

综述

褪黑素在哮喘发病和病程中的作用机制研究进展

康文慧¹, 陈仪婷¹, 赵安达², 李 荣¹, 李生慧¹

1. 上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院营养科, 上海 200011

[摘要] 褪黑素(melatonin)是由松果体分泌的激素之一,其调控昼夜节律和改善睡眠的功效已被广泛研究和证实。已有研究认为褪黑素过量或分泌紊乱能导致不良的健康效应。近年来,不断积累的证据显示褪黑素在抗炎、抗癌、免疫调节等方面发挥重要作用。加之褪黑素不仅可以在人体合成,且易于通过外源性途径获取,因此,其对人体健康的影响备受关注。该文以褪黑素参与气道炎症和气道重塑调控为切入点,系统检索、筛选了截至2022年2月的相关文献37篇,分析了褪黑素对哮喘的影响及相关机制。结果显示,褪黑素一方面可以通过抑制磷酸化信号通路影响基因转录、翻译,阻断核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的激活,进而改变呼吸道细胞因子和炎症细胞的表达,减少嗜酸性粒细胞等炎症细胞的生成和募集,抑制白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-4、IL-6、胱天蛋白酶-1(caspase-1)等细胞因子和酶,减少黏液的产生,发挥抑制气道炎症的作用,并可以拮抗哮喘的外源性加重和特异性进程。另一方面,褪黑素能够通过作用于基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9),减少胶原沉积,抑制杯状细胞增生,改善平滑肌细胞表型而实现抑制气道重塑。上述结论均提示褪黑素具有通过气道炎症和气道重塑调控哮喘发病进程的潜力,围绕褪黑素的免疫调节功能开展深入探索有望为哮喘防治提供新思路。

[关键词] 褪黑素;哮喘;气道炎症;气道重塑

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.05.016 **[中图分类号]** R562.2+5 **[文献标志码]** A

Research progress of the mechanism of melatonin in the pathogenesis and course of asthma

KANG Wenhui¹, CHEN Yiting¹, ZHAO Anda², LI Rong¹, LI Shenghui¹

1. School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Department of Nutrition, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

[Abstract] Melatonin is one of the hormones secreted by the pineal gland. The efficacy of melatonin in regulating circadian rhythm and improving sleep has been widely explored and confirmed. Studies have shown that excessive secretion or disordered melatonin can lead to adverse health effects. In recent years, accumulated evidence shows that melatonin plays an important role in anti-inflammatory, anti-cancer, immune regulation, and so on. In addition, melatonin can not only be synthesized in the human body, but also be easily obtained through external sources. Therefore, its impact on human body has attracted much attention. Based on the involvement of melatonin in airway inflammation and airway remodeling, this study systematically searched and screened 37 relevant literatures up to February 2022 and analyzed the effect of melatonin on asthma and its related mechanisms. The results showed that, on one hand, melatonin could affect gene transcription and translation by inhibiting phosphorylation signaling pathway and blocking the activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B), thereby changing the expression of respiratory cytokines and inflammatory cells, reducing the generation and recruitment of eosinophils and other inflammatory cells, inhibiting cytokines and enzymes such as interleukin-1 β (IL-1 β), IL-4, IL-6 and caspase-1, reducing the production of mucus, playing a role in inhibiting airway inflammation, and also antagonizing the exogenous exacerbation and atopic process of asthma. On the other hand, melatonin can inhibit airway remodeling by acting on matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), reducing collagen deposition, inhibiting goblet cell proliferation and improving smooth muscle cell phenotype. All these findings suggest that melatonin has the potential to regulate the pathogenesis of asthma by inhibiting airway inflammation and remodeling. Further exploration on the immunomodulatory function of melatonin is expected to provide new ideas for the prevention and treatment of asthma.

[Key words] melatonin; asthma; airway inflammation; airway remodeling

[基金项目] 国家自然科学基金(81874266, 81673183)。

[作者简介] 康文慧(1997—),女,硕士生;电子信箱:18717805230@163.com。

[通信作者] 李生慧,电子信箱:lsh9907@163.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81874266, 81673183).

[Corresponding Author] LI Shenghui, E-mail: lsh9907@163.com.

支气管哮喘是一种常见的呼吸系统疾病,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的全球疾病负担研究^[1]显示其为全球流行且疾病负担较重的慢性疾病。哮喘在儿童期较为常见。我国儿科哮喘协作组3次全国大规模流行病学调查^[2]显示,我国儿童哮喘的患病率呈显著上升趋势,1/3~1/2的中、重症儿童哮喘可迁延至成人,对健康造成终生影响。2019年最新数据^[3]显示,我国成人哮喘的总体患病率为4.2%,约4 570万成人患有哮喘。因此,哮喘是危害全人群健康的重大公共卫生问题。

哮喘是由多种细胞和细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病,发病受环境和遗传因素的共同影响,具体机制尚未完全阐明;现阶段哮喘尚无法彻底治愈,只能实现症状缓解或稳定控制^[4],因此进行哮喘的发病和病程进展的机制探索对于寻找潜在干预靶点具有重要意义。

早在1990年就有研究^[5]发现,白细胞介素(interleukin, IL)和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的分泌与褪黑素(melatonin)的合成和释放有关,提示褪黑素和免疫系统之间可能存在调节作用,进而引发了将褪黑素作为哮喘治疗手段的思考和探索。目前越来越多的研究关注褪黑素的抗氧化、抗炎、免疫调节等作用^[6],大多认为褪黑素会通过抗氧化应激等机制参与气道炎症和气道重塑的调控。

我们在PubMed、中国知网、万方等数据库中,以“melatonin”“asthma”“airway inflammation”“airway remodeling”等为主题词,以“褪黑素”“哮喘”“气道炎症”“气道重塑”等为关键词进行系统检索,截至2022年2月,共筛选到探讨褪黑素与哮喘相关性的文章37篇。通过全面梳理、归纳这些文献,综述分析了褪黑素在哮喘发生与发展中作用机制的最新进展。

1 褪黑素的基本生理特性

褪黑素是一种吲哚胺(n-乙酰-5-甲氧基色胺),由5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)转化而来,主要产生并储存于松果体,大脑、视网膜、胸腺、气道上皮、性腺、胃肠道也被确认有合成,兼具高脂溶性和一定的水溶性^[7],可穿过血脑屏障、胎盘屏障等各类屏障系统,循环到达身体各部位,亦存在于各种组织液中^[8]。

随着褪黑素研究的不断深入,其被低估的健康效应得到越来越多的关注。褪黑素受体广泛分布于全

身,对人体正常生理功能发挥重要调节作用。现有研究^[9-10]已经揭示,褪黑素及其代谢物是高效的自由基清除剂和广谱抗氧化剂,在视觉、生殖、脑血管、内分泌,甚至在免疫调节及神经-免疫调节效应中都扮演着关键的角色。

2 褪黑素水平与哮喘的相关性

截至目前,共有10项研究分析了唾液和/或血浆褪黑素水平与哮喘症状发作和疾病严重程度的相关性;其中,9项为临床观察,1项是采用致敏哮喘动物模型的研究。

2002年,1项在20例受试者(健康者5例,急性发作期哮喘患者8例,缓解期哮喘患者7例)中进行的分析^[11]显示,哮喘患者唾液中褪黑素分泌的基线值、峰值和振幅均显著降低;此外,在急性发作期患者中还伴有分泌峰值相位的明显后移。该研究团队2年内2次扩大样本量(均为健康者15例、哮喘患者20例)的研究^[12-13]都验证了上述发现。另1项采用年龄匹配的病例对照研究^[14](总样本量60例,其中病例组、对照组各30例)也获得类似结果。

除与哮喘患病相关外,褪黑素水平与哮喘严重程度间也存在相关性^[12-13]。与哮喘稳定期患者相比,哮喘加重期患者体内褪黑素水平较低,氧化应激指标较高^[15];哮喘患者的免疫指标与体内褪黑素水平的相关性降低,但在治疗后则增强^[16]。此外,另有1项研究^[17]发现对阿司匹林敏感的哮喘患者表现为血小板褪黑素合成减少。迄今为止,仅有1项研究^[18]关注儿童群体,该研究发现哮喘患儿血清褪黑素水平随病情加重而趋于降低,且不同病情程度组间差异具有统计学意义。动物实验研究^[19]获得上述类似发现,卵清蛋白(ovalbumin, OVA)致敏哮喘小鼠模型($n=40$)相比健康对照组($n=20$),外周血褪黑素水平较低。

上述研究比较一致地认为哮喘与较低水平的褪黑素表达、分泌相位后移相关,且该相关性或随哮喘严重程度进展而存在一定的剂量-效应关系;但1项早期研究^[20]获得了略有矛盾的发现,该研究观察了夜间哮喘患者($n=7$)和非夜间哮喘患者($n=13$)的血清褪黑素分泌相位,结果显示,相对于健康受试者($n=11$),其他2组哮喘患者的血清褪黑素分泌相位均延迟,但分泌峰值上升。尽管需要更多的研究明确哮喘与褪黑素表达、分泌的相关性,但可以初步确认的是,

褪黑素和哮喘关系密切,维持褪黑素动态水平的稳定可能是抑制哮喘发病和缓解哮喘症状的有效治疗策略。

3 褪黑素在哮喘的发病机制中的作用

气道炎症和气道重塑是哮喘的主要病理改变。现有研究总体发现褪黑素能够参与气道炎症的调控,并与维持上皮稳态、抑制气道重塑相关。

3.1 褪黑素与气道炎症

气道炎症是气道黏膜内大量炎症细胞浸润、聚集,炎症细胞合成并释放出炎性介质及细胞因子引起的病理过程。

本研究共检索到20篇文献探讨了褪黑素与气道炎症的相关性。其中16篇文献认为,褪黑素能够抑制炎症细胞的产生和募集,有助于抑制气道炎症的发生,减轻炎症程度。在OVA致敏小鼠哮喘模型中发现,相比对照组,外加褪黑素处理组的小鼠支气管灌洗液淋巴细胞数、嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数及血清总免疫球蛋白E (immunoglobulin E, IgE) 水平降低^[21-23],外周血嗜酸性粒细胞及其肺部募集以剂量依赖方式被抑制,CD4⁺CD25⁺T细胞比例降低,其中小剂量组最为显著^[24]。褪黑素能够抑制氧化应激和相关酶的水平。在动力学及生化实验中发现,血浆溴化物(Br⁻)存在时褪黑素可灭活嗜酸性粒细胞过氧化物酶^[25];动物模型中外加褪黑素处理组相比哮喘组一氧化氮(nitric oxide, NO)、羟自由基浓度、诱导型NO合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、硝基酪氨酸、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)^[21,26]、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、8-羟基-2'-脱氧鸟嘌呤核苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OH-dG)水平降低,谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平升高^[22],证明了褪黑素的抗炎作用。褪黑素还可降低细胞因子如IL-1 β 、IL-18、胱天蛋白酶-1(caspase-1)^[27]、IL-4、IL-5、IL-13^[22-23]、IL-17A^[22]、IL-12^[28]、IL-8^[29]、IL-6^[30]的表达,且其中部分结果存在剂量依赖性。此外,还有证据^[21]显示,褪黑素能部分阻断哮喘模型大鼠肺组织核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的激活,发挥类似于使用糖皮质激素进行哮喘治疗时,阻断NF- κ B抑制蛋白(inhibitor protein of NF- κ B, I- κ B α)磷酸化的上游信号转导而抑制NF- κ B活化的作用,

从而下调肺组织iNOS的活性,减少NO产生,降低气道高反应性和气道炎症。此外,共检索到3篇文献表明,褪黑素能拮抗外源性物质加重的哮喘。1项暴露于邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)的哮喘小鼠研究^[22]发现,褪黑素可有效降低炎症细胞浸润程度甚至缓解气道重塑;另2项研究也得到了类似的结果,并认为褪黑素是通过改善氧化应激和神经递质降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)的水平,抑制辅助性T细胞2(helper T cell 2, Th2)和Th17相关细胞因子水平的升高^[31];或通过核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路发挥哮喘调控作用^[32]。褪黑素同样能够在特异性疾病向哮喘发展的进程中抑制哮喘的发生;在该进程中,胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)的释放触发Th2反应并直接作用于CD4⁺T细胞,引发气道炎症。有研究^[32]发现,褪黑素通过抑制NF- κ B的活化、引起GSH降低和MDA升高,抑制其对TSLP的作用。此外,还有1篇文献^[30]研究了体外实验和小鼠模型中褪黑素对气道黏液的影响。气道黏液过量能限制哮喘患者气道气流,进而引起气道阻塞、肺功能下降^[33],而褪黑素则可降低黏蛋白5ac(mucin 5ac, Muc5ac;是气道分泌的黏液蛋白的主要成分)的表达而改善哮喘症状,其主要机制是通过抑制Muc5ac表达的重要转录因子丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的表达,降低胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和p-39通路的磷酸化水平,即通过抑制相关基因的转录表达过程来抑制黏液的产生^[30]。儿童研究方面有2篇文献主要关注内源性褪黑素与炎症指标的相关性。其中1篇发现,血清褪黑素与环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)呈显著负相关,提示褪黑素可能通过影响COX-2参与儿童哮喘的气道炎症^[34];另1篇认为哮喘儿童处于氧化应激状态时,机体可通过刺激褪黑素的分泌而减轻气道炎症、改善肺弹性^[35]。

在上述研究中,有6篇探索了褪黑素抑制气道炎症的信号转导机制和靶点,主要的发现集中于以下几个方面:①褪黑素参与哮喘发生过程中信号转导及转录激活蛋白4(signal transducer and activator of transcription 4, STAT4)基因转录、翻译的抑制调控^[28],抑制ERK1/2和磷脂酰肌醇3激酶

(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine kinase, Akt) 信号通路的磷酸化^[29-30]; 该途径主要在细胞因子的表达调控中发挥作用。②褪黑素可激活 Nrf2 和抗氧化反应元件途径, 诱导 II 相解毒酶 (如氧化分子醌氧化还原酶-1 和血红素加氧酶-1) 的增加, 影响 NF- κ B 表达^[23,36], 产生抗炎效果。③Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 对褪黑素合成有抑制作用, JNK-TLR9 受体通路通过调控 TLR 而参与气道炎症的调控; JNK 是 TLR9 的上游信号分子, 该通路抑制褪黑素的合成进而介导哮喘的发生发展^[37]; TLR2 能启动核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的活化, 存在 TLR2-褪黑素反馈环, 褪黑素对气道炎症和 NLRP3 炎症小体活性的影响需要 TLR2 信号, 受 TLR2 信号反馈调节的褪黑素也会调控 TLR2 信号, 进而调控 NLRP3 炎症小体影响炎症发生发展^[38]; 而 CpG 寡核苷酸 (CpG oligonucleotide, CpG-ODN) 可以通过恢复体内褪黑素水平产生拮抗哮喘的作用, 其关键也是炎症小体 NLRP3^[27]。

与上述研究有所不同, 有 4 项研究认为褪黑素有促炎作用。2002 年 1 项病例对照研究^[39] (哮喘患者 17 例, 健康者 5 例) 观察到褪黑素与 IL-1、IL-6 和 TNF- α 高表达相关, 但未表现剂量反应趋势。哮喘小鼠模型和细胞实验中发现褪黑素可以恢复细胞从骨髓迁移到支气管肺泡液的能力^[40], 其与 TNF- α 共同刺激可以使肺上皮细胞释放嗜酸细胞活化趋化因子且呈剂量依赖性增加、黏附分子表达上调、趋化因子产生增加, 进而强化了气道炎症^[41]。另有研究^[42] 在细胞培养中发现褪黑素能够增加 IFN- γ 的产生, 刺激白细胞产生 NO。上述研究结果提示, 外源性褪黑素有促进哮喘的效果, 其中的关键可能是应用褪黑素的剂量, 超过一定剂量时可使 Th1 细胞因子 IFN- γ 产生增加, 从而表现出一系列促进炎症的作用, 值得今后深入探索。

综上, 虽然研究结论尚未完全达成一致, 但总体上大多数研究支持褪黑素能够通过多种通路减少炎症细胞的生成和募集, 抑制细胞因子和酶的作用, 减少黏液的产生, 还可以拮抗哮喘的外源性加重和特异性进程。

3.2 褪黑素与气道重塑

气道重塑的主要表现为气道平滑肌细胞 (airway smooth muscle cells, ASMCs) 被损害, 发生增殖作

用, 炎症因子 [如血小板衍生生长因子 BB (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)] 使 ASMCs 向上皮转化^[33]。相比于气道炎症, 褪黑素和气道重塑相关的研究较少, 共检索到 6 篇相关文献。

有 4 篇文献围绕小鼠模型实验支持褪黑素抑制气道重塑。哮喘小鼠模型给予褪黑素后杯状细胞增生受抑制、上皮下游胶原沉积减少, 气道重构指标低于哮喘组、高于对照组; 该结果表明, 早期应用褪黑素虽然不能预防但是可以部分抑制气道重构, 其作用与地塞米松类似^[43]。还有研究^[44] 发现结缔组织生长因子的表达差异参与了作用, 但具体影响还在探索中。有研究^[23, 45] 认为褪黑素可以作用于基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9), 影响 MMP-9 和基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1, TIMP-1) 的比率, 使气道胶原沉积受到抑制; 哮喘小鼠出现 MMP-9 的高表达, 褪黑素可能通过褪黑素受体 2 以外的其他受体调节 TIMP-1 的蛋白水平, 对 MMP-9 产生内源性抑制作用, 抑制胶原 III、IV 的表达沉积。此外, 1 项室内尘螨 (house dust mite, HDM) 诱导小鼠模型的研究^[46] 首次发现, 褪黑素通过平衡 ASMCs 表型比例抑制哮喘气道重塑; 褪黑素通过靶向抑制 STAT3 信号通路的磷酸化抑制了 PDGF 诱导的 ASMCs 增殖, 阻断了 PDGF 刺激引起的 ASMCs 的迁移; 通过抑制 TGF- β 刺激引起的 Akt 和糖原合成酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 信号通路磷酸化水平的上调来抑制收缩蛋白的表达, 从而抑制 ASMCs 的收缩。褪黑素处理组相比于哮喘组显著减轻杯状细胞的增生化生、胶原沉积和 ASMCs 的增生肥大, 气道重塑得以缓解, 其效果在一定程度上优于地塞米松, 表现出较好的 ASMCs 表型可塑性调节作用。与这 4 项研究发现相反, 有 2 篇离体实验文献^[47-48] 发现, 褪黑素增强了 5-HT 和乙酰胆碱的收缩反应, 引起气道平滑肌收缩。总体上, 目前关于褪黑素参与气道重塑调控的研究有限, 已有证据主要聚焦于 MMP-9 和 ASMCs 表型转换, 总体认为褪黑素能抑制胶原沉积和调节 ASMCs 表型, 进而抑制气道重塑。

4 思考与展望

哮喘是一种常见疾病, 但其病因复杂, 发病机制仍在探索中。褪黑素具有强大的免疫调节功能, 在人体中广泛合成且易于通过外源获取, 因此探索

褪黑素对哮喘的影响及相关机制对于哮喘的防治极具潜力。已有的研究虽然有一定进展,但仍存在不足与挑战。

本综述有如下结论和建议:①褪黑素水平与哮喘的相关性的研究大多显示哮喘患者体内褪黑素含量较低,但这些研究多着眼于成人,且样本量较小,没有考虑到特殊人群不同生理特征的区别;建议开展较大样本调查,同时重点关注儿童期两者的关系。②大部分研究特别是动物实验认为,褪黑素能够抑制气道炎症和气道重塑过程,进而影响哮喘发病和病程进展,但多采用OVA建立动物模型,可以考虑丰富模型进行验证。比如采用HDM建立哮喘模型,相比于传统的OVA具有多种过敏原和模式识别受体配体,与人类自然哮喘更为相似。此外,目前临床证据较为缺乏,尚未支持褪黑素作为哮喘治疗药物,距离临床应用还有较大距离,可以考虑对哮喘患者褪黑素和炎症及气道重塑等指标进行观察,进一步阐明其中的联系。③对于哮喘和褪黑素的研究多停留在环境暴露,而哮喘受环境和遗传因素的共同影响,可以考虑从整合遗传和表观遗传的角度进行探索,以获得更丰富的

证据来阐述褪黑素参与哮喘调控的机制。希望未来研究的不断深入与发展,能从褪黑素角度完善哮喘的发病机制,为哮喘治疗以及预防提供可靠、可行的靶向性策略。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

康文慧与陈仪婷共同构思了文章框架;赵安达和李荣参与了文献整理;康文慧撰写初稿并完成修改;李生慧提出写作思路并修改、审阅全文。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

KANG Wenhui and CHEN Yiting jointly conceived the framework of the manuscript. Zhao Anda and LI Rong participated in the literature review. KANG Wenhui wrote the first draft and finished the revision. LI Shenghui proposed the writing ideas, revised and reviewed the full text. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-02-22

• Accepted: 2022-05-22

• Published online: 2022-05-28

参·考·文·献

- [1] GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990—2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 691-706.
- [2] 刘传合,洪建国,尚云晓,等. 中国16城市儿童哮喘患病率20年对比研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(8): 596-600.
LIU C H, HONG J G, SHANG Y X, et al. Comparison of asthma prevalence in children from 16 cities of China in 20 years[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2015, 30(8): 596-600.
- [3] HUANG K, YANG T, XU J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.
- [4] PAPI A, BRIGHTLING C, PEDERSEN S E, et al. Asthma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 783-800.
- [5] WITHYACHUMNARNKUL B, NONAKA K O, Santana C, et al. Interferon-gamma modulates melatonin production in rat pineal glands in organ culture[J]. *J Interferon Res*, 1990, 10(4): 403-411.
- [6] BHATTACHARYA S, PATEL K K, DEHARI D, et al. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 462(1/2): 133-155.
- [7] 赵燕,王东华,赵曦阳. 植物中褪黑素的研究进展[J]. *西北植物学报*, 2014, 34(01): 196-205.
ZHAO Y, WANG D, ZHAO X. Recent advance on the melatonin in plant[J]. *Acta Bot Boreal Occident Sin*, 2014, 34(01): 196-205.
- [8] REITER R J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions[J]. *Endocr Rev*, 1991, 12(2): 151-180.
- [9] CLAUSTRAT B, LESTON J. Melatonin: physiological effects in humans[J]. *Neurochirurgie*, 2015, 61(2/3): 77-84.
- [10] MAZZOCOLI G, KVETNOY I, MIRONOVA E, et al. The melatonergic pathway and its interactions in modulating respiratory system disorders[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111397.
- [11] 费广鹤,刘荣玉,周江宁. 唾液中游离皮质醇和松果体素水平昼夜节律性变化与夜间哮喘相关性研究[J]. *中国药理学通报*, 2002, 18(6): 685-688.
FEI G H, LIU R Y, ZHOU J N. Alterations in chronobiology of salivary cortisol and melatonin in nocturnal asthma[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2002, 18(6): 685-688.
- [12] 费广鹤,刘荣玉,张志红,等. 支气管哮喘患者唾液褪黑素和皮质醇水平及其与病情的关系[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, (11): 26-29.
FEI G H, LIU R Y, ZHANG Z H, et al. Relationships between melatonin and cortisol and the status of disease in patients with bronchial asthma[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2003, (11): 26-29.
- [13] FEI G H, LIU R Y, ZHANG Z H, et al. Alterations in circadian rhythms of melatonin and cortisol in patients with bronchial asthma[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(5): 651-656.
- [14] GUMRAL N, CALISKAN S, OZGÜNER F, et al. Melatonin levels and enzymatic antioxidant defense system decrease in blood of patients with bronchial asthma[J]. *Toxicol Ind Heal*, 2009, 25(6): 411-416.
- [15] GUMRAL N, NAZIROGLU M, ONGEL K, et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods[J]. *Cell Biochem Funct*, 2009, 27(5): 276-283.
- [16] LITVINENKO G I, SHURLYGINA A V, SHIRINSKII V S, et al. Circadian variations in immune values and serum melatonin in asthmatics[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2006, 142(5): 605-608.
- [17] EVSYUKOVA H V. Expression of melatonin in platelets of patients with aspirin-induced asthma[J]. *Eur J Clin Investig*, 2011, 41(7): 781-784.
- [18] 王敏,谢利波,张光环,等. 支气管哮喘患儿血清褪黑素水平检测



- 的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(4): 269-270.
- WANG M, XIE L B, ZHANG G H, et al. Changes of melatonin in asthmatic children and its significance[J]. J Appl Clin Pediatr, 2007, 22(4): 269-270.
- [19] 陈雯, 费广鹤. 哮喘大鼠血清褪黑素及海马褪黑素受体1的变化[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(8): 1142-1146.
- CHEN W, FEI G H. Serum melatonin and hippocampus MT1 overexpression in asthmatic rat models[J]. Chin Pharmacol Bull, 2014, 30(8): 1142-1146.
- [20] SUTHERLAND E R, ELLISON M C, KRAFT M, et al. Elevated serum melatonin is associated with the nocturnal worsening of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 112(3): 513-517.
- [21] 王亚亨, 陈胜利, 徐叔云. 褪黑素对哮喘大鼠核因子- κ B表达的影响及抗炎作用[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(02): 94-97, C2-1.
- WANG Y T, CHEN S L, XU S Y. Effect of melatonin on the expression of nuclear factor- κ B and airway inflammation in asthmatic rats[J]. Chin J Pediatr, 2004, 42(02): 94-97, C2-1.
- [22] 王友刚, 郑子龙, 韩曼, 等. 褪黑素对邻苯二甲酸二丁酯加重小鼠过敏性哮喘的拮抗作用[J]. 环境与健康杂志, 2020, 37(1): 6-10, 封2.
- WANG Y G, ZHEN Z L, HAN M, et al. Antagonistic effects of melatonin on dibutyl phthalate-aggravated allergic asthma[J]. J Environ Health, 2020, 37(1): 6-10, cover 2.
- [23] SHIN I S, PARK J W, SHIN N R, et al. Melatonin reduces airway inflammation in ovalbumin-induced asthma[J]. Immunobiology, 2014, 219(12): 901-908.
- [24] 姚钧兰, 王敏, 张光环, 等. 褪黑素对哮喘大鼠的防治作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28(2): 147-150.
- YAO J L, WANG M, ZHANG G H, et al. Therapeutic and preventive effects of melatonin on asthmatic rats[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2009, 28(2): 147-150.
- [25] LU T, GALIJASEVIC S, ABDULHAMID I, et al. Analysis of the mechanism by which melatonin inhibits human eosinophil peroxidase[J]. Br J Pharmacol, 2008, 154(6): 1308-1317.
- [26] CHEN C F, WANG D, REITER R J, et al. Oral melatonin attenuates lung inflammation and airway hyperactivity induced by inhalation of aerosolized pancreatic fluid in rats[J]. J Pineal Res, 2011, 50(1): 46-53.
- [27] WU H M, XIE Q M, ZHAO C C, et al. Melatonin biosynthesis restored by CpG oligodeoxynucleotides attenuates allergic airway inflammation via regulating NLRP3 inflammasome[J]. Life Sci, 2019, 239: 117067.
- [28] 王敏, 李美容, 张光环, 等. 褪黑素促进哮喘小鼠肺组织STAT4的表达及抑制气道炎症[J]. 基础医学与临床, 2011, 31(2): 179-182.
- WANG M, LI M R, ZHANG G H, et al. Oral melatonin attenuates lung inflammation and airway hyperactivity induced by inhalation of aerosolized pancreatic fluid in rats[J]. Basic & Clinical Medicine, 2011, 31(2): 179-182.
- [29] KIM G D, LEE S E, KIM T H, et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts[J]. J Pineal Res, 2012, 52(3): 356-364.
- [30] SHIN I S, PARK J W, SHIN N R, et al. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells[J]. J Pineal Res, 2014, 56(4): 398-407.
- [31] ZHOU S Y, HAN M, REN Y L, et al. Dibutyl phthalate aggravated asthma-like symptoms through oxidative stress and increasing calcitonin gene-related peptide release[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 199: 110740.
- [32] LIU X, ZHANG Y, REN Y, et al. Melatonin prevents allergic airway inflammation in epicutaneously sensitized mice[J]. Biosci Rep, 2021, 41(9): BSR20210398. DOI: 10.1042/BSR20210398.
- [33] 黄绍光, 康健, 林江涛, 等. 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(10): 723-729.
- HUANG S G, KANG J, LIN J T, et al. Chinese expert consensus on the management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory diseases[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2015, 38(10): 723-729.
- [34] 蒋红, 钟晓方, 吴玉兰, 等. 儿童哮喘与血清褪黑素及环氧化酶-2水平的相关性[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2009, 5(3): 32-34.
- JIANG H, ZHONG X F, WU Y L, et al. Level of serum melatonin and cyclooxygenase-2 and its relativity in asthmatic children[J]. Chin J Obs/Gyne & Pediatr(Electronic Version), 2009, 5(3): 32-34.
- [35] HE L C, NORRIS C, CUI X X, et al. Role of endogenous melatonin in pathophysiologic and oxidative stress responses to personal air pollutant exposures in asthmatic children[J]. Sci Total Environ, 2021, 773: 145709.
- [36] CHEN Y S, WU X Y, YANG X, et al. Melatonin antagonizes ozone-exacerbated asthma by inhibiting the TRPV1 channel and stabilizing the Nrf2 pathway[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(42): 59858-59867.
- [37] WU H M, SHEN Q Y, FANG L, et al. JNK-TLR9 signal pathway mediates allergic airway inflammation through suppressing melatonin biosynthesis[J]. J Pineal Res, 2016, 60(4): 415-423.
- [38] WU H M, ZHAO C C, XIE Q M, et al. TLR2-melatonin feedback loop regulates the activation of NLRP3 inflammasome in murine allergic airway inflammation[J]. Front Immunol, 2020, 11: 172.
- [39] SUTHERLAND E R, MARTIN R J, ELLISON M C, et al. Immunomodulatory effects of melatonin in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(8): 1055-1061.
- [40] JR MARTINS E, LIGEIRO DE OLIVEIRA A P, FIALHO DE ARAUJO A M, et al. Melatonin modulates allergic lung inflammation[J]. J Pineal Res, 2001, 31(4): 363-369.
- [41] LUO F, LIU X, LI S, et al. Melatonin promoted chemotaxins expression in lung epithelial cell stimulated with TNF- α [J]. Respir Res, 2004, 5(1): 20.
- [42] WINKLER K, MARTIN D, NOWAKOWSKI M, et al. Low Levels of melatonin increase nitric oxide production from IFN- γ /vitamin D stimulated PBMC and may contribute to seasonal increase in angiodema in summer[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(2): AB247-AB247.
- [43] 钱朝霞, 刘荣玉, 周丽. 褪黑素及其受体拮抗剂对哮喘小鼠模型气道炎症和气道重构的调节作用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2006, 5(2): 117-121, 162.
- QIAN Z X, LIU R Y, ZHOU L. Effects of melatonin and its receptor antagonist luzindole on airway inflammation and remodeling in a mouse asthma model[J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2006, 5(2): 117-121, 162.
- [44] 王敏, 李蓓, 张光环. 褪黑素减轻哮喘小鼠结缔组织生长因子的表达和抑制气道重构[J]. 基础医学与临床, 2010, 30(3): 258-262.
- WANG M, LI B, ZHANG G H. Melatonin decreases the expression of connective tissue growth factor and inhibits airway remodeling in asthmatic mouse[J]. Basic & Clin Med, 2010, 30(3): 258-262.
- [45] 周莉, 钱朝霞, 李峰, 等. 褪黑素对支气管哮喘小鼠胶原沉积及基质金属蛋白酶9和基质金属蛋白酶组织抑制剂1mRNA与蛋白表达的动态调节[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(7): 527-532.
- ZHOU L, QIAN Z X, LI F, et al. The effect of melatonin on the regulation of collagen accumulation and matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 mRNA and protein in a murine model of chronic asthma[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2007, 30(7): 527-532.
- [46] YU Q J, YU X W, ZHONG X H, et al. Melatonin modulates airway smooth muscle cell phenotype by targeting the STAT3/Akt/GSK-3 β pathway in experimental asthma[J]. Cell Tissue Res, 2020, 380(1): 129-142.
- [47] WEEKLEY L B. Influence of melatonin on bovine pulmonary vascular and bronchial airway smooth muscle tone[J]. Clin Auton Res, 1995, 5(1): 53-56.
- [48] KARASU-MINARECI E, KAYA Y, BELGIN YILDIRIM F. The achilles heel in melatonin: asthma[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2012, 11(3): 246-252.

[本文编辑] 包玲

