

基于“肾应冬”探讨下丘脑-垂体-肾上腺轴褪黑素水平的四季变化

孟依临 毕 晋 蔡榕琪 刘 森 刘晓燕 郭霞珍

(北京中医药大学,北京,100029)

摘要 目的:通过观察对比正常组与模型组(摘除松果体)金黄地鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis,HPA轴)中褪黑素(Melatonin,MT)含量的季节性变化,进一步探讨“肾应冬,主封藏”的生物学机制,中医肾藏象的本质内涵及松果体在季节变化过程中的作用。方法:分别于春分、夏至、秋分、冬至日取出正常组与模型组金黄地鼠下丘脑、垂体、肾上腺组织,用酶联免疫吸附试验(Enzyme Linked Immunosorbent Assay,ELISA)法检测各组织中MT含量。结果:金黄地鼠正常组下丘脑与垂体组织中MT含量均有季节性变化;金黄地鼠正常组的肾上腺组织的MT水平存在着明显的四季差异,而松果腺摘除时则导致肾上腺组织原有的MT季节节律消失。其中正常组下丘脑MT含量变化表达趋势为冬>夏>秋>春,模型组下丘脑MT含量变化表达趋势夏>秋>冬>春。正常组垂体中MT含量变化表现趋势为夏>春>冬>秋,模型组垂体中MT含量变化表现为夏>秋>春>冬。正常组肾上腺中MT含量变化表现趋势为冬>夏>秋>春,模型组肾上腺中MT含量变化表现为夏>春>秋>冬。结论:下丘脑-垂体-肾上腺轴各水平的褪黑素水平存在四季节律变化;松果体对于下丘脑-垂体-肾上腺轴中肾上腺水平的褪黑素季节变化规律有直接的影响;冬季肾上腺的褪黑素水平高于其他三季,表明冬季褪黑素对肾上腺的功能影响最强。

关键词 四季;金黄地鼠;褪黑素;下丘脑-垂体-肾上腺轴

Study on Seasonal Variation of Melatonin Levels in Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis Based on the Theory of “Kidney Corresponding with Winter”

Meng Yilin, Bi Jin, Cai Rongqi, Liu Miao, Liu Xiaoyan, Guo Xiazhen

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To further explore the biological mechanism of “kidney corresponding with winter and governing storage”, and the essential connotation of Kidney’s Viscera Picture in Traditional Chinese Medicine and the role of pineal gland in the process of seasonal variations by observing and comparing the seasonal variation of the contents of melatonin (MT) in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA axis) of golden hamsters between the normal group and the model group (Pinelectomy). **Methods:** Hypothalamus, pituitary and adrenal tissue were drawn from golden hamsters on spring equinox, summer solstice, autumn equinox and winter solstice and the contents of melatonin were determined by Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** There was seasonal variation of MT level in the hypothalamus and pituitary tissue of hamsters in normal group; there was significant seasonal variation in the MT level of adrenal tissue in the normal group, while the seasonal rhythmicity of MT level of adrenal disappeared after pineal gland extirpation. The change trend of MT content in hypothalamus of normal group was winter > summer > autumn > spring, and the trend of expression of MT in hypothalamus of model group was summer > autumn > winter > spring. The change trend of MT content in the normal group was summer > spring > winter > autumn, while the content of MT in the model group was > summer > autumn > spring > winter. The change trend of MT content in normal group was winter > summer > autumn > spring, while the content of MT in adrenal gland of model group was > summer > spring > autumn > winter. **Conclusion:** Melatonin level had a seasonal pattern in various tissues of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Pineal gland had a direct effect on the seasonal variation of melatonin in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis; The level of melatonin in the adrenal gland in winter was higher than that in the other three seasons, indicating that melatonin had the strongest effect on adrenal gland’s function in winter.

Key Words Seasons; Golden hamsters; Melatonin; Hypothalamus-pituitary-adrenal axis

中图分类号:R221;R226 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.047

基金项目:国家自然科学基金项目(81573840)——“肾应冬”生理机制的研究——时令季节对肾上腺轴功能影响的相关性研究

作者简介:孟依临(1992.09—),女,本科,在读硕士研究生,研究方向:中医天人相应理论的研究和藏象本质研究,E-mail:279384972@qq.com

通信作者:刘晓燕(1975.10—),女,博士,教授,研究方向:中医天人相应理论的研究和藏象本质研究,E-mail:liuxy1088@sina.com;郭霞珍(1950.11—),女,硕士,博士研究生导师,教授,研究方向:中医四时五脏阴阳的研究,E-mail:guoxiazhen@126.com

“肾应冬,主封藏”来源于《黄帝内经》中的“五脏应时”理论,《素问·六节藏象论》指出:“心者,生之本……为阳中之太阳,通于夏气……肺者,气之本……为阳中之太阴,通于秋气……肾者,主蛰,封藏之本,精之处也……为阴中之少阴,通于冬气”。“肾应冬”为其中的重要组成部分。它明确指出中医五脏中的肾与自然四季中的冬季息息相关,肾的活动功能受四时阴阳变化的影响,故中国传统医学对肾功能的认识不仅在于对建立在解剖学基础上肾的生理功能,更是将肾生理机能,与自然节气、时辰之间存在着相应的适应性的变化结合起来。《素问·六节藏象论》指出:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也……为阴中之太阴,通于冬气”。除了与冬季相通应,中医的肾还具有主封藏特性。因此“肾应冬,主封藏”的研究对于进一步探讨肾藏象实质内涵有一定的意义。通过大量临床观察及实验发现,中医的肾涵盖了下丘脑-垂体-肾上腺皮质的机能^[1]。故本实验通过进一步观察下丘脑-垂体-肾上腺轴褪黑素含量的四时变化及松果体对其的影响,探讨“肾应冬,主封藏”的本质内涵。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 实验动物为 SPF 级雄性叙利亚金黄地鼠,重量(130±20)g,数量 16 只,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2012-0001;饲料由北京维通利华实验动物中心提供的普通鼠全价颗粒饲料。

1.1.2 试剂与仪器 酶标仪:Thermo Multiskan MK3(产地:芬兰);生化仪:Beckmancoulter Uni Cel Dx C 600 Synchron(产地:美国);孵育箱:泰斯特 101-1AB 型电热恒温鼓风箱(产地:中国);洗板机:SUNOSTIK SAR-520B(产地:中国);离心机:Beckman 低温高速离心机(产地:美国);试剂盒:MT 酶联免疫试剂盒(北京瑞格博科技发展有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备

1.2.1.1 分组 实验动物分别于春分、夏至、秋分、冬至前 5 周购入,随机分为对照组与模型组,每组 8 只。其中模型组进行松果体摘除手术。饲养条件:自然光照,湿度 50%~70%,室温春季(22±2)℃、夏季(25±2)℃、秋季(20±2)℃、冬季(18±2)℃。正常组与模型组在相同饲养条件下饲养至春分、夏至、秋分、冬至当日,于晚 08:00 移至暗室,晚 09:00 开始取材。

1.2.1.2 模型制备 模型组:由水合氯醛及生理盐水按 1:10 比例配成 10% 溶液,将模型组金黄地鼠称重后按 0.4 mL/100 g,腹腔注射法进行给药。麻醉后固定,消毒,剪去颅顶部毛,范围为两耳连线至眼睛后缘;再次用酒精消毒后,剪开皮肤,刮净颅骨表面骨膜,暴露颅矢状缝、人字缝。以颅骨人字缝和矢状窦中心为原点,用特制电钻钻一直径约为 0.6 cm 的圆洞,暴露矢状静脉,横向静脉窦,窦汇。沿矢状静脉两侧纵向切开硬脑膜,在近窦汇端与远窦汇端分别结扎矢状静脉,剪断,用眼科镊在断端(近窦汇端)取出松果体,把剪断的矢状静脉放回原位,缝合皮肤,消毒。

1.2.2 取材 2 组均于二分二至当日晚 9:00 在暗室 5 周红光下断头取下丘脑,垂体,肾上腺组织,均投入液氮中,实验结束后放入-80℃冰箱中待检。

1.2.3 检测指标与方法 将 2 组取出的下丘脑、垂体、肾上腺,分别用 ELISA 法,依照试剂盒说明书,检测褪黑素含量。

1.3 统计学方法 正常组,模型组组间比较采用 *t* 检验,同一组春分、夏至、秋分、冬至组比较采用方差分析。各组数据均用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,运用 SPSS 20.0 统计软件分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四季正常组与模型组金黄地鼠下丘脑组织中 MT 季节性含量变化的比较 四季正常组与模型组金黄地鼠下丘脑组织中 MT 季节性含量变化的比较。如表 1 所示,正常组春冬两季金黄地鼠下丘脑 MT 含量存在显著差异,有统计学意义(*P*<0.05),表现为春低冬高,表达趋势为冬>夏>秋>春;模型组春夏两季金黄地鼠下丘脑 MT 含量存在显著差异,有统计学意义(*P*<0.05),表现为春低夏高,表达趋势夏>秋>冬>春;模型组与相应的正常组下丘脑 MT 含量比较,春季存在统计学意义,且有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 四季正常组与模型组金黄地鼠下丘脑组织中 MT 季节性含量的比较($\bar{x} \pm s, n=8, \text{ng/L}$)

组别	春分	夏至	秋分	冬至
正常组	27.09±7.36*▲	35.18±12.94	29.92±5.77	36.51±8.17▲
模型组	21.31±4.27*△	30.41±8.63△	30.01±8.13	28.09±11.83

注:春季模型组与正常组比较,**P*<0.05;模型组春夏两季比较,△*P*<0.05;正常组春冬两季比较,▲*P*<0.05

2.2 四季正常组与模型组金黄地鼠垂体组织中 MT 季节性含量变化的比较 四季正常组与模型组金黄地鼠垂体组织中 MT 季节性含量变化的比较。如表

2 所示,正常组春夏冬三季金黄地鼠垂体中 MT 含量比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),表现趋势为夏 > 春 > 冬 > 秋;模型组四季金黄地鼠垂体中 MT 含量差异有统计学意义($P < 0.001$),表现为夏 > 秋 > 春 > 冬;模型组与相应的正常组垂体 MT 含量差异无统计学意义。见表 2。

表 2 四季正常组与模型组金黄地鼠垂体组织中 MT 季节性含量的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{ng/L}$)

组别	春分	夏至	秋分	冬至
正常组	25.54 ± 4.64 **	33.36 ± 8.55 **	24.29 ± 6.31	24.35 ± 6.14 **
模型组	21.20 ± 4.33 ***	32.43 ± 5.74 ***	21.90 ± 4.54 ***	20.90 ± 3.14 ***

注:正常组春夏冬三季比较, ** $P < 0.01$; 模型组四季比较, *** $P < 0.001$

2.3 四季正常组与模型组金黄地鼠肾上腺组织中 MT 季节性含量变化的比较 四季正常组与模型组金黄地鼠肾上腺组织中 MT 季节性含量变化的比较。如表 3 所示,正常组春冬两季金黄地鼠肾上腺中 MT 含量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),表现趋势为冬 > 夏 > 秋 > 春;模型组四季金黄地鼠肾上腺中 MT 含量差异无统计学意义,表现为夏 > 春 > 秋 > 冬;模型组与相应的正常组肾上腺中 MT 含量比较,冬季差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 四季正常组与模型组金黄地鼠肾上腺组织中 MT 季节性含量的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{ng/L}$)

组别	春分	夏至	秋分	冬至
正常组	22.05 ± 4.55 Δ	30.11 ± 8.72	26.74 ± 8.08	32.65 ± 10.78 * Δ
模型组	22.63 ± 7.71	22.92 ± 11.85	22.05 ± 8.28	20.22 ± 9.27 *

注:冬季模型组与正常组比较, * $P < 0.05$; 正常组春冬两季比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

许多研究已证明“以时测脏”^[2]方法的可行性,即从时间变化的角度认识人体这个有机的自然整体的生命活动,用以阐释机体内各种生理、病理的活动变化所形成规律的本质和内涵。有关下丘脑-垂体-肾上腺轴褪黑素含量变化的研究多是集中于人为光照的改变,或昼夜节律的变化或冬夏二季的比较,本实验用“以时测脏”的方法通过完善对四季下丘脑-垂体-肾上腺轴褪黑素含量变化的检测分析及观察松果体对下丘脑-垂体-肾上腺轴褪黑素含量的四时变化的影响,进一步探讨“肾应冬,主封藏”本质内涵,并希望能对临床研究治疗具有季节性发病特征的疾病提供一定的理论依据。

本实验结果比较显示,金黄地鼠正常组下丘脑与垂体组织中褪黑素含量均有季节性变化,且均有统计学差异,其中正常组下丘脑组织中春夏两季褪

黑素含量差异有统计学意义,正常组垂体组织中春夏两季褪黑素含量差异有统计学意义。而摘除松果体的模型组下丘脑与垂体组织中褪黑素含量依旧显示出季节变化的趋势,其中模型组下丘脑组织中春夏两季褪黑素含量差异有统计学意义,尤其模型组垂体组织中四季褪黑素含量差异有统计学意义。这一研究结果与之前的研究结果,即下丘脑与垂体均可自行分泌部分褪黑素是相符合的^[3-5]。

本实验研究结果还显示,金黄地鼠正常组的肾上腺组织的褪黑素水平存在着明显的四季差异,而松果腺摘除则导致肾上腺组织原有的褪黑素含量季节节律消失。本研究表明,正常组春冬两季褪黑素含量比较有统计学意义,且冬季褪黑素含量高于其他三季,而松果腺摘除模型组褪黑素含量则几乎无季节性变化。这说明松果体对于肾上腺水平上的褪黑素含量变化是起到直接作用的。有研究^[6]发现,在下丘脑和垂体组织中存在褪黑素受体 1 亚型,这就提示褪黑素可以参与下丘脑以及垂体组织中的活动,并为此提供了神经生物学层面的依据,而在同一区域共同存在褪黑素受体 1 亚型和促肾上腺皮质激素释放激素提示褪黑素可能在下丘脑水平层次上直接参与并调节下丘脑-垂体-肾上腺轴活性。而在体外研究^[7]中也发现,在大鼠肾上腺球状带组织细胞中加入褪黑素可以降低氢化可的松的水平,说明了褪黑素直接作用于肾上腺皮质。

研究表明^[8-9],褪黑素在人体中的清除特点为:0 点至 3 点之间褪黑素含量达到峰值,检测可达 80 ~ 150 pg/mL,但白天则下降,检测只有 10 ~ 20 pg/mL,其中血清半衰期为 30 ~ 50 min。褪黑素分泌高峰为夜间,后逐渐下降,至白天维持低水平,而下丘脑-垂体-肾上腺轴的激素水平则是白天高夜间低,呈相反趋势,因此可以认为褪黑素对下丘脑-垂体-肾上腺轴是具有一定的抑制作用。本实验正常组肾上腺组织中褪黑素含量在冬季远高于春夏秋三季,说明在冬季褪黑素对下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能抑制作用是最强的。下丘脑-垂体-肾上腺轴是机体神经内分泌系统的重要组成部分之一,参与及调节许多机体活动,可以控制机体应激反应,如免疫反应以及能量的贮存和消耗等。其作用过程为:首先由来自更高级的脑调节中枢的应激信号促进室旁核神经元释放促肾上腺皮质激素释放激素和血管加压素进入下丘脑正中隆起下方的垂体门脉系统,在垂体前叶,促肾上腺皮质激素释放激素和血管加压素共同作用下刺激促皮质激素细胞释放促肾上腺皮质激素。促肾

上腺皮质激素经由血液到达肾上腺皮质区,促进肾上腺合成糖皮质激素(人类体内合成皮质醇,啮齿动物体内则合成皮质酮),糖皮质激素再反馈作用于室旁核和腺垂体,形成反馈调节环路^[10]。通过作用过程我们可以了解到下丘脑-垂体-肾上腺轴在肾上腺水平上分泌的主要是一类甾体激素-糖皮质激素,糖皮质激素对下丘脑及垂体前叶起着负反馈作用,可以抑制促肾上腺皮质激素释放激素及促肾上腺皮质激素的分泌。临床研究^[11-12]发现 2 型糖尿病患者唾液中的下丘脑-垂体-肾上腺轴激素水平显著升高,褪黑素水平明显降低。Torres-Farfan 等^[13]能在卷尾猴的肾上腺皮质区域发现存在 MT1 膜受体,并且可以表达 G 蛋白偶联。发现给予低浓度的褪黑素在肾上腺移植体或肾上腺散在细胞中,可以抑制双丁酰环磷腺苷及促肾上腺皮质激素引起的皮质醇增多,并且这一过程可被 MT1/MT2 受体拮抗剂 Luzindole 进行逆转,说明褪黑素可以抑制促肾上腺皮质激素诱导的皮质醇产生。Saito 等^[14]比较了 Broilers 小鸡组(新生小鸡)和 Layers 小鸡组(对应激更易感的小鸡)脑组织褪黑素浓度。发现在夜间,Broilers 组脑组织中褪黑素的浓度远高于 Layers 组。而脑室内注射褪黑素后可以降低 Layers 组由于应激反应而升高的皮质酮浓度。结合本实验正常组肾上腺组织中冬季褪黑素含量最多,推断冬季褪黑素对于肾上腺皮质分泌的糖皮质激素的含量及对糖皮质激素在机体的功能活动的抑制作用远远强于其他三季,糖皮质激素具有调节糖、脂肪和蛋白质的生物合成和代谢的作用,如促进糖异生,对胰高血糖素、儿茶酚胺等的脂肪动员有允许作用,还对免疫应答有抑制作用和抗炎、抗休克等作用。也就是说在冬季褪黑素对于糖皮质激素调节机体的能量合成与代谢等活动均有一定的抑制作用,并且抑制作用强于春夏秋三季。有研究^[15]表明,在给予糖尿病患者外源性褪黑素 1 个月后,较治疗前患者的空腹血糖及糖化血红蛋白水平有明显的改善。相关研究^[16-18]表明褪黑素可改善链脲佐菌素和四氧嘧啶诱导的 2 型糖尿病模型大鼠的摄食饮水量、血糖和三酰甘油水平,这种调节作用可能与其使下丘脑-垂体-肾上腺轴活性降低,皮质酮分泌减少有关。还有研究^[19-22]结果显示,大剂量给予褪黑素可以降低糖尿病大鼠得血脂、血糖和丙二醛水平,抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,且效果强于小剂量,对糖尿病的急性代谢紊乱具有一定的保护作用。刺激主要的抗氧化酶如超氧化物歧化酶含量、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶的活

性并减少促氧化物的表达,有效改善体内氧化还原反应,稳定线粒体膜功能,防止神经氧化损伤的发生。相关研究^[23]显示,褪黑素的体积小并且具有两亲性,因此可以进入许多细胞和亚细胞的间隙内,发现褪黑素可以进入线粒体内,参与线粒体的能量代谢并且可以降低线粒体的功能损伤。而这种在冬季褪黑素对于糖皮质激素调节机体的能量合成与代谢,降低氧化应激等活动的抑制作用的表现与中医“肾应冬,主封藏”的本质内涵是相符的。

“肾主封藏”的根本含义是肾藏精。《素问·六节脏象论》中有:“肾者主蛰,封藏之本,精之处也”。中医的“精”指的是构成人体和维持人体生命活动的基本物质的泛称,是各种生命活动代谢的物质能量基础。肾藏精是指肾具有贮藏人体之精的功能。“肾应冬”是指肾在四时的冬季起主要调节及表达作用,中医的肾不仅仅指的是一个脏腑,而是一整套的以肾为主的脏腑系统。肾与冬季封藏特点相通,在冬季,肾的封藏功能增强,处于主导地位,发挥着对自身其他四脏主要的调控作用,而在其他季节则处于从属地位,协助或抑制其他四脏帮助机体顺应四时而变,维持机体活动的稳定性。本研究结果表明,松果体直接作用于肾上腺轴所分泌的褪黑素的表达,使其成为自然界季节变化和中医的肾功能变化之间的桥梁,令肾的功能活动与自然冬季变化相通。

参考文献

- [1] 沈自尹. 中医肾的古今论[J]. 中医杂志, 1997, 38(1): 48-50.
- [2] 郭霞珍, 刘晓燕, 马淑然. “以时测脏”理论的分析 and 探讨[J]. 中医杂志, 2006, 47(2): 85-87.
- [3] Karbownik M, Lewinski A. The role of oxidative stress in physiological and pathological processes in the thyroid gland; possible involvement in pineal-thyroid interactions[J]. Neuroendocrinol Letter, 2003, 24(5): 293-303.
- [4] Liu X Y, Xu Y T, Shi Q, et al. Alterations of reproduction hormones and receptors of male rats at the winter and summer solstices and the effects of pinealectomy[J]. Neuroendocrinology Letters, 2013, 34(2): 143-153.
- [5] Luchetti F, Canonico B, Betti M, et al. Melatonin signaling and cell protection function[J]. FASEB Journal, 2010, 24(10): 3603-3624.
- [6] Wu Y H, Zhou J N, Balesar R, et al. Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland; colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin, and corticotropin-releasing hormone[J]. Journal of Comparative Neurology, 2006, 499: 897-910.
- [7] Leniewska B, Nowak M, Nussdorfer GG, et al. Sex-dependent effect of melatonin on the secretory activity of rat and hamster adrenal gland in

- vitro[J]. Life Sciences, 1990, 47(3): 241-245.
- [8] 周汾, 李肇端, 余剑波. 褪黑素在围手术期的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(3): 302-304.
- [9] 赵瑛, 刘志民, 周晖. 松果体及褪黑素[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 9.
- [10] Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus[J]. Brain Research Reviews, 2008, 57(2): 531-553.
- [11] Abdolsamadi H, Goodarzi M T, Motemayel F A, et al. Reduction of melatonin level in patients with type II diabetes and periodontal diseases[J]. Journal of dental research, dental clinics, dental prospects, 2014, 8(3): 160-165.
- [12] 周珺, 张汝学, 贾正平, 等. 2 型糖尿病患者下丘脑-垂体-肾上腺轴激素水平与糖脂代谢关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(11): 843-845.
- [13] Torres-Farfan C, Richter HG, Germain AM, et al. Maternal melatonin selectively inhibits cortisol production in the primate fetal adrenal gland[J]. Journal of Physiology The, 2004, 554(Pt3): 841-856.
- [14] Saito S, Tachibana T, Choi Y H, et al. ICV melatonin reduces a-cute stress responses in neonatal chicks[J]. Behavioural Brain Research, 2005, 165: 197-203.
- [15] 钟历勇, 杨志红, 王惠, 等. 褪黑素对糖尿病患者氧化应激抑制作用和糖脂代谢影响的观察[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(6): 507-509.
- [16] Bibak B, Khalili M, Rajaei Z, et al. Effects of melatonin on biochemical factors and food and water consumption in diabetic rats[J]. Advanced biomedical research, 2014, 3: 173-174.
- [17] 夏凌, 张春阳, 刘志民. 褪黑素抑制糖尿病大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴功能[J]. 第二军医大学学报, 2008, 28(11): 1184-1187.
- [18] 钟历勇, 金晖, 高峰, 等. 褪黑素抑制四氧嘧啶糖尿病大鼠垂体-肾上腺轴功能[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 19(2): 141-142.
- [19] 夏凌, 张春阳, 刘志民. 褪黑素抑制糖尿病大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴功能[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(11): 1184-1187.
- [20] Zephy D, Ahmad J. Type 2 diabetes mellitus: Role of melatonin and oxidative stress [J]. Diabetes & Metabolic Syndrome Clinical Research & Reviews, 2015, 9(2): 127-131.
- [21] Karaaslan C, Suzen S. Antioxidant properties of melatonin and its potential action in diseases[J]. Current Topics Medicinal Chemistry, 2015, 15(9): 894-903.
- [22] Ortiz-Avila O, Esquivel-Martínez M, Olmos-Orizaba BE, et al. Avocado Oil Improves Mitochondrial Function and Decreases Oxidative Stress in Brain of Diabetic Rats[J]. Journal of Diabetes Research, 2015, 2015(485759): 1-9.
- [23] Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, et al. Protective role of melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders[J]. Archives of Toxicology, 2015, 89(6): 923-939.

(2017-11-24 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 435 页)

- [2] 王崇道, 强亦忠. 电离辐射所致自由基对机体的损伤与自由基清除剂的研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2002, 22(6): 461.
- [3] 许文黎, 岳娟. 氮氧自由基在辐射防护中的应用[J]. 辐变·畸变·突变, 2015, 27(6): 490.
- [4] 陆兴熠, 刘剑英. 葡多酚对核辐射接触人员氧化损伤的防护作用[J]. 中国公共卫生, 2008, 24(9): 1073.
- [5] 黎美香. 六味地黄丸的药理分析及临床应用[J]. 当代医学, 2015, 21(12): 146-147.
- [6] 曹文华. 六味地黄丸及其基础研究和临床应用[J]. 中医中药, 2015, 13(19): 202.
- [7] 胡明才, 何建华. 六味地黄丸对 2 型糖尿病伴胰岛素抵抗并发周围神经病变大鼠的抗氧化作用[J]. 中成药, 2014, 36(4): 840-842.
- [8] 胡占杰, 陈耀章. 冬虫夏草降血糖、降血压、降血脂、抗氧化作用的研究进展[J]. 中医研究, 2015, 28(7): 76.
- [9] 顾宇翔, 宋建文. 虫草及其发酵制品抗氧化能力研究[J]. 中国中医杂志, 2007, 32(11): 1028-1031.
- [10] 盛路, 李静. 虫草菌酸性胞外多糖的抗氧化作用[J]. 中国药科大学学报, 2009, 40(4): 370-373.
- [11] 张敏玲. 冬虫夏草对运动小鼠肝组织自由基代谢及血清酶活性的影响[J]. 西安体育学院学报, 2005, 22(6): 70-72.
- [12] 李波. 白花蛇舌草的化学成分和药理作用研究进展[J]. 天津药学, 2016, 28(5): 77.
- [13] 李明. 白花蛇舌草多糖的抗疲劳抗氧化作用研究[J]. 食品科技, 2014, 39(7): 190-193.
- [14] 于新, 杜志坚. 白花蛇舌草提取物抗氧化作用的研究[J]. 食品与发酵工业, 2002, 28(3): 10-12.

(2017-04-03 收稿 责任编辑: 徐颖)