

褪黑素减轻新生儿肺损伤的抗氧化机制研究进展

陈玲玲 张勇

成都医学院附属妇女儿童医院新生儿科, 四川成都 610045

通信作者: 张勇, Email: drzhang2021@126.com

【摘要】 新生儿肺损伤病因复杂, 可由多种原因引起, 且新生儿肺发育不成熟, 处于囊泡和肺泡期, 容易受到各种不利因素的伤害。在临床上, 新生儿肺损伤主要表现为顽固性低氧血症、呼吸窘迫、肺顺应性下降等。近年来, 新生儿救治技术得到了飞速发展, 但新生儿肺损伤的发病率仍居高不下, 受到了医学界的广泛关注。氧化应激是指机体氧化与抗氧化失衡的一种状态。新生儿从羊水环境过渡到空气中后, 在出生后最初几周内氧化应激相对较高, 而在不利因素的刺激下, 会进一步加重氧化应激损伤。褪黑素作为人体重要的抗氧化因子, 参与了许多至关重要的生理、病理过程, 可直接清除氧自由基、增强抗氧化酶活性、抑制细胞凋亡。研究表明, 褪黑素的抗氧化特性可能在新生儿肺损伤中起重要作用, 但具体机制尚未完全明确。本文旨在综述褪黑素在新生儿肺损伤中的抗氧化作用, 以为新生儿肺损伤的治疗提供新的思路。

【关键词】 褪黑素; 新生儿; 肺损伤; 氧化应激

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (16PJ383); 四川省医学科研课题计划项目 (S16062)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210521-00757

Research progress on antioxidant mechanism of melatonin in reducing neonatal lung injury

Chen Lingling, Zhang Yong

Department of Neonatology, Women and Children's Hospital Affiliated to Chengdu Medical College, Chengdu 610045, Sichuan, China

Corresponding author: Zhang Yong, Email: drzhang2021@126.com

【Abstract】 The etiology of neonatal lung injury is complicated. Because neonatal lungs are immature in the vesicles and alveolar period, they are easy to be injured by various factors. Clinically, the main manifestations of neonatal lung injury are refractory hypoxemia, respiratory distress, and decreased lung compliance, etc. In recent years, newborn treatment technology has been rapidly developed, but the incidence of neonatal lung injury is still very high, so more attention has been paid by the medical community. Oxidative stress refers to a state of imbalance between oxidation and antioxidant in the body. After newborns transition from amniotic fluid to the air, oxidative stress is relatively higher in the first few weeks of life, and oxidative stress injury will be further aggravated under the stimulation of adverse factors. Melatonin, as an important antioxidant factor in the human body, participates in many vital physiological and pathological processes, and can directly scavenge oxygen free radicals, enhance the activity of antioxidant enzymes, inhibit cell apoptosis. Researches have showed that the antioxidant properties of melatonin played an important role in neonatal lung injury, however, the specific mechanism has not yet been fully clarified. The aim of this article is to review the antioxidant effects of melatonin in neonatal lung injury and provide new ideas for the treatment of neonatal lung injury.

【Key words】 Melatonin; Neonatal; Lung injury; Oxidative stress

Fund program: Scientific Research Project of Sichuan Health and Family Planning Commission of China (16PJ388); Sichuan Medical Association Scientific Research Project Plan of China (S16062)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210521-00757

新生儿肺损伤在临床上十分常见, 可由多种因素共同引起, 是影响新生儿生存质量及导致新生儿死亡的重要原因之一。氧化应激是指机体在高浓度氧、窒息、感染等不利因素的刺激下氧化代谢产生的氧化产物超过机体正常的清除能力, 氧化系统与抗氧化系统之间出现失衡, 使得氧化产物在体内大量蓄积, 引起组织细胞损伤的过程。近年来, 氧化应激与新生儿肺损伤的关系受到业内学者越来越多的关注。新生儿肺发育不成熟, 在各种不利因素下容易受到氧化损伤, 且与足月儿相比, 早产儿由于抗氧化防御机制不完善, 更容易受到氧化应激损伤^[1]。尽管研究者们已经尝试了许多方法试图改善这种情况, 但到目前为止这些尝试并没有起到让人满意的效果。

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 泛指代氧来源的自由基和非自由基, 作为机体正常代谢的产物, 在介导生理和病理生理信号转导中均起重要作用。在能量代谢中, 1 个氧分子接受 4 个电子, 并与氢离子作用生成水, 这一过程伴随着 ROS 的产生。细胞内 ROS 的来源主要包括还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶和线粒体电子传递链^[2], 虽然 ROS 是正常氧代谢的产物之一, 但它们也被认为是对机体有害的活性物质, 在机体氧化与抗氧化作用失衡时, 可与核酸、蛋白质和脂质发生反应并引起细胞和组织损伤^[3]。

新生儿肺损伤病因复杂, 长时间高浓度氧暴露是其中较为常见的病因之一, 高氧暴露不仅可以破坏氧化 / 抗氧化

系统,还对肺泡上皮细胞尤其是肺泡 II 型上皮细胞 (alveolar type II epithelium cell, AEC II) 产生直接毒性作用,使肺细胞内 ROS 生成增加,破坏氧化/抗氧化系统,最终导致肺组织细胞大量凋亡^[4]。在许多模拟新生儿肺疾病的动物模型如新生儿持续性肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 等均可观察到过度的氧化应激^[5]。有研究显示,重度窒息新生儿血浆褪黑素浓度明显低于轻度窒息患儿和对照组患儿,而急、慢性缺氧同样也可以导致氧化应激的发生,提示褪黑素可能在调节氧化与抗氧化方面发挥重要作用^[6]。在生物钟学说里,松果体奥秘的揭示是 20 世纪 90 年代生命科学的一项重大突破,而褪黑素主要由松果体产生。自褪黑素问世以来,随着对褪黑素研究的不断深入,发现其不仅具有改善睡眠的作用,还具有较强的抗氧化作用,可以清除自由基,促进抗氧化酶及非酶抗氧化剂的合成,但具体的作用机制尚不完全明确,现就近年来有关褪黑素在新生儿肺疾病中的抗氧化作用机制进行综述。

1 褪黑素

褪黑素的化学名称为 N-乙酰基-5-羟色胺,属于吲哚类化合物,分子式为 $C_{13}H_{16}N_2O_2$ 。褪黑素是一种神经激素,属于 G 蛋白耦联受体超家族成员之一,具有高细胞渗透性、易于穿过血脑屏障和胎盘屏障的能力,可以通过质膜上的特定细胞受体或通过受体非依赖性机制发挥作用^[7]。在脊椎动物中,褪黑素主要由松果体产生,其分泌具有明显的昼夜节律。褪黑素存在两个重要的基团,即 5-甲氧基和 N-乙酰基,这两个基团是褪黑素清除 ROS 的必需基团,其中 5-甲氧基可以在生理状态下极大地增强褪黑素清除自由基的能力,而 N-乙酰基可以保护褪黑素不被氧化酶降解。在人体细胞中主要存在两种褪黑素受体亚型,即褪黑素受体 1 和褪黑素受体 2,这两种受体广泛分布于人体的大脑、视网膜、肝脏、肾脏、呼吸道、消化道、皮肤和免疫细胞中,这表明褪黑素在各个系统中均发挥着一定作用。

大量体内外研究表明,褪黑素的保护作用或许与其抗氧化特性相关^[8-10]。众所周知,褪黑素在调节睡眠节律中起着非常重要的作用^[11],目前广泛用于改善睡眠障碍;同时,作为一种重要的内源性抗氧化剂,褪黑素的抗氧化特性近年来也受到越来越多的关注。褪黑素是高亲脂性和部分亲水性的化合物,可穿过多种生理屏障,能直接与氧自由基发生反应,发挥抗氧化作用,除了具有直接清除氧自由基的能力外,还能增强抗氧化酶的合成及非酶抗氧化剂的合成^[12],抑制细胞凋亡,其代谢产物也同样具有一定的保护作用。

2 氧化应激与新生儿肺损伤

氧化应激是指机体氧化与抗氧化作用失衡的一种状态。当体内 ROS 的生成明显增加,机体抗氧化系统不足以清除多余的 ROS,就会破坏机体氧化与抗氧化之间的平衡,导致氧化应激,使细胞、组织受到损害,而 ROS 引起的氧化损伤本身也可成为氧化应激的来源,加剧氧化损伤^[13-14]。在能量代谢中,氧作为呼吸链中的电子受体发挥作用,这一

过程伴随着 ROS [包括超氧阴离子自由基 ($\cdot O_2^-$)、过氧化氢 (H_2O_2) 和羟基自由基 ($\cdot OH$) 等] 的产生,大多数情况下,ROS 是正常氧代谢的产物,在生理和病理生理学信号转导中起着重要的作用,但是在高氧或者急、慢性缺氧时,特别是当细胞的抗氧化防御机制受到限制时,高浓度的 ROS 与蛋白质、脂质和 DNA 发生反应,对机体产生不可逆的损伤。

新生儿肺发育不成熟,抗氧化能力差,且新生儿从子宫低氧环境过渡到空气中后,在出生后的前几周内具有较高的氧化应激,与足月儿相比,由于早产儿对氧的依赖更多,肺部发育及抗氧化机制更不成熟,肺表面活性物质生成不足等因素,使其更容易受到氧化应激损伤^[15]。近年来,随着氧疗在新生儿科不可替代的作用,由此引发的一系列疾病如 BPD、新生儿坏死性小肠结肠炎、早产儿视网膜病等使新生儿科医生及研究者们对新生儿氧合产生了更深入的探讨,引发了各种关于氧疗的研究,同时也对抗氧化应激的药物产生了浓厚的兴趣。

在健康的生物体内,ROS 的产生与抗氧化防御系统大致平衡。当新生儿发生慢性缺氧或暴露于高氧状态下时,肺氧化还原失衡,ROS 的生成增加和(或)抗氧化能力受损,导致一系列严重的后果。ROS 与新生儿肺损伤的相关性已在 PPHN 动物模型和高氧肺损伤模型中得到了证实^[5, 16-17]。PPHN 又称持续胎儿循环,是指出生后肺血管阻力持续性增高、肺循环压力持续高于体循环压力、回流到心脏的静脉血难以进入肺循环进行氧合、临床出现严重低氧血症等症状,这是一种多因素综合征,慢性缺氧和氧化应激为主要病因驱动因素。褪黑素通过诱导抗氧化酶的合成和减少促氧化物质的来源减轻肺氧化应激,调节氧化/抗氧化平衡以改善新生儿肺动脉高压^[11, 18]。BPD 是新生儿特别是早产儿致死和致残的重要原因,发病率高,目前尚无有效的防治方法。Pan 等^[19]通过建立 BPD 动物模型,研究褪黑素在 BPD 中的作用,结果显示,给予褪黑素后可提高暴露于高氧状态下小鼠抗氧化酶,如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的活性,而氧化应激产物,如髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、亚硝酸盐/硝酸盐和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的水平显著降低。由此可见,氧化应激在新生儿肺损伤中起着重要作用。

3 褪黑素减轻新生儿肺损伤的抗氧化作用机制

褪黑素作为一种内源性抗氧化剂,可通过化学反应直接清除氧自由基,也可增强上述抗氧化酶的活性,提高总抗氧化能力,上调抗凋亡基因 Bcl-2 的表达及下调促凋亡蛋白 Bax 和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (cysteine-containing aspartate-specific proteases 3, caspase-3) 的表达^[20]。此外,褪黑素还可通过修复自由基,减轻氧化应激诱导的 DNA 损伤,其代谢产物也同样具有一定的保护作用^[21]。目前研究表明,褪黑素主要通过以下信号通路发挥其抗氧化作用。

3.1 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT) 信号通

路: JAK/STAT 信号通路是众多细胞因子转导的共同途径, 主要由胞外信号因子、受体、JAK 激酶、STAT 等组成。JAK 蛋白家族与不同的细胞因子受体细胞内部分相互作用, 通过共同的细胞内信号通路启动转录反应, 在多种细胞因子的转导过程中发挥重要作用。生理情况下, 细胞因子与其特定的细胞表面受体结合, 引起受体构象变化, 导致 JAK 激酶的活化, 活化的 JAK 激酶可磷酸化细胞因子胞内受体结构域上的特定残基(相关 STAT 蛋白的锚定位点), 使 STAT 被磷酸化, 进而从受体上解离, 相互之间形成二聚体并转移至细胞核内参与基因转录^[22]。生理量的 ROS 可激活细胞因子诱导的 JAK/STAT 信号通路, 通过增加 JAK 磷酸化, 随后促进 STAT 形成二聚体, 进入细胞核, 促进抗氧化基因表达, 减少氧化应激^[23], 而过量的 ROS 蓄积则会抑制该信号通路^[24]。

3.2 沉默信息调节因子3/超氧化物歧化酶2(silent information regulator 3/superoxide dismutase 2, SIRT3/SOD2) 信号通路: SIRT3 主要存在于线粒体, 是线粒体内最主要的去乙酰化酶, 也是机体内抗凋亡、抗氧化应激损伤的重要分子。线粒体中 ROS 的清除主要依靠 SOD2。SOD2 是线粒体内一种关键的抗氧化酶, 其活性主要受到乙酰化水平的影响, SIRT3 可对乙酰化的 SOD2 发挥去乙酰基作用, 激活 SOD2, 促进 ROS 的清除, 抑制 ROS 的产生^[25]。褪黑素可明显增加线粒体 SIRT3 的表达, 还可通过降低 H₂O₂ 诱导的氧化应激起到抗氧化作用。通过抑制 SIRT3, 抵消了褪黑素对氧化应激的保护作用, 因此褪黑素或许可以通过调控 SIRT3/SOD2 信号通路改善线粒体的氧化应激^[26]。

3.3 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1/核因子 E2 相关因子 2 (Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Keap1/Nrf2) 信号通路: 氧化应激产生的 ROS 可直接或间接损伤细胞内大分子物质, 如蛋白质、脂质、核酸等的生理功能, 当机体发生氧化应激时可诱导一系列保护性机制来缓解细胞损伤, 主要由保护性基因上游区的抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 实现。Nrf2 是 ARE 的激活因子, 作为转录因子之一, 也具有诱导抗氧化酶生成的作用, 受 Keap1 的调控, Keap1 可以使 Nrf2 快速泛素化, 从而抑制 Nrf2 的转录活性^[23-25]。在氧化应激下, Keap1 的特异性半胱氨酸残基被修饰, Keap1 失去泛素化 Nrf2 的能力, 使 Nrf2 在细胞核中聚集, 诱导多个抗氧化靶基因的表达, 从而起到抗氧化应激的作用^[27-29]。研究表明, 褪黑素可增加各种氧化应激模型细胞 Nrf2 水平, 褪黑素对抗氧化酶的作用可能是由转录因子 Nrf2 移位至细胞核后及其与 ARE 的相互作用介导的^[30-31]。

3.4 磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路: 各种体内外因素导致的氧化应激均可激活细胞内 PI3K/AKT 信号转导通路。叉头框蛋白 O3a (forkhead Box O3a, FOXO3a) 属于叉头框转录因子家族, 有调节细胞周期、抗氧化应激损伤等多种生物学作用。在 SIRT1 的作用下, FOXO3a 可以激活锰超氧化物歧化酶 (manganese superoxide dismutase, MnSOD) 及

CAT, 而当细胞发生氧化应激时, 可通过激活 PI3K/AKT 信号转导通路使 AKT 磷酸化来抑制 FOXO3a 的活性, 进而抑制 MnSOD 及 CAT 的活化。褪黑素可以通过抑制 PI3K/AKT 信号转导通路, 使 FOXO3a 活化, 激活 MnSOD 及 CAT, 起到抗氧化作用^[32]。

3.5 其他途径: 线粒体是过氧化物产生的主要场所, 也是最易受到氧化应激损伤的部分。在能量代谢中, 褪黑素通过增强复合物 I 和复合物 IV 的电子传递链活性来维持线粒体能量产生, 这一过程也伴随着 ROS 的产生。当细胞发生氧化应激时, 线粒体呼吸链发生电子漏, 导致线粒体内 ROS 的产生增加, 同时氧化应激可以抑制线粒体内 MnSOD 和 GSH 的生成, 加剧氧化应激对线粒体的损伤。褪黑素可在线粒体合成, 也可通过其他途径转运至线粒体, 可能通过调节能量代谢和炎症介质来减轻氧化应激对线粒体的损伤。在哺乳动物中, 褪黑素可与褪黑素受体结合, 激活多种信号通路, 抑制氧化应激损伤和促凋亡蛋白的合成, 防止细胞色素 C 渗漏和内源性凋亡级联反应^[33-34]。褪黑素还可通过抑制巨噬细胞和中性粒细胞向肺内浸润从而减轻氧化应激损伤。此外, 褪黑素的代谢产物如 6-羟基褪黑素、N-乙酰基-N-2-甲酰-5-甲氧基犬尿氨酸 (acetyl-N-formyl-5-methoxykynurenamine, AFMK) 等被证明可有效螯合金属离子和清除氧自由基, 发挥抗氧化作用^[35]。低浓度的褪黑素还可以与其他抗氧化剂如维生素 C、辅酶 Q10 等产生协同作用, 增加总抗氧化能力。

4 结语

近年来, 研究者们针对新生儿肺损伤的发病机制及治疗措施进行了大量的研究, 尽管如此, 新生儿肺损伤的发病率及病死率仍居高不下, 同时也严重影响存活患儿的生存质量, 给患儿家庭及整个社会带来了沉重的负担。新生儿肺疾病仍是临床上亟待解决的难题。氧化与抗氧化失衡是新生儿肺损伤发生发展的关键因素之一, 也是近年来研究的热门话题。研究表明氧化应激在新生儿肺损伤中起重要作用, 褪黑素强有力的抗氧化特性可能为新生儿肺损伤的治疗提供益处, 但这些改变是短暂的还是持久的还有待进一步证明, 而褪黑素干预是否会对后期生长发育产生持久的影响也是未知的。未来仍需要进行更多的体内外研究来探讨褪黑素改善新生儿肺损伤的潜力及具体机制, 明确其毒副作用, 为褪黑素靶向治疗新生儿肺损伤提供更强有力的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Matyas M, Hasmasanu MG, Zaharie G. Antioxidant capacity of preterm neonates assessed by hydrogen donor value [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55 (11): 720. DOI: 10.3390/medicina55110720.
- [2] 冯帮海, 刘国跃, 覃松, 等. 自噬在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征作用机制中的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (2): 242-246. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.028.
- [3] Yang SS, Lian GJ. ROS and diseases: role in metabolism and energy supply [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 467 (1-2): 1-12. DOI: 10.1007/s11010-019-03667-9.
- [4] 汪娟, 黄栋, 莫连芹, 等. 高氧环境下肺细胞形态及功能变化 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (8): 737-742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.005.

- [5] Perez M, Robbins ME, Revhaug C, et al. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: oxidative stress and disease in the newborn period [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 142: 61–72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035.
- [6] 王莹, 缪珀, 任静, 等. 新生儿窒息后血褪黑素和应激因子变化的临床研究 [J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36 (3): 170–174. DOI: 10.3969/j.issn.1000–3606.2018.03.003.
- [7] Tarocco A, Carocchia N, Morciano G, et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (4): 317. DOI: 10.1038/s41419–019–1556–7.
- [8] Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease [J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (9): DOI: 10.3390/biom10091211.
- [9] 龚健, 古正涛, 苏磊. 褪黑素在热打击诱导细胞凋亡中可能的保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (5): 658–661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2019.05.028.
- [10] 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. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2021.03.003.
- [11] 刘丹, 安友仲. 褪黑素与谵妄 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (6): 382–384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2013.06.018.
- [12] González-Candia A, Candia AA, Figueroa EG, et al. Melatonin long-lasting beneficial effects on pulmonary vascular reactivity and redox balance in chronic hypoxic ovine neonates [J]. *J Pineal Res*, 2020, 68 (1): e12613. DOI: 10.1111/jpi.12613.
- [13] 蒋璐璐, 高巨. 呼吸机相关性肺损伤分子机制研究新进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (7): 890–893. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20200324–00099.
- [14] Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 55–74. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
- [15] Robertson NJ, Lingam I, Meehan C, et al. High-dose melatonin and ethanol excipient combined with therapeutic hypothermia in a newborn piglet asphyxia model [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 3898. DOI: 10.1038/s41598–020–60858–x.
- [16] Datta A, Kim GA, Taylor JM, et al. Mouse lung development and NOX1 induction during hyperoxia are developmentally regulated and mitochondrial ROS dependent [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309 (4): L369–L377. DOI: 10.1152/ajplung.00176.2014.
- [17] Endesfelder S, Strauß E, Scheuer T, et al. Antioxidative effects of caffeine in a hyperoxia-based rat model of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Respir Res*, 2019, 20 (1): 88. DOI: 10.1186/s12931–019–1063–5.
- [18] 王睿, 潘进进, 李华, 等. 褪黑素调节肺动脉高压的作用与机制研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26 (4): 444–448. DOI: 10.12092/j.issn.1009–2501.2021.04.012.
- [19] Pan L, Fu JH, Xue XD, et al. Melatonin protects against oxidative damage in a neonatal rat model of bronchopulmonary dysplasia [J]. *World J Pediatr*, 2009, 5 (3): 216–221. DOI: 10.1007/s12519–009–0041–2.
- [20] Yang CH, Xu JH, Ren QC, et al. Melatonin promotes secondary hair follicle development of early postnatal cashmere goat and improves cashmere quantity and quality by enhancing antioxidant capacity and suppressing apoptosis [J]. *J Pineal Res*, 2019, 67 (1): e12569. DOI: 10.1111/jpi.12569.
- [21] Pérez-González A, Castañeda-Arriaga R, Álvarez-Idaboy JR, et al. Melatonin and its metabolites as chemical agents capable of directly repairing oxidized DNA [J]. *J Pineal Res*, 2019, 66 (2): e12539. DOI: 10.1111/jpi.12539.
- [22] Xin P, Xu XY, Deng CJ, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106210.
- [23] Singhanat K, Apaijai N, Chattipakorn SC, et al. Roles of melatonin and its receptors in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75 (22): 4125–4149. DOI: 10.1007/s00018–018–2905–x.
- [24] Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2018, 14 (4): 290–300. DOI: 10.2174/1573403X14666180702152436.
- [25] Qiu XL, Brown K, Hirschey MD, et al. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation [J]. *Cell Metab*, 2010, 12 (6): 662–667. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.11.015.
- [26] Zhou W, Liu Y, Shen JN, et al. Melatonin increases bone mass around the prostheses of OVX rats by ameliorating mitochondrial oxidative stress via the SIRT3/SOD2 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4019619. DOI: 10.1155/2019/4019619.
- [27] Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress [J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 715–748. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516–045037.
- [28] Liu ZJ, Zhong J, Zhang M, et al. The alexipharmic mechanisms of five licorice ingredients involved in CYP450 and Nrf2 pathways in paraquat-induced mice acute lung injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7283104. DOI: 10.1155/2019/7283104.
- [29] 陈亚敏, 文政芳, 王国霞. 褪黑素对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠皮层氧化应激的影响 [J]. *神经解剖学杂志*, 2021, 37 (3): 305–309. DOI: 10.16557/j.cnki.1000–7547.2021.03.009.
- [30] Zhang CM, Suo MY, Liu LX, et al. Melatonin alleviates contrast-induced acute kidney injury by activation of Sirt3 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6668887. DOI: 10.1155/2021/6668887.
- [31] Xu CN, Wang J, Fan Z, et al. Cardioprotective effects of melatonin against myocardial ischaemia/reperfusion injury: activation of AMPK/Nrf2 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (13): 6455–6459. DOI: 10.1111/jcmm.16691.
- [32] 李昂, 邢雅琪, 李晓霞, 等. 氧化应激中 ROS 对 FOXO3a 转录因子的调控作用研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32 (9): 1203–1207. DOI: 10.3969/j.issn.1001–1978.2016.09.005.
- [33] Mayo JC, Sainz RM, González-Menéndez P, et al. Melatonin transport into mitochondria [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74 (21): 3927–3940. DOI: 10.1007/s00018–017–2616–8.
- [34] Yu LM, Di WC, Dong X, et al. Melatonin protects diabetic heart against ischemia-reperfusion injury, role of membrane receptor-dependent cGMP-PKG activation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864 (2): 563–578. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.11.023.
- [35] Galano A, Medina ME, Tan DX, et al. Melatonin and its metabolites as copper chelating agents and their role in inhibiting oxidative stress: a physicochemical analysis [J]. *J Pineal Res*, 2015, 58 (1): 107–116. DOI: 10.1111/jpi.12196.

(收稿日期: 2021–05–21)

关于经过广告审批后的广告中存在不规范医学名词术语未予更改的声明

依照广告审批相关规定,按照广告厂家要求,本刊刊登的新活素、血必净及佳维体广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出,故内容中“适应症”“禁忌症”未按标准医学名词术语修改为“适应证”“禁忌证”,“其它”未修改为“其他”,“成份”未修改为“成分”,时间单位仍用汉字表示,剂量单位“ml”未修改为“mL”,标示数值范围的标点符号“-”未修改为“~”。特此声明!