

- Pseudomonas aeruginosa* [J]. Environ Microbiol Rep, 2015, 7 (2): 330-340.
- [23] DAS T, KUTTY SK, KUMAR N, et al. Pyocyanin facilitates extracellular DNA binding to *Pseudomonas aeruginosa* influencing cell surface properties and aggregation [J]. PloS One, 2013, 8 (3): e58299.
- [24] ARENAS J, NIJLAND R, RODRIGUEZ F J, et al. Involvement of three meningococcal surface-exposed proteins, the heparin-binding protein NhbA, the alpha-peptide of IgA protease and the autotransporter protease NalP, in initiation of biofilm formation [J]. Mol Microbiol, 2013, 87(2): 254-268.
- [25] VLASSOV V V, LAKTIONOV P P, RYKOVA E Y. Extracellular nucleic acids [J]. Bioessays, 2007, 29(7): 654-667.
- [26] SYKES R. The 2009 Garrod Lecture: the evolution of antimicrobial resistance: a Darwinian perspective [J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(9): 1842-1852.
- [27] CHIANG W C, NILSSON M, JENSEN P O, et al. Extracellular DNA shields against aminoglycosides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(5): 2352-2361.
- [28] MULCAHY H, CHARRON-MAZENOD L, LEWENZA S. Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. PLoS Pathog, 2008, 4(11): e1000213.
- [29] JOHNSON L, MULCAHY H, KANEVETS U, et al. Surface-localized spermidine protects the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane from antibiotic treatment and oxidative stress [J]. J Bacteriol, 2012, 194(4): 813-826.
- [30] PIETROCOLA G, ARCIOLA C R, RINDI S, et al. Toll-like receptors (TLRs) in innate immune defense against *Staphylococcus aureus* [J]. Int J Artif Organ, 2011, 34(9): 799-810.
- [31] OKSHEVSKY M, REGINA V R, MEYER R L. Extracellular DNA as a target for biofilm control [J]. Curr Opin Biotechnol, 2015, 33: 73-80.
- [32] TETZ G V, ARTEMENKO N K, TETZ V V. Effect of DNase and antibiotics on biofilm characteristics [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(3): 1204-1209.
- (编辑:刘雄志)
- (收稿日期:2017-02-09 修回日期:2017-03-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.06.019

· 综述 ·

褪黑素在心血管疾病中的作用研究进展

罗历 综述, 易岂建 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)06-0054-04

Research Progress of Melatonin in Cardiovascular Disease

Luo Li, Yi Qijian (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

褪黑素由 Lerner 1958 年从绵羊松果体中最早分离得到^[1], 主要在哺乳动物及人类的松果体产生的一种神经内分泌激素^[2]。松果体分泌褪黑素受视交叉上核调节, 生理条件下主要在夜间分泌, 白天维持在比较低的水平。人群中褪黑素水平有较大变异, 随着老年化呈逐渐降低趋势^[3]。褪黑素作为一种神经内分泌激素, 具有强大的抗氧化及抗炎能力, 在心血管疾病中发挥了重要的调节作用。

1 褪黑素的生理功能

1.1 褪黑素的性质

褪黑素具有亲水性, 在组织细胞内广泛发挥作用, 同时具有亲脂性, 能够跨过细胞膜和核膜作用于细胞。目前发现褪黑素主要有膜受体及核受体两类受体, 膜受体有 MT1、MT2、MT3 三种类型, 属于 G 蛋白偶联受体超家族, 核受体属于维甲酸相关核受体/维甲酸 Z 受体 (ROR/RZR) 家族。受体的表达具有物种及组织差异性。同时,

褪黑素还能经非受体途径直接发挥生理作用^[2]。

1.2 褪黑素与抗氧化作用

1.2.1 直接清除活性氧类 活性氧类 (ROS) 是生物有氧代谢的一种产物, 其化学性质活泼, 包括过氧化物、含氧自由基等。褪黑素既能直接清除羟自由基 ($\cdot\text{OH}$)、过氧亚硝基 ($\text{OONO}\cdot$)、过氧烷基自由基 ($\text{RO}_2\cdot$)、超氧阴离子 ($\text{O}_2\cdot^-$) 及单线态氧 ($^1\text{O}_2$) 等自由基, 还可直接和过氧化氢 (H_2O_2)、一氧化氮自由基 ($\text{NO}\cdot$)、脂质过氧化自由基 ($\text{LOO}\cdot$) 等反应, 清除其毒性效应^[4]。这些作用在体内的实验已得到证实^[5]。

1.2.2 诱导抗氧化酶表达、降低过氧化酶活性 褪黑素可通过增强抗氧化酶类活性发挥间接抗氧化作用。Antolin I 等^[6]发现褪黑素能增加锰超氧化物歧化酶及铜锌超氧化物歧化酶的 mRNA 表达水平, 并能显著减轻细胞过氧化损伤。在一项研究褪黑素对铝所致氧化应激损伤的保护机制的研究中, 褪黑素能够增加腹腔注射含铝

乳酸盐小鼠大脑中谷胱甘肽还原酶 (GR)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx)、过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 等多种抗氧化酶的 mRNA 表达水平,诱导多种抗氧化酶的产生^[7]。同时,褪黑素还能下调与自由基生成直接相关的过氧化酶表达^[8]。

1.2.3 维持线粒体稳态 线粒体是自由基及其产物等活性氧成分的主要生成场所,也是自由基损伤的靶点,褪黑素主要通过以下途径保护线粒体发挥抗氧化作用:(1)直接清除自由基,减轻自由基对线粒体蛋白质及 DNA 的损伤。(2)维持线粒体内膜稳定。(3)调节线粒体基因表达,增强抗氧化酶活性,降低过氧化酶活性,进而减少活性氧产生,保护线粒体。(4)增强线粒体电子转移链 (ETC) 活性,减少电子渗漏及 ROS 产生。(5)褪黑素直接抑制氧化应激时线粒体通透性转换孔 (MPTP) 开放,从而阻止线粒体途径凋亡的发生^[5]。

1.3 褪黑素与抗炎作用

一氧化氮 (NO) 在炎症过程中发挥着重要作用,由三种一氧化氮合酶 (NOS) 即内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、神经型一氧化氮合酶 (nNOS) 催化下合成。Koh P O^[9] 研究发现,在对大鼠大脑中动脉阻断造成的大脑缺血模型中,褪黑素处理后 iNOS 及 nNOS 水平降低,eNOS 水平上升,脑梗死面积明显减小。在肝脏缺血/再灌注性损伤的小鼠模型中,褪黑素亦能抑制 iNOS 表达水平及 NO 产生,同时降低 TNF- α 浓度^[10]。提示褪黑素可通过调控 NOS 表达及 NO 合成而发挥抗炎作用。

前列腺素类 (PGs) 和白三烯类 (LTs) 是重要的炎症介质,由花生四烯酸分别经环氧酶 (COX) 及脂氧酶 (LOX) 途径合成。褪黑素通过抑制 LOX、COX 等酶的活化负性调节 PGs 及 LTs 的产生^[12]。Martinez-Campa C 等在褪黑素处理的 MCF-7 人乳腺癌细胞中发现其 COX-1 及 COX-2 mRNA 表达降低,PGE2 水平下降^[11],提示褪黑素可通过 COX 途径抑制 PGE2 产生。在小鼠急性运动造成心脏损伤模型中,检测到 COX-2、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、iNOS 等显著增高,褪黑素可通过下调 NF- κ B 信号转导改善这种改变^[12]。

褪黑素能抑制促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-12、IFN- γ 水平的增高,增加抗炎性细胞因子 IL-10 水平,改善感染性休克小鼠的生存率^[13]。在急性运动造成的小鼠心脏损伤模型中褪黑素可降低 TNF- α 、IL-1、IL-6 等促炎性细胞因子水平,保护心脏免受损伤^[12]。褪黑素的抗炎作用还与下调黏附分子的表达有关,Yang G H 等^[14]以颈动脉球囊扩张术后的鼠作为研究对象,吸烟组促炎性细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MCP-1) 及黏附分子 (ICAM-1、VCAM-1) 均增高,eNOS 降低,并出现动脉再次狭窄的表现,联合使用褪黑素能显著减轻吸烟上述表现。

褪黑素处理后能够抑制高脂饮食所致代谢综合征小鼠血浆 C 反应蛋白 (CRP) 的升高,改善小鼠炎症状态^[15]。在一项观察溃疡性结肠炎疗效的研究中,对照组单用美沙拉嗪治疗血清 CRP 水平持续增高,实验组联合使用褪黑素治疗后血清 CRP 水平维持稳定,提示褪黑素能对抗溃

疡性结肠炎中 CRP 水平的增高^[16]。在高热急性损伤中,出现一系列的氧化应激及炎症反应,血浆 CRP 水平明显增高、肝功能异常,使用褪黑素可降低 CRP 水平,通过抗炎、抗氧化等机制保护肝脏^[17]。

2 褪黑素与心血管疾病

2.1 褪黑素与高血压

高血压是最常见的心血管疾病之一,近年来,褪黑素对血压的影响得到了广泛的关注。在松果体切除的大鼠中,褪黑素合成减少,导致血管收缩、持续高血压,补充褪黑素后血压恢复正常^[18]。动物实验中,褪黑素对持续光照引起的高血压具有治疗作用^[18]。

氧化应激是高血压产生的重要机制,褪黑素及其代谢产物具有清除自由基的能力,作为强大的抗氧化剂,具有显著的降血压作用^[19]。褪黑素能够降低自发性高血压大鼠 (SHR) 的血压,其可能通过 NO 通路减轻氧化应激发挥降压作用^[20]。Hung M W 等在大鼠的研究发现,褪黑素对间断缺氧造成的大鼠高血压具有保护作用,并能降低大鼠氧化应激及炎症相关指标,提示褪黑素可能通过调节炎症及抗氧化相关的基因表达来改善高血压^[21]。另外,Li H L 等在反复点刺激足部建立的大鼠高血压模型中,腹腔注射褪黑素可同时降低血压及血浆血管紧张素 II 水平,其效应可以被 GABA (A) 受体拮抗剂阻断,提示褪黑素的作用机制可能有 GABA (A) 受体参与^[22]。Girouard H 等^[23]研究发现,在 SHR 中血浆去甲肾上腺素浓度及心脏 β_2 受体比例增高,应用褪黑素也可能通过抑制交感神经活性、恢复 β 受体功能的途径降低血压。

目前已有褪黑素治疗高血压的临床报道。Kozirog M 等对 30 例代谢综合征患者睡前 2 h 服用褪黑素 (5 mg/d, 连用 2 个月),实验组收缩压、舒张压显著降低^[24]。在一项关于褪黑素与血压关系的 Meta 分析中,使用褪黑素控制剂较褪黑素速释制剂更能显著降低患者夜间血压、收缩压、舒张压水平^[25],提示褪黑素降血压的作用与其使用的方式密切相关。Yildiz M 等^[26]在对 29 例青年的研究发现,夜间 (01:30-02:30) 褪黑素水平较日间明显增高,而心率及血压水平明显降低,褪黑素水平和心率、血压呈负相关。在非杓型高血压患者中夜间与白天血浆褪黑素比率较杓形高血压患者更低,同时非杓形高血压患者夜间褪黑素的降低程度比杓型高血压患者更加明显^[18]。另一项临床研究发现,褪黑素在夜间 (凌晨 3:00 到早上 8:00) 降压效果最为显著^[27]。

褪黑素降低夜间血压的作用更明显,对于维持血压的正常节律具有重要的意义。其临床应用,如用量、持续时间等尚需进一步研究。褪黑素主要通过降低髓过氧化物酶活性抗氧化、抑制交感神经过度兴奋、直接或者经褪黑素受体介导的扩血管作用等机制发挥抗高血压的作用^[28],其作用机制有待进一步明确。

2.2 褪黑素与动脉粥样硬化

脂质沉积、氧化应激、炎症、内皮功能紊乱、血管平滑肌细胞分化等参与了动脉粥样硬化的形成机制。褪黑素

及其前体、降解产物均具有直接清除自由基、抗氧化、抗炎的作用,能抑制血浆低密度脂蛋白(LDL)的氧化^[29],保护内皮细胞,减轻脂质对动脉内皮的损伤。高脂血症是动脉粥样硬化发生发展的高危因子,动物实验中,口服褪黑素能够通过减少脂质渗透、降低甘油三酯水平、增加高密度脂蛋白(HDL)水平,显著改善脂质代谢^[30]。Cheng X 等^[31]发现,在兔动脉粥样硬化动物模型中,褪黑素可减少粥样斑块的数量及面积。30 例代谢综合征患者使用褪黑素 2 个月后,其 LDL 水平显著降低、抗氧化水平显著改善^[24]。褪黑素通过减少脂质过氧化、改善脂质代谢、减少脂肪酸渗透进入内皮层等发挥抗动脉粥样硬化的作用。

线粒体 DNA 的损伤,促进了动脉粥样硬化的进展,并且和线粒体损伤程度相关。ox-LDL 诱导内皮细胞内线粒体凋亡瀑布产生,线粒体功能障碍时呼吸链电荷渗漏及活性氧产生增加,后者又会增强氧化应激、加重线粒体损伤,继而内皮细胞功能紊乱、凋亡^[30]。褪黑素具有抗氧化、清除自由基的能力,增强抗氧化酶活性、降低过氧化酶活性,维持线粒体内膜稳定,抑制过氧化诱导的线粒体功能紊乱及凋亡,起到抗动脉粥样硬化的作用^[32]。

目前研究结果显示,褪黑素可阻止动脉粥样硬化的进展,今后有可能作为抗动脉粥样硬化的药物单独或联合应用于动脉粥样硬化,但是褪黑素及其主要代谢产物的作用机制尚需进一步研究。

2.3 褪黑素与心肌缺血再灌注损伤

缺血再灌注心肌损害的病理机制尚未完全清楚,目前研究认为除了氧自由基产生增多、钙超载外,还有其他原因如血小板及中性粒细胞介导的损伤、肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统及补体系统的激活等共同参与^[33]。

研究发现冠心病患者血浆褪黑素水平降低,其程度和疾病严重程度相关,如在发生心肌梗死或心源性猝死高风险患者中,血清褪黑素水平降低尤为显著^[33]。Brugger P 等^[34]最早研究发现,在冠状动脉硬化患者中夜间血清褪黑素水平较正常对照组显著降低。Girotti L 等^[35]研究发现,在冠状动脉硬化不稳定斑块患者夜间尿中 6-羟基硫酸褪黑素(褪黑素代谢产物)水平较正常人及稳定斑块患者显著降低,间接反应血清褪黑素水平降低。一项针对急性心肌梗死患者 6 个月的随访研究发现,发生如心衰或死亡等不良事件的患者夜间褪黑素水平更低,提示低水平的褪黑素可以作为心肌梗死患者不良事件的预测指标^[36]。

在急性心肌梗死患者中,褪黑素及谷胱甘肽水平显著降低、脂质过氧化物酶水平增高,可能是相关的氧化应激反应消耗了大量的褪黑素^[33]。

在心肌缺血再灌注时,MPTP 开放,导致线粒体膨胀、膜破裂,诱发一系列凋亡事件的发生,引起细胞凋亡或坏死^[37]。在小鼠离体心脏经主动脉逆行灌注(Langendorff)研究中,褪黑素抑制了心肌细胞线粒体 MPTP 开放,并抑制了缺血再灌注相关的线粒体细胞色素 C 释放及脂质氧化反应,从而减小心肌梗死面积、减轻坏死损伤^[38]。在大鼠心肌缺血再灌注损伤模型中,褪黑素能有效抑制心肌凋亡、保持缺血心肌细胞中线粒体结构稳定,促进 ATP 合

成,改善心脏功能^[39]。在冠状动脉介入治疗及常规治疗 ST 抬高型心肌梗死患者的基础上加用褪黑素,可显著降低 CK-MB 水平^[40]。在手术造成心脏缺血再灌注损伤前预防性使用褪黑素,能显著改善术后心功能、减少过氧化损伤、抑制凋亡发生^[41]。Yu L 等^[42]研究发现,在心肌缺血再灌注损伤中,褪黑素在褪黑素受体介导下,可通过激活 SIRT1 通路而发挥保护心脏作用。

3 结语

褪黑素具有强大的抗氧化、抗炎作用,其作用机制也在不断探索之中。褪黑素在高血压、动脉粥样硬化、缺血性心脏病等心血管疾病的治疗方面具有一定积极作用,且不良反应小,安全性高,在心血管疾病的治疗上具有广阔的临床应用前景,但需进一步加强临床应用研究,深入探讨其临床疗效及安全性,为早日临床应用创造条件。

参考文献:

- [1] REITER R J, CALVO J R, KARBOWNIK M, et al. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 917: 376-386.
- [2] MAURIZ J L, COLLADO P S, 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.
- [3] DOMINGUEZ-RODRIGUEZ A, ABREU-GONZALEZ P, REITER R J. Clinical aspects of melatonin in the acute coronary syndrome [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009, 7(3): 367-373.
- [4] TAN D X, CHEN L D, POEGGELER B, et al. Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger [J]. *Endocr J*, 1993, 1: 57-60.
- [5] ZHANG H M, ZHANG Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions [J]. *J Pineal Res*, 2014, 57(2): 131-146.
- [6] ANTOLIN I, RODRIGUEZ C, SAINZ R M, et al. Neurohormone melatonin prevents cell damage: effect on gene expression for antioxidant enzymes [J]. *FASEB J*, 1996, 10(8): 882-890.
- [7] ESPARZA J L, GOMEZ M, ROSA N M, et al. Melatonin reduces oxidative stress and increases gene expression in the cerebral cortex and cerebellum of aluminum-exposed rats [J]. *J Pineal Res*, 2005, 39(2): 129-136.
- [8] REITER R J, MAYO J C, TAN D X, et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers [J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(3): 253-278.
- [9] KOH P O. Melatonin regulates nitric oxide synthase expression in ischemic brain injury [J]. *J Vet Med Sci*, 2008, 70(7): 747-750.
- [10] RODRIGUEZ-REYNOSO S, LEAL C, PORTILLA E, et al. Effect of exogenous melatonin on hepatic energetic status during ischemia/reperfusion: possible role of tumor necrosis factor- α and nitric oxide [J]. *J Surg Res*, 2001, 100(2): 141-149.
- [11] MARTINEZ-CAMPA C, GONZALEZ A, MEDIVALLA M D, et al. Melatonin inhibits aromatase promoter expression by regulating cyclooxygenases expression and activity in breast cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(9): 1613-1619.
- [12] VENEROSO C, TUNON M J, GONZALEZ-GALLEGO J, et al.

- Melatonin reduces cardiac inflammatory injury induced by acute exercise [J]. *J Pineal Res*, 2009, 47(2): 184-191.
- [13] CARRILLO-VICO A, LARDONE PJ, NAJI L, et al. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects [J]. *J Pineal Res*, 2005, 39(4): 400-408.
- [14] YANG G H, LI Y C, WANG Z Q, et al. Protective effect of melatonin on cigarette smoke-induced restenosis in rat carotid arteries after balloon injury [J]. *J Pineal Res*, 2014, 57(4): 451-458.
- [15] CANO B P, PAGANO E S, JIMENEZ-ORTEGA V, et al. Melatonin normalizes clinical and biochemical parameters of mild inflammation in diet-induced metabolic syndrome in rats [J]. *J Pineal Res*, 2014, 57(3): 280-290.
- [16] CHOJNACKI C, WISNIEWSKA-JAROSINSKA M, WALECKA-KAPICA E, et al. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2011, 62(3): 327-334.
- [17] BEKYAROVA G, TANCHEVA S, HRISTOVA M. Protective effect of melatonin against oxidative hepatic injury after experimental thermal trauma [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2009, 31(1): 11-14.
- [18] PAULIS L, SIMKO F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind [J]. *Physiol Res*, 2007, 56(6): 671-684.
- [19] SIMKO F, PAULIS L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment [J]. *J Pineal Res*, 2007, 42(4): 319-322.
- [20] TAIN Y L, HUANG L T, LIN I C, et al. Melatonin prevents hypertension and increased asymmetric dimethylarginine in young spontaneous hypertensive rats [J]. *J Pineal Res*, 2010, 49(4): 390-398.
- [21] HUNG M W, KRAVTSOV G M, LAU C F, et al. Melatonin ameliorates endothelial dysfunction, vascular inflammation, and systemic hypertension in rats with chronic intermittent hypoxia [J]. *J Pineal Res*, 2013, 55(3): 247-256.
- [22] LI H L, KANG Y M, YU L, et al. Melatonin reduces blood pressure in rats with stress-induced hypertension via GABAA receptors [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36(4): 436-440.
- [23] GIROUARD H, CHULAK C, LEJOSSEC M, et al. Chronic antioxidant treatment improves sympathetic functions and beta-adrenergic pathway in the spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2003, 21(1): 179-188.
- [24] KOZIROG M, POLIWCAZAK AR, DUCHNOWICZ P, et al. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome [J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(3): 261-266.
- [25] GROSSMAN E, LAUDON M, ZISAPEL N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7: 577-584.
- [26] YILDIZ M, AKDEMIR O. Assessment of the effects of physiological release of melatonin on arterial distensibility and blood pressure [J]. *Cardiol Young*, 2009, 19(2): 198-203.
- [27] GUBIN D G, GUBIN G D, GAPON L I, et al. Daily melatonin administration attenuates age-dependent disturbances of cardiovascular rhythms [J]. *Curr Aging Sci*, 2016, 9(1): 5-13.
- [28] GROSSMAN E. Should melatonin be used to lower blood pressure? [J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(8): 682-683.
- [29] SEEGAR H, MUECK A O, LIPPERT T H. Effect of melatonin and metabolites on copper-mediated oxidation of low density lipoprotein [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 44(3): 283-284.
- [30] AGIL A, NAVARRO-ALARCON M, RUIZ R, et al. Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats [J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(2): 207-212.
- [31] CHENG X, WAN Y, XU Y, et al. Melatonin alleviates myosin light chain kinase expression and activity via the mitogen-activated protein kinase pathway during atherosclerosis in rabbits [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 99-104.
- [32] LEON J, ACUNA-CASTROVIEJO D, ESCAMES G, et al. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction [J]. *J Pineal Res*, 2005, 38(1): 1-9.
- [33] DOMINGUEZ-RODRIGUEZ A, ABREU-GONZALEZ P, AVANZAS P. The role of melatonin in acute myocardial infarction [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17: 2433-2441.
- [34] BRUGGER P, MARKTL W, HEROLD M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease [J]. *Lancet*, 1995, 345(8962): 1408.
- [35] GIROTTI L, LAGO M, IANOVSKY O, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease [J]. *J Pineal Res*, 2000, 29(3): 138-142.
- [36] DOMINGUEZ-RODRIGUEZ A, ABREU-GONZALEZ P, GARCIA-GONZALEZ M, et al. Prognostic value of nocturnal melatonin levels as a novel marker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8): 1162-1164.
- [37] HALESTRAP A P, CLARKE S J, JAVADOV S A. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(3): 372-385.
- [38] PETROSILLO G, COLANTUONO G, MORO N, et al. Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(4): H1487-H1493.
- [39] LIU L F, QIN Q, QIAN Z H, et al. Protective effects of melatonin on ischemia-reperfusion induced myocardial damage and hemodynamic recovery in rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(23): 3681-3686.
- [40] GHAEI P, VEJDANI S, ARIAMANESH A, et al. Effect of melatonin on cardiac injury after primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [J]. *Iran J Pharm Res*, 2015, 14(3): 851-855.
- [41] YU L, LIANG H, LU Z, et al. Membrane receptor-dependent Notch1/Hes1 activation by melatonin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury: in vivo and in vitro studies [J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(4): 420-433.
- [42] YU L, SUN Y, CHENG L, et al. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischemia/reperfusion injury: role of SIRT1 [J]. *J Pineal Res*, 2014, 57(2): 228-238.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2017-02-15 修回日期:2017-06-08)