

褪黑素在妊娠相关疾病中的研究进展

李忠媛¹, 白宏², 鲁蕃³, 雷康卿¹, 孙晓彤^{3*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院(甘肃省人民医院), 甘肃 兰州

²甘肃省庆阳市镇原县第一人民医院, 甘肃 庆阳

³甘肃省人民医院产科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2022年6月11日; 录用日期: 2022年7月3日; 发布日期: 2022年7月14日

摘要

褪黑素是一种松果体激素。据研究,褪黑素和妊娠之间的联系越来越密切。褪黑素的作用是多方面的,而妊娠是一个复杂的、连续的、多阶段过程。本文综述了褪黑素的作用以及在妊娠相关疾病中的作用,可以为妊娠相关疾病的预测评估、诊断治疗、甚至预后提供新视野。

关键词

褪黑素, 妊娠相关疾病

Research Progress of Melatonin in Pregnancy-Related Diseases

Zhongyuan Li¹, Hong Bai², Fan Lu³, Kangqing Lei¹, Xiaotong Sun^{3*}

¹The First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²The First People's Hospital of Zhenyuan County, Qingyang City, Gansu Province, Qingyang Gansu

³Department of Obstetrics, Gansu People's Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Jun. 11th, 2022; accepted: Jul. 3rd, 2022; published: Jul. 14th, 2022

Abstract

Melatonin is a pineal hormone. According to research, the connection between melatonin and pregnancy is getting closer and closer. The role of melatonin is multi-faceted, while pregnancy is a complex, continuous and multi-stage process. This paper reviews the role of melatonin and its role

*通讯作者。

文章引用: 李忠媛, 白宏, 鲁蕃, 雷康卿, 孙晓彤. 褪黑素在妊娠相关疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6444-6449. DOI: 10.12677/acm.2022.127929

in pregnancy-related diseases, which can provide a new horizon for the prediction, evaluation, diagnosis, treatment and even prognosis of pregnancy-related diseases.

Keywords

Melatonin, Pregnancy Related Diseases

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 褪黑素的简介及作用

褪黑素(N-乙酰基-5-甲氧基色胺, melatoninMT), 主要是由松果体产生吲哚胺类分子, 一种分布普遍和功能多样化的激素。褪黑素的代谢途径不同, 其作用不同。刘哲宇[1]等详细阐述了褪黑素的体内体外两大代谢途径, 从而对褪黑素的精准用药、合理用药起到建设性作用。褪黑素的作用广泛, 不仅仅体现在女性健康方面, 在其他方面作用显著。陈冠敏[2]等研究发现褪黑素有改善小鼠睡眠的作用, 和维生素 B6 协同。张波[3]等通过临床观察研究证明血清褪黑素、NO 与季节呈现相关性。以过敏性鼻炎为例, 进一步验证过敏性疾病季节性发作的相关机制, 以及达到中医讲述的“天人合一”。韦慧君[4]等人研究表明, 褪黑素在帕金森患者的血清中含量代偿性增加, 与谷胱甘肽的血清含量呈负相关。合并睡眠障碍的帕金森病人的表现更甚。这一结论与武琪[5]等遥相呼应, 不仅仅体现在血清中, 脑脊液中的 MT 也是升高的。褪黑素的作用广泛而值得进一步研究, 近几年关于褪黑素的研究越来越多。据研究证明[6]在慢性肾功能衰竭维持性血液透析(MHD)与骨质疏松之间的关系, 褪黑素发挥着强效清除自由基功能。左斌等[7]证明褪黑素通过相关通路减少炎症反应的发生, 从而减轻椎间盘髓核细胞功能的退变, 进而减少椎间盘退变。关于褪黑素对椎间盘退变的改善及作用机制, 王以典等[8]文章中阐述的更清晰。褪黑素抑制炎症反应在慢性阻塞性肺疾病中, 也有所体现。通过观察[9], 患有慢性阻塞性肺疾病的患者, 应用褪黑素治疗后, 紊乱的生物节律等得到了改善。在另外的研究[10]中提出褪黑素可能通过抑制 p38/NF- κ B 信号通路发挥抗炎活性, 从而对肺部损伤疾病起到一定的改善作用。在张苏玥等[11]的动物实验中, MT 改善溃疡性结肠炎有两种机制, 不仅仅通过抗氧化作用, 而且通过调整生物节律也可以改善小鼠的炎症反应。Yildirim [12]等研究证明褪黑素促进子宫内膜异位病灶消退, 复发率也较低。褪黑素的作用在肿瘤疾病中研究越来越广泛。研究表明[13]高浓度的褪黑素对卵巢癌 SKOV3 细胞有一定的毒性, 抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的迁移, 从而抑制卵巢癌的发生发展, 与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路联系密切。MT 的抗氧化作用, 辅助化疗药物对卵巢癌患者有积极的作用。这一观点和 Lee JH 等[14]研究的抗癌治疗不谋而合, 褪黑素与化疗药物的联合对直肠癌的治疗值得更进一步的研究和探讨。据最近实验表明[15], 褪黑素通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 lncRNA JPX 的表达, 从而抑制骨肉瘤的进展, 而且呈现剂量依赖。在很多文献中, 褪黑素也可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导胆囊癌细胞凋亡[16]。越来越多的证据表明, 褪黑素可抑制多种肿瘤的发生、转移和耐药性。这在乳腺癌、宫颈癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、胃癌等均有体现[17]-[22]。由此可见褪黑素不仅有人人们所熟悉的调整生物钟的作用, 在研究过敏性疾病、减轻帕金森患者的症状、改善椎间盘变性、减轻溃疡性结肠炎炎症反应、保护肺脏、抗肿瘤等方面起到作用。褪黑素已经通过了我国卫生部的批准, 安全性得到基本的保障。褪黑素在人类医学中的作用正在日益增大。

2. 褪黑素与妊娠相关疾病

2.1. 妊娠期高血压疾病

妊娠期高血压疾病是妊娠期特有的、常见的并发症，是全世界孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一。不仅体现在孕妇高血压严重程度方面，更重要的是其发展阶段中的子痫前期的临床表现极具复杂化。加强产前检查，早发现、早诊断、早治疗显得尤为重要[23]。褪黑素的多种作用，尤其是抑制炎症反应，而重度子痫前期的病因之一就是炎症反应，研究表明妊娠期高血压疾病患者血清褪黑素水平较正常孕妇明显降低，且随病情加重褪黑素水平进一步下降[24]。褪黑素是内源性激素，通过研究褪黑素的生理作用，我们可以得出褪黑素降压的相关结果。在临床中，夜间血压高的孕产妇较多，有很多孕产妇术后当晚血压一直高升不降，而褪黑素这一被称作“暗黑激素”的物质，随着血压的升高而降低。Shimada M [25]等通过对患有妊娠期糖尿病或妊娠期高血压的孕妇以及无任何并发症的孕妇进行调查问卷，并测量了被调查者的唾液褪黑素水平和睡眠质量状况，调查结果显示：患有妊娠期并发症(高血压或葡萄糖代谢紊乱)的孕妇唾液褪黑素分泌的昼夜变化较小，全天褪黑素值均低于健康孕妇。此外，出现这些并发症的孕妇睡眠质量均比健康孕妇差。有研究表明[26] [27]褪黑素在恢复 Nrf2 和 HO-1 水平有作用，对血压、胎盘 sFlt-1 基因表达具有强有力的降低作用。有研究进一步证明了子痫前期妇女在发病时血清褪黑素水平降低[28]。冬季子痫前期患者的发病率较高。外源性褪黑素可能对保护母亲和胎儿免于免疫功能低下妊娠有积极作用，褪黑素昼夜分泌的规律与维持胎儿存活的 Th1/Th2 比值相关[29]。随着研究范围的扩大化，从中医角度对妊娠期高血压疾病的病因机制、治疗用药等方面的研究也逐渐取得成果[30]。随着进一步对妊娠期高血压的研究，褪黑素在预测、治疗、甚至是评估预后方面的作用日益显著。

2.2. 妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期最常见的并发症之一，发病率逐渐上升，是全球性的孕产妇及妊娠不良结局的问题之一[31]。GDM 的发生发展涉及多种发病机制。众所周知，夜间人体血液中的褪黑素浓度是高于白天的，妊娠期妇女夜间睡眠质量及时间长短尤为重要。有报道表明妊娠期间的极端睡眠时间与 GDM 的发病密切相关，而且睡眠时间过长过短均影响不良，长时间睡眠是可以预测发生 GDM 的风险[32]。具体机制目前不详。有研究表明[33]是因为夜间睡眠不足、质量差，褪黑素产生的减少，诱导胰岛素抵抗，葡萄糖不耐受，进一步产生妊娠期糖尿病。据孙平等[34]研究表示褪黑素可能通过调节褪黑素受体基因 MTNR1B 表达，同时调控铁死亡通路相关基因表达，抑制机体氧化应激，进而缓解 GDM 的病理损伤。Tarnowski 等[35]人也进一步验证了 MTNR1B rs10830963 多态性与 GDM 易感性的相关性，也可能影响妊娠期糖尿病患者妊娠期的血糖水平。在临床中，常说妊娠期糖尿病的孕产妇的剖宫产伤口易液化，也容易发生炎症反应，而 Liu [36]等人通过实验用褪黑素(MT)预处理的 MSCs 衍生外体，表明了其通过激活 PTEN/AKT 信号通路，增加 MT2 极化与 MT1 极化的比值，抑制炎症反应，促进糖尿病患者创面愈合。同时，可通过改善过度炎症状态促进体内血管生成和胶原合成。褪黑素和妊娠期糖尿病之间的联系会随着科学研究的完善进一步深入。

2.3. 妊娠期肝内胆汁淤积症

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是最常见的妊娠期特有肝病，常发生在妊娠中期和晚期，其临床特征是瘙痒和血清总胆汁酸浓度升高，分娩后常迅速消退。临床以血清胆汁酸的血清浓度为诊断标准。妊娠期肝内胆汁淤积症的病因及发病机制错综复杂[37]。Jung 和同事们报告了[38]褪黑素通过诱导 Nrf2 介导的抗氧化酶 SOD、GPx、NQO1 和 HO-1 等的增加以及通过抑制核因子 κ b

(NF- κ B)减弱炎性介质(如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS))来减轻 DMN 诱导的大鼠肝损伤。在实验中可以看到褪黑素处理过的标本,肝损伤很轻。孟宪红等[39]验证了褪黑素和肝胆之间存在相关性,表示褪黑素可通过下调 lncRNA MALAT1 抑制肝疾病的炎症反应。Li [40]等通过动物实验表明了褪黑素通过靶向 Nrf2-PIK/Akt 轴调节氧化应激,显著减弱胆汁淤积,进一步验证了褪黑素是天然的抗氧化剂,应该通过大量的科学研究验证其安全性,投入临床使用。

2.4. 妊娠合并甲状腺功能减退

妊娠合并甲状腺功能减退是妊娠期常见一种合并症,当 T3 和 T4 血清水平降低、TSH 血清水平升高时,可诊断为妊娠合并甲状腺功能减退;妊娠合并甲状腺功能减退与流产、早产、胎儿生长受限和新生儿智力发育迟缓、甚至胎死宫内有关系[41]。褪黑素是一种广谱功能性激素,负责调节体内激素变化。褪黑素由松果体产生,而甲状腺和松果体之间存在显著关系[42],提示甲状腺功能减退可能影响褪黑素的释放。有研究报道[43]褪黑素可预防母体甲状腺功能减退对大鼠后代的影响。关于 MT 与妊娠合并甲状腺功能减退之间关系的研究值得更进一步深入。

3. 展望与小结

目前褪黑素在常见妊娠疾病中的研究取得了较大进展,褪黑素作为关键节点参与了疾病发生、发展过程。MT 参与多种的发病机制、各种信号通路具有潜在的研究意义和临床应用价值。笔者综述了 MT 与妊娠相关疾病之间的关系,希望能够为疾病的预测、诊断和治疗提供新思路。

参考文献

- [1] 刘哲宇,孙铮.褪黑素代谢模式的研究进展[J].生命科学,2017,29(2):209-214.
- [2] 陈冠敏,黄宗锈,林健,等.复合褪黑素片改善小鼠睡眠作用的研究[J].海峡预防医学杂志,2018,24(2):68-70.
- [3] 张波,郭燕冰,许继宗,等.变应性鼻炎患者血清褪黑素、一氧化氮水平的季节测定及临床意义[J].中国医刊,2015,50(4):80-83.
- [4] 韦慧君,杜孟,白宏英.血清褪黑素、谷胱甘肽与帕金森氧化应激的相关性[J].中国医学科学院学报,2019,41(2):183-187.
- [5] 武琪,陈亮,张宝华.帕金森病患者血清和脑脊液褪黑素水平变化及其临床意义[J].现代检验医学杂志,2017,32(5):90-93.
- [6] 徐志平,闻纯,王丽.慢性肾衰患者褪黑素水平、氧化应激、炎症水平与骨密度相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(4):485-489.
- [7] 左斌,夏晓枫,车彪,等.褪黑素调控 SIRT1/FOXO1 通路延缓椎间盘髓核细胞退变的实验研究[J].解放军医药杂志,2021,33(10):54-58.
- [8] 王以典,郭旭东,康继贺,等.褪黑素在椎间盘退变中的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2022(1):1-6.
- [9] 李铮,居培红,刘蕾蕾,等.褪黑素对 COPD 患者生物节律紊乱、T 淋巴细胞亚群及肿瘤坏死因子- α 的影响[J].海南医学,2019,30(20):2594-2597.
- [10] 施琳,赵剑.褪黑素对爆震伤诱导小鼠肺损伤的保护作用及机制[J].中国医科大学学报,2021,50(9):804-808.
- [11] 张苏玥,杜欣键,杨乐,等.褪黑素改善小鼠溃疡性结肠炎的机制[J].军事医学,1-5.
- [12] Yildirim, G., Attar, R., Ozkan, F., et al. (2010) The Effects of Letrozole and Melatonin on Surgically Induced Endometriosis in a Rat Model: A Preliminary Study. *Fertility and Sterility*, **93**, 1787-1792. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.021>
- [13] 陈亦清,朱雯婷,李振华,等.褪黑素对卵巢癌 SKOV3 细胞侵袭、迁移和血管生成的影响[J].中南医学科学杂志,2020,48(4):389-394.
- [14] Lee, J.H., Yun, C.W., Han, Y.S., et al. (2018) Melatonin and 5-Fluorouracil Co-Suppress Colon Cancer Stem Cells by Regulating Cellular Prion Protein-Oct4 Axis. *Journal of Pineal Research*, **65**, e12519.

- <https://doi.org/10.1111/jpi.12519>
- [15] Li, Y., Zou, J., Li, B., *et al.* (2021) Anticancer Effects of Melatonin via Regulating lncRNA JPX-Wnt/ β -Catenin Signalling Pathway in Human Osteosarcoma Cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 9543-9556. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16894>
- [16] Chen, K., Zhu, P., Chen, W., *et al.* (2021) Melatonin Inhibits Proliferation, Migration, and Invasion by Inducing ROS-Mediated Apoptosis via Suppression of the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Gallbladder Cancer Cells. *Aging (Albany NY)*, **13**, 22502-22515. <https://doi.org/10.18632/aging.203561>
- [17] Ordoñez, R., Carbajo-Pescador, S., Prieto-Dominguez, N., *et al.* (2014) Inhibition of Matrix Metalloproteinase-9 and Nuclear Factor Kappa B Contribute to Melatonin Prevention of Motility and Invasiveness in HepG2 Liver Cancer Cells. *Journal of Pineal Research*, **56**, 20-30. <https://doi.org/10.1111/jpi.12092>
- [18] Talib, W.H. (2020) A Ketogenic Diet Combined with Melatonin Overcomes Cisplatin and Vincristine Drug Resistance in Breast Carcinoma Syngraft. *Nutrition*, **72**, Article ID: 110659. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110659>
- [19] Zhao, Q., Wang, W. and Cui, J. (2019) Melatonin Enhances TNF- α -Mediated Cervical Cancer HeLa Cells Death via Suppressing CaMKII/Parkin/Mitophagy Axis. *Cancer Cell International*, **19**, 58. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0777-2>
- [20] Leja-Szpak, A., Jaworek, J., Pierzchalski, P., *et al.* (2010) Melatonin Induces Pro-Apoptotic Signaling Pathway in Human Pancreatic Carcinoma Cells (PANC-1). *Journal of Pineal Research*, **49**, 248-255. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00789.x>
- [21] Lu, J.J., Fu, L., Tang, Z., *et al.* (2016) Melatonin Inhibits AP-2 β /hTERT, NF- κ B/COX-2 and Akt/ERK and Activates Caspase/Cyto C Signaling to Enhance the Antitumor Activity of Berberine in Lung Cancer Cells. *Oncotarget*, **7**, 2985-3001. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6407>
- [22] Wang, X., Wang, B., Zhan, W., *et al.* (2019) Melatonin Inhibits Lung Metastasis of Gastric Cancer *In Vivo*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article ID: 109018. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109018>
- [23] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
- [24] 熊振玲, 侯常, 朱云潇. 妊娠高血压患者 C 反应蛋白与褪黑素的检测及意义[J]. 中华全科医学, 2009, 7(8): 836-837.
- [25] Shimada, M., Seki, H., Samejima, M., *et al.* (2016) Salivary Melatonin Levels and Sleep-Wake Rhythms in Pregnant Women with Hypertensive and Glucose Metabolic Disorders: A Prospective Analysis. *BioScience Trends*, **10**, 34-41. <https://doi.org/10.5582/bst.2015.01123>
- [26] Uzun, M., Gencer, M., Turkon, H., *et al.* (2017) Effects of Melatonin on Blood Pressure, Oxidative Stress and Placental Expressions of TNF α , IL-6, VEGF and sFlt-1 in RUPP Rat Model of Preeclampsia. *Archives of Medical Research*, **48**, 592-598. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.08.007>
- [27] Zuo, J. and Jiang, Z. (2020) Melatonin Attenuates Hypertension and Oxidative Stress in a Rat Model of L-NAME-Induced Gestational Hypertension. *Vascular Medicine*, **25**, 295-301. <https://doi.org/10.1177/1358863X20919798>
- [28] Zeng, K., Gao, Y., Wan, J., *et al.* (2016) The Reduction in Circulating Levels of Melatonin May Be Associated with the Development of Preeclampsia. *Journal of Human Hypertension*, **30**, 666-671. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.37>
- [29] Man, G.C.W., Zhang, T., Chen, X., *et al.* (2017) The Regulations and Role of Circadian Clock and Melatonin in Uterine Receptivity and Pregnancy—An Immunological Perspective. *American Journal of Reproductive Immunology*, **78**, e12739. <https://doi.org/10.1111/aji.12715>
- [30] 郑德洙, 姜钧文. 妊娠期高血压疾病的中医研究进展[J]. 按摩与康复医学, 2022, 13(6): 74-77.
- [31] 杨志芬, 王春洋. 2021 年妊娠期糖尿病相关诊疗指南解读[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(9): 993-997+1021.
- [32] Xu, Y.-H., Shi, L., Bao, Y.-P., *et al.* (2018) Association between Sleep Duration during Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Sleep Medicine*, **52**, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.07.021>
- [33] Cipolla-Neto, J., *et al.* (2014) Melatonin, Energy Metabolism, and Obesity: A Review. *Journal of Pineal Research*, **56**, 371-381. <https://doi.org/10.1111/jpi.12137>
- [34] 孙平, 乔炳龙, 李超, 等. 褪黑素抑制氧化应激和铁死亡缓解妊娠糖尿病大鼠病理损伤[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(3): 171-176.
- [35] Maciej, T., Damian, M., Krzysztof, S., *et al.* (2017) MTNR1A and MTNR1B Gene Polymorphisms in Women with Gestational Diabetes. *Gynecological Endocrinology*, **33**, 395-398. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1276556>
- [36] Liu, W., *et al.* (2020) Melatonin-Stimulated MSC-Derived Exosomes Improve Diabetic Wound Healing through Regulating Macrophage M1 and M2 Polarization by Targeting the PTEN/AKT Pathway. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 259. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01756-x>

-
- [37] 夏显, 漆洪波. 美国母胎医学会《妊娠期肝内胆汁淤积症指南(2020版)》解读[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(8): 587-590.
- [38] Jung, K.H., *et al.* (2009) Melatonin Downregulates Nuclear Erythroid 2-Related Factor 2 and Nuclear Factor-kappaB during Prevention of Oxidative Liver Injury in a Dimethylnitrosamine Model. *Journal of Pineal Research*, **47**, 173-183. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00698.x>
- [39] 孟宪红, 李立, 曹巍, 等. 褪黑素对非酒精性脂肪性肝病中 NLRP3 炎症小体和肝脏纤维化的影响及机制研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2021, 55(5): 451-456.
- [40] Li, Y.Z., *et al.* (2019) Melatonin Ameliorates ANIT-Induced Cholestasis by Activating Nrf2 through a PI3K/Akt-Dependent Pathway in Rats. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 1185-1193.
- [41] de Albuquerque, Y.M.L., *et al.* (2020) Melatonin on Hypothyroidism and Gonadal Development in Rats: A Review. *JBRA Assisted Reproduction*, **24**, 498-506.
- [42] Skipor, J., Misztal, T. and Kaczmarek, M.M. (2010) Independent Changes of Thyroid Hormones in Blood Plasma and Cerebrospinal Fluid after Melatonin Treatment in Ewes. *Theriogenology*, **74**, 236-245. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.02.007>
- [43] de Albuquerque, Y.M.L., *et al.* (2020) Effect of Melatonin on Gonad and Thyroid Development of Offspring of Hypothyroid Pregnant Rats. *Biotechnic & Histochemistry*, **95**, 522-531. <https://doi.org/10.1080/10520295.2020.1729416>