

## •综述•

## 褪黑素与溃疡性结肠炎发病相关性的研究进展

蒋巍亮 陆伦根 卢战军

**【摘要】** 溃疡性结肠炎 (UC) 是一种慢性非特异性肠道炎性疾病, 其发病率呈逐年升高趋势。目前 UC 的发病机制尚未明确, 可能与肠道组织的固有和获得性免疫应答异常、易感基因型、肠道微生态失衡及外界因素刺激有关。胃肠道褪黑素由消化道黏膜中的肠嗜铬细胞分泌, 具有免疫调节、抗氧化、抑制炎-癌转化及调节肠道菌群的作用。该文就褪黑素在 UC 发病中的作用机制作一综述, 以期 UC 的诊治提供新思路。

**【关键词】** 溃疡性结肠炎; 褪黑素; 免疫; 结肠炎相关结肠癌

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2022. 05. 001

溃疡性结肠炎 (UC) 是一种慢性非特异性肠道炎性疾病, 其发病率呈逐年升高趋势<sup>[1]</sup>。UC 的发病机制尚未明确, 目前多认为是在具有 UC 易感基因的基础上, 肠道微生态等外界环境改变导致肠道自身免疫紊乱而诱发慢性炎性反应<sup>[2]</sup>。近年来的研究发现, 褪黑素有助于改善轻、中度 UC 患者的临床症状, 提高患者的生活质量<sup>[3]</sup>。本文就褪黑素对 UC 发生和发展的作用机制作一综述。

## 1 褪黑素概述

褪黑素属于吲哚杂环类化合物, 其化学名是 N-乙酰基-5 甲氧基色胺, 又称为松果体素<sup>[4]</sup>。机体通过合成褪黑素将昼夜或季节的光周期信息转化为内分泌信号, 产生生物节律, 以适应环境的周期性改变<sup>[5]</sup>。胃肠道褪黑素由消化道黏膜中的肠嗜铬细胞分泌, 其在肠道中的含量比松果体高 400 倍, 比血浆高 10~100 倍<sup>[6-7]</sup>, 这间接反映了褪黑素在胃肠道中发挥着重要的生理作用。

褪黑素来源于色氨酸, 通过自分泌、旁分泌、受体依赖途径和非受体依赖途径发挥生理作用<sup>[8]</sup>。受体依赖途径包括 3 种受体 (MT、ROR 和 RZR), 其中 MT (分为 MT1、MT2 和 MT3) 在胃肠道中表达, 其在细胞核内的表达水平最高, 其次是微粒体和线粒体, 在细胞质内的表达水平较低。MT1

和 MT2 均为 G 蛋白偶联受体家族成员, 共享 7 个跨膜结构域, 整体同源率为 55%, 跨膜结构域内的同源率为 70%<sup>[9]</sup>。ROR 包括 3 种亚型 ( $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ ), 其中 ROR $\gamma$ t 是调节免疫平衡的关键因子, 可作为炎性疾病的治疗靶点<sup>[10]</sup>。褪黑素具有抗氧化、抗炎作用, 并可作为抗内毒素药物, 有助于诱导睡眠, 增强机体免疫功能, 防止自由基损伤, 可被用于治疗肠易激综合征、胃食管反流病、克罗恩病和 UC 等<sup>[11]</sup>。

## 2 褪黑素对 UC 的治疗作用

UC 是一种慢性肠道炎性疾病, 肠道免疫失衡、肠道持续炎性反应和氧化损伤、肠道菌群紊乱等在 UC 的肠道损伤过程中起着重要作用。

### 2.1 褪黑素与免疫调节

UC 是以 Th2 细胞激活为主的慢性肠道炎性疾病, 免疫失衡导致促炎因子分泌增加, 包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 和 IL-8 等<sup>[12]</sup>。近年来的研究发现, 褪黑素通过调控促炎因子表达, 在免疫调节中起着重要作用<sup>[13]</sup>。NF- $\kappa$ B 是促炎细胞因子、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、黏附分子、环氧合酶-2 (COX-2) 和基质金属蛋白酶 (MMP) 的关键调控因子。在 NF- $\kappa$ B 的经典激活途径中, IL-1 $\beta$ 、Toll 样受体 (TLR) 和病毒等炎性刺激物通过激活 I $\kappa$ B 激酶  $\alpha$  (IKK $\alpha$ )、IKK $\beta$  促进 I $\kappa$ B 泛素化和降解, 然后释放 NF- $\kappa$ B 的 p65/p50 异源二聚体, 并迅速进入细胞核诱导各种 NF- $\kappa$ B 依赖性炎性基因的激活, 升高多种炎性介质如 COX-2、TNF、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的转录水平及表达水平, 在 UC 的发病机制中起着关

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金 (20ZR1445000)

作者单位: 200080 上海市第一人民医院消化科 (蒋巍亮、陆伦根); 213100 上海市第一人民医院金坛医院消化科 (卢战军)

通信作者: 卢战军, Email: Lzjdoctor@126.com

键作用<sup>[14]</sup>。研究发现,褪黑素通过靶向抑制 NF- $\kappa$ B 的激活,调节巨噬细胞的活性,导致 TNBS 诱导的结肠炎模型大鼠中趋化因子表达水平降低,抑制细菌移位并调控细胞凋亡,从而减轻肠道炎性反应<sup>[15]</sup>。另有研究报道,褪黑素在炎性反应早期阶段通过发挥抗氧化作用、激活 IKK,以及在后期结合 NF- $\kappa$ B-DNA 复合物,抑制 iNOS、COX-2 和促炎细胞因子的表达,从而抑制肠道炎性反应<sup>[16]</sup>。此外,褪黑素还可上调核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 的表达,抑制 NF- $\kappa$ B 的激活,进而抑制促炎细胞因子和 iNOS 的表达<sup>[17]</sup>。

IL-17 是由 Th17 细胞分泌的一种促炎细胞因子。Treg 细胞可调节机体免疫功能,控制免疫应答强度,诱导免疫耐受。Th17/Treg 比值改变引起促炎/抑炎失衡是 UC 的重要发病机制。目前已在 T 细胞中发现了合成褪黑素所需的 4 种酶 (AADC、AANAT、ASMT 和 TPH) 和 4 种受体 (MT1、MT2、ROR $\alpha$  和 RZR)。研究发现,给予小鼠褪黑素后,小鼠体内 T 细胞显著增殖;褪黑素可以增强小鼠骨髓中 NK 细胞和单核细胞的活性;此外,褪黑素可抑制 Th17 细胞分化,促进 1 型 Treg 细胞 (Tr1) 分化,从而抑制肠道炎性反应<sup>[18]</sup>。IL-6 与可溶性 IL-6R 结合形成复合物,再与糖蛋白 130 (gp130) 结合促进 Janus 激酶 (JAK) 磷酸化,诱导信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 表达,激活 T 细胞信号通路,引起炎性反应<sup>[19]</sup>。研究发现,褪黑素通过抑制 IL-6 诱导的 UC 模型小鼠结肠中 STAT3 的表达,进而抑制 UC 组织中 IL-17 的表达,从而减轻肠道炎性反应,促进黏膜愈合<sup>[20]</sup>。因此,褪黑素可通过多条途径诱导缓解肠道免疫紊乱,在促进肠黏膜屏障损伤修复中发挥了重要作用。

## 2.2 褪黑素与抗氧化

氧化应激可导致肠黏膜损伤,进而诱导肠道免疫紊乱,引发炎症性肠病。活性氧 (ROS) 包括羟基自由基、过氧化氢和单线态氧,参与了适应性免疫应答,涉及免疫细胞内复杂的信号转导过程,如抗原提呈细胞活化成熟及淋巴细胞活化等<sup>[21]</sup>。褪黑素具有较高的抗炎和抗氧化活性,可通过降低促炎细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1b 和 IL-6 等)、髓过氧化物酶和丙二醛的表达水平以显著改善乙酸诱导的结肠炎模型大鼠症状,并通过升高还原性谷胱甘肽和超氧化物歧化酶水平以降低活性氧水平<sup>[22]</sup>。褪黑素及其代谢物已被证明是非常有效的自由基清除剂,可通过清除氧自由基而抑制氧化

应激。Nrf2 是细胞中调控促炎细胞因子和氧化应激反应的关键因子。褪黑素以 Nrf2 为靶点,抑制氧化应激,下调促炎因子表达,从而防止组织损伤<sup>[23]</sup>。因此,褪黑素可通过促进抗氧化和抗内毒素基因的表达,及时清除氧自由基,维持氧化/抗氧化的动态平衡,避免肠上皮细胞脂质过氧化损伤,促进肠黏膜屏障损伤修复,维持肠道稳态,起到保护肠黏膜免疫屏障和机械屏障完整性的作用。

## 2.3 褪黑素在炎-癌转化中的作用

结肠炎相关结肠癌 (CACC) 是 UC 的严重并发症之一<sup>[24]</sup>。自噬与溶酶体介导的非必需细胞成分的降解有关,是肿瘤细胞在增殖过程中克服营养匮乏的重要手段<sup>[25]</sup>。自噬过程涉及多条细胞信号通路,如磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路、NF- $\kappa$ B 信号通路和 MAPK 激酶/细胞外信号调节激酶 (MEK/ERK) 信号通路等,在 CACC 发病过程中,炎性反应及氧化应激可诱导并促进自噬。褪黑素的抗自噬作用受到其抗氧化作用的调节,可通过减少有害 ROS 而抑制自噬。研究发现,褪黑素可以通过干预 Nrf2 信号通路,抑制炎性反应、氧化应激和 DNA 损伤等,进一步抑制自噬,从而调控 CACC 的病程<sup>[23]</sup>。

## 2.4 褪黑素与肠道菌群

肠道菌群紊乱是 UC 发病过程中的重要一环。UC 患者的肠道菌群多样性减少,其中变形菌门丰度增高,厚壁菌门和拟杆菌门丰度降低<sup>[26]</sup>。肠道免疫系统如无法耐受肠道菌群变化,将导致菌群移位,诱发肠道持续性炎性反应;粪菌移植通过纠正肠道菌群紊乱,诱导 UC 症状短期缓解<sup>[27]</sup>。褪黑素信号通路可影响肠道微生物群及其代谢物,包括改变厚壁菌门和拟杆菌门的占比,增高嗜黏蛋白-阿克曼氏菌的相对丰度等。褪黑素可通过 NF- $\kappa$ B 或 STAT1 信号通路调节微生物中脂多糖等成分,从而调节肠道免疫功能,影响宿主与细菌相互作用的昼夜节律,这一过程涉及拟杆菌门、普雷沃氏菌属等<sup>[28]</sup>。褪黑素具有抗菌作用,如通过形成自由基杀死结核分枝杆菌、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌等。研究发现,褪黑素可调控肠道内产气肠杆菌,诱导以 24 h 为周期的节律行为<sup>[29]</sup>。此外,褪黑素可通过 TLR4 信号通路抑制革兰阴性菌增殖,从而促进杯状细胞增殖,诱导再生胰岛衍生蛋白 3 $\beta$  (Reg3 $\beta$ ) 表达,并提高

厚壁菌门和拟杆菌门的占比,这提示褪黑素可通过 TLR4 感知菌群变化,并通过促进杯状细胞增殖及诱导 Reg3 $\beta$  等表达进一步调节菌群,从而发挥其在肠道内的抗炎作用<sup>[30]</sup>。

### 3 总结

UC 是一种慢性肠病,可反复发作,迁延不愈,严重影响患者的生活质量。胃肠道褪黑素由消化道黏膜中的肠嗜铬细胞分泌,可通过靶向调控 NF- $\kappa$ B 表达、改变 Th17/Treg 比值、清除氧自由基、维持氧化/抗氧化的动态平衡等机制,诱导缓解 UC 的病程,这为进一步探究褪黑素介导的抗 UC 保护机制奠定了基础,也为今后如何更好地利用褪黑素这一潜在治疗靶点来治疗 UC 提供线索。

### 参 考 文 献

- 1 Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- 2 Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2018, 67(1): 108-119.
- 3 Shahrokh S, Qobadighadikolaei R, Abbasnazar M, et al. Efficacy and safety of melatonin as an adjunctive therapy on clinical, biochemical, and quality of life in patients with ulcerative colitis[J]. *Iran J Pharm Res*, 2021, 20(2): 197-205.
- 4 Hardeland R. Divergent importance of chronobiological considerations in high- and low-dose melatonin therapies[J]. *Diseases*, 2021, 9(1): 18.
- 5 Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(16): 3190-3199.
- 6 Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates[J]. *Experientia*, 1993, 49(8): 665-670.
- 7 Raikhlin NT, Kvetoyn IM, Tolkachev VN. Melatonin may be synthesised in enterochromaffin cells[J]. *Nature*, 1975, 255(5506): 344-345.
- 8 Zhao D, Yu Y, Shen Y, et al. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 249.
- 9 Liu L, Labani N, Cecon E, et al. Melatonin target proteins: too many or not enough?[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 791.
- 10 Lardone PJ, Guerrero JM, Fernández-Santos JM, et al. Melatonin synthesized by T lymphocytes as a ligand of the retinoic acid-related orphan receptor[J]. *J Pineal Res*, 2011, 51(4): 454-462.
- 11 Favero G, Franceschetti L, Bonomini F, et al. Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 1835195.
- 12 Wiese DM, Horst SN, Brown CT, et al. Serum fatty acids are correlated with inflammatory cytokines in ulcerative colitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0156387.
- 13 Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, et al. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system[J]. *Endocrine*, 2005, 27(2): 189-200.
- 14 Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 1998, 42(4): 477-484.
- 15 Chamanara M, Rashidian A, Mehr SE, et al. Melatonin ameliorates TNBS-induced colitis in rats through the melatonin receptors: involvement of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signalling pathway[J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(2): 361-371.
- 16 Acuña-Castroviejo D, Rahim I, Acuña-Fernández C, et al. Melatonin, clock genes and mitochondria in sepsis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(21): 3965-3987.
- 17 Shang B, Shi H, Wang X, et al. Protective effect of melatonin on myenteric neuron damage in experimental colitis in rats[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2016, 30(2): 117-127.
- 18 Weis AM, Soto R, Round JL. Commensal regulation of T cell survival through Erdr1[J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(5): 458-464.
- 19 Lu D, Liu L, Ji X, et al. The phosphatase DUSP2 controls the activity of the transcription activator STAT3 and regulates TH17 differentiation[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(12): 1263-1273.
- 20 Trivedi PP, Jena GB. Melatonin reduces ulcerative colitis-associated local and systemic damage in mice: investigation on possible mechanisms[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(12): 3460-3474.
- 21 Lei Y, Wang K, Deng L, et al. Redox regulation of inflammation: old elements, a new story[J]. *Med Res Rev*, 2015, 35(2): 306-340.
- 22 Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, et al. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives[J]. *J Pineal Res*, 2013, 54(1): 1-14.
- 23 Trivedi PP, Jena GB, Tikoo KB, et al. Melatonin modulated autophagy and Nrf2 signaling pathways in mice with colitis-associated colon carcinogenesis[J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(3): 255-267.
- 24 Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(6): 639-645.
- 25 Sato K, Tsuchihara K, Fujii S, et al. Autophagy is activated in colorectal cancer cells and contributes to the tolerance to nutrient deprivation[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(20): 9677-9684.
- 26 Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369-2379.
- 27 Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, et al. Specific bacteria and metabolites associated with response to fecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(5): 1440-1454. e2.
- 28 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.
- 29 Paulose JK, Cassone VM. The melatonin-sensitive circadian clock of the enteric bacterium *Enterobacter aerogenes*[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(5): 424-427.
- 30 Kim SW, Kim S, Son M, et al. Melatonin controls microbiota in colitis by goblet cell differentiation and antimicrobial peptide production through Toll-like receptor 4 signalling[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2232.

(收稿日期: 2022-03-02)

(本文编辑: 周骏)