

DOI: 10.13376/j.cblls/2017028

文章编号: 1004-0374(2017)02-0209-06

褪黑素代谢模式的研究进展

刘哲宇, 孙 铮*

(大连医科大学中西医结合基础研究所, 大连 116044)

摘 要: 褪黑素(melatonin)是松果体中产生的一种吲哚胺类分子,具有调节睡眠、延缓衰老、调节免疫、抑制肿瘤等多项生理功能,被认为是一种具有广泛应用前景的生物激素。褪黑素已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,可作为膳食补充剂使用。我国卫生部也批准褪黑素可应用于保健品中,但是褪黑素半衰期较短、绝对生物利用度较低,所以阐明其代谢途径,在安全的基础上增加利用率尤为重要。现从褪黑素的体内体外两大代谢模式进行综述,以期为未来褪黑素基础研究及临床用药提供更多理论基础。

关键词: 褪黑素; 药物代谢; 代谢途径; 代谢产物

中图分类号: R977.1

文献标志码: A

The research progress of melatonin metabolic patterns

LIU Zhe-Yu, SUN Zheng*

(College (Institute) of Integrative Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract: Melatonin, as a indoleamine molecule produced in the pineal gland, displays many physiological functions including regulating sleep, anti-aging, immune regulation and anti-tumor. It is considered as a compound which has extensive application prospects. Melatonin has been approved for using as the dietary supplement by FDA, and Ministry of Public Health of China has also approved melatonin as health products. It also has a short half-life and low absolute bioavailability. So it's of great significance to find out its metabolic pathway to increase the utilization rate on a safe basis. This paper summarizes internal and external metabolic patterns from domestic and international literature so as to provide more theory for administration and research.

Key words: melatonin; pharmacokinetics; metabolic pathway; metabolite

药物代谢是药物在生物体内发生化学结构改变进而完成灭活或者转化的过程,包括吸收、分布、生物转化、排泄等。药物代谢常分两个阶段进行: I相反应通常是氧化、去甲基化和水解反应,药物经过I相反应作用后极性增大,水溶性升高; II相反应是结合反应,药物或其I相代谢物与内源性物质如葡萄糖醛酸结合,水溶性进一步加大,排泄出体外。

褪黑素(N-乙酰基-5-甲氧基色胺, melatonin),又称为美拉酮宁、抑黑素、松果腺素等,主要是由人和哺乳动物的松果体产生的一种具有广泛生理和药理作用的吲哚胺类分子,在动物、植物和微生物中执行生物钟功能^[1-2]。作为调节人体生理节律的

内源物质,在体内的分布具有昼夜节律、季节节律等特点^[3]。褪黑素在内分泌和神经系统调节中发挥多种生理功能,包括促进睡眠、抗衰老、免疫调节、抗肿瘤等作用;但是由于褪黑素的血清半衰期短,绝对生物利用度低,达到吸收峰后迅速下降,血药浓度往往达不到体外实验中的有效浓度,从而影响药物在体内的吸收和利用,影响其药理活性^[4]。影响褪黑素代谢的主要代谢酶为I相代谢酶CYP450、

收稿日期: 2016-08-21; 修回日期: 2016-11-01

基金项目: 中国博士后科学基金项目(2013M541232)

*通信作者: E-mail: sunclank@163.com; Tel: 0411-86110192

II 相代谢酶硫酸酯或葡萄糖醛酸转移酶。目前尚没有比较完整的有关褪黑素代谢模式的阐述,而本文就褪黑素体内体外代谢模式的研究进展加以综述,以期对未来褪黑素基础研究及临床合理应用提供理论基础。

1 褪黑素的体外代谢模式

实验中借助体外代谢的研究方法,排除体内因素的干扰,为整体实验提供理论依据。目前关于褪黑素的体外代谢研究主要利用体外培养的细胞体系、肝微粒体等模型对褪黑素的代谢特点进行合理的推测。

1.1 褪黑素在细胞系中的代谢模式

褪黑素在神经母细胞瘤 N2a 细胞中代谢为 6-羟基褪黑素 (6-hydroxymelatonin, 6-HMT 或 6-O-Mel)。6-HMT 具有抑制细胞色素 C 释放、抑制 caspase3 激活及清除细胞内活性氧等生物学作用^[5]。褪黑素还可通过次生代谢产物间接发挥抗氧化作用,促进神经细胞生存。如紫外线照射下,褪黑素处理人皮肤角化细胞,可代谢生成 2-羟基褪黑素和 N1-乙酰-N2-甲酰-5-甲氧-犬尿胺 (N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxykynuramine, AFMK)^[6-9],通过抗氧化作用对细胞进行保护。Hardeland 等^[10]对褪黑素在体外培养的人角化细胞中的代谢形式进行了补充,发现褪黑素可以代谢生成 N-乙酰-5-甲氧-犬尿胺 (N¹-acetyl-5-methoxykynuramine, AMK),但是其生成速率低于体内上皮细胞生成 AMK 的速率,进一步证明了人体皮肤中褪黑素经过 kynuric 途径代谢,即褪黑素-AFMK-AMK,并且可能还受到活性氧的调节。另有研究发现,在体外培养人皮肤角化细胞和 SKMEL-188 黑色素瘤细胞的实验中,若同时使用 AMK 与酪氨酸(酪氨酸可以诱导黑色素合成)处理黑色素瘤细胞,AMK 的抗增殖能力仍存在,而用 AMK 处理已经有黑色素沉着的 SKMEL-188 细胞后发现,AMK 的抗增殖能力消失,说明 AMK 对黑色素瘤细胞自身黑色素合成作用无效,但有实验证实褪黑素自身和代谢产物 AFMK 可以抑制黑色素瘤细胞黑色素合成作用^[11-12]。体外培养镰状细胞的研究发现,褪黑素在镰状细胞贫血中的治疗价值高于其他抗氧化剂,如 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC),而此种高疗效是建立在褪黑素代谢基础上的,因为褪黑素及其代谢产物都具有抗氧化性,即对自由基的级联清除作用,从而使褪黑素在相同的剂量下发挥较好的抗氧化作用^[13]。

1.2 褪黑素在肝微粒体模型中的代谢模式

在体外模型肝微粒体中,褪黑素通过 CYP1A2、CYP1A2 及 CYP1B1 催化代谢生成 6-HMT,其中以 CYP1A2 为主^[14]。Wang 和 Hiemke^[15]通过人肝微粒体的体外实验并借助高效液相色谱 (HPLC) 结合电化学检测法进行分析后发现,CYP1A2 催化褪黑素的生物转化,参与 I 相代谢,生成两个主要的褪黑素代谢产物 6-HMT 和 N-乙酰羟色胺 (N-acetylserotonin, NAS)。呋拉茶碱 (furaphylline) 是 CYP450 1A2 的特异性抑制剂,添加到上述反应体系后发现仅可检测到极少量的 NAS 产物生成,进一步证实体外肝微粒体模型中褪黑素 6 位上的羟化和 5 位上的 O-去甲基作用均是由 CYP1A2 参与催化的。考虑到褪黑素在肝微粒体的代谢中是否还有其他的同工酶也发挥作用,他们还以不同浓度褪黑素进行温育测定肝微粒体中 CYP1A2 酶促反应速度,对生成 6-HMT 和 N-A-5HT 的反应速度分别用 Eadie-Hofstee 法作图。结果发现前者图像呈直线,而后者图像呈曲线。这说明褪黑素 6 位羟化反应中仅存在 CYP1A2 单酶参与催化,但褪黑素 5 位上 O-去甲基反应中还可能存在其他 CYP450 异构酶参与催化。通过对 11 种重组人源 CYP450 酶进行体外筛选后发现,与 CYP1A2 介导的褪黑素 6-羟基化不同,CYP2C19 可催化褪黑素去甲基化生成 NAS^[16]。目前本课题组也通过类似的方法,采用 12 种重组人源 CYP450 酶筛选到与褪黑素活性代谢产物生成密切相关的单酶为 CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2D6 和 CYP2C19 (未发表)。下一步,本课题组将针对这 5 种单酶进行细胞水平的验证。

1.3 褪黑素在其他离体模型中的代谢模式

通过设计体外全血/白细胞模型研究褪黑素对败血症的治疗作用,发现褪黑素在该模型中主要代谢产物为 6-HMT。表明褪黑素在该模型中的代谢模式与在肝微粒体中相似,主要是经过 CYP1A2 酶进行催化^[17]。褪黑素和 6-HMT 均具有生物活性,共同发挥着抗氧化作用,上述发现对败血症临床治疗有指导意义。

2 褪黑素的体内代谢模式

体外研究虽然能迅速解决一些复杂的药物代谢的问题,但是不能客观地反映药物在体内的代谢情况。体内代谢研究一般针对性检测药物治疗后不同时间点内尿液、血液中药物及其代谢产物的种类及含量,虽然较体外研究成本高、耗时长,但是可以

真实地反映药物在体内的代谢情况。

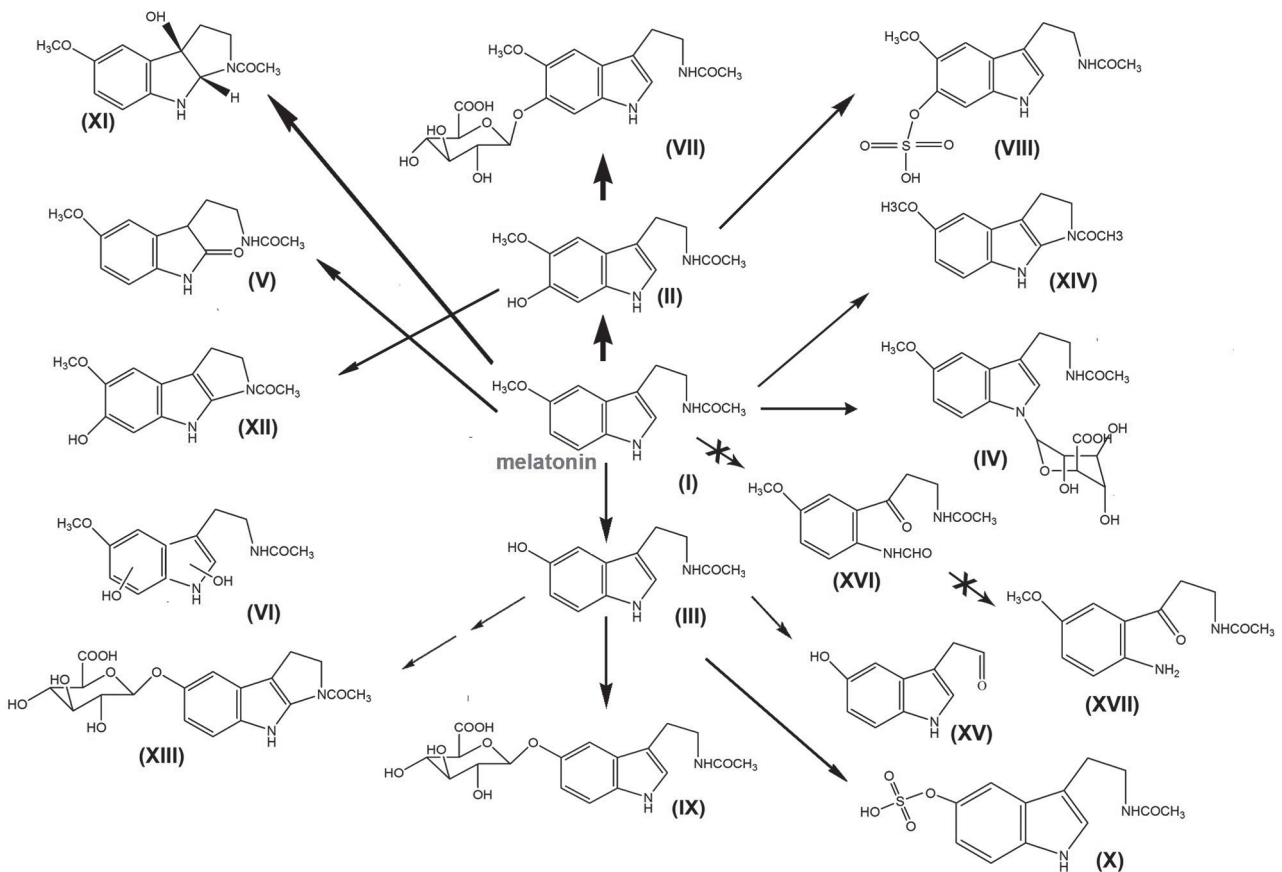
2.1 褪黑素在动物体内的代谢模式

研究发现, 小鼠在静脉注射褪黑素后, 药物迅速分布于各器官, 其中肝和肾脏的浓度最高, 脂肪、皮肤内浓度最低。30 min 后, 褪黑素在肾上腺和脑中的分布量为原来的 2/3, 而在肝和血浆中仅为原来的 10%~20%^[18]。以上说明小鼠肝、脑是褪黑素代谢的主要器官, 这点与人类研究结果相似。因此, 开展褪黑素在人肝、脑中代谢的相关研究, 可以小鼠作为供参考的动物模型(图 1)。

大鼠模型中, 褪黑素灌胃给药后体内药物动力学过程符合权重为 1 的二室模型^[19]。药物动力学参数表明, 褪黑素在大鼠体内分布较快且广泛、消除速度慢、清除率低、平均滞留时间长、吸收总量大、生物利用度高; 但是正常大鼠与病理模型大鼠(佐剂性关节炎)经药物灌胃后, 体内各组织器官的药

物浓度有显著差异。病理模型大鼠肝、脾、胸腺及关节中的药物浓度在给药后 5 min、15 min、90 min 均高于正常大鼠, 这可能是由于机体处于病理状态, 药物相关代谢酶活性和生物膜转运能力降低, 使药物清除能力降低, 提示病理状态下药物代谢动力学可能发生改变。与鼠类相似, Beagle 犬服用褪黑素片剂后, 血药浓度迅速升高, 约 20 min 达到峰值, 2 h 左右降至较低水平, 褪黑素在该种属体内的药-时曲线符合二室模型分布^[20]。

动物模型研究证实了在鼠类中 6-HMT 葡萄糖苷酸化是褪黑素代谢的主要途径, 而且 CYP1A2 催化的褪黑素代谢中, 人和鼠没有种属差异; 但是在 II 相代谢中存在明显不同, 鼠类 6-HMT 通过葡萄糖醛酸化排出体外(VII), 而人体内 6-HMT 主要经过硫酸盐化后(VIII)排出体外。总的来说, 鼠类模型很适合用于褪黑素的生物化学、生理学、内分泌学



CYP1A2将褪黑素(I)转化为6-HMT(II), 再进一步代谢成葡萄糖醛酸类代谢物(VII)和次级硫酸盐化代谢物(VIII); 除了C6羟基化, 褪黑素经过O-脱甲基生成NAS(III), 并进一步和它的葡萄糖醛酸化产物(IX)和硫酸盐化产物(X)结合; 褪黑素也可以转化成褪黑素葡萄糖醛酸(IV)、2-OMEL(V)、3-HMT(XI)、diHMT(VI)、cNAS葡萄糖醛酸(XIII)、cMEL(XIV)、c6-HMT(XII)^[21]。其中褪黑素在无酶催化的条件下就可以和羟基自由基相互作用代谢成3-HMT, 在植物中尤其是水稻中也存在这种代谢方式^[22]。

图1 褪黑素在鼠类中的代谢途径

的研究, 但未文献明确指出褪黑素在小鼠和大鼠体内的代谢是否有差异。本课题组前期研究发现, 褪黑素磺酸化代谢产物 S-O-Mel 表现出近似褪黑素的抗炎活性^[23], 但仍缺乏有关褪黑素其他代谢产物生物活性的报道, 而相关研究本课题组正在进行中。

2.2 褪黑素在人体内的代谢模式

在人体中褪黑素主要是在肝脏和脑中代谢, 在体内各组织中消除的速度如下: 肝、血浆 > 肺、脾、心 > 肾上腺、脑^[24]。褪黑素在人体中的清除特点为: 午夜至凌晨 3 点之间, 血浆褪黑素峰值可达 80~150 pg/mL, 但白天明显下降至 10~20 pg/mL, 血清半衰期为 30~50 min^[25]。褪黑素受到首关清除的作用, 口服 7~8 h 即可降至正常人的生理水平, 具体表现为吸收后 10 min 内整体消除速度快, 40 min 后整体消除速度变慢^[26]。

研究发现, 体内各部位的褪黑素代谢过程为褪黑素由松果体细胞分泌后通过腺体毛细血管网进入周围静脉, 在血中与白蛋白结合后大部分被运输到肝脏。褪黑素在人体肝脏内的代谢途径与体外实验中肝微粒体的代谢过程基本没有差别, 代谢产物主要为 6-HMT。人体内褪黑素的代谢产物大部分与硫酸根结合, 少部分与葡萄糖醛酸结合, 以硫氧化褪黑素的形式经尿排出^[27], 但是还有很少量的褪黑素可以直接从尿中排出或经去甲基代谢途径^[28]。该代谢模式得到了许多研究的证实, 有研究表明褪黑素可以通过由 CYP1A1、1A2、1B1 及 2C9 介导的羟基化途径代谢成 6-HMT, 并且 6-HMT 的血药浓度比褪黑素本身高 37 倍^[29-30]。其中肝内主要参与褪黑素代谢的 I 相代谢酶是 CYP1A1 或 CYP1A2, 可将褪黑素代谢成 6-HMT, 而肝外的 I 相代谢主要是在 CYP1B1 催化下进行的。CYP1B1 大量存在于肠、大脑皮质等部位, 发挥调节褪黑素及 6-HMT 浓度的作用, 是催化肝外褪黑素 I 相代谢的主要酶^[16]。除此之外, 褪黑素去甲基化衍生物 NAS 也是 I 相代谢的产物, 可由 CYP2C19 和 CYP1A2 催化^[30]。在 I 相代谢之后, 6-HMT 和 NAS 进一步代谢形成硫酸盐或者葡糖苷酸化化合物(作为最终的代谢产物)由尿液排出。其中褪黑素经过肝代谢后可以大大增强清除自由基、抗氧化的作用, 如 6-HMT 清除自由基的能力是原来的 30 倍^[31]。有研究将褪黑素 I 相代谢产物 6-HMT 和 NAS 在不同的人体器官细胞质基质中孵育, 检测褪黑素在人体不同部位 II 相代谢模式是否存在差异。其结果表明, 大多数器官, 除了大脑, 其细胞质基质都能对 6-HMT 和 NAS 产

生硫酸盐化作用^[23]。另发现, 在体外器官样本中, 6-HMT 和 NAS 的硫酸盐化作用对器官和性别有很大的依赖性, 女性的肺和肾中硫酸盐产物量高于男性, 而肝细胞质基质中褪黑素硫酸盐产物量男性女性基本相同^[23]。

褪黑素进入脑中有两种途径, 松果体产生或者从血液中吸收。脑中的褪黑素经过脱甲基生成 NAS 或硫酸化生成 6-HMT。在松果体和视网膜中褪黑素代谢成 5-甲氧色胺, 通过吡咯环断裂(pyrrole-ring)生成 AFMK, 在清除活性氧和液态氮中起重要作用^[32]。褪黑素在该过程中产生代谢产物的相对浓度受小神经胶质细胞的活性、氧化应激、脑褪黑素水平的影响, 充分证实了其对神经系统的保护作用^[33]。脑中褪黑素的含量为血清中的 5 倍^[34], 褪黑素在脑中的代谢产物 AFMK 和 AMK 均能捕获自由基, 具有抗氧化和抗炎活性, 且与褪黑素具有协同作用, 可进一步增强褪黑素抗氧化能力, 发挥对脑的保护作用^[35]。褪黑素在人体皮肤组织中的代谢途径有两种, 分别是 indolic 途径和 kynuric 途径^[8], 其中 kynuric 途径包括酶催化和无酶催化两种转化方式, 主要代谢产物是 AFMK 和 AMK^[10]。有研究发现, 皮肤提取物和皮肤细胞中可检测到 6-HMT、5-甲氧色胺、5-甲氧色醇和单胺氧化酶, 表明褪黑素在皮肤中的 indolic 途径代谢特点与其肝中代谢相似^[6-9]。阳光中的紫外线可以刺激褪黑素通过 kynuric 途径在皮肤的角化细胞中代谢^[8]。在紫外线的作用下, 吡咯环断裂生成具有抗氧化活性的 AFMK, 再经芳胺甲酰化酶作用生成更稳定的 AMK, 也有少量褪黑素形成其他羟化物或氮化物, 或以原型排出^[8]。因为 6-HMT 可以在无紫外线诱导的细胞中检测到, 所以, 6-HMT 更可能是在 indolic 途径中产生的^[8]。当然, 褪黑素在人体皮肤中的代谢还受到性别、体质、紫外线等级等个体和环境因素影响, 相关内容还有待进一步研究。

褪黑素还能通过抗氧化能力对人的肾脏进行保护, 这种保护作用体现在相关物质发生病理改变后褪黑素的分泌代谢量也发生改变。在 IgA 肾病患者的临床检测中发现, IgA 肾病患者血浆褪黑素水平明显低于正常人群。检验结果显示, 褪黑素与尿液单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、超氧化物歧化酶(SOD)呈负相关性, 与血浆丙二醛(MDA)呈正相关性^[36]。

近期的研究发现, 褪黑素在人发生缺血性休克时起重要的保护作用。研究发现, 当急性缺血性休

克发生时, 人体会产生过量的自由基使褪黑素分解增加。该实验^[37]检测了缺血性休克发生后的第1天和第15天的血清总抗氧化剂(TAC)、尿中褪黑素、6-氧化硫酸盐化褪黑素(aMT6S)和AFMK的含量, 并与对照组比较发现, TAC、褪黑素、aMT6S含量均减少, 但是AFMK含量仍保持正常水平。由于已有实验证明TAC与发生缺血性休克的风险呈负相关^[38], 所以该实验数据充分表明, 当缺血性休克发生时, 褪黑素可以发挥清除自由基的抗氧化保护作用。同时, AFMK水平不变, TAC水平降低, 也进一步表明了褪黑素较低的生物利用度^[37]。

3 总结

褪黑素作为具有多种生物活性的药物单体成分, 体内分布广泛, 在医药领域拥有广阔的研究前景。由于其存在较强的肝脏首关效应, 口服生物利用度较低, 因此, 有人研制了鼻黏膜给药明胶微球, 避免了首关效应的同时还提高了药物的生物利用度^[39]。目前, 褪黑素的应用领域已经拓展到包括医学、保健学和种植等多个行业中^[40], 但由于其在正常人体内含量较低, 若从健康食品中摄取而吸收过多的褪黑素反而会产生“衍生自由基”, 对人体带来伤害^[41]。那么纵观目前有关褪黑素体内、体外两大代谢模式的相关进展, 发现关于褪黑素及代谢产物生物活性相关文献中涉及褪黑素代谢模式的部分都是独立的, 未能将代谢模式与生物活性联系起来。那么阐明其代谢途径将有助于准确合理用药, 推进褪黑素的临床应用。最新研究发现, 长期使用手机会影响褪黑素节律性, 影响人体睡眠, 造成免疫功能降低, 这是否与褪黑素体内代谢有关尚未知晓^[42]。综上所述, 应开展更为全面的结合药物代谢及有效代谢产物的研究, 推进褪黑素临床“精准”用药。

[参 考 文 献]

- [1] Maronde E, Saade A, Ackermann K, et al. Dynamics in enzymatic protein complexes offer a novel principle for the regulation of melatonin synthesis in the human pineal gland. *J Pineal Res*, 2011, 51: 145-55
- [2] Burkhalter H, Geest S, Wirz-Justice A, et al. Melatonin rhythms in renal transplant recipients with sleep-wake disturbances. *Chronobiol Int*, 2016, 33: 1-11
- [3] Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: A review. *J Pineal Res*, 2014, 56: 371-81
- [4] 荆瀛黎, 武清斌, 苑晓晨, 等. 褪黑素对人体睡眠和血压的影响. *现代生物医学进展*, 2013, 13: 2165-7
- [5] 段秋红, 王剑飞, 卢涛, 等. 6-羟基褪黑素保护神经细胞抗缺血再灌注损伤的作用机制. *卒中与神经疾病*, 2008, 15: 45-8
- [6] Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *FASEB J*, 2005, 19: 176-94
- [7] Slominski AT, Kleszczynski K, Semak I, et al. Local melatonergic system as the protector of skin integrity. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 17705-32
- [8] Kim TK, Kleszczynski K, Janjetovic Z, et al. Metabolism of melatonin and biological activity of intermediates of melatonergic pathway in human skin cells. *FASEB J*, 2013, 27: 2742-55
- [9] Tan DX, Manchester LC, Terron MP, et al. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res*, 2007, 42: 28-42
- [10] Hardeland R, Tan DX, Reiter RJ. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. *J Pineal Res*, 2009, 47: 109-26
- [11] Kim TK, Lin Z, Li W, et al. N(1)-Acetyl-5-Methoxy-kynuramine (AMK) is produced in the human epidermis and shows antiproliferative effects. *Endocrinology*, 2015, 156: 1630-6
- [12] Kim TK, Lin Z, Tidwell WJ, et al. Melatonin and its metabolites accumulate in the human epidermis *in vivo* and inhibit proliferation and tyrosinase activity in epidermal melanocytes *in vitro*. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 404: 1-8
- [13] da Silva DG, Ricci O Jr, de Almeida EA, et al. Potential utility of melatonin as an antioxidant therapy in the management of sickle cell anemia. *J Pineal Res*, 2014, 58: 178-88
- [14] Facciola G, Hidestrand M. Cytochrome P450 isoforms involved in melatonin metabolism in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, 56: 881-8
- [15] Wang X, Hiemke C. Determination and kinetics of CYP450 isoenzyme catalyzing melatonin biotransformation. *J Tongji Med Univ*, 2000, 29: 102-4
- [16] Ma X, Idle JR, Krausz KW, et al. Metabolism of melatonin by human cytochromes p450. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33: 489-94
- [17] Galley HF, Lowes DA, Allen L, et al. Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an *ex vivo* whole blood model under conditions of sepsis. *J Pineal Res*, 2014, 56: 427-38
- [18] 付爱玲, 李经才, 杨红英. 褪黑素的体内过程. *医药导报*, 1999, 18: 191-2
- [19] 徐婷娟. 褪黑素在大鼠体内的药物动力学和组织分布的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2007
- [20] 周远大, 何海霞, 杨勇, 等. 褪黑素在Beagle犬体内药动学研究. *中国药房*, 2005, 16: 902-3
- [21] Ma X, Chen C, Krausz KW, et al. A metabolomic perspective of melatonin metabolism in the mouse. *Endocrinology*, 2008, 149: 1869-79
- [22] Lee K, Czarnocki Z, Reiter RJ, et al. Molecular cloning of

- melatonin 3-hydroxylase and its production of cyclic 3-hydroxymelatonin in rice (*Oryza sativa*). *J Pineal Res*, 2016, 61: 470-8
- [23] Tian X, Huo X, Dong P, et al. Sulfation of melatonin: enzymatic characterization, differences of organs, species and genders, and bioactivity variation. *Biochem Pharmacol*, 2015, 94: 282-96
- [24] Deprés-Brummer P, Metzger G, Morin D, et al. Pharmacokinetically guided melatonin scheduling in rats with circadian system suppression. *Eur J Pharmacol*, 1996, 312: 171-8
- [25] 周汾, 李肇端, 余剑波, 等. 褪黑素在围手术期的应用. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31: 302-4
- [26] 陈孝治. 褪黑素是药品还是保健品. *中南药学(用药与健康)*, 2016, 4: 90
- [27] Bagci S, Yildizdas D, Horoz OO, et al. Use of nocturnal melatonin concentration and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion to evaluate melatonin status in children with severe sepsis. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2011, 24: 1025-30
- [28] Lutterschmidt DI, Lutterschmidt WI, Hutchison VH. Melatonin and thermoregulation in ectothermic vertebrates: a review. *Can J Zool*, 2011, 81: 1-13
- [29] Härtter S, Morita S, Bodin K, et al. Determination of exogenous melatonin and its 6-hydroxy metabolite in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit*, 2001, 23: 282-6
- [30] Li C, Li G, Tan DX, et al. A novel enzyme-dependent melatonin metabolite in humans. *J Pineal Res*, 2013, 54: 100-6
- [31] Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, et al. Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms. *Integr Cancer Ther*, 2008, 7: 189-203
- [32] Galano A, Tan DX, Reiter RJ. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J Pineal Res*, 2013, 54: 245-57
- [33] Hardeland R. Melatonin metabolism in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*, 2010, 8: 168-81
- [34] 张天宝, 侯鹏高. 褪黑素生理活性及其作用机制的研究进展. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 11: 1671-3
- [35] Pandi-Perumal S, Srinivasan V, Maestroni G, et al. Melatonin--Nature's most versatile biological signal? *FEBS J*, 2006, 273: 2813-38
- [36] 汪汉东, 张春天. 血浆褪黑素对IgA肾病患者的临床检测意义. *医学信息*, 2016, 29: 223-4
- [37] Ritzenthaler T, Lhommeau I, Douillard S, et al. Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acute ischemic stroke. *Neurosci Lett*, 2013, 544: 1-4
- [38] Rautiainen S, Larsson S, Virtamo J, et al. Total antioxidant capacity of diet and risk of stroke: a population-based prospective cohort of women. *Stroke*, 2012, 43: 335-40
- [39] 陈建明, 高申, 张仰眉, 等. 正交设计法研制褪黑素鼻黏膜给药明胶微球. *第二军医大学学报*, 2002, 23: 1146-7
- [40] Arnao MB, Hernández-Ruiz J. Functions of melatonin in plants: a review. *J Pineal Res*, 2015, 59: 133-50
- [41] Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, et al. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 4727-30
- [42] Shrivastava A, Saxena Y. Effect of mobile usage on serum melatonin levels among medical students. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2014, 58: 395-9