

褪黑素防治2型糖尿病的研究进展[△]

刘文洁^{1,2*}, 张汝学¹, 贾正平^{1#} (1. 兰州军区兰州总医院药剂科/全军高原环境损伤防治重点实验室, 兰州 730050; 2. 兰州大学药学院, 兰州 730000)

中图分类号 R977.1[△]5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)41-3928-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.41.32

摘要 目的:为褪黑素用于2型糖尿病的防治提供参考。方法:查阅2000—2013年国内外相关文献,总结褪黑素对下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的调节作用及在改善葡萄糖稳态、胰岛素抵抗中的作用及其机制。结果与结论:褪黑素可以通过不同的作用机制改善2型糖尿病及并发症,具体机制包括:调节下丘脑-垂体-肾上腺轴;调节脂联素、瘦素和游离脂肪酸水平,改善胰岛素信号传导,进而改善胰岛素抵抗;减少胰岛素的过量分泌防止高胰岛素血症的发生;通过其抗氧化能力和抗糖脂毒性保护胰岛B细胞。提示褪黑素具有作为一种改善胰岛素抵抗、治疗2型糖尿病的新型有效药物的潜力。
关键词 褪黑素;下丘脑-垂体-肾上腺轴;胰岛素抵抗;2型糖尿病;研究进展

近年来,糖尿病与神经内分泌免疫系统的关系越来越受到重视。下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴作为神经内分泌系统的枢纽,是重要的反馈调节系统,不仅对维持机体内环境平衡起重要作用,而且还参与衰老、应激等病理生理过程的调节。研究表明,2型糖尿病(T2DM)患者HPA轴存在一定程度的亢进,血液中胰岛素拮抗激素如皮质醇、儿茶酚胺等水平升高,可进一步加重胰岛素抵抗,使糖代谢紊乱进一步加重^[1]。因此推测,应激导致HPA轴功能紊乱有可能是T2DM重要的发病机制之一,而通过改善HPA轴的功能可以抑制T2DM的发生发展。

褪黑素即N-乙酰-5-甲氧色胺,主要在松果体合成分泌。褪黑素的合成由下丘脑视上核控制,主要受外界光线的调节,呈现昼低夜高的节律性。褪黑素具有广泛的生理和药理作用,能影响多个系统(包括免疫系统、内分泌系统、神经系统),同时也对生物的昼夜节律、性成熟及生殖、免疫反应、代谢、肿瘤、衰老等均有调节作用。

目前,国内对褪黑素应用于T2DM的相关报道较少,故可参考的文献有限。笔者以“2型糖尿病”“褪黑素”“HPA轴”“胰岛素抵抗”为关键词,查阅2000-01-01至2013-01-31中国知网、PubMed的相关文献,总结了褪黑素在动物模型实验和细胞试验中的研究结果,综述了褪黑素对HPA轴的调节作用、对胰岛素抵抗及B细胞功能的改善作用等及其机制,为褪黑素防治T2DM的临床应用提供依据。

1 褪黑素与HPA轴

HPA轴相关激素分泌呈昼夜节律性变化,此变化与褪黑素分泌的节律相反,提示褪黑素和HPA轴之间可能存在关联,HPA轴很可能是褪黑素调节机体作用的一个重要通路。

1.1 褪黑素受体

褪黑素受体主要有MT1和MT2两个亚型,属于G蛋白偶

联受体超家族。下丘脑中广泛存在MT1受体,在人类和卷尾猴垂体中存在特异性、高亲和力的褪黑素MT1受体。Torres-Farfan C等^[2]报道,成年卷尾猴肾上腺皮质表达膜结合的MT1受体,在离体肾上腺或散在细胞中,生理浓度褪黑素就可作用于MT1受体,从而抑制促肾上腺皮质激素(ACTH)引起的皮质醇增多。褪黑素受体在HPA轴的3个水平均存在,这为褪黑素直接参与调节HPA轴提供了神经生物学基础。此外,褪黑素可通过作用于某些生物活性物质间接调节HPA轴。例如,褪黑素通过抑制ACTH诱导的3 β -羟基类固醇脱氢酶(3 β -HSD)mRNA表达,减少皮质醇的产生^[3]。

1.2 褪黑素对HPA轴的调节作用

褪黑素可以通过下丘脑-垂体-肾上腺调节HPA轴。褪黑素对应激和抑制状态下的下丘脑水平的HPA轴有纠正作用。Imbesi M等^[4]研究表明,连续7 d给予褪黑素可以使因急性慢性应激刺激而升高的促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH)水平下降;连续给予5 d褪黑素治疗可明显改善由于长期使用地塞米松引起的HPA轴失调。Vijay K等^[5]研究表明,给予大鼠小剂量褪黑素即可有效抑制ACTH刺激下的皮质酮产生。Detanico BC等^[6]给予慢性应激小鼠一定量的褪黑素治疗,可使升高的血皮质酮水平下降至非应激组水平。

有文献报道,褪黑素可以抑制高血糖大鼠、T2DM患者HPA轴的功能亢进,从而降低血液中胰岛素拮抗激素,如皮质醇的浓度,改善糖代谢与胰岛素抵抗^[7-8]。此外,褪黑素还可以通过改善葡萄糖稳态、胰岛素抵抗干预T2DM的发生发展。

2 褪黑素在葡萄糖稳态、胰岛素抵抗及T2DM中的作用

有研究显示褪黑素对于动物和人的葡萄糖稳态和T2DM都有调节作用^[9]。

2.1 褪黑素改善葡萄糖稳态

葡萄糖稳态为人体血液中葡萄糖含量稳定在一定水平的状态。Agil A等^[10]研究发现褪黑素可以降低幼年雄性Zucker糖尿病肥胖(Zucker diabetic fatty, ZDF)大鼠的空腹高血糖水平、改善其高胰岛素血症和降低稳态模型胰岛素抵抗评价指

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81173620,30772773)
* 硕士研究生。研究方向:内分泌药理学。电话:0931-8994676。
E-mail: iliuwenjie@126.com
通信作者:主任药师,博士研究生导师。研究方向:药理学。电话:0931-8994652。E-mail: jiazp166@sina.com

数(HOMA-IR)。另外,褪黑素可以降低ZDF大鼠血浆游离脂肪酸(Free fatty acids, FFAs)水平,升高脂联素水平。

2.2 褪黑素与胰岛素抵抗

2.2.1 褪黑素改善胰岛素抵抗。Shieh JM等^[11]发现给予高脂喂养的小鼠口服褪黑素8周可以显著改善胰岛素敏感性和糖耐量。近期已经证实长期褪黑素治疗可以改善幼年ZDF大鼠的胰岛素敏感性^[12]。褪黑素治疗可以增加血清脂联素水平,降低瘦素、游离脂肪酸(FFAs)和肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平^[13]。脂联素通过增加能量的消耗和脂肪酸氧化作用来改善胰岛素敏感性。褪黑素可以通过减轻体质量、增强胰岛素活性和增加脂联素水平降低ZDF大鼠体内升高的FFAs。T2DM患者瘦素抵抗与胰岛素抵抗存在紧密的联系^[14],胰岛素促进脂肪合成和抑制其分解,而瘦素对脂肪的分解作用本身就造成了胰岛素抵抗。因此,褪黑素可以通过降低瘦素改善胰岛素抵抗。Nduhirabandi F等^[15]发现给予肥胖大鼠高卡路里饮食的水中添加褪黑素,其血浆瘦素水平会降低。

2.2.2 褪黑素可以改善胰岛素信号传导。胰岛素信号传导包括胰岛素受体介导的下游复杂信号的级联放大。信号通路之一是Akt通路,也叫蛋白激酶B通路,这个通路的主要作用是促进葡萄糖的吸收。Akt是一个胰岛素信号级联放大的决定性分子。在胰岛素抵抗的人和动物的骨骼肌中,Akt的磷酸化受损,胰岛素信号不能传导;在高脂饮食导致的胰岛素抵抗小鼠身上,褪黑素可以使胰岛素信号传导过程中Akt磷酸化恢复,从而使小鼠整体的胰岛素敏感性得到恢复^[16]。

2.2.3 褪黑素抑制胰岛素过量分泌。高胰岛素血症是因为机体对胰岛素产生抵抗,机体自我调节机制使胰岛B细胞分泌较正常多几倍甚至十几倍的胰岛素来降低血糖。有文献^[17]报道,胰岛素抵抗和高胰岛素血症是T2DM发病的基础。Peschke E等^[18]发现褪黑素可以抑制胰岛B细胞分泌过量胰岛素,从而改善高胰岛素血症,改善T2DM。褪黑素受体在胰岛B细胞上有3个平行的信号通路,对胰岛素分泌有不同的影响。第1条通路是由抑制性G蛋白(抑制性鸟苷酸结合蛋白,Gi蛋白)偶联的褪黑素受体MT1介导的环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)通路;第2条是MT2受体介导的环磷酸鸟苷(Cyclic guanosine monophosphate, cGMP)通路^[19]。褪黑素可以抑制cAMP和cGMP通路,从而持续阻止胰岛素分泌。第3条通路是肌醇三磷酸(Inositol trisphosphate, IP3)通路,通过调节乙酰胆碱受体磷脂酶C(Phospholipase C, PLC)和IP3的释放最终提升细胞内钙离子的水平^[20]。褪黑素的生物活性功能是通过Gi蛋白偶联的受体来实现的。用百日咳毒素抑制Gi蛋白以后,褪黑素通过介导IP3通路可增加胰岛素的分泌^[19]。

总之,褪黑素主要通过抑制cAMP通路,导致胰岛素分泌减少;而褪黑素对IP3通路的激活是一个瞬时效应,其综合效应为初始时胰岛素分泌水平增加,然后逐渐减少^[21]。

2.3 褪黑素与胰腺组织

研究^[22]发现,胰岛B细胞抗氧化酶水平较低,很容易受到氧自由基的损伤,从而影响胰岛素的产生及分泌。褪黑素可直接或间接改善B细胞的功能,机制之一是褪黑素通过降低异常升高的血糖和血脂(甘油三酯和FFAs)而消除其对B细胞的脂毒性;机制之二是由于褪黑素有强大的抗氧化和抗炎作用,可以通过减轻胰腺组织内氧化应激水平保护胰岛B细

胞功能的完整性。例如,在四氧嘧啶和链脲佐菌素(Streptozocin, STZ)诱导的实验性糖尿病模型胰腺组织内氧化应激水平升高,褪黑素可以通过其抗氧化能力帮助B细胞恢复功能^[20]。用褪黑素预处理,可明显降低STZ诱导的糖尿病大鼠胰腺内丙二醛(Malondialdehyde, MDA)含量,增加谷胱甘肽(Glutathione, GSH)水平和谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,表明褪黑素使STZ大鼠胰腺内升高的氧化应激水平降低,也可以使STZ诱发的糖尿病发生率降低且明显降低高血糖^[23]。

2.4 褪黑素与T2DM

2.4.1 褪黑素改善糖尿病动物的脂代谢。一项对ZDF大鼠的褪黑素干预研究^[13]发现,褪黑素可减轻大鼠体质量,降低甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平,改善T2DM的血脂代谢。Agil A等^[10]选取ZDF大鼠为研究对象,给予褪黑素6周后,发现高胰岛素血症减轻,胰岛素抵抗(HOMA-IR)下降,胰岛B细胞功能部分恢复,血清游离脂肪酸下降。

2.4.2 褪黑素改善糖尿病并发症。对老年T2DM患者的血液中氧化应激参数的检测发现,补充褪黑素可明显增加超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)活性,减少MDA水平和血浆铜蓝蛋白氧化酶活性,增加抗氧化防御能力,可以改善T2DM的并发症^[24]。

2.4.3 褪黑素改善糖尿病大鼠认知功能障碍。宝铁等^[25]研究发现,高剂量褪黑素可以显著改善糖尿病大鼠认知功能障碍。褪黑素通过抑制氧化应激水平对糖尿病大鼠海马组织起保护作用,改善糖尿病导致的认知功能障碍。Guneli E等^[26]发现腹腔内注射褪黑素5 d可以显著减轻糖尿病大鼠生殖细胞的凋亡和多形性改变,且这种保护作用也是通过减轻氧化应激实现的。

2.5 褪黑素的其他治疗作用

Kitagawa A等^[13]研究发现褪黑素可以改善高果糖饮食导致的大鼠代谢综合征,主要改善大鼠的胰岛素抵抗和高胰岛素血症,减少肝脏质量增加,降低升高的血清尿酸。研究^[27]表明,对代谢综合征患者进行1个月的褪黑素治疗,可以降低患者体质量指数(Body mass index, BMI)、心脏收缩压和血浆纤维蛋白原水平。此外,褪黑素还可以对幼年高血压大鼠产生降压作用^[28]。

3 小结与展望

综上所述,褪黑素对于糖尿病及其并发症的防治具有良好的临床应用前景。褪黑素参与并改善了葡萄糖稳态、胰岛素抵抗。其作为一种强效的抗氧化剂,可通过减轻氧化应激阻止或延缓糖尿病及其并发症的发展。但目前褪黑素与T2DM的关系研究大部分还处于基础研究和动物实验阶段,其具体作用机制、临床使用剂量、给药剂型、使用时间尚不明确。褪黑素通过调节HPA轴改善T2DM的发生发展的具体分子生物学机制还有待研究。随着分子生物学的发展,如何从分子水平进一步阐明褪黑素防治T2DM的机制将成为今后研究的主要方向。

参考文献

[1] Prpić-Križevac I, Canecki-Varžić S, Bilić-Čurčić I. Hy-

- peractivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with type 2 diabetes and relations with insulin resistance and chronic complications[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2012, 124(11/12):403.
- [2] Torres-Farfan C, Richter HG, Rojas-García P, *et al.* mt1 Melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(1): 450.
- [3] Torres-Farfan C, Richter HG, Germain AM, *et al.* Maternal melatonin selectively inhibits cortisol production in the primate fetal adrenal gland[J]. *J Physiol*, 2004, 554 (Pt 3):841.
- [4] Imbesi M, Uz T, Manev H. Role of melatonin receptors in the effects of melatonin on BDNF and neuroprotection in mouse cerebellar neurons[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2008, 115(11):259.
- [5] Vijay K, Harti B, Srivastava RS. Fluoride-induced oxidative stress in rat's brain and its amelioration by buffalo (*bubalus bubalis*) pineal proteins and melatonin[J]. *Biological Trace Element Research*, 2009, 130(2):716.
- [6] Detanico BC, Piatto AL, Freitas JJ, *et al.* Antidepressant-like effects of melatonin in the mouse chronic mild stress model[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 607(1/3):121.
- [7] 钟历勇, 金晖, 高峰, 等. 褪黑素抑制四氧嘧啶糖尿病大鼠垂体-肾上腺轴功能[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, 19(2):141.
- [8] 钟历勇, 张林, 金晖, 等. 褪黑素对糖尿病应激状态垂体-肾上腺轴功能的影响[J]. *内科急危重症杂志*, 2003, 9(3):150.
- [9] Peschke E, Muhlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Meta*, 2010, 24(5):829.
- [10] 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.
- [11] Shieh JM, Wu HT, Cheng KC, *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.
- [12] Agil A, Navarro-Alarcon M, Ruiz R, *et al.* Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats[J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(2): 207.
- [13] Kitagawa A, Ohta Y, Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats [J]. *J Pineal Res*, 2012, 52(4):403.
- [14] Lago R, Gómez R, Lago F, *et al.* Leptin beyond body weight regulation-current concepts concerning its role in immune function and inflammation[J]. *Cell Immunol*, 2008, 252(1/2):139.
- [15] Nduhirabandi F, Du Toit EF, Blackhurst D, *et al.* Chronic melatonin consumption prevents obesity-related metabolic abnormalities and protects the heart against myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of diet-induced obesity[J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(2): 171.
- [16] Sartori C, Dessen P, Mathieu C, *et al.* Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin-resistant mice[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(12):5 311.
- [17] Gazzaruso C, Solerte SB, De Amici E, *et al.* Association of the metabolic syndrome and insulin resistance with silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(2):236.
- [18] Peschke E, Schucht H, Mühlbauer E. Long-term enteral administration of melatonin reduces plasma insulin and increases expression of pineal insulin receptors in both Wistar and type 2-diabetic Goto-Kakizaki rats[J]. *J Pineal Res*, 2010, 49(4):373.
- [19] Stumpf I, Bazwinsky I, Peschke E. Modulation of the cGMP signaling pathway by melatonin in pancreatic beta-cells[J]. *J Pineal Res*, 2009, 46(2):140.
- [20] Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes [J]. *J Pineal Res*, 2008, 44(1):26.
- [21] 汪娅. 褪黑素及其受体与糖尿病关系的研究进展[J]. *重庆医学*, 2012, 41(12):1 228.
- [22] 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;453 892.
- [23] 王怀清, 雷银雪, 邹俊杰, 等. 褪黑素减轻STZ大鼠高血糖及胰腺组织内氧化应激水平的研究[J]. *中国医药导刊*, 2009, 11(1):81.
- [24] Kedziora-Kornatowska K, Szewczyk-Golec K, Kozakiewicz M, *et al.* Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients[J]. *J Pineal Res*, 2009, 46(3):333.
- [25] 宝轶, 邹俊杰, 石勇, 等. 褪黑素对糖尿病大鼠认知功能障碍的保护作用[J]. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18(12):938.
- [26] Guneli E, Tugyan K, Ozturk H, *et al.* Effect of melatonin on testicular damage in streptozotocin-induced diabetes rats[J]. *Eur Surg Res*, 2008, 40(4):354.
- [27] Kozirog M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, *et al.* Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome[J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(3):261.
- [28] Tain YL, Huang LT, Lin IC, *et al.* Melatonin prevents hypertension and increased asymmetric dimethylarginine in young spontaneous hypertensive rats[J]. *J Pineal Res*, 2010, 49(4):390.

(收稿日期:2013-02-27 修回日期:2013-07-31)