

# 褪黑素延缓哺乳动物衰老的作用 及其机制的研究进展

高文婷<sup>①②</sup> 孙海基<sup>①\*</sup> 王德华<sup>②③</sup> 张学英<sup>②③\*</sup>

① 山东师范大学生命科学学院 济南 250014; ② 中国科学院动物研究所, 农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室  
北京 100101; ③ 中国科学院生物互作卓越创新中心, 中国科学院大学 北京 100049

**摘要:** 褪黑素 (melatonin) 在哺乳动物中是主要由松果体分泌的一种多功能吲哚激素, 具有抗氧化、调节睡眠、调节昼夜节律、增强免疫力、抑制肿瘤等作用, 在哺乳动物的复杂衰老进程中发挥重要作用。本文从氧化应激和能量代谢两个方面综述了褪黑素在哺乳动物中延缓衰老的作用机制。褪黑素通过清除自由基、激发抗氧化作用以及保护线粒体功能从而减缓氧化应激; 通过调节代谢感知、重建昼夜节律以及促进能量消耗调节能量代谢。最后对该领域今后可能的发展方向进行了展望。

**关键词:** 褪黑素; 线粒体; 能量代谢; 氧化应激; 延缓衰老

**中图分类号:** Q955 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2020) 06-797-09

## The Role of Melatonin in Delaying Aging and Related Mechanisms in Mammals

GAO Wen-Ting<sup>①②</sup> SUN Hai-Ji<sup>①\*</sup> WANG De-Hua<sup>②③</sup> ZHANG Xue-Ying<sup>②③\*</sup>

① *College of Life Sciences, Shandong Normal University, Jinan 250014;* ② *State Key Laboratory of Integrated Management of Pest Insects and Rodents, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101;*

③ *CAS Center for Excellence in Biotic Interactions, University of Chinese Academy of Science, Beijing 100049, China*

**Abstract:** Melatonin is a multifunctional indole hormone mainly secreted by the pineal gland in mammals. It has been known that melatonin, as an antioxidant, regulates sleep and circadian rhythms, enhances immunity, suppresses tumors, and delays aging process of mammals. This review summarized the mechanisms by which melatonin plays its function in delaying aging in mammals from two aspects of oxidative stress and energy metabolism, including retarding oxidative stress by scavenging free radicals, stimulating antioxidation and protecting mitochondrial function, and regulating energy metabolism by modulating metabolic sensing, re-establishing circadian rhythm and promoting energy expenditure. Finally, the future development of this field is prospected.

**Key words:** Melatonin; Mitochondria; Energy metabolism; Oxidative stress; Delaying aging

**基金项目** 国家自然科学基金项目 (No. 31770440, 31772461);

\* 通讯作者, E-mail: zhangxy@ioz.ac.cn, sunhj5018@126.com;

**第一作者介绍** 高文婷, 女, 硕士研究生; 研究方向: 小型哺乳动物生理生态学; E-mail: 925859684@qq.com。

收稿日期: 2020-05-28, 修回日期: 2020-09-10 DOI: 10.13859/j.cjz.202006014

褪黑素 (melatonin) 化学名称为 N-乙酰基-5-甲氧基色胺 (N-acetyl-5-methoxytryptamine), 分子式为  $C_{13}N_2H_{16}O_2$ , 有两个重要的官能团, 5-甲氧基和 N-乙酰基侧链, 分别决定其特异性和两亲性。在哺乳动物中褪黑素是主要由松果体分泌的一种多功能吲哚激素, 可以扩散并轻松穿越胎盘和血脑屏障等形态生理屏障, 因此可以进入所有细胞, 影响各种组织的功能 (Carloni et al. 2018, Motta-Teixeira et al. 2018)。松果体褪黑素的分泌受光周期调控 (Reiter et al. 2014), 在血液和脑脊液中释放, 可驱动光周期敏感哺乳动物的季节性生殖和代谢活动的昼夜节律性 (Barrett et al. 2012)。褪黑素的产生并不局限于松果体, 也可在线粒体内合成 (Suofu et al. 2017)。褪黑素的合成以色氨酸为前体物质, 经色氨酸羟化酶 (tryptophan hydroxylase, TPH) 和芳香族氨基酸脱羧酶 (aromatic amino acid decarboxylase, AADC) 的羟化脱羧作用生成 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT), 再经芳香烷基胺-N-乙酰基转移酶 (arylalkylamine N-acetyltransferase, AANAT) 和羟基吲哚-O-甲基转移酶 (hydroxyindole-O-methyltransferase, HIOMT) 的乙酰化和甲基化作用合成褪黑素 (图 1)。褪黑素通过与细胞膜上的 G 蛋白偶联受体 MT1 和 MT2 结合, 或与细胞核内的视黄酸相关孤核受体/视黄酸 Z 受体 (nuclear retinoid orphan/retinoid Z receptors, ROR/RZR) 及胞质中 MT3 受体 (醌还原酶 2, quinone reductase 2, QR2) 结合发挥调节睡眠、调节昼夜节律、增强免疫力、抑制肿瘤等作用。线粒体外的褪黑素可能经寡肽转运蛋白 1/2 (peptide transporters 1 and 2, PEPT1/2) 逆浓度梯度转运进线粒体, 通过受体非依赖性作用清除活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 维持氧化还原稳态。褪黑素通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  信号通路和 AMPK/SIRT1/FoxO 信号通路, 促进线粒体合成 (图 1)。

生物衰老通常伴随着细胞功能和器官系统生理完整性的逐渐丧失, 从而导致生物体的脆

弱性、衰老和死亡 (Kubben et al. 2017)。衰老诱导视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 功能的破坏, 进一步导致松果体中褪黑素分泌的大量减少 (Majidinia et al. 2018)。褪黑素的缺失又会减弱其稳定昼夜节律及清除自由基的能力, 加速衰老动物的氧化损伤 (Vriend et al. 2015)。维持褪黑素水平可以减缓氧化应激, 调节代谢, 延缓哺乳动物 (包括人类) 的衰老 (Acuña-Castroviejo et al. 2017, Majidinia et al. 2018)。本文综述了褪黑素通过调控氧化应激和能量代谢延缓衰老的研究进展。

## 1 褪黑素与氧化应激

衰老的自由基理论认为, 自由基清除能力的破坏, 以及生物体防御系统中任何抵御自由基损伤的失败, 都可能导致衰老进程 (Harman 1956)。正常能量代谢过程中伴随着活性氧的产生, 这些氧自由基会对生物大分子造成氧化损伤。当生物体活性氧的产生速率超过抗氧化系统的防御和修复能力时会产生氧化应激反应 (Monaghan et al. 2009)。随年龄增长, 生物体内自由基逐渐积累, 体内抗氧化物质减少, 抗氧化防御系统功能逐渐减弱 (Xu et al. 2014)。一般认为氧化应激是导致自然衰老过程和多种疾病状态的直接机制 (Finkel et al. 2000)。褪黑素是一种强抗氧化剂, 能够直接清除活性氧, 或通过间接作用激发超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等抗氧化酶的合成, 提高细胞抗氧化能力, 而且褪黑素能够调节线粒体稳态, 即通过多种途径降低生物体的氧化应激水平。

### 1.1 褪黑素可直接清除自由基

褪黑素是一种直接的自由基清除剂, 因其富电子的芳香吲哚环, 成为能显著减少氧化应激的有效电子供体 (Tan et al. 2015), 其代谢产物包括环 3-羟基褪黑素 (cyclic-3-hydroxymelatonin, c3OHM)、N<sup>1</sup>-乙酰-N<sup>2</sup>-甲酰-

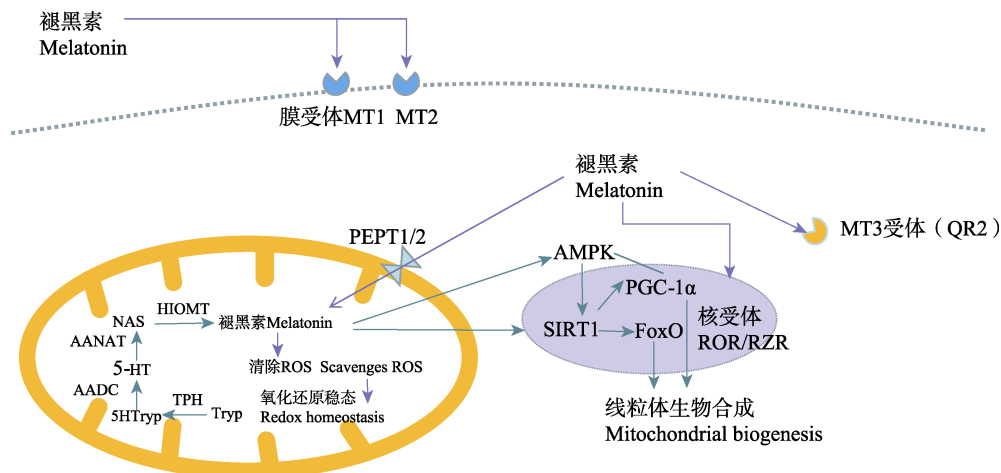


图1 褪黑素在线粒体内的合成及减缓氧化应激、促进线粒体合成的信号通路

(改自 Majidinia et al. 2018, Tarocco et al. 2019, Zhao et al. 2019)

Fig. 1 Synthesis of melatonin in mitochondria and the signaling pathway retarding oxidative stress and promoting mitochondrial biogenesis (Adapted from Majidinia et al. 2018, Tarocco et al. 2019, Zhao et al. 2019)

AADC. 芳香族氨基酸脱羧酶; AANAT. 芳香烷基胺-N-乙酰基转移酶; AMPK. 腺苷酸活化蛋白激酶; FoxO. 叉头转录因子O亚家族; HIOMT. 羟基吲哚-O-甲基转移酶; Melatonin. 褪黑素; MT1. 褪黑素受体1; MT2. 褪黑素受体2; MT3. 褪黑素受体3; NAS. N-乙酰-羟色胺; PEPT1/2. 寡肽转运蛋白1/2; PGC-1 $\alpha$ . 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ ; QR2. 醌还原酶2; ROR/RZR. 视黄酸相关孤核受体/视黄酸Z受体; SIRT1. 沉默信息调节因子1; TPH. 色氨酸羟化酶; Trp. 色氨酸; 5-HT. 5-羟色胺; 5HTryp. 5-羟色氨酸. AADC. Aromatic amino acid decarboxylase; AANAT. Arylalkylamine N-acetyltransferase; AMPK. AMP-dependent protein kinase; FoxO. Forkhead box O; HIOMT. Hydroxyindole-O-methyltransferase; MT1. Melatonin receptor 1; MT2. Melatonin receptor 2; MT3. Melatonin receptor 3; NAS. N-acetylserotonin; PEPT1/2. Peptide transporters 1 and 2; PGC-1 $\alpha$ . Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ; QR2. Quinone reductase 2; ROR/RZR. Nuclear retinoid orphan/retinoid Z receptors; SIRT1. Sirtuins 1; TPH. Tryptophan hydroxylase; Trp. Tryptophan; 5-HT. 5-hydroxytryptamine; 5HTryp. 5-hydroxytryptophan.

5-甲氧犬尿酰胺 ( $N^1$ -acetyl- $N^2$ -formyl-5-methoxykynuramine, AFMK)、 $N^1$ -乙酰-5-甲氧犬尿酰胺 ( $N^1$ -acetyl-5-methoxykynuramine, AMK) 等, 同样具备清除羟基自由基 ( $\cdot\text{OH}$ ) 及过氧羟基自由基 ( $\cdot\text{OOH}$ ) 等自由基的能力 (Reiter et al. 2014)。研究表明, 褪黑素及其代谢产物能高效修复鸟嘌呤中心自由基阳离子及 2'-脱氧鸟苷 (2dG) 糖基中的 C-中心自由基, 防止 DNA 损伤, 代谢产物 6-羟基褪黑素 (6-hydroxymelatonin, 6OHM) 和 4-羟基褪黑素 (4-hydroxymelatonin, 4OHM) 还具备修复咪唑环中的 OH 加合物的能力 (Pérez-González et al. 2019)。总之, 褪黑素及其代谢产物可清除多种自由基, 具备较强的清除自由基能力, 是抗氧化应激的关键因子之一。

## 1.2 褪黑素激发抗氧化反应

除直接清除自由基的能力外, 褪黑素能够通过间接的受体介导作用, 即通过作用于受体 MT1、MT2 提高 SOD 和 GSH-Px 等抗氧化酶的活性, 限制氧化应激水平 (Moniruzzaman et al. 2018)。通过直接清除和间接的抗氧化作用, 褪黑素限制了细胞的氧化应激, 并保护 DNA 免受损伤。研究表明, 褪黑素缺乏会破坏大鼠 (*Rattus norvegicus*) 的抗氧化稳态, 改变抗氧化防御水平并促进氧化过程的发展 (Verma et al. 2019)。在小鼠 (*Mus musculus*) 中发现, 补充褪黑素可以减缓氧化应激, 逆转睡眠剥夺诱导的肠道屏障功能障碍 (Gao et al. 2019)。褪黑素及其代谢产物通过自由基清除以及螯合级联 (“chelating cascade”) 的能力 (Galano et al.

2015), 成为常规抗氧化剂(如维生素 C 和 E、甘露醇和谷胱甘肽)无可比拟的优势抗氧化剂, 是氧化应激的有效抑制剂。

### 1.3 褪黑素维持线粒体功能

线粒体是自由基产生的主要部位, 因此也是氧化损伤的主要部位。线粒体是动态、可塑的细胞器, 通过氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)产生生物体所需的大部分三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)(McBride et al. 2006), 是连接氧化应激和能量代谢的关键。衰老会降低呼吸链的功效、增强电子泄漏、减少 ATP 产生, 最终导致线粒体功能障碍(Green et al. 2011), 这反过来又会增加活性氧的产生、损害呼吸系统复合物 I 和 IV 的蛋白质亚基、破坏线粒体膜, 从而进一步促进线粒体功能障碍和细胞损伤, 导致年龄相关的疾病表型和衰老(Carrasco et al. 2015, Kauppila et al. 2017)。

有研究表明, 褪黑素可以在线粒体内合成(He et al. 2016, Suofu et al. 2017), 线粒体外的褪黑素可能通过 PEPT1/2 逆浓度梯度向线粒体内转运(Huo et al. 2017)。褪黑素可以通过以下途径保护线粒体功能: (1) 通过抑制线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mtPTP)的开放及刺激线粒体基质中 SOD1 和 Mn-SOD(SOD2)的表达和活性, 调节线粒体电子通量, 减少线粒体电子漏; (2) 通过增加解偶联蛋白(uncoupling proteins, UCPs)活性, 减少 ATP 产生, 抑制活性氧生成; (3) 促进线粒体生物合成, 保护线粒体形态和功能(Tan et al. 2016, Baburina et al. 2017, Reiter et al. 2020)。研究表明, 褪黑素能够控制线粒体内的 2',3'-环核苷酸 3'-磷酸二酯酶(2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase, CNPase)水平, 消除衰老过程中 2',3'-cAMP 对蛋白质的有害影响(Baburina et al. 2017); 能够保持脓毒症及衰老进程中线粒体的功能完整性(Acuña-Castroviejo et al. 2017, Proietti et al. 2017)。总之, 褪黑素处理可有效预防衰老引起

的多种组织和细胞的氧化损伤以及线粒体功能障碍, 调节线粒体稳态, 进而保护线粒体功能。这种保护作用又可以减缓衰老进程, 尤其是减缓衰老相关疾病的发展。

## 2 褪黑素与能量代谢

能量代谢贯穿生物体的整个生命过程, 对其生长、存活和繁殖具有重要的调控作用(Roberts et al. 2006)。褪黑素可以促进动物的能量平衡、同步昼夜节律和季节节律, 是调节能量代谢的关键因子。褪黑素通过以下途径调节能量代谢: 在代谢感知中激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号, 上调沉默信息调节因子 1(silence information regulator 1, SIRT1)表达; 激活褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)产热, 促进白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)的褐色化(browning), 进而促进能量消耗; 重建昼夜节律, 恢复胰岛素信号传导(Gutierrez-Cuesta et al. 2008, Cipolla-Neto et al. 2018, Majidinia et al. 2018)。

### 2.1 褪黑素调节代谢感知

细胞内的代谢物水平可以经不同机制被生物体所感知, 即代谢感知(metabolic sensing)。代谢感知对生物体的老化过程产生极大影响, 通过 AMPK、Sirtuins、FoxO、PGC-1 $\alpha$  等信号通路发挥作用。AMPK 是细胞和生物体能量代谢的关键因子, 其自身通过细胞能量水平下降而启动, 促进长寿, 也可作为药物作用靶点(Burkewitz et al. 2014, Vara-Ciruelos et al. 2019)。AMPK 可通过抑制代谢中多种合成途径减少 ATP 消耗、刺激大分子代谢补充 ATP(宋康等 2019)。研究表明, 补充褪黑素可以通过 AMPK 信号的激活减轻脂多糖引起的衰老小鼠血脑屏障损伤(Wang et al. 2017)。同样可以减缓急性阿霉素引起的心毒性中的细胞氧化损伤, 保护线粒体(Liu et al. 2018)。褪黑素激活 AMPK 信号通路, 调节线粒体能量代谢, 从而调控衰老进程(Majidinia et al. 2018)。

沉默信息调节因子 (silence information regulator, Sirtuins) 家族是一类  $\text{NAD}^+$  依赖的组蛋白去乙酰化酶, 通过与组蛋白、转录因子和代谢酶等多种底物进行去乙酰化作用 (去除包括乙酰基、琥珀酰和丙二酰基在内的酰基), 调节转录过程、DNA 损伤和修复、细胞存活以及寿命等多种生物学过程 (North et al. 2004)。在老年哺乳动物中, 褪黑素可以上调 SIRT1 的蛋白表达水平或增强酶活性。例如, 补充褪黑素能够促进衰老 SAMP8 小鼠中 SIRT1 的表达 (Gutierrez-Cuesta et al. 2008); 促进睡眠剥夺大鼠海马中 SIRT1 的表达 (Chang et al. 2009); 刺激老年大鼠的神经元, 并上调 SIRT1 的表达, 增强 PGC-1 $\alpha$ 、FoxO1、核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor kappa-B) 和 p53 等 SIRT1 底物的去乙酰化作用 (Tajes et al. 2009)。但也有一些相反的结果, 褪黑素会下调 SIRT1 的表达, 这些研究多数在癌细胞中进行 (Jung-Hynes et al. 2011, Proietti et al. 2014)。此外, 有证据表明, SIRT1 可以通过 *Gpr50* 基因调节褪黑素的水平 (Lehste et al. 2015)。这表明褪黑素与 SIRT1 之间具有相互作用, 但具体机制还有待进一步阐明。同时, AMPK 和 SIRT1 具有协同作用, AMPK 可以增强烟酰胺磷酸核糖转移酶的表达, 增加胞内  $\text{NAD}^+$  浓度, 进而激活 SIRT1, SIRT1 也可以通过负反馈激活 AMPK (Cantó et al. 2010, Price et al. 2012)。总之, 褪黑素通过对 AMPK 信号通路的激活作用及 SIRT1 的上调, 结合 AMPK 和 SIRT1 的协同作用, 促进生物体能量平衡, 延缓衰老进程。

## 2.2 褪黑素调节代谢过程的昼夜节律

昼夜节律系统存在于绝大部分生物体内, 使生物能够预测环境的日变化, 并调整生理和行为过程, 更好地适应环境 (Grubisic et al. 2019)。哺乳动物的生理主时钟视交叉上核 (SCN) 控制外周时钟, 从而控制所有生理和行为的昼夜节律过程。大部分小型哺乳动物面对季节性环境或在不同的光周期条件下表现出能量平衡的适应性变化 (姚蔚等 2017)。有研

究提出了“与年龄相关的时间生物学假说” (“age-related chronobiological hypothesis”), 强调昼夜节律系统的重要性 (Hardeland 2017)。衰老伴随着代谢和生理衰退, 并具有昼夜节律失调的特点 (Nohara et al. 2019), 进而引起葡萄糖不耐受和高脂血症等代谢综合征 (Roenneberg et al. 2012)。

在哺乳动物中, 褪黑素的昼夜节律反馈到主生物钟 SCN, 通过受体结合作用同步生物体内外节律, 使日能量代谢和季节性能量代谢与环境光周期同步 (Cipolla-Neto et al. 2018)。褪黑素还可调节中枢以及外周代谢组织对其他节律性激素 (如糖皮质激素、生长激素、儿茶酚胺) 作出反应 (Alonso-Vale et al. 2006, Cipolla-Neto et al. 2014)。适当补充褪黑素可能重建能量代谢的昼夜节律, 恢复胰岛素信号传导, 消除胰岛素抵抗和葡萄糖不耐症, 达到能量平衡的效果 (Cipolla-Neto et al. 2014)。褪黑素通过向 SCN 的反馈, 同步生物体内外节律, 增强昼夜节律信号, 从而改善代谢过程的昼夜节律。增加昼夜节律振幅会促进能量消耗从而调节能量代谢、缓解老年动物的能量失衡, 是当代代谢疾病和衰老等疾病重要的药理学干预策略。

## 2.3 褪黑素调节能量消耗

生物体的所有生理和行为过程都是为了平衡能量摄入、储存和消耗, 能量平衡保证了个体的生存、生长和繁殖 (Cipolla-Neto et al. 2014)。褪黑素参与调节能量平衡的三个主要步骤: 能量摄入、储存和消耗, 并在调节能量消耗方面起重要作用。能量消耗与人类的死亡和大多数物种的衰老密切相关, 可能是衰老的“生物标志物”。在衰老进程中, 静止代谢率 (resting metabolic rate, RMR) 降低, 能量消耗降低, 导致能量失衡 (Manini 2010)。非颤抖性产热 (nonshivering thermogenesis, NST) 是动物能量消耗的重要组成部分, 在小型哺乳动物的能量代谢调节中起重要作用 (Zhao et al. 2009), 其随年龄增加而降低或呈现出下降的趋势

(Mattson 2010, 刘新宇等 2014)。BAT 在体内具有高代谢活性, 是产生 NST 的主要器官 (Cannon et al. 2004), 易被冷暴露激活, 对低温和高温能够做出可塑性反应 (Guo et al. 2019)。动物受到冷暴露时, 支配 BAT 的交感神经末梢释放去甲肾上腺素, 通过与  $\beta_3$  肾上腺素受体相结合, 激活 AC-cAMP- PKA 信号通路, 使多种酶和蛋白质磷酸化, 最终激活 PGC-1 $\alpha$  等转录因子, 促进线粒体内膜 UCP1 的表达, 提高 NST (Cannon et al. 2004)。同时, BAT 产热过程中消耗葡萄糖和脂肪酸并限制了脂肪的积累, 在调节能量消耗方面至关重要。

褪黑素对 BAT 有直接激活作用, 可能通过诱导细胞增殖, 增加肩胛间 BAT 数量和线粒体质量及功能, 促进前脂肪细胞向热原性脂肪细胞的分化 (Fernández-Vázquez et al. 2018, Halpern et al. 2019)。褪黑素也可以通过受体作用直接促进 WAT 褐色化, 使脂肪细胞对其他生热刺激 (例如寒冷) 敏感 (Jiménez-Aranda et al. 2013)。研究表明, 补充褪黑素可以增加大鼠能量消耗, 升高体核温度 (core body temperature,

$T_{core}$ ) (Jiménez-Aranda et al. 2013); 减轻体重并改善大鼠代谢状况 (Agil et al. 2013); 恢复老年大鼠下丘脑和外周组织肝、脂肪和骨骼肌组织的胰岛素信号 (Zanuto et al. 2013); 增加褪黑素缺乏患者的 BAT 体积和活性, 改善血脂水平 (Halpern et al. 2019)。这些研究表明, 褪黑素调节能量摄入和能量储存, 并通过 BAT 和 WAT 的激活作用直接调节能量消耗, 维持生物体的能量平衡。维持能量代谢稳定有益于抵御衰老进程导致的能量失衡, 但褪黑素参与衰老进程的具体机制还需要进一步探究。

总之, 褪黑素在清除活性氧的过程中生成 c3OHM、AFMK、AMK 等代谢产物, 这些代谢产物具有继续清除活性氧的能力, 促进氧化还原平衡, 抵御氧化应激。同时, 褪黑素通过调节代谢感知 AMPK 信号通路并上调 Sirtuins 的表达, 维持线粒体稳态; 通过激活 BAT 产热促进能量消耗; 通过重建昼夜节律恢复胰岛素信号传导, 调节能量代谢。线粒体稳态与能量代谢相互促进作用。褪黑素通过减缓氧化应激和调节能量代谢延缓衰老进程 (图 2)。

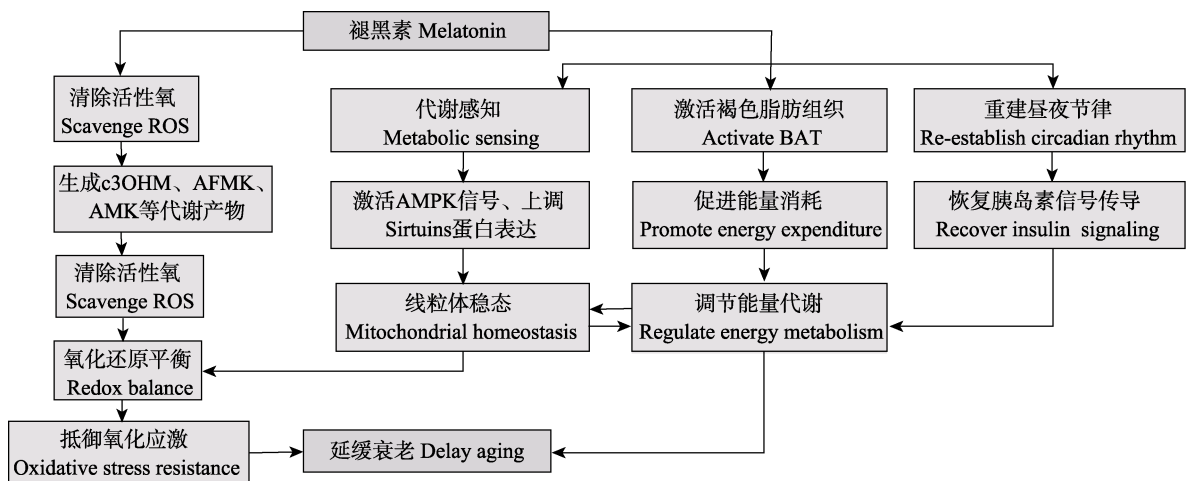


图 2 褪黑素通过氧化应激和能量代谢延缓衰老的作用机制

Fig. 2 The role of melatonin in delaying aging through oxidative stress and energy metabolism

AFMK. N<sup>1</sup>-乙酰-N<sup>2</sup>-甲酰-5-甲氧犬脲酰胺; AMK. N<sup>1</sup>-乙酰-5-甲氧犬脲酰胺; AMPK. 腺苷酸活化蛋白激酶; BAT. 褐色脂肪组织; c3OHM. 环 3-羟基褪黑素; ROS. 活性氧; Sirtuins. 沉默信息调节因子。

AFMK. N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-formyl-5-methoxykynuramine; AMK. N<sup>1</sup>-acetyl-5-methoxykynuramine; AMPK. Adenosine monophosphate-activated protein kinase; BAT. Brown adipose tissue; c3OHM. Cyclic-3-hydroxymelatonin; ROS. Reactive oxygen species.

### 3 总结与展望

褪黑素通过清除自由基、促进抗氧化作用以及对线粒体的保护功能减缓氧化应激,并通过调节代谢感知、调节昼夜节律以及促进能量消耗等,调节和影响动物的衰老。这些研究进展主要基于对实验动物的研究,褪黑素在人类代谢过程和抗氧化损伤中的确切机制还需要进一步深入研究。另外,褪黑素随年龄增长表达降低的机制,是否有个体差异,褪黑素对不同年龄的动物或人类的剂量效应和作用效果是否不同,褪黑素是否与其他激素协同作用,是否与食物限制协同作用有更好的效果,是否能够改善肠道微生态进而调控肠道功能和能量代谢等机制都需要进一步的深入研究。未来对褪黑素的研究,一方面要加深对其作用效果和机制的精准研究,也要扩大对野生动物模型的研究,通过理解褪黑素在野生动物环境适应中的作用及调控机制,将对于理解人类衰老、延长健康寿命等,有所裨益。

**致谢** 感谢中国科学院动物研究所农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室生理生态研究组和山东省动物抗性生物学重点实验室全体师生对文章的建议和修改。

### 参 考 文 献

- Acuña-Castroviejo D, Rahim I, Acuña-Fernández C, et al. 2017. Melatonin, clock genes and mitochondria in sepsis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(21): 3965–3987.
- Agil A, Reiter R J, Jiménez Aranda A, et al. 2013. Melatonin ameliorates low-grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Pineal Research*, 54(4): 381–388.
- Alonso-Vale M I C, Andreotti S, Borges-Silva C D N, et al. 2006. Intermittent and rhythmic exposure to melatonin in primary cultured adipocytes enhances the insulin and dexamethasone effects on leptin expression. *Journal of Pineal Research*, 41(1): 28–34.
- Baburina Y, Odinkova I, Azarashvili T, et al. 2017. 2', 3'-Cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase as a messenger of protection of the mitochondrial function during melatonin treatment in aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1859(1): 94–103.
- Barrett P, Bolborea M. 2012. Molecular pathways involved in seasonal body weight and reproductive responses governed by melatonin. *Journal of Pineal Research*, 52(4): 376–388.
- Burkewitz K, Zhang Y, Mair W B. 2014. AMPK at the nexus of energetics and aging. *Cell Metabolism*, 20(1): 10–25.
- Cannon B, Nedergaard J. 2004. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews*, 84(1): 277–359.
- Cantó C, Jiang L Q, Deshmukh A S, et al. 2010. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. *Cell Metabolism*, 11(3): 213–219.
- Carloni S, Facchinetti F, Pelizzi N, et al. 2018. Melatonin acts in synergy with hypothermia to reduce oxygen-glucose deprivation-induced cell death in rat hippocampus organotypic slice cultures. *Neonatology*, 114(4): 364–371.
- Carrasco C, Rodriguez A B, Pariente J A. 2015. Melatonin as a stabilizer of mitochondrial function: role in diseases and aging. *Turkish Journal of Biology*, 39(6): 822–831.
- Chang H M, Wu U I, Lan C T. 2009. Melatonin preserves longevity protein (sirtuin 1) expression in the hippocampus of total sleep-deprived rats. *Journal of Pineal Research*, 47(3): 211–220.
- Cipolla-Neto J, Amaral F G. 2018. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine Reviews*, 39(6): 990–1028.
- Cipolla-Neto J, Amaral F G, Afeche S C, et al. 2014. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *Journal of Pineal Research*, 56(4): 371–381.
- Fernández-Vázquez G, Reiter R J, Agil A. 2018. Melatonin increases brown adipose tissue mass and function in Zucker diabetic fatty rats: implications for obesity control. *Journal of Pineal Research*, 64(4): e12472.
- Finkel T, Holbrook N J. 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809): 239.
- Galano A, Medina M E, Tan D X, et al. 2015. Melatonin and its metabolites as copper chelating agents and their role in inhibiting oxidative stress: a physicochemical analysis. *Journal of Pineal Research*, 58(1): 107–116.
- Gao T, Wang Z X, Dong Y L, et al. 2019. Role of melatonin in sleep

- deprivation - induced intestinal barrier dysfunction in mice. *Journal of Pineal Research*, 67(1): e12574.
- Green D R, Galluzzi L, Kroemer G. 2011. Mitochondria and the autophagy–inflammation–cell death axis in organismal aging. *Science*, 333(6046): 1109–1112.
- Grubisic M, Haim A, Bhusal P, et al. 2019. Light Pollution, Circadian Photoreception, and Melatonin in Vertebrates. *Sustainability*, 11(22): 6400.
- Guo Y Y, Chi Q S, Zhang X Y, et al. 2019. Brown adipose tissue plays thermoregulatory role within the thermoneutral zone in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Journal of Thermal Biology*, 81: 137–145.
- Gutierrez-Cuesta J, Tajés M, Jiménez A, et al. 2008. Evaluation of potential pro-survival pathways regulated by melatonin in a murine senescence model. *Journal of Pineal Research*, 45(4): 497–505.
- Halpern B, Mancini M C, Bueno C, et al. 2019. Melatonin increases brown adipose tissue volume and activity in patients with melatonin deficiency: a proof-of-concept study. *Diabetes*, 68(5): 947–952.
- Hardeband R. 2017. Melatonin and the pathologies of weakened or dysregulated circadian oscillators. *Journal of Pineal Research*, 62(1): e12377.
- Harman D. 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journals of Gerontology*, 11(3): 298–300.
- He C, Wang J, Zhang Z, et al. 2016. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under in vitro conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6): 939.
- Huo X K, Wang C, Yu Z L, et al. 2017. Human transporters, PEPT 1/2, facilitate melatonin transportation into mitochondria of cancer cells: An implication of the therapeutic potential. *Journal of Pineal Research*, 62(4): e12390.
- Jiménez-Aranda A, Fernández-Vázquez G, Campos D, et al. 2013. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Pineal Research*, 55(4): 416–423.
- Jung-Hynes B, Schmit T L, Reagan-Shaw S R, et al. 2011. Melatonin, a novel Sirt1 inhibitor, imparts antiproliferative effects against prostate cancer in vitro in culture and in vivo in TRAMP model. *Journal of Pineal Research*, 50(2): 140–149.
- Kauppila T E, Kauppila J H, Larsson N. 2017. Mammalian mitochondria and aging: an update. *Cell Metabolism*, 25(1): 57–71.
- Kubben N, Misteli T. 2017. Shared molecular and cellular mechanisms of premature ageing and ageing-associated diseases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(10): 595.
- Lehste J R, Torres G. 2015. Resveratrol: brain effects on SIRT1, GPR50 and photoperiodic signaling. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 8: 61.
- Liu D, Ma Z Q, Di S Y, et al. 2018. AMPK/PGC1 $\alpha$  activation by melatonin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity via alleviating mitochondrial oxidative damage and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 129: 59–72.
- Majidinia M, Reiter R J, Shakouri S K, et al. 2018. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing. *Ageing Research Reviews*, 47: 198–213.
- Manini T M. 2010. Energy expenditure and aging. *Ageing Research Reviews*, 9(1): 1–11.
- Mattson M P. 2010. Perspective: does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing Research Reviews*, 9(1): 69–76.
- McBride H M, Neuspiel M, Wasiak S. 2006. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Current Biology*, 16(14): R551–R560.
- Monaghan P, Metcalfe N B, Torres R. 2009. Oxidative stress as a mediator of life history trade - offs: mechanisms, measurements and interpretation. *Ecology Letters*, 12(1): 75–92.
- Moniruzzaman M, Ghosal I, Das D, et al. 2018. Melatonin ameliorates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress through modulation of Erk/Akt/NF $\kappa$ B pathway. *Biological Research*, 51(1): 17.
- Motta-Teixeira L C, Machado-Nils A V, Battagello D S, et al. 2018. The absence of maternal pineal melatonin rhythm during pregnancy and lactation impairs offspring physical growth, neurodevelopment, and behavior. *Hormones and Behavior*, 105: 146–156.
- Nohara K, Mallampalli V, Nemkov T, et al. 2019. Nobiletin fortifies mitochondrial respiration in skeletal muscle to promote healthy aging against metabolic challenge. *Nature Communications*, 10(1): 1–15.
- North B J, Verdin E. 2004. Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases. *Genome Biology*, 5(5): 224.



- Pérez-González A, Castañeda-Arriaga R, Álvarez-Idaboy J R, et al. 2019. Melatonin and its metabolites as chemical agents capable of directly repairing oxidized DNA. *Journal of Pineal Research*, 66(2): e12539.
- Price N L, Gomes A P, Ling A J, et al. 2012. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metabolism*, 15(5): 675–690.
- Proietti S, Cucina A, Dobrowolny G, et al. 2014. Melatonin down-regulates MDM 2 gene expression and enhances p53 acetylation in MCF - 7 cells. *Journal of Pineal Research*, 57(1): 120–129.
- Proietti S, Cucina A, Minini M, et al. 2017. Melatonin, mitochondria, and the cancer cell. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(21): 4015–4025.
- Reiter R J, Ma Q, Sharma R. 2020. Melatonin in Mitochondria: Mitigating Clear and Present Dangers. *Physiology (Bethesda)*, 35(2): 86–95.
- Reiter R J, Tan D X, Galano A. 2014. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology*, 29(5): 325–333.
- Roberts S B, Rosenberg I. 2006. Nutrition and aging: changes in the regulation of energy metabolism with aging. *Physiological Reviews*, 86(2): 651–667.
- Roenneberg T, Allebrandt K V, Merrow M, et al. 2012. Social jetlag and obesity. *Current Biology*, 22(10): 939–943.
- Suofu Y, Li W, Jean-Alphonse F G, et al. 2017. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(38): E7997–E8006.
- Tajes M, Gutierrez Cuesta J, Ortuno-Sahagun D, et al. 2009. Anti-aging properties of melatonin in an in vitro murine senescence model: involvement of the sirtuin 1 pathway. *Journal of Pineal Research*, 47(3): 228–237.
- Tan D X, Manchester L C, Qin L L, et al. 2016. Melatonin: a mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12): 2124.
- Tan D X, Manchester L C, Esteban-Zubero E, et al. 2015. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism. *Molecules*, 20(10): 18886–18906.
- Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, et al. 2019. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death and Disease*, 10(4): 317.
- Vara-Ciruelos D, Russell F M, Hardie D G. 2019. The strange case of AMPK and cancer: Dr Jekyll or Mr Hyde? *Open Biology*, 9(7): 190099.
- Verma A K, Singh S, Rizvi S I. 2019. Redox homeostasis in a rodent model of circadian disruption: Effect of melatonin supplementation. *General and Comparative Endocrinology*, 280: 97–103.
- Vriend J, Reiter R J. 2015. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. *Journal of Pineal Research*, 58(1): 1–11.
- Wang X N, Xue G X, Liu W C, et al. 2017. Melatonin alleviates lipopolysaccharide-compromised integrity of blood-brain barrier through activating AMP - activated protein kinase in old mice. *Aging Cell*, 16(2): 414–421.
- Xu Y C, Yang D B, Speakman J R, et al. 2014. Oxidative stress in response to natural and experimentally elevated reproductive effort is tissue dependent. *Functional Ecology*, 28(2): 402–410.
- Zanuto R, Siqueira-Filho M A, Caperuto L C, et al. 2013. Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats. *Journal of Pineal Research*, 55(2): 156–165.
- Zhao D K, Yu Y, Shen Y, et al. 2019. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. *Frontiers in Endocrinology*, 10: 249.
- Zhao Z J, Wang D H. 2009. Plasticity in the physiological energetics of Mongolian gerbils is associated with diet quality. *Physiological and Biochemical Zoology*, 82(5): 504–515.
- 刘新宇, 潘茜, 王德华. 2014. 年龄对布氏田鼠和长爪沙鼠能量代谢的影响. *中国科学: 生命科学*, 44(9): 920–928.
- 宋康, 白振忠, 格日力. 2019. AMPK 调控能量代谢及线粒体稳态. *生理科学进展*, 50(6): 447–451.
- 姚蔚, 王德华, 张学英. 2017. 光周期不参与长爪沙鼠的能量调节. *中国科学: 生命科学*, 47(10): 1090–1098.