

[23] Han B H, Han Y N, Park M H, *et al.* Studies on the anti-inflammatory activity of *Aralia continentalis* (I) [J]. Arch Pharma Res, 1983, 6(1): 17-23.

[24] Han B H, Park M H, Han Y N, *et al.* Studies on the anti-inflammatory activity of *Aralia continentalis* (II) [J]. Arch Pharma Res, 1985, 8(2): 75-77.

[25] Han B H, Woo B R, Park M H, *et al.* Studies on the anti-inflammatory activity of *Aralia continentalis* (III) [J]. Arch Pharma Res, 1985, 8(2): 59-65.

[26] Kosela S, Rasad A, Achmad S A, *et al.* Effect of diterpine acids on MD A generation during trombin induced aggregation of rat platelets [J]. Arch Pharm Res, 1986, 9(3): 189-191.

[27] Nikaido T, Ohnoto T, Noguchi H, *et al.* Inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase in medicinal plants [J]. Planta Med, 1981, 43(1): 18-23.

褪黑激素的生理活性研究概况

肖建辉*,梁宗琦**,刘爱英

(贵州大学 真菌资源研究室,贵州 贵阳 550025)

摘 要:介绍褪黑激素(melatonin, MLT)的作用及其作用机制的研究进展,展示了 MLT在药品和功能食品研究开发方面的广阔前景。
关键词:褪黑激素;受体;生理活性;药理作用
中图分类号: Q276 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253- 2670(2001)09- 0850- 03

Survey in studies on physiologic activity of melatonin

XIAO Jian-hui, LIANG Zong-qi, LIU Ai-ying

(Department of Fungal Resource, Guizhou University, Guiyang Guizhou 550025, China)

Key words melatonin (MLT); receptor; physiologic activity; pharmacological effect

数百年前,早期的解剖学家就发现了在哺乳动物大脑半球之间、丘脑上方的松果体(Pineal gland, PG),但一直认为它是机体的退化器官,对其生理功能知之甚少。1958年美国皮肤病科医生 Lerner从牛 PG提取物中分离到一种能使青蛙皮肤褪色的生物活性物质,命名为褪黑激素(MLT),并确定了其结构为 *N*-乙酰-5-甲氧基色胺。这一发现揭开了 MLT研究的序幕,此后 40多年来,有关 MLT的研究呈指数增加。

MLT在生物中广为分布,有极其广泛而重要的生物学功能。笔者拟结合近年来 MLT生物活性及作用机制的研究进展就其实际应用前景作一综述。

1 褪黑激素受体及其激动剂、拮抗剂

1.1 褪黑激素受体(melatonin receptor, MR): MLT是内源性同步因子(synchronizer),起重要的调节作用,了解 MR分布对阐明 MLT作用机制极其重要。MR广泛而选择性地分布于神经组织和外周组织,且主要存在于细胞膜和细胞核上,与碘标 MLT(2^{-125} I-MLT)放射配体结合具可逆性、饱和性、特异性等受体特性。此外,免疫系统、生殖系统、消化系统、循环系统等外周组织也存在 MR^[1]。MR的分布与组织器官及其发育阶段密切相关,不同的组织器官、组织器官的不同发育阶段以及组织器官的不同部位 MR呈不均一分

布^[2, 3]。

由于 MR与 2^{-125} I-MLT配体结合的亲和力和药理学特性不同,将 MR分为高亲和力受体(MLT-1)和低亲和力受体(MLT-2)两种亚型。目前,MR已在不同器官和脑组织中得到定位,有些已经克隆出来。如 Mella Mellb 和 Mellc 3种 MR亚型。

1.2 MR的激动剂和拮抗剂: MR的活性与 MLT及其类似物吲哚环 5位碳原子的取代基有关,而 MR结合的亲和力则与吲哚环 3位碳原子的取代基有关。含 5-甲氧基的 *N*-乙酰色胺的类似物均为 MR的激动剂。Heward等推测并证实缺 5-甲氧基的 *N*-乙酰色胺酸是 MR的拮抗剂。在 *N*-乙酰色胺的类似物中, *N*-乙酰基、吲哚环的 2位和 5位取代基的变化,均可能成为 MR的激动剂,如 2-碘-MLT、6,7-二氯-2-甲基 MLT;进一步研究表明吲哚环的 5-溴或 2,5-二溴取代物是 MR的强激动剂,溴能替代 5-甲氧基而并不减弱 MR的亲和力,且 2,5-二溴-*N*-乙酰色胺类似物对 MR是第一个在缺 5-甲氧基的 *N*-乙酰色胺类似物中比 MLT自身具有更强的亲和力^[4]。

2 生理活性和药理作用

2.1 生理节律性: MLT的合成分泌表现为昼夜性节律、季节性节律和生命周期性变化。MLT的合成分泌与光密切相关

收稿日期: 2001-01-19
作者简介: 肖建辉(1972-),男,江西万安人,助教,贵州大学真菌资源研究室在读硕士研究生,研究方向:微生物制药。
Tel (0851)3851158
** 通讯联系人

关呈昼夜交替变化,多数生物暗相时内源性 MLT 的浓度高,在凌晨 1~2 点达到高峰,而明相则减少。MLT 的分泌量与年龄倒置。此外,女性作为一个整体比男性 MLT 分泌多,MLT 的分泌呈双峰分布 (bimodal distribution)^[5],由此可见,MLT 的合成与分泌还与性别相关。

Axelrod 等还观察到不但 MLT 的合成分泌具有节律性,而且合成 MLT 的多种酶类及其前体物也具节律性,如 *N*-乙酰转移酶 (NAT)、羟基吲哚-*O*-甲基转移酶 (HIOMT)、5-羟色胺等等。其中 NAT、HIOMT 的变化与 MLT 相同,而 5-羟色胺恰好相反。如夜间白色兔 (albino rabbit) 晶状体中 MLT 水平和 NAT 活性明显比白天高,不过 HIOMT 的活性无变化^[6]。

2.2 与睡眠、镇静和镇痛的关系:睡眠中真正有价值的睡眠组成是慢波睡眠 (SWS) 和快动眼睡眠 (REMS),可通过某些药物来调节脑内 NE 乙酰胆碱、5-羟色胺的含量,借以调节 SWS 和 REMS 的出现率。MLT 能影响 NE 乙酰胆碱、5-羟色胺的脑内水平,同时对视交叉上核 (SCN) 有直接作用,而我们知道 SCN 是人和哺乳类的生物钟,因此 MLT 有助眠作用。外源 MLT 对动物和人均具有快速催眠作用^[7],让受试者服用 MLT 后,睡前觉醒时间、睡眠潜伏时间缩短,睡眠中醒来次数减少,睡眠质量大大提高,而且调整了睡眠结构,使浅睡阶段缩短,深睡阶段明显延长,次日的唤醒阈值下降^[8]。此外,MLT 能调节、稳定和重建生理节律,对调节颠倒睡眠—觉醒的晚班工人及时差反应综合征有显著效果^[2]。MLT 的催眠、镇静作用机制可能与 MLT 调节体温有关,因为 MLT 对慢波睡眠的影响与其降低体温有关^[9]。

MLT 也有促进阿片类药物镇痛,且无依赖性和毒副作用。另外其自身也有镇痛效应,只是显效缓慢。MLT 不仅加强吗啡或哌替定镇痛效应,且有恢复老龄小鼠下降痛阈的直接作用;MLT 能阻止吗啡抑制淋巴细胞的功能和维持血浆中的脑啡肽接近正常对照水平;Martelletti 等观察到 MLT 还能明显控制丛集性头痛患者的症状,提高外周血 NK 细胞活性。

2.3 与抗衰老的关系:衰老的主要原因之一是体内自由基增多,对机体的损伤不断积累所致,而 MLT 是一种理想的自由基清除剂。首先 MLT 不仅存在膜受体,而且存在核受体;其次它具有较强的亲脂性和部分亲水性,从而能够顺利地进入细胞膜和细胞核,清除胞内自由基;更重要的是它具有高效清除自由基和抗氧化的能力,是维生素 E 的 2 倍。而且 MLT 能清除胞内外大多数高毒力的自由基,如过氧亚硝酸 (ONOO^-)、 $\text{NO}^\bullet$ 、 $\text{OH}^\bullet$ 、 $\text{O}_2^\bullet$ 、 $\text{ROO}^\bullet$ 等,能促进体内 SOD、谷胱甘肽还原酶等抗氧化酶的活性,还能螯合跃迁的金属离子使细胞膜避免受损^[10]。MLT 能显著降低与衰老有关的脂质过氧化产物丙二醛 (MDA) 和提高与抗衰老有关的产物谷胱甘肽 (GSH) 的量^[11]。它还可抑制环磷酰胺 (cyclophosphamide) 诱导染色体损害 (染色体畸变和姊妹染色单体交换) 和 H_2O_2 诱导染色体畸变,从而保护 DNA^[12]。MLT 的抗氧化、抗自由基作用已有综合报道^[13]。MLT 抗氧化构效关系的研

究表明,吲哚环上的 5-甲氧基是清除自由基的必需基团,其侧链上的 *N*-乙酰基起协同作用^[14,15]。

衰老的另一个主要原因是生物钟功能衰退、免疫能力下降、内分泌失调,进而内环境紊乱呈衰老症状。而 MLT 能使生物体内节律与环境周期保持同步,有效地改善生物钟运转。此外 MLT 还是一种免疫调节剂。

2.4 与内分泌生殖系统的关系:MLT 与生殖系统的关系非常密切,PG 通过 MLT 的分泌周期控制着下丘脑-垂体-性腺轴的周期性活动。MLT 能使垂体促性腺激素释放激素受体数减少,抑制下丘脑促性腺激素释放激素分泌,减少下丘脑-垂体轴对靶性腺的刺激;MLT 能抑制哺乳动物性腺发育,如切除雌鼠的 PG 后,卵巢肥大,注射 MLT 则使卵巢重量减轻。特别在幼年它可能有抑制性成熟的作用,幼年时 PG 特别发达,MLT 分泌量多而不表现第二性征。PG 分泌 MLT 不仅调控性激素分泌,还能调控甲状腺素分泌,使它们维持正常水平,若 MLT 分泌不足会使它们分泌下降,从而导致性功能衰退和性器官萎缩^[16]。此外,MLT 与人、动物的性周期、月经周期有明显关系,妇女血浆中 MLT 的周期性波动恰好与月经周期同步,在月经来潮前或行经期,夜间的 MLT 水平为排卵前的 4.5 倍。MLT 能抑制男性 LH 和 FSH 的产生,导致精子缺乏,并能通过下丘脑-垂体-性腺轴调节生殖系统,抑制排卵,因此 MLT 可和雌激素 (孕酮等)、黄体酮等分别配伍制成男性、女性避孕药。

2.5 与免疫系统的关系:MLT 是 PG 神经内分泌激素,参与神经-内分泌-免疫网络的调控,从整体水平到分子水平,对胸腺、脾脏等免疫器官、体液免疫及细胞分子免疫等不同层次的免疫应答均有调节作用;增加免疫器官的重量,促进免疫系统产生抗体,促进 T、B 淋巴细胞增殖反应,增加 NK 细胞对 γ -干扰素的应答效应,显著增强 NK 细胞毒性和促进 IL-2 合成。

炎症和免疫是一个过程的两个方面,PG 是炎症免疫反应的高位调节点,PG 通过 MLT 直接作用炎症免疫细胞,并能通过下丘脑-垂体-肾上腺轴系统影响炎症免疫反应。MLT 对免疫细胞 $\text{PM}\Phi$ 有增强作用,能通过抑制前列腺素 E_2 发挥炎症免疫调节作用,并对急、慢性炎症均有拮抗作用;MLT 能降低正常大鼠致炎后 4 h 的最大肿胀度,并使切除 PG 的大鼠增大的肿胀恢复正常;MLT 对免疫性肝损伤也有一定的保护作用。

2.6 其它作用:MLT 与心血管系统、胃肠道、肾脏等等密切相关。MLT 能预防去除 PG 的大鼠高血压形成,对正常大鼠也能降低其动脉血压和心率。它还通过清除自由基保护胃免受损害,从而抑制急性胃粘膜病变。此外,低剂量的 MLT 能抑制水浸引起的小鼠胃损伤,这种潜在的抗胃溃疡作用至少部分是由于其通过中枢神经系统调节胃酸和胃蛋白酶的分泌^[17]。有些文献报道,MLT 具有保护肾脏^[18]、抑制肿瘤之功效^[19,20]。

3 结束语

MLT 具有广泛的生理、药理活性,并与一些疾病密切相

关。但有些学者认为对 MLT 及其替代品应持谨慎态度。MLT 不是人们想象中的万能药,安全性也不能完全保证,其有效性和预防疾病的效果不少仅是推测^[16]。而且 MLT 是中枢动脉的血管收缩剂,有脑血管病变的人应慎重。诚然 MLT 的多数生理、药理作用及毒理实验是建立在动物实验的基础上,一些毒副作用有待进一步考证,以及这些实验大多数是在药理剂量的基础上,而生理剂量范围是否有此功效也有待确证,因此这与临床应用还有一定距离。但是,小剂量 MLT 就能达到理想效果,且其本身是一种内源性物质,有自身的代谢途径,且半衰期短,不会造成母药和代谢物在体内蓄积。此外,一些实验表明,MLT 的代谢物及某些类似物的生物活性比其自身强。因此,当前对 MLT 的研究在进一步加强临床实验的基础上,应在分子水平研究其对临床疾病的作用机制及应用途径,同时加快对 MLT 及其类似物药品或功能食品的研究与开发。

参考文献:

[1] 梅琦,宋勇,彭树勋. 外周褪黑素结合位点的研究进展[J]. 生理科学进展, 1995, 26(2): 152-154.

[2] 汪晓飞,刘志民,彭树勋. 褪黑素: 一个多功能的光周期信号[J]. 生理科学进展, 1998, 29(3): 281-287.

[3] Song Y, Poon A M S, Lee P P N, *et al.* Putative melatonin receptors in the male guinea pig kidney[J]. J Pineal Res. 1993, 15: 153-160.

[4] Spadoni Gilberto, Cesarino Balsamini. *N*-acetyl-5-and-2, 5-sustituted tryptamines' synthesis, activity and affinity for human mt₁ and mt₂ melatonin receptors[J]. Medicinal Chem Res. 1998, 8(9): 487-498.

[5] Wetterberg Lennart, Joanne D. Normative melatonin excretion: A multinational study[J]. Psychoneuroendocrinology, 1999, 24(2): 209-226.

[6] Abe Mitsushi, Masanori T. Detection of melatonin, its precursors and related enzyme activities in rabbits[J]. Experimental Eye Research, 1999, 68(2): 255-262.

[7] Dollins A B, Zhdanova I V, Wurtman R J. *et al.* Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature and performance[J]. Proc Natl Acad Sci, 1994, 91(5): 1824-1828.

[8] Waldhauser F, Sateu B, Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin[J]. Psychopharmacology, 1990, 100(2): 222-226.

[9] 李利华,库宝善. 慢波睡眠的激素与细胞因子调节[J]. 生理科学进展, 2000, 31(1): 30-34.

[10] Reiter R J, Tan D X, Qi W B, *et al.* Suppression of oxygen toxicity by melatonin[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1998, 19(6): 575-589.

[11] Akbulut A, Gonca K, Bilge Gonul, *et al.* Differential effects of pharmacological dose of melatonin on malondialdehyde and glutathione levels in young and old rats[J]. Gerontology, 1999, 45(2): 67-71.

[12] De Salvia, Fiore R M, Aglitti T, *et al.* Inhibitory action of melatonin on H₂O₂ and cyclophosphamide induced DNA damage[J]. Mutagenesis, 1999, 14(1): 107-112.

[13] 秦立强,童建. 褪黑激素与抗氧化作用[J]. 中国生化药物杂志, 1999, 20(3): 158-160.

[14] Tan D X, Chen L D, Poeggeler B. *et al.* Melatonin: A potent endogenous hydroxyl radical scavenger[J]. Endocrine J, 1993, 1: 57-60.

[15] Scaiano J C. Exploratory laser flash photolysis study of free radical reactions and magnetic field effects in melatonin chemistry[J]. J Pineal Res, 1995, 19: 189-195.

[16] 郑永红. 美乐托宁真是万能药吗[J]. 国外医学·社会医学分册, 1998, 15(2): 28-71.

[17] Kato K S, Kimitoshi. Central nervous system action of melatonin on gastric acid and pepsin secretion in pylorus-ligated rats[J]. Neuroreport, 1998, 9(17): 3989-3992.

[18] 熊祖应,丁长海,徐叔云,等. 松果腺褪黑素与肾脏[J]. 中华肾脏病杂志, 1998, 14(4): 264-268.

[19] 魏伟,徐叔云. 褪黑素的神经内分泌免疫作用及其应用前景[J]. 中国药理学通报, 1997, 13(3): 196-200.

[20] 蔡晓宏,赵晏,刘鸿. 褪黑素的抗肿瘤研究进展[J]. 国外医学·肿瘤学分册, 1998, 25(2): 90-92.

紫锥菊属药用植物研究进展

张莹¹, 刘珂², 吴立军¹

(1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110015; 2. 山东天然药物工程技术研究中心, 山东 烟台 264003)

摘要: 综述了紫锥菊属植物的药用历史、化学成分、药理、毒理和临床应用的研究进展, 并对其在我国开发利用前景作了讨论。

关键词: 紫锥菊属; 化学成分; 药理活性; 临床应用

中图分类号: R282. 71 文献标识码: A 文章编号: 0253- 2670(2001)09- 0852- 04

Advances in studies on *Echinacea* Moench.

ZHANG Ying¹, LIU Ke², WU Li-jun¹

(1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang Liaoning 110015, China; 2. Shandong Engineering Research Center of Natural Drugs, Yantai Shandong 264003, China)

收稿日期: 2001-03-23

作者简介: 张莹 (1976-), 辽宁沈阳人, 1998年毕业于沈阳师范学院化学系, 获理学学士学位, 现在沈阳药科大学攻读药物化学博士学位, 主要从事天然产物的化学结构和药理活性研究。Tel (024) 23843711-3330