

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.044

· 专论与综述 ·

褪黑素和褪黑素受体对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴作用的研究进展 *

李 响¹ 马芙蓉^{2△} 李嘉伦¹ 李健成¹ 刘锦宇¹

(1 兰州大学第二临床医学院 甘肃 兰州 730000; 2 兰州大学第二医院内分泌代谢科 甘肃 兰州 730030)

摘要:松果体于儿童中期可发育至最高峰,普遍在7岁之后开始呈逐渐萎缩,并在成年后逐渐有钙盐沉着。褪黑素主要是由松果体进行合成和分泌所形成,存在较好的昼夜节律性,且通常是通过下丘脑的视交叉上核进行控制,并与环境中的光-暗呈现的周期改变存在密切关联。此外,褪黑素具有极其广泛的生物学作用,且其发挥作用的首站便是与特异性褪黑素受体相关结合,随后经由信号转导系统发挥相应的生物效应。褪黑素受体属于G蛋白耦联受体超家族重要成员之一,其主要是通过百日咳毒素敏感G蛋白的一致性G蛋白通路,减少环腺苷酸的急剧或(和)抑制毛喉素刺激的环腺苷酸升高,从而间接影响黑色素活动。下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)是机体在发生应激反应过程中具有一定影响的系统,其所分泌的激素也会表现出昼夜节律性的改变,且此种改变与褪黑素的有关变化呈现出明显的相反性。提示了两者可能存在一定的相关,在机体免疫功能的调控中扮演着不同的角色。本文通过阐述褪黑素和褪黑素受体对HPA轴作用的最新研究进展,旨在明确三者存在的错综复杂的相互作用关系,继而为机体免疫功能调控的一系列疾病研究提供参考依据。

关键词:褪黑素;褪黑素受体;下丘脑-垂体-肾上腺轴;免疫功能;松果体

中图分类号:Q338.24; Q45; Q576 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)01-197-04

Research Progress of Melatonin and Melatonin Receptor Function on Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis*

LI Xiang¹, MA Fu-rong^{2△}, LI Jia-lun¹, LI Jian-cheng¹, LIU Jin-yu¹

(1 The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, China;

2 Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730030, China)

ABSTRACT: The pineal gland can reach its peak in the middle of childhood. Generally, it began to shrink after 7 years old and there is gradually calcium deposition in adulthood. Melatonin is mainly formed by the synthesis and secretion of pineal gland, it has a good circadian rhythm and it is usually controlled by the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus, it is closely related to the periodic change of light-dark presentation in the environment. In addition, melatonin has a wide range of biological functions and the first step for it to work is to bind to specific melatonin receptor, then exert corresponding biological effects through signal transduction system. Melatonin receptor is one of the important members of G protein coupled receptor superfamily, it is mainly through the consistent G protein pathway of pertussis toxin sensitive G protein to decrease the sharp increase of camp or (and) inhibit the increase of camp stimulated by lentinan, then affect melanin activity indirectly. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) is a system that the body has certain influence in the process of stress reaction, the hormones it secretes also show circadian rhythm changes, this kind of change and the melatonin related change present the obvious opposite. It suggests that there may be some correlation between them, they play different roles in the regulation of immune function. In this paper, the latest research progress of melatonin and melatonin receptor function on the HPA axis was reviewed. Its aim at clarify the complicated interaction among the three, then provides reference for the study of a series of diseases regulated by immune function.

Key words: Melatonin; Melatonin receptor; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Immune function; Pineal gland

Chinese Library Classification(CLC): Q338.24; Q45; Q576 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)01-197-04

前言

几乎所有脊椎动物均具有松果体,其属于单一器官,且成

人松果体呈卵圆形小体,表现为灰红色,长约为5~8 mm之间,宽度在3~5 mm之间,重量约为200 mg,形状与松果近似。褪黑素主要是由位于第三脑室后端的神经内分泌器松果体分

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(1506KJZA239)

作者简介:李响(2000-),男,硕士研究生,研究方向:内分泌疾病诊治,E-mail:l2935783615@163.com

△ 通讯作者:马芙蓉(1979-),女,博士,副主任医师,研究方向:内分泌疾病诊治,E-mail:mafr@lzu.edu.cn

(收稿日期:2020-07-26 接受日期:2020-08-22)

泌而来的一种重要激素,其在人类以及脊椎动物的生殖系统、内分泌系统以及生物节律等方面均存在不同程度的调控作用^[1,2]。早在上世纪80年代,研究学者开始发现褪黑素对人体免疫系统具有一定的调节作用,致使其在神经和免疫调控等领域涉及的研究日愈增多,并且至今均是临床研究的主要热点之一^[3,4]。下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)属于人体内与应激反应有关的一个重要系统,对机体的免疫功能具有较大的影响^[5,6],且有相关研究报道指出:褪黑素的合成与分泌均呈昼夜性、季节性节律以及生命周期性变化,大部分生物处于光照状态下时,内源性褪黑素的浓度在凌晨1~2点之间达到高峰,且在无光照状态下其浓度减少^[7]。HPA轴所分泌出的激素具有较为明显的昼夜节律性,如促肾上腺皮质激素(释放激素)及糖皮质激素的峰浓度往往存在于6:00~8:00之间,并随着时间的推移而逐渐减少,且于22:00~次日清晨2:00时处于最低浓度,随后又逐渐升高。由此可见,褪黑素与HPA轴存在截然相反的节律,提示了两者可能存在某种内在的联系。随着近年来相关研究的不断深入,有学者认为HPA轴可能是褪黑素及褪黑素受体调节免疫功能的重要途径之一^[8]。鉴于此,本文通过阐述褪黑素和褪黑素受体对HPA轴作用的研究进展,旨在明确三者之间的相互作用机制,进而为临床治疗相关疾病提供更加科学的理论支撑,现作以下报道。

1 褪黑素一般生理作用

褪黑素主要是由松果体所分泌形成的神经内分泌型激素,且存在着相对较强的昼夜节律性,并可受下丘脑中的视交叉上核所控制,与周围环境中的光-暗这一周期变化协同,且上述节律性波动表现为夜间达至高峰,而白昼降低至低谷。其具有广泛的生物学作用,对生物的性成熟与生殖、肿瘤、衰老以及免疫反应等均具有一定的调节作用。其作为一种多功能光信号,主要是通过分泌水平的变化,将环境光照周期的信息传递给体内相关组织以及器官,促使其功能活动发生改变^[9]。褪黑素广泛存在于组织中,且通过各种通路或方式参与了机体的正常运转。其生理作用涵盖以下几点^[10-12]:(1)具有抗氧化活性,属于高效的内源性自由基清除剂之一,可发挥显著的羟自由基等作用,有助于保护机体细胞核中DNA和胞浆蛋白等诸多生物大分子,防止其遭受氧化损害。其主要机制可能是其以电子供体的形式对自由基进行直接清除,同时通过影响氧化以及抗氧化相关酶活性,进一步发挥上述作用。(2)具有免疫调节作用,其主要表现包括促进抗体的合成、分泌,同时增强抗体对抗原的敏感性,提高淋巴因子活性以及数量,增加免疫器官的重量。(3)褪黑素属于重要的生理性肿瘤抑制剂,可有效抑制多种恶性肿瘤细胞的生长、繁殖。(4)褪黑素可有效调控胃肠道功能,同时发挥镇静、镇痛、抗忧郁以及抗惊厥等作用。需要指出的是,褪黑素与机体中其他各种系统的正常运行是否存在着十分紧密的联系也值得在今后的研究工作中进一步加以证实。

2 褪黑素对HPA轴的可能作用机制

通常而言,褪黑素不但可通过HPA轴上的两个高亲和力G蛋白耦联受体发挥作用,同时可通过门冬氨酸、 γ -氨基丁酸、 β -内啡肽以及5-羟色胺等途径发挥作用。青春期的启动和

褪黑素密切相关,而HPA轴随着年龄的改变亦是其针对褪黑素的反应产生相应改变的一个重要因素。青春前期,由于垂体腺富含高亲和力的有关褪黑素受体,使得褪黑素能够经由受体较好地抑制了垂体针对下丘脑的促性腺激素释放激素作出的调节反应,从而维持性腺轴保持在幼年状态。随着其年龄增加,垂体腺内的褪黑素受体发生大幅度地减少,致使褪黑素针对垂体的有关抑制作用减弱或消失,并致使其对人体生殖轴产生的抑制效果随之消失,最终发挥一定的作用影响。

2.1 褪黑素可能是从下丘脑水平发挥调控HPA轴的作用

正常情况下,人类机体中含有的促肾上腺皮质激素释放激素通常自神经元所分泌,但后者一般分布于人体下丘脑的室旁核小细胞群中。因此,推测下丘脑的室旁核可能是HPA轴的制高点,而褪黑素可在一定程度上减弱肾上腺皮质对应激的反应,对下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素的合成、分泌及其对糖皮质激素的有关反馈应答性产生相应的抑制作用,而增加的褪黑素则可通过直接影响机体内下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素,进一步地抑制垂体促肾上腺皮质激素的不断合成。有相关研究报道表明^[13],通过连续性实施褪黑素疗法,能够帮助长期应用地塞米松形成的HPA轴失调发挥明显的改善作用。这表明了褪黑素对异常情况下下丘脑HPA轴失调产生了较好的改善效果。与此同时,大鼠实验结果显示,连续予以大鼠7d的褪黑素治疗,可显著降低大鼠下丘脑的促肾上腺皮质激素释放激素,提示了褪黑素有效降低了肾上腺皮质对应激的反应^[14]。另有相关研究报道指出:短光照可通过褪黑素途径对促肾上腺皮质激素细胞的生长产生一定的抑制作用。说明了褪黑素可能改善异常下丘脑水平的有关HPA轴失调状态。因此在今后的临床研究过程中可尝试通过上述方向对褪黑素的作用效果实施更加精准的研究和分析。

2.2 褪黑素可能是从垂体水平发挥调控HPA轴的作用

在解剖学层面进行研究显示哺乳动物的垂体结节部以及远侧部均存在褪黑素结合位点,且以前者部分的密度最高,褪黑素可有效调节垂体分泌以及生殖密切相关的有关激素^[15]。光照刺激可有效改善褪黑素分泌的持续时间,进一步对其生殖活动产生影响。长光照褪黑素分泌抑制明显,短光照褪黑素分泌显著增加,并最终通过促肾上腺皮质激素释放激素脉冲影响生殖活动,且较慢的促肾上腺皮质激素释放激素脉冲频率可促进卵泡刺激素(FSH)的合成、分泌,而较快的脉冲频率可促进黄体生成素(LH)的合成、分泌。相关报道发现^[16]:皮质醇所诱导成功的HPA轴抑制状态的模型大鼠经其腹腔注射剂量为0.2 mg/kg的药物褪黑素,能够提升其血浆中的肾上腺皮质激素和皮质酮的水平。表明外源性的褪黑素能够优化皮质酮所诱导的大鼠模型的HPA轴抑制。另有报道表明^[17]:切除大鼠的松果体之后,能够清晰显示出垂体中促肾上腺皮质激素的细胞核仁,并且其粗面内质网发生明显的扩张,而高尔基复合体池有所增宽,且囊泡扩大。导致上述变化的原因主要可能是由于松果体被切除后褪黑素水平降低所致。褪黑素对肾上腺皮质和中枢产生的刺激效果减弱,此外皮质酮针对腺垂体发挥的负反馈调节作用降低,上述二者的共同作用最终致使垂体促肾上腺皮质激素有关分泌细胞的功能维持在活跃状态。

2.3 褪黑素可能是从肾上腺水平发挥调控HPA轴的作用

当前的研究已发现松果体的提取物给予实验动物实施注射之后,可导致实验动物在持续性的黑暗/致盲环境条件之下有利于抑制其机体内的肾上腺激素水平升高,但若通过手术将松果体进行完全切除则可有效地消除上述各种表现,表明松果体针对肾上腺存在较好的抑制效果,且此种作用可能具有较好的反馈调节特性^[18]。国外也有相关的报道通过连续 10d 予以大鼠注射 30 mg/kg 的褪黑素受体,而后进行观察发现此举可促进大鼠机体的肾上腺质量和血中的皮质酮含量下降,并可对抗因促肾上腺皮质激素导致的皮质酮异常上升^[19]。另有相关研究报道发现^[20],通过予以小剂量的褪黑素受体注射,可有效地抑制在促肾上腺皮质激素所刺激时的皮质酮形成,相关作用可能是由环磷酸腺苷依赖的有关信号转导通路产生的相应调节作用而获得。此外,连续予以褪黑素受体干预 8 周后,机体中的肾上腺内可发现皮质细胞明显肥大,并可伴随细胞核增大和细胞浆脱颗粒,还可明显增大肾上腺的重量,上述现象均可能与皮质酮的合成密切相关^[21]。由此可见,褪黑素可能对肾上腺功能具有双向调控的作用,值得在临床上进行关注,并开展进一步的深入研究。然而,尚无研究报道证实褪黑素受体是直接对肾上腺产生作用,亦或是经由下丘脑垂体所分泌出的促激素对肾上腺产生的间接作用结果,亦或是上述两种调节路径均有涉及,这也值得在今后的基础研究中进一步验证证实。

3 褪黑素受体

现有的相关研究资料指出^[22],褪黑素在人类机体中的分布较为广泛,其不但可存在于人体的视交叉、中脑、下丘脑和海马、小脑以及延髓等神经系统中,并能够同时分布在视网膜、生殖系统、免疫系统以及内分泌系统等多种外周组织中。需要指出的是,所有的脊椎动物褪黑素受体包括 3 种亚型,其中褪黑素 1 以及褪黑素 2 广泛存在于哺乳动物中。褪黑素属于 G 蛋白耦联受体超家族成员之一,G 蛋白系统主要包括刺激性 G 蛋白以及异质性 G 蛋白系统^[23]。其中褪黑素主要是通过百日咳毒素敏感的一致性 G 蛋白系统通路,继而发挥抑制环腺苷酸形成或阻断毛喉菇素刺激的环腺苷酸升高作用,且褪黑素受体的变化还与各类肿瘤疾病的发生及进展具有密切的关联,分析其内在作用机制对于临床相关疾病的预防及治疗具有较大的意义。

4 褪黑素受体对 HPA 轴的可能作用机制

4.1 褪黑素受体与 HPA 轴的关系

通常而言,褪黑素受体可广泛地存在于人体的下丘脑视交叉上核、下丘脑前体以及垂体中,且下丘脑的褪黑素受体含量水平相对较高,并通过褪黑素对 HPA 轴 3 个不同水平进行较为直接的调节^[24,25]。在近年来的相关动物实验结果中发现^[26],在模型大鼠的脑室内注入一种 5-HT_{2A/2c} 受体激动剂类药物,可有效促进 HPA 轴的自我激活,而腹腔注射褪黑素受体则可有效翻转 5-HT_{2A/2c} 受体激动剂的效应,进而发挥出较强的抑制 HPA 轴的有关作用,但褪黑素的拮抗剂则能有效地拮抗因褪黑素受体发生的翻转效应。因此,褪黑素受体主要可能是由对下丘脑的室旁核内的褪黑素进行作用,进一步调节机体中的 5-羟色胺受体的表达,从而对 HPA 轴的有关活性产生了不同程

度的作用影响,但上述情况间的详细作用机制则需进行进一步的研究加以证实,且分析其内在的作用机制则对于临床相关疾病的预防及治疗具有较大的意义,同时对相关疾病患者的预后也具有较为积极意义。有研究报道显示^[27],褪黑素受体能影响原发性的亦或是继发性的肿瘤的生长,对于多种实体肿瘤的细胞具有较强的抑制作用,或者可抑制致癌物质的致肿瘤性。褪黑素受体克隆使研究褪黑素受体在转导细胞中的通路成为了可能,而哺乳动物包括人稳定转染 Mella、Mellb 受体细胞、人类 Mella 受体的重组体受刺激后能够较好地导致毛喉素诱导的 cAMP 的积聚的抑制。

4.2 褪黑素受体与细胞因子的关系

Liu 等人的研究报道发现^[28],通过对实验小鼠进行为期 10d 的腹腔连续注射褪黑素受体,会导致大鼠的腹膜巨噬细胞的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、重组人巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、重组人干细胞因子(SCF)以及脾细胞的干扰素- γ (IFN- γ)、M-CSF、SCF、TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等相关指标的表达式均明显升高。而国外学者 García-Mauriño S 等经体外实验显示^[29],褪黑素受体能够经由核膜上的有关受体致使体外培养形成的人单核细胞和淋巴细胞内的白细胞介素-2(IL-2)与白细胞介素-6(IL-6)等指标不断表达。这些实验结果均有效提示了无论是在体外,亦或是在体内,褪黑素受体对于多种细胞因子的形成有着不同程度的重要调节效果,并且部分细胞因子针对 HPA 轴存在较好的调节作用。杨宏等人^[30]通过免疫组化双标的方式发现经脑室注射 IL-6 亦或是 TNF- α 能够较好地产生兴奋大鼠模型下丘脑室旁核促肾上腺皮质激素释放激素神经元。由此可见,褪黑素受体可能是通过调节多种细胞因子的表达,继而发挥调控 HPA 轴的目的。

5 结论

褪黑素和褪黑素受体均与 HPA 轴之间存在密切相关,其中褪黑素可能是从机体内的下丘脑水平和垂体水平以及肾上腺水平发挥调控 HPA 轴的作用,而褪黑素受体则主要是通过下丘脑视交叉上核、下丘脑前体、垂体以及多种细胞因子等推进参与 HPA 轴的调控作用。褪黑素受体是褪黑素发挥作用的首目标,其可能在褪黑素与 HPA 之间起着较为重要的“桥梁”的作用。因此,在临床实际工作中可能通过深入研究褪黑素和褪黑素受体与 HPA 轴的关系,及其对免疫功能影响的可能机制,进一步为多种免疫相关性疾病的靶向治疗提供新的靶点与思路。此外,由于松果体的生理状态以及褪黑素的分泌存在较为显著的昼夜节律性,并且在种族间的差异也较大,有着一定程度的性别依赖,这将致使相关实验结果可能会受种族、年龄、性别、光强度以及给药时间和剂量等混杂因素的影响,进一步导致研究结果发生偏差,这也值得在临床研究过程中给予重点关注。

6 展望

褪黑素和褪黑素受体可能在机体免疫调控中起着至关重要的作用,因此可能在多种肿瘤疾病及免疫类疾病的发生发展过程中发挥着关键性作用。因此,在今后的研究过程中可通过深入探究褪黑素和褪黑素受体与肿瘤疾病的关系,并以此为切入

点开展涉及相关指标的发散性研究,从而获得更具应用价值的研究结论,继而为临床肿瘤疾病的诊治提供新的靶点以及思路。

参考文献(References)

- [1] Bhattacharya S, Patel KK, Dehari D, et al. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 462(1-2): 133-155
- [2] Pierce M, Linnebur SA, Pearson SM, et al. Optimal Melatonin Dose in Older Adults: A Clinical Review of the Literature [J]. *Sr Care Pharm*, 2019, 34(7): 419-431
- [3] Salehi B, Sharopov F, Fokou PVT, et al. Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 681
- [4] Crespo I, Fernández-Palanca P, San-Miguel B, et al. Melatonin modulates mitophagy, innate immunity and circadian clocks in a model of viral-induced fulminant hepatic failure [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 5(29): 15398-15399
- [5] Kokras N, Hodes GE, Bangasser DA, et al. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: An obstacle to antidepressant drug development?[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(21): 4090-4106
- [6] Russell G, Lightman S. The human stress response [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(9): 525-534
- [7] Cecon E, Liu L, Jockers R. Melatonin receptor structures shed new light on melatonin research[J]. *J Pineal Res*, 2019, 67(4): e12606
- [8] 孟依临, 毕晋, 蔡榕琪, 等. 基于 " 肾应冬 " 探讨下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴褪黑素水平的四季变化[J]. *世界中医药*, 2018, 13(2): 436-440
- [9] Gao T, Wang Z, Dong Y, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice [J]. *J Pineal Res*, 2019, 67(1): e12574
- [10] Lu KH, Lin RC, Yang JS, et al. Molecular and Cellular Mechanisms of Melatonin in Osteosarcoma[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1618
- [11] Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciolo MS, et al. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 300
- [12] Kuthati Y, Lin SH, Chen JJ, et al. Melatonin and their analogs as a potential use in the management of Neuropathic pain [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(8): 1177-1186
- [13] Tuna Edizer D, Dönmez Z, Gül M, et al. Effects of Melatonin and Dexamethasone on Facial Nerve Neurotomy [J]. *J Int Adv Otol*, 2019, 15(1): 43-50
- [14] Kennaway DJ. Melatonin research in mice: a review[J]. *Chronobiol Int*, 2019, 36(9): 1167-1183
- [15] 杨雯, 曹珣, 梁梅, 等. 雌激素、褪黑素、红细胞源性降压因子降压机制的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(33): 6580-6582
- [16] 钟历勇, 沈自尹, 冉瑞琼, 等. 褪黑素对大鼠下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴及免疫功能受抑制状态的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2003, 19(11): 761-764
- [17] Kopáni M, Vraníková B, Kosnáč D, et al. Pineal gland calcification under hypoxic conditions [J]. *Physiol Res*, 2019, 68 (Suppl 4): S405-S413
- [18] Song J. Pineal gland dysfunction in Alzheimer's disease: relationship with the immune-pineal axis, sleep disturbance, and neurogenesis[J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 28
- [19] Mathes AM, Heymann P, Ruf C, et al. Endogenous and Exogenous Melatonin Exposure Attenuates Hepatic MT1 Melatonin Receptor Protein Expression in Rat[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(9): 408
- [20] Bharti VK, Srivastava RS. Fluoride-induced oxidative stress in rat's brain and its amelioration by buffalo (*Bubalus bubalis*) pineal proteins and melatonin[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2009, 130(2): 131-140
- [21] Stacchiotti A, Favero G, Rodella LF. Impact of Melatonin on Skeletal Muscle and Exercise[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 288
- [22] Anderson G, Rodriguez M, Reiter RJ, et al. Multiple Sclerosis: Melatonin, Orexin, and Ceramide Interact with Platelet Activation Coagulation Factors and Gut-Microbiome-Derived Butyrate in the Circadian Dysregulation of Mitochondria in Glia and Immune Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5500-5501
- [23] Molad M, Ashkenazi L, Gover A, et al. Melatonin Stability in Human Milk[J]. *Breastfeed Med*, 2019, 14(9): 680-682
- [24] Li Y, Liu H, Wu K, et al. Melatonin promotes human oocyte maturation and early embryo development by enhancing clathrin-mediated endocytosis[J]. *J Pineal Res*, 2019, 67(3): e12601
- [25] Poisson A, Nicolas A, Bousquet I, et al. Smith-Magenis Syndrome: Molecular Basis of a Genetic-Driven Melatonin Circadian Secretion Disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3533
- [26] Dhanabalan K, Mzezewa S, Huisamen B, et al. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Function and Mitophagy in Ischaemic/ Reperfused Hearts from Control and High-Fat Diet Rats: Effects of Long-Term Melatonin Treatment[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 5(26): 6997-6999
- [27] Bondy SC, Campbell A. Mechanisms Underlying Tumor Suppressive Properties of Melatonin[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2205
- [28] Liu F, Ng TB, Fung MC, et al. Pineal indoles stimulate the gene expression on immunomodulating cytokines [J]. *J Neural Transm*, 2001, 108(3): 397-405
- [29] García-Mauriño S, Pozo D, Calvo JR, et al. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines [J]. *J Pineal Res*, 2000, 29(3): 129-137
- [30] 杨宏, 邱建勇, 王浩军, 等. 白细胞介素 -6 和肿瘤坏死因子 - α 对大鼠下丘脑 CRH 神经元兴奋作用的研究 [J]. *解剖学报*, 1997, 28(1): 4-8