

便。在此基础上,再考察不同提取溶媒(30% 甲醇、50% 甲醇、70% 甲醇)和不同提取时间(15、30、45 min)的提取效果,结果表明,50% 甲醇超声提取 30 min,可提取完全。

3.4 含量测定结果分析

含量测定结果表明,不同批号的金衣万应丸中有效成分含量有一定差异。本研究建立了 HPLC 波长切换法同时测定金衣万应丸中儿茶素、表儿茶素、胡黄连苷Ⅲ、胡黄连苷Ⅱ和胡黄连苷Ⅰ的含量,简便快捷,填补了金衣万应丸定量分析方面的研究空白,可为进一步完善质量标准提供参考。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 卫生部颁药品标准(中药成方制剂第十三册)[M]. 北京:人民卫生出版社,1997:109.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 2015 年版. 北京:中国医药科技出版社,2015:242-243.
- [3] 钱士辉,濮社班. 中药胡黄连的研究进展[J]. 中国野生植物

- 资源,1997,16(2):11-14.
- [4] 侯文彬,周福军,单淇,等. 胡黄连总苷的高效液相色谱特征图谱研究[J]. 现代药物与临床,2013,28(5):712-715.
- [5] 何希瑞,李倩,张春玲,等. 胡黄连化学成分及单体化合物药理活性研究新进展[J]. 环球中医药,2012,5(9):708-713.
- [6] 王淑敏,李惠琳,刘志强,等. 儿茶药材中儿茶素和表儿茶素的高效液相色谱法分析研究[J]. 时珍国医国药,2006,17(4):490-491.
- [7] 潘燕,高明,刘占岭. 不同产地儿茶的质量比较研究[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(9):1821-1823.
- [8] 冯怡,李媛,付荣杰,等. 儿茶及儿茶提取物的质量标准研究[J]. 中成药,2004,26(4):325-328.
- [9] 王钢力,于健东,田金改,等. 反相高效液相色谱法测定儿茶中儿茶素和表儿茶素的含量[J]. 药物分析杂志,1999,19(2):88-90.
- [10] 周菲,倪健. HPLC 法测定市售胡黄连中胡黄连苷Ⅰ和胡黄连苷Ⅱ[J]. 中草药,2010,41(4):658-660.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-04-24 修回日期:2017-06-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.06.018

• 综述 •

胞外 DNA 在铜绿假单胞菌生物膜形成中的作用机制

郑钱梅 综述,韦红 审校(重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)06-0051-04

The Mechanism of Extracellular DNA's Effects to Form the Biofilm of *Pseudomonas Aeruginosa*

Zheng Qianmei, Wei Hong (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

铜绿假单胞菌是一种常见的革兰阴性条件致病菌,广泛存在于自然界并在人体皮肤上定植^[1],是导致免疫功能不全、长期使用呼吸机的病人(如新生儿支气管肺发育不良、肺囊性纤维化)发生感染的常见致病菌。铜绿假单胞菌感染易反复且难以清除,主要原因是其能形成生物膜。生物膜的概念最先由微生物学家 Costerton 在 1987 年提出,生物膜由细菌及其分泌的胞外基质组成。虽然现在普遍认为生物膜是相对于浮游菌的一种细菌生长方式,但是也有观点认为浮游菌是生物膜中的单个细菌准备在新的位置重新形成生物膜的一种过渡形式^[2]。铜绿假单胞菌生物膜的胞外基质成分主要包括多糖、蛋白质、DNA 等,其具体组成与细菌的分型、生长条件及生物膜形成的不同阶段有关^[3]。胞外基质不仅可以保护细菌免受物理、化学或机体免疫反应的攻击,并可为细菌的生长提供营养物质^[4]。过去研究者认为,多糖是胞外基质中主要且最重要的物质,自 2002 年 Whitchurch C B 等^[5]发现并提出胞外 DNA(eDNA)对细菌生物膜有重要作用后,eDNA 逐渐被

人们重视,近年来更是成为了研究热点^[6-7]。笔者就铜绿假单胞菌生物膜中 eDNA 的来源及作用机制作一总结。

1 铜绿假单胞菌生物膜中 eDNA 的来源

Matsukawa M 等^[8]研究证实,eDNA 在铜绿假单胞菌生物膜胞外基质的含量是蛋白质的 5~6 倍,是碳水化合物的 18 倍,甚至是某些菌种含量最丰富的胞外基质成分^[9]。那么,如此多的 DNA 是怎样产生并到达胞外的呢?事实上,不同种属细菌的 eDNA 来源不同。格氏链球菌通过一种特殊的过氧化氢依赖性机制释放 eDNA^[10];表皮葡萄球菌则通过激活自溶素 *altE* 基因导致细菌裂解而释放出 eDNA^[11];而铜绿假单胞菌 eDNA 的来源途径不止一条。其一,铜绿假单胞菌的裂解与密度感应系统有关,包括由 N-乙酰高丝氨酸内酯(AHL)介导的密度感应系统及喹诺酮介导的密度感应系统(PQS)。PQS 早期可通过诱导噬菌体引起一部分细菌裂解释放出 eDNA,在成熟生物膜中则依赖于细菌的鞭毛和 IV 型菌毛,引起细菌的裂解,

从而释放出大量的 DNA^[12]。其二, Allesen-Holm M 等^[12]还证实,在铜绿假单胞菌生物膜形成的初期 eDNA 含量较少,大量 DNA 的释放则是在生物膜的晚期形成,这也与晚期有较多细菌死亡裂解相关。其三,铜绿假单胞菌还可释放含有 DNA 的小囊泡至胞外,囊泡最终被自溶素裂解而释放出 DNA。此外,eDNA 与细菌的染色体 DNA 是否同源呢?早在 2005 年就有两位科学家通过随机扩增多态性 DNA 分析,证实了铜绿假单胞菌生物膜的细菌染色体 DNA 和 eDNA 具有同源性^[13],随后 Allesen-Holm M 等^[12]也通过 PCR 及 Southern 分析技术得出了相同的结论。不仅仅是铜绿假单胞菌,对其他细菌生物膜胞外基质的 eDNA 分析结果也是如此^[14]。但是以上结果由于没有进行精确地定量分析,对于一些小的差异,或是轻微的污染是不能分辨的。事实上,宿主中性粒细胞在与对抗细菌的免疫反应中坏死后释放出的 DNA 也是铜绿假单胞菌生物膜胞外基质 eDNA 的来源之一^[15]。

2 eDNA 对铜绿假单胞菌生物膜形成的作用

2.1 eDNA 影响生物膜早期黏附及结构形成

生物膜的形成过程非常复杂,包括初期黏附、不可逆黏附、结构分化、发展成熟及解聚再定植五个阶段^[16]。初期黏附是生物膜形成的第一个关键步骤,刚开始细菌细胞就像惰性胶粒一样仅仅只是接触在材料表面,而不产生任何生物作用。后来,随着细菌胞外基质产生增多,细菌与表面的黏附作用增强^[17]。研究表明,加入 DNA 酶去除细菌 eDNA 可显著抑制细菌黏附,并在一定时间内加入外源性 DNA 则可恢复细菌黏附能力,但若加入 RNA 酶、蛋白酶 K 则不能抑制细菌的早期黏附,证明 eDNA 可影响细菌的早期黏附^[18]。值得注意的是,eDNA 对生物膜的促进作用还受 DNA 片段长度的影响,有研究者在对单核细胞增多性李斯特菌的研究中提出,促进生物膜形成的 eDNA 长度多在 20~30 kb,若人为地将短 DNA 片段扩增至 200 bp 左右,并将其加入生物膜,则可抑制细菌生物膜形成。众所周知,成熟的生物膜由蘑菇样或柱样亚单位组成,分为头、茎和根部。eDNA 在柄部含量较高,且在蘑菇样结构的伞部形成中具有重要意义,因为它可与细菌细胞的 IV 型菌毛相互作用而使细菌不断迁移而形成蘑菇样结构的“伞部”,也就是说 eDNA 在这个过程中提供了动力作用^[19]。铜绿假单胞菌生物膜的拓展延伸也是通过 eDNA 提供的这种动力作用。

2.2 eDNA 稳定成熟生物膜的结构

与 eDNA 对早期黏附的作用类似,加入 DNA 酶可消除已经形成但未完全成熟的生物膜,但却对成熟生物膜结构无影响^[20-21]。实验研究表明,将 DNA 酶在铜绿假单胞菌生物膜形成的不同阶段(12、36、60、84 h)加入,除 84 h 的生物膜不受影响外,其余生物膜均被溶解,这一结果表明,eDNA 可维持已经形成但未完全成熟的生物膜结构的稳定,但对成熟生物膜结构影响不大,也就是说 eDNA 对生物膜结构的作用强度随着时间的延长而逐渐降低。我们可以提出猜想,产生这一现象的原因是在成熟生物膜的胞外基质中,可能存在某些其他成分取代或是与 eDNA 共

同作用维持生物膜结构的稳定性,当然,也可能是 eDNA 与成熟生物膜中某些生物分子结合使其可以免于 DNA 酶的降解作用。如研究表明,eDNA 能与铜绿假单胞菌生物膜胞外基质的另一关键的成分胞外多糖 Psl 结合形成 eDNA-Psl 纤维样复合体(与 Psl 结合的 eDNA 可以是裂解的细菌 DNA 也可为宿主免疫反应产生的坏死的中性粒细胞),这样不仅可以增加生物膜结构的稳定性,更能使针对其中一个作为治疗靶点的方案失效^[22]。此外,铜绿假单胞菌表面的绿脓毒素也能与 eDNA 结合共同参与生物膜的形成^[23]。不仅是铜绿假单胞菌,Arenas J 等^[24]在 2013 年也证实,脑膜炎奈瑟菌胞外基质中的自转运蛋白酶 NhbA 和 IgA 的 α 肽蛋白酶也能与 eDNA 结合而共同影响脑膜炎奈瑟菌生物膜的形成。

2.3 eDNA 的基因水平转移作用

铜绿假单胞菌生物膜胞外基质中大量的 eDNA 的一个主要去路就是被生物膜中其他活菌摄取并利用^[25]。这种将遗传物质传递给其他细胞而非子代的过程,称为基因的水平转移,是相对于基因垂直转移的一种遗传方式。死亡细菌的 DNA 通过水平转移的方式进入到活菌中,其中一些有利的突变如毒力因子及耐药性基因等也随之进入到活菌中,增强了活菌的生存能力^[26],是生物膜中细菌适应及进化的主要力量。

3 eDNA 的降解及营养作用

为了保护受体菌,发生水平转移的 eDNA 仅来自于死亡的细菌,即同源性 DNA。那些在免疫反应中死亡的宿主中性粒细胞释放的异源 DNA 则多是作为碳氧化合物的来源对生物膜中的活菌起到营养作用,尤其在成熟生物膜中,营养物质较为匮乏,这种营养机制就显得尤为重要。如此,eDNA 则得到了充分的利用。

4 eDNA 与细菌耐药性及机体免疫反应

相对于浮游菌而言,生物膜中细菌对抗菌药物有较高的耐药性。上面提到的 eDNA 水平转移可使一些有利的突变如毒力因子和耐药基因在生物膜细菌中得到广泛播散,这只是 eDNA 增加细菌对抗生素耐药性的原因之一。此外,eDNA 还能与机体受到病原微生物入侵时产生的抗菌肽中的阳离子产生螯合作用,从而躲避宿主的免疫反应^[27]。eDNA 能与二价的金属阳离子(如 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等)结合。在铜绿假单胞菌中,缺乏 Mg^{2+} 能触发 PRM 操纵子参与编码的基因,该基因调控细菌表面脂多糖的变化,掩盖细菌外膜所带的负电荷,从而增加细菌对机体产生的抗菌肽的抵抗作用,并对一些带有阳离子的抗生素(如氨基糖苷类)产生耐药^[28]。另外,eDNA 对阳离子的螯合作用也可导致生物膜中细菌耐药基因和毒力因子的表达,这是 eDNA 可致细菌耐药的另一原因。此外,生物膜中较高浓度的 eDNA 能激活亚精胺的相关基因——PA4773 及 PA4774,而亚精胺是多胺的一种,它能抵抗氨基糖苷类抗生素、宿主抗菌肽及氧化应激作用,从而保护铜绿假单胞菌免受抗生素及机体免疫系统的作用^[29]。机体能识别自身产生的 eDNA(如中性粒细胞的裂

解)和细菌表面的 eDNA,细菌表面的 eDNA 可通过病原相关分子模式激活机体的免疫细胞,启动免疫反应以清除入侵的病原体。如 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)是参与非特异性免疫(天然免疫)的一类重要蛋白质分子,也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁。它可以识别来源于微生物的具有保守结构的分子。当微生物突破机体的物理屏障,如皮肤、黏膜等时,TLR 可以识别它们并激活机体产生免疫细胞应答,而 eDNA 可激活 TLR^[30]。即是说,eDNA 一方面可作为“警报器”,提示有病原微生物侵入机体,促使机体产生一系列的免疫反应清除病原;另一方面,eDNA 可通过螯合二价金属阳离子及水平基因转移等方式促进细菌生物膜的生长,并提高对抗生素的耐药性及保护病原免受机体免疫防御的攻击。总体而言,eDNA 促进生物膜的形成及对细菌的保护作用远远超出其对宿主免疫反应起到的“警报作用”。

5 小结和展望

铜绿假单胞菌生物膜的形成是导致感染易反复且难以治愈的根本原因,因此,寻找清除生物膜的作用靶点显得尤为重要。如前所述,生物膜胞外基质中 eDNA 具有促进生物膜形成,并通过基因转移使对细菌生存有利的抗药基因及毒力因子得到广泛传播及稳定遗传,故近年来,人们逐渐将治疗铜绿假单胞菌生物膜新的治疗靶点聚焦在 eDNA 上^[31]。DNA 酶可降解基质中 eDNA 并可抑制生物膜的形成,尤其对未成熟生物膜,可使其完全降解。虽对成熟生物膜作用不大,但仍可通过改变生物膜的结构,增加抗菌剂的渗透,从而增强抗生素对细菌的杀灭作用^[32]。对高危病人预防性使用 DNA 酶,也可降低其感染发生率。但是,DNA 酶制剂价格昂贵,不适用于大规模的推广使用。而且,成熟生物膜中 eDNA 可与多种其他胞外基质成分结合而使单一的 DNA 酶作用效果不理想。因此,进一步研究 eDNA 与其他基质成分的相互作用并寻找新的便宜的 DNA 酶途径是我们今后研究的重点。

参考文献:

- [1] SOUSA A M, PEREIRA M O. *Pseudomonas aeruginosa* diversification during infection development in cystic fibrosis lungs-a review [J]. Pathogens, 2014, 3(3): 680-703.
- [2] TOLKER-NIELSEN T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections: from molecular biofilm biology to new treatment possibilities [J]. Apmis, 2014, 122(s138): 1-51.
- [3] FLEMMING H C, WINGENDER J. The biofilm matrix [J]. Nat Rev Microbiol, 2010, 8(9): 623-633.
- [4] MONTANARO L, POGGI A, VISAI L, et al. Extracellular DNA in biofilms [J]. The international journal of artificial organs, 2011, 34(9): 824-831.
- [5] WHITCHURCH C B, TOLKER-NIELSEN T, RAGAS P C, et al. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation [J]. Science, 2002, 295(5559): 1487.
- [6] DAS T, SEHAR S, MANEFIELD M. The roles of extracellular DNA in the structural integrity of extracellular polymeric substance and bacterial biofilm development [J]. Environmental microbiology reports, 2013, 5(6): 778-786.
- [7] JAKUBOVICS N S, SHIELDS R C, RAJARAJAN N, et al. Life after death: the critical role of extracellular DNA in microbial biofilms [J]. Letters in applied microbiology, 2013, 57(6): 467-475.
- [8] MATSUKAWA M, GREENBERG E P. Putative exopolysaccharide synthesis genes influence *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development [J]. Journal of bacteriology, 2004, 186(14): 4449-4456.
- [9] IZANO E A, SHAH S M, KAPLAN J B. Intercellular adhesion and biocide resistance in nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilms [J]. Microb Pathog, 2009, 46(4): 207-213.
- [10] 刘敏, 王琳, 郝玉庆, 等. 格氏链球菌胞外 DNA 释放的研究进展[J]. 国际口腔医学志, 2013, 40(4): 533-536.
- [11] QIN Z, OU Y, YANG L, et al. Role of autolysin-mediated DNA release in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* [J]. Microbiology, 2007, 153(Pt7): 2083-2092.
- [12] ALLESEN-HOLM M, BARKEN K B, YANG L, et al. A characterization of DNA release in *Pseudomonas aeruginosa* cultures and biofilms [J]. Mol Microbiol, 2006, 59(4): 1114-1128.
- [13] STEINBERGER R E, HOLDEN P A. Extracellular DNA in single- and multiple-species unsaturated biofilms [J]. Appl Environ Microbiol, 2005, 71(9): 5404-5410.
- [14] HARMSEN M, LAPPANN M, KNØCHEL S, et al. Role of extracellular DNA during biofilm formation by *Listeria monocytogenes* [J]. Appl Environ Microbiol, 2010, 76(7): 2271-2279.
- [15] VAN GENNIP M, MOSER C, CHRISTENSEN L, et al. Augmented effect of early antibiotic treatment in mice with experimental lung infections due to sequentially adapted mucoid strains of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. The journal of antimicrobial chemotherapy, 2009, 64(6): 1241-1250.
- [16] HOIBY N, CIOFU O, JOHANSEN H K, et al. The clinical impact of bacterial biofilms [J]. Int J Oral Sci, 2011, 3(2): 55-65.
- [17] OKSHEVSKY M, MEYER R L. The role of extracellular DNA in the establishment, maintenance and perpetuation of bacterial biofilms [J]. Crit Rev Microbiol, 2015, 41(3): 341-352.
- [18] BOCKELMANN U, JANKE A, KUHN R, et al. Bacterial extracellular DNA forming a defined network-like structure [J]. FEMS Microbiol Lett, 2006, 262(1): 31-38.
- [19] BARKEN K B, PAMP S J, YANG L, et al. Roles of type IV pili, flagellum-mediated motility and extracellular DNA in the formation of mature multicellular structures in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. Environ Microbiol, 2008, 10(9): 2331-2343.
- [20] SEPER A, FENGLER V H I, ROIER S, et al. Extracellular nucleases and extracellular DNA play important roles in *Vibrio cholerae* biofilm formation [J]. Mol Microbiol, 2011, 82(4): 1015-1037.
- [21] HALL-STOODLEY L, NISTICO L, SAMBANTHAMOORTHY K, et al. Characterization of biofilm matrix, degradation by DNase treatment and evidence of capsule downregulation in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates [J]. BMC Microbiol, 2008, 8(1): 1-16.
- [22] WANG S, LIU X, LIU H, et al. The exopolysaccharide Psl-eDNA interaction enables the formation of a biofilm skeleton in

- 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