗相关。

1.3 褪黑素调节脂肪糖代谢

脂肪组织在机体分布广泛，主要分布在皮下、内脏周围、腹部的大网膜，且所占比重大，成年人占体质量的 20%~25%，脂肪细胞是改善胰岛素抵抗的主要靶细胞，因此对于维持机体血糖平稳有着重要作用。肥胖等代谢异常疾病机体脂肪堆积导致脂肪细胞对胰岛素的敏感性降低，葡萄糖不能有效的转换贮存利用而影响糖脂代谢。在褪黑素改善胰岛素抵抗 3T3-L1 脂肪细胞摄取葡萄糖的研究中发现，褪黑素可以干预游离脂肪酸的作用，降低胰岛素抵抗，增加脂肪细胞对葡萄糖摄取能力，从而合成糖原在机体内储备^[20]。

罗丹^[21]在研究褪黑素调控脂肪细胞增殖的分子机制中发现，褪黑素处理过的小鼠原代脂肪细胞数量明显增多，钟基因 Bmal1、Clock 的表达和节律性振幅显著提高，细胞增殖关键基因 c-Myc、Cyclin E 节律性表达也有明显提高，同时，褪黑素提高 Clock 结合 c-Myc 启动子区 E-box 能力，转录调控 c-Myc，因此推测褪黑素可能通过调节生物钟节律基因 Clock/HDAC3/c-Myc 信号促进脂肪细胞增殖提高对葡萄糖的利用，降低胰岛素抵抗，从而降低体内异常升高的血糖。Liu 等^[22]在探究褪黑素与血脂的实验中发现，经褪黑素治疗的人工 24 h 连续光照豚鼠的 AMPK α 、磷酸化 AMPK α 、PPAR α 和肉碱棕榈酰辅酶 A 转移酶 1A 基因和蛋白表达都有显著上调，且总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平显著降低，褪黑素可能通过激活 AMPK α /PPAR α 信号通路以减轻持续人工光照对豚鼠造成的脂质代谢紊乱，从而达到降血糖作用。

2 褪黑素保护胰岛 β 细胞

β 细胞受损是引起糖尿病的重要原因之一，由

胰岛 β 细胞分泌的胰岛素是体内唯一能够降血糖的激素, 当 β 细胞受损时, 胰岛素分泌减少, 不能维持机体血糖平衡导致血糖升高, 若不及时治疗, 易发展为糖尿病。褪黑素能够通过降低异常升高的血糖和血脂来减轻 β 细胞的糖脂毒性, 由于褪黑素自身具有抗氧化和抗炎作用, 同时能够减轻胰腺氧化应激水平从而对 β 细胞起到保护作用^[23-24]。

贾延劫等^[25]研究褪黑素对链脲佐菌素所致胰岛 β 细胞损伤的保护作用显示褪黑素明显降低小鼠空腹血糖和过氧化物、一氧化氮水平, 推测褪黑素抑制链脲佐菌素导致 NO 的合成减少, 减轻链脲佐菌素的细胞毒作用, 从而对胰岛 β 细胞起到保护作用。Lee 等^[26]发现褪黑素减缓在高糖条件下培养的 Ins-1 细胞衰老加速、凋亡增加、细胞周期停滞、内源性抗氧化防御受损和葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损, 减少细胞凋亡和衰老相关蛋白的表达, 增加内源性抗氧化防御, 改善葡萄糖刺激的胰岛素分泌, 减轻由糖毒性和糖脂毒性引起的细胞凋亡和应激诱导的胰岛 β 细胞早衰, 延长 β 细胞寿命, 增加其利用率。

3 褪黑素调节下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴

下丘脑促进腺垂体分泌促肾上腺皮质激素合成和释放, 促肾上腺皮质激素作用于肾上腺刺激糖皮质激素合成和释放, 糖皮质激素反馈性抑制促肾上腺皮质激素的分泌, 形成丘脑-垂体-肾上腺轴。糖皮质激素具有促进糖原分解并且抑制糖原的合成、诱导糖异生的功能, 若 HPA 轴功能紊乱, 则有可能导致血糖异常升高^[27-30]。褪黑素能够通过调节 HPA 轴维持血糖稳态。

鄞莹等^[31]观察到 82 例 2 型糖尿病患者给予褪黑素治疗 6 周后, 褪黑素组促肾上腺皮质激素、促肾上腺皮质激素释放激素、血清皮质醇均低于安慰剂组, 空腹血糖、糖化血红蛋白较治疗前下降, 血清超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶较治疗前明显上升, 丙二醛明显下降, 推测其可能通过改善机体氧化应激能力以调节 HPA 轴达到降血糖作用。Detanico 等^[32]用褪黑素干预应激小鼠, 其升高的皮质酮降低到正常水平, 另外外源性褪黑素的摄入可能对 HPA 轴起到调节作用^[33]。刘文洁等^[30]在研究 2 型糖尿病患者褪黑素水平与 HPA 轴激素关系研究中发现, 2 型糖尿病患者的褪黑素随着 HPA 轴的紊乱而异常升高。在慢性应激下皮质酮分泌增加, 促进了肾上腺分泌去甲肾上腺素, 从而刺激松果体分

泌褪黑素实现血液中褪黑素水平的增加。因此推测褪黑素可能通过降低促肾上腺皮质激素、促肾上腺皮质激素释放激素调节 HPA 轴, 降低糖皮质激素, 从而抑制糖原分解、促进糖原合成, 维持血糖平稳。

4 褪黑素受体调节

褪黑素在松果体中合成后释放到血液, 分布于靶器官或组织, 与其受体结合后发挥生理作用。褪黑素受体分为褪黑素 1、褪黑素 2 两个亚型, 主要分布于海马、视网膜、下丘脑等部位, 新近发现褪黑素 1 受体还分布在乳腺、甲状腺等部位发挥抑制癌作用^[34-37]。小鼠体内褪黑素 1 受体缺失时, 其葡萄糖代谢能力降低, 推测褪黑素 1 受体被激活能够促进葡萄糖的代谢能力, 从而改善胰岛素抵抗, 维持机体血糖稳态^[38]。

褪黑素受体基因编码 (褪黑素 NR1B) 的遗传变异在调节空腹血糖和影响 2 型糖尿病风险中有重要作用, 特别是由褪黑素 NR1B 调控的褪黑素 2, 经鉴定褪黑素 2 功能的丧失与 2 型糖尿病有关^[39]。褪黑素 NR1B 中两种不同的单核苷酸多态性位点 (SNPs; rs1387153 和 rs10830963) 被报道与 2 型糖尿病有关, 其中以 rs10830963 更明显, rs10830963 风险等位基因的携带者患 2 型糖尿病的风险更高, 推测基因位点的改变可能影响褪黑素 2 的表达, 进而导致糖代谢紊乱^[40-43]。褪黑素分泌不足时, 褪黑素受体激动剂可以模拟褪黑素激活褪黑素 1、褪黑素 2 受体发挥其生理作用, 有研究表明褪黑素受体激动剂提高经棕榈酸处理过的脂肪细胞脂联素、脂联素受体 1 的表达, 激活 AMPK 氧化应激通路, 促进细胞内脂肪酸的氧化代谢, 提高经棕榈酸处理过的脂肪细胞糖代谢能力, 从而改善胰岛素抵抗, 降低血糖^[44-45]。

5 结语

褪黑素可能通过 Akt/GSK-3 β 、Akt/FoxO1、AMPK α /PPAR α 信号通路促进葡萄糖摄取改善胰岛素抵抗、Clock/HDAC3/c-Myc 信号通路调节氧化应激水平保护胰岛 β 细胞、维持 HPA 轴稳态、受体调节改善机体血糖水平, 然而其作用机制以及他们之间的相互关系尚未完全明确, 有待进一步探究。褪黑素是一种在动植物、真菌、细菌体内皆可发现的物质, 许多降血糖中药如黄芩、大黄、麦冬中含有褪黑素成分, 其中如黄芩中的褪黑素质量分数高达 0.7%^[46-47]。从连翘中提取的褪黑素降低 2 型糖尿病小鼠血糖^[48]。一方面褪黑素、褪黑素受体激动剂能

够改善胰岛素抵抗、调节肝脏、骨骼肌和脂肪组织的糖代谢、保护胰岛 β 细胞、调节HPA轴、受体调节维持机体血糖平稳;另一方面促进内源性褪黑素分泌以及含有褪黑素中药、天然活性物质具有潜在的降血糖作用,为发现通过提高褪黑素水平降血糖临床用药和新药研发提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters [J]. *Pharmacol Rev*, 2003, 55(2): 325-395.
- [2] Zhong X, Yu J, Frazier K, et al. Circadian clock regulation of hepatic lipid metabolism by modulation [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(7): 1816-1828.e4.
- [3] 余智操, 王祥旭, 张红梅. 褪黑素镇痛效应研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(2): 128-132, 136.
- [4] Cipolla-Neto J, Amaral F G, Afeche S C, et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review [J]. *J Pineal Res*, 2014, 56(4): 371-381.
- [5] Manchester L C, Coto-Montes A, Boga J A, et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable [J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(4): 403-419.
- [6] Montilla P L, Vargas J F, Tunez I F, et al. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin [J]. *J Pineal Res*, 1998, 25(2): 94-100.
- [7] Agil A, Rosado I, Ruiz R, et al. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats [J]. *J Pineal Res*, 2012, 52(2): 203-210.
- [8] Shieh J M, Wu H T, Cheng K C, et al. Melatonin ameliorates high fat diet-induced diabetes and stimulates glycogen synthesis via a PKCzeta-Akt-GSK3beta pathway in hepatic cells [J]. *J Pineal Res*, 2009, 47(4): 339-344.
- [9] Wehrens S M T, Christou S, Isherwood C, et al. Meal timing regulates the human circadian system [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(12): 1768-1775.
- [10] Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(2): 105-125.
- [11] 岳颖, 周珺, 贾正平, 等. 影响肝糖代谢的中药活性成分抗糖尿病研究进展 [J]. *医药导报*, 2018, 37(4): 465-469.
- [12] Zanuto R, Siqueira-Filho M A, Caperuto L C, et al. Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats [J]. *J Pineal Res*, 2013, 55: 156-165.
- [13] 卢世姝, 蒋文艳, 余美华, 等. 褪黑素通过Akt抑制胰岛素抵抗 HepG2 细胞糖内生 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(1): 38-41.
- [14] 余美华, 蒋文艳, 张瑶, 等. 褪黑素通过抑制ROS改善胰岛素抵抗 HepG2 细胞糖代谢 [J]. *中南医学科学杂志*, 2014, 42(5): 433-435, 467.
- [15] 陈叶飞, 姜希娟, 王蕊, 等. 电针对糖尿病肌萎缩大鼠骨骼肌及血糖的影响 [J]. *中国针灸*, 2020, 40(6): 629-634.
- [16] Stacchiotti A, Favero G, Rodella L F. Impact of melatonin on skeletal muscle and exercise [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 288.
- [17] 史仍飞, 高森, 王顺利, 等. 慢性睡眠剥夺对大鼠骨骼肌质量和肌糖原含量的影响 [A]. // 2013年中国生理学会运动生理学专业委员会年会暨“运动与健康”学术研讨会论文摘要汇编 [C]. 广州: 中国生理学会运动生理学专业委员会, 2013.
- [18] Wang W, Fang X, Stephenson L, et al. Melatonin attenuates I/R-induced mitochondrial dysfunction in skeletal muscle [J]. *J Surg Res*, 2011, 171: 108-113.
- [19] Chen B, You W, Shan T. The regulatory role of melatonin in skeletal muscle [J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2020, 41(2/3): 191-198.
- [20] 余美华, 侯洪杰, 胡小波, 等. 褪黑素改善胰岛素抵抗3T3-L脂肪细胞葡萄糖的摄取 [J]. *中国生化药物杂志*, 2011, 32(4): 281-283.
- [21] 罗丹. 褪黑素对脂肪细胞内质网应激诱导炎症的影响及其分子机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2018.
- [22] Liu W, Zhang Y, Chen Q, et al. Melatonin alleviates glucose and lipid metabolism disorders in guinea pigs caused by different artificial light rhythms [J]. *J Diabetes Res*, 2020: 4927403.
- [23] Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, et al. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2010: 453892.
- [24] 刘文洁, 张汝学, 贾正平. 褪黑素防治2型糖尿病的研究进展 [J]. *中国药房*, 2013, 24(41): 3928-3930.
- [25] 贾延劫, 信照亮, 胡海涛, 等. 褪黑素对链脲佐菌素所致胰岛 β 细胞损伤的保护作用研究 [J]. *西安医科大学学报*, 2000, 21(1): 13-15, 41.
- [26] Lee Y H, Jung H S, Kwon M J, et al. Melatonin protects INS-1 pancreatic β -cells from apoptosis and senescence

- induced by glucotoxicity and glucolipotoxicity [J]. *Islets*, 2020, 12(4): 87-98.
- [27] 李 伟, 刘任功, 张之农. 2 型糖尿病患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的变化研究 [J]. *中国实用医药*, 2015, 10(17): 62-64.
- [28] 王 星, 齐曦明, 王 娜, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者胰岛素强化治疗对肾上腺皮质及交感-肾上腺髓质功能的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(3): 223-225.
- [29] 高 珊, 李 瑞, 田环环, 等. HPA 轴与 2 型糖尿病发病机制相关性的研究 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2015, 17(1): 113-116.
- [30] 刘文洁, 贾正平, 罗晓红, 等. 2 型糖尿病患者褪黑素水平与下丘脑-垂体-肾上腺轴激素关系的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(11): 1000-1003.
- [31] 鄞 莹, 刘 佳. 褪黑素对 2 型糖尿病患者 HPA 轴功能及糖脂代谢水平的影响研究 [J]. *江西医药*, 2020, 55(6): 713-715.
- [32] Detanico B C, Piato A L, Freitas J J, *et al.* Antidepressant-like effects of melatonin in the mouse chronic mild stress model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 607(1-3): 121-125.
- [33] Zhong L Y, Yang Z H, Li X R, *et al.* Protective effects of melatonin against the damages of neuroendocrine-immune induced by lipopolysaccharide in diabetic rats [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, 117(9): 463-469.
- [34] Liu J, Clough S J, Hutchinson A J, *et al.* MT1 and MT2 melatonin receptors: A therapeutic perspective [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 56: 361-383.
- [35] 张石革. 褪黑素受体激动剂的研究进展与临床疗效评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2013, 13(2): 112-115.
- [36] Teodoro B G, Baraldi F G, Sampaio I H, *et al.* Melatonin prevents mitochondrial dysfunction and insulin resistance in rat skeletal muscle [J]. *J Pineal Res*, 2014, 57(2): 155-167.
- [37] Dubocovich M L, Delagrang P, Krause D N, *et al.* International union of basic and clinical pharmacology. LXXV Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(3): 343-380.
- [38] Zephy D, Ahmad J. Type 2 diabetes mellitus: Role of melatonin and oxidative stress [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, 9(2): 127-131.
- [39] Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(2): 105-125.
- [40] Mulder H, Nagorny C L, Lyssenko V, *et al.* Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(7): 1240-1249.
- [41] Tuomi T, Nagorny C L F, Singh P, *et al.* Increased melatonin signaling is a risk factor for Type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(6): 1067-1077.
- [42] Tan X, Ciuculete D M, Schiöth H B, *et al.* Associations between chronotype, MTNR1B genotype and risk of type 2 diabetes in UK Biobank [J]. *J Intern Med*, 2020, 287(2): 189-196.
- [43] Prokopenko I, Langenberg C, Florez J C, *et al.* Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 77-81.
- [44] 许欢妮. 褪黑素及其受体激动剂对脂肪细胞胰岛素抵抗相关因子影响的研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2010.
- [45] 申庆运. 褪黑素及其受体激动剂改善高糖高脂喂养大鼠的氧化应激及胰岛素敏感性 [D]. 衡阳: 南华大学, 2008.
- [46] Murch S J, Simmons C B, Saxena P K. Melatonin in feverfew and other medicinal plants [J]. *Lancet*, 350(9091): 1598-1599.
- [47] Chen G, Huo Y, Tan D X, *et al.* Melatonin in Chinese medicinal herbs [J]. *Life Sci*, 2003, 73(1): 19-26.
- [48] 秦 川. 贯叶连翘褪黑素测定及其提取物降血糖作用的初步研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2013.

[责任编辑 解学星]