

# 褪黑素在慢性疼痛中的研究机制

乔伶俐 葛永祺 辜苏 刘玲 王柏军 (通讯作者)

湖北科技学院药学院 湖北 咸宁 437000

**摘要:**褪黑素 (melatonin, MT) 是一种主要由松果体分泌的激素, 具有抗氧化、抗肿瘤、镇静催眠以及调节昼夜节律的作用。褪黑素通过调节昼夜节律以其剂量依赖性发挥镇痛作用, 同时与褪黑素受体, 阿片类受体, 中枢苯二氮卓类受体相互作用也可缓解疼痛。故本文将褪黑素在慢性疼痛中的研究机制做一简要概述, 并对褪黑素在后续研究中的应用前景与关键问题进行展望。

**关键词:**褪黑素; 慢性炎症痛; 癌性疼痛; 神经病理性疼痛

## 引言:

国际疼痛协会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 将疼痛定义为一种与实际或潜在的组织损伤相关、不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历<sup>[1]</sup>。疼痛常被列为现代医学第五大生命体征, 控制疼痛是改善患者生活质量的关键<sup>[2]</sup>。按照损伤持续的时间, 疼痛可以分为急性疼痛和慢性疼痛, 持续时间超过3个月的疼痛被称为慢性疼痛。而慢性疼痛又可分为炎症性疼痛, 癌性疼痛和神经性疼痛。慢性疼痛不仅损害患者的心理社会健康, 而且还会影响患者的思想控制和情感状态, 使患者更有可能出现抑郁、焦虑和活动限制的情况, 从而形成不利的健康观念。

目前对慢性疼痛的治疗方法在众多患者中的效果大多不令人满意, 这是由许多因素造成, 包括疾病进展, 现有药物疗效低、副作用大。为解决这一现状, 研究者们一直在寻找副作用小, 疗效好的替代镇痛药物的天然物质。褪黑素是一种主要由可判断白天与黑夜的松果体分泌的神经内分泌激素。松果体以色氨酸为原料, 在羟化酶的催化下转化为5-羟色氨酸, 在经过脱羧酶的作用下得到5-羟色胺, 与乙酰辅酶A在N-乙酰基转移酶催化下反应变为N-乙酰-5-羟色胺, 再在甲基转移酶的作用下分泌褪黑素<sup>[3]</sup>。有研究发现, 褪黑素通过调节昼夜节律可以治疗偏头痛和纤维肌痛, 同时与阿片类受体相互作用起到缓解疼痛的作用。研究发现褪黑素通过作用于外侧缰核的阿片受体, 降低神经元对疼痛刺激的反应, 从而产生镇痛效应<sup>[4]</sup>。本文主要概述褪黑素在慢性疼痛实验中的研究进展, 为褪黑素的镇痛机制提供理论支持。

## 1 褪黑素与炎症性疼痛

在有害的刺激疼痛中最常见的是炎症性疼痛。炎症是机体对损伤和感染的反应, 涉及躯体感觉、免疫、自主神经和血管系统的复杂生物反应。炎症疼痛的主要原因是致炎因子刺激体内的组织和细胞, 使其受到损伤和破坏, 从而引起疼痛<sup>[5]</sup>。治疗炎症性疼痛最常用和有效的药物有吗啡及其类似物, 非甾体抗炎药和对乙酰氨基酚。然而, 大多数镇痛药物具有较为严重的不良反应。已知非甾体抗炎药会引起胃和十二指肠溃疡; 吗啡会引起便秘、精神错乱、睡眠障碍和呼吸抑制, 还可能产生成瘾性, 一旦停药会引起严重的戒断症状<sup>[6]</sup>。因此, 临床上一直在寻找副作用较小, 治疗效果较好的替代物。褪黑素在正常生理条件下对疼痛的调节起着重要作用, 且疼痛感知和褪黑素分泌本质上都是有昼夜节律的。

弗氏完全佐剂 (CFA) 是一种油包水的乳浊液, 是常用的致炎剂<sup>[7]</sup>, 其在注射的后爪中诱导单侧炎症状况达数天或数周, 产生热痛觉过敏和机械异常性疼痛。CFA在组织中产生强烈的免疫细胞浸润, 剂量依赖性地诱导脚趾和踝关节的广泛损伤, 并伴有明显的水肿<sup>[8]</sup>。有研究表明, 褪黑素在增加CFA诱导的炎症相关的阈值

中起作用。在较高剂量 (60 mg/kg 和 120 mg/kg) 下, 褪黑素在甩尾试验中产生有效的抗伤害作用, 从褪黑素给药后 15 分钟开始, 30 分钟后达到峰值, 效果持续超过 100 分钟。此外, 研究显示, 在神经性疼痛大鼠中抗异常性疼痛活性较低, 疼痛较为明显, 可在鞘内注射褪黑素后 30 至 240 分钟观察到其镇痛效果<sup>[9]</sup>。

通过注射脂多糖、谷氨酸、辣椒素、乳胶和福尔马林等方式诱发炎症性疼痛, 而褪黑素可以对其进行缓解。在谷氨酸和辣椒素诱发疼痛之前, 褪黑素通过不同的途径发挥抗伤害性作用<sup>[10]</sup>。此外, 褪黑素具有剂量依赖性, 在福尔马林实验中随着剂量增加, 镇痛效果越明显。在治疗过程中褪黑素的潜在不良反应主要是眩晕, 嗜睡, 腹部不适, 易怒和意识模糊等<sup>[11]</sup>。总之, 给予褪黑素可缓解炎症疼痛的作用, 且具有安全性较高、副作用较小的特点。

## 2 褪黑素与癌性疼痛

癌症治疗过程中出现的神经衰弱和常见副作用, 实际上是由化学疗法诱发的神经性疼痛。这种疼痛的严重程度可能导致患者要求减少药物使用剂量或甚至停止治疗, 从而给癌症患者的生命健康和日常生活带来严重

困扰。这种神经性疼痛在完成化疗后的首月内可给 68% 的患者带来不良影响, 大约 30% 的患者在 6 个月后仍有影响。神经性疼痛的治疗方法目前还在寻找当中, 在某些情况下神经性疼痛可能会随着时间的推移而加重。目前临床上急需一种治疗方法, 在阻断神经病理机制的同时还能拥有预防或减轻神经性疼痛的作用<sup>[12]</sup>。

褪黑素不仅是免疫调节剂、抗氧化剂, 还是自由基清除剂。在体内外的研究中, 已证实褪黑素能够保护健康细胞免受辐射和化疗药物诱发的变异效应。近年来, 部分临床研究还发现, 褪黑素在治疗人类癌症时, 无论是单独使用还是与传统的化疗方法组合, 均产生有利的毒性比。化疗药物引起的神经性疼痛提高人们对刺痛、触觉性疼痛以及寒冷的环境的敏感性, 增强对疼痛的感觉, 给人们的日常生活带来严重不便, 且这种疼痛感可持续延长至治疗期和癌症治愈后。紫杉醇是一种常用化疗药物, 其细胞毒性化疗剂是治疗多种类型的癌症(包括乳腺癌、肺癌和卵巢癌)的最有效药剂之一, 其缺点是神经性疼痛发生率较高。给予褪黑素治疗, 患者的神经性病变更发生率会降低, 且在化疗药物治疗的过程中, 褪黑素不干扰化疗药物的抗癌作用。有研究学者发现, 线粒体损伤或减少很大可能是预防化疗药物引起的神经性疼痛的关键。体外实验中, 紫杉醇可降低线粒体膜电位和 50% 的代谢率, 该作用与浓度无关。紫杉醇剂量依赖性可增加线粒体体积, 少量的褪黑素可阻断上述的作用。这表明褪黑素可以在线粒体内发挥作用, 能够减轻化疗药物引起的线粒体损伤和神经性疼痛<sup>[13]</sup>。

关于化疗药物奥沙利铂诱导的伤害性反应, 可采用褪黑素给予全身治疗<sup>[14]</sup>。奥沙利铂作为第三代铂类化疗药物, 已广泛应用于结直肠癌化疗, 但奥沙利铂的临床使用通常伴随着疼痛综合征。化疗引起的疼痛降低了患者的生活质量, 限制了奥沙利铂广泛的临床应用。近年来, 许多治疗方法被用于减轻化疗引起的疼痛性神经病变, 但治疗效果却差强人意, 目前仍缺乏理想的治疗方法。近期, 有研究表明脊髓背角中的神经炎症反应在病理性疼痛中占主导地位, 脊髓星形胶质细胞转变为反应性状态是导致化疗诱导的疼痛主要原因。因此, 针对星形胶质细胞介导的神经炎症治疗可能是治疗化疗后疼痛的主要策略。褪黑素的抗神经炎症性质对多种神经系统疾病有着有效调节作用, 在治疗炎性和神经性疼痛的临床研究中, 褪黑素均显示出抗异常性疼痛作用。据报道, 褪黑素能够抑制脊髓背角中的星形胶质细胞激活以及减轻奥沙利铂引起的疼痛过敏。褪黑素的全身治疗机制可能通过抑制脊髓背角星形胶质细胞的激活和促炎症介质的合成。近年来研究学者发现全身注射褪黑素(3 mg/kg 和 10 mg/kg) 可显著防止奥沙利铂引起的寒冷和机械性痛觉异常, 使用更高剂量的褪黑素(20 mg/kg) 可以减轻奥沙利铂所致的机械性痛敏和热痛觉过敏症状。上述研究进一步证明了褪黑素可能是治疗奥沙利铂引起疼痛的有效候选药物。

### 3 褪黑素与神经病理性疼痛

神经病理性疼痛(NeP)被英国疼痛研究协会定义为“由影响躯体感觉系统的病变或疾病直接引起的疼痛”。导致疼痛的因素有癌症、代谢性疾病、病毒感染以及医疗干预本身, 这种疼痛对 NeP 患者的生活质量造成了严重影响。

1991 年, Golombek 等人在伤害性疼痛模型中利用热板测试证明, 夜晚腹膜内注射 20-40 mg/kg 的褪黑素会产生最强的镇痛作用。给予阿片类拮抗剂纳洛酮或中枢苯二氮卓类(BZD)拮抗剂氟马西尼后, 镇痛作用降低, 说明中枢阿片类受体和苯二氮卓类受体参与镇痛作用的发挥。2004 年, Tueta 证实了给予褪黑素可降低辣椒素诱导的继发性机械异常性疼痛和痛觉过敏的强度和持续时间, 表明褪黑素对中枢神经系统的作用可阻碍由辣椒素注射引起的“中枢致敏”的发作和泛化。2006 年, Ulugoleta 证明了褪黑素与神经性疼痛相关的功效。在小鼠试验中, 坐骨神经结扎引起的机械异常性疼痛和热痛觉过敏疼痛, 高剂量(120 mg/kg)褪黑素腹腔注射和 0.1 nmol 静脉输注可使痛阈增加和热痛觉过敏表现减少。

研究学者认为, 昼夜节律紊乱在头痛的发病机制中占据主导地位。在这种情况下, 褪黑素可以通过其固有的镇痛机制和昼夜节律正常化, 降低疼痛综合征的频率和强度。三叉神经的神经节和神经核中存在褪黑素受体, 这表明褪黑素可以降低三叉神经对血管伤害的敏感性。一些研究还探讨了夜间褪黑素分泌与偏头痛之间的关系。一项针对 146 名偏头痛患者的研究显示, 偏头痛患者的 6-硫酸盐氧化褪黑素的尿液水平显著低于健康志愿者。此外, 睡前服用 3 mg 褪黑素可以降低偏头痛患者的疼痛发作频率、强度和持续时间。最新的研究还发现, 对于服用 25 mg/天阿戈美拉汀 3 个月的偏头痛患者, 使用褪黑素可以进一步降低偏头痛的发作频率和持续时间。

研究表明, 睡眠剥夺一段时间后, 健康大鼠会出现机械超敏反应。在完全睡眠剥夺一段时间后, 对假手术大鼠中进行行为测试, 发现机械异常性疼痛和热痛觉过敏的现象仍然存在, 这表明神经病变的消退是一个长期过程。实验还发现, 补充褪黑素能恢复大鼠的昼夜节律, 改善因睡眠剥夺加重的疼痛行为, 并缓解神经损伤引起的神经性疼痛。这些结果表明, 褪黑素对于减轻疼痛和减少炎症介质具有良好的治疗作用, 可以缓解睡眠剥夺大鼠的神经病理性疼痛。然而, 褪黑素在睡眠管理和各种临床情况下疼痛中的应用还需要在人类中进行进一步研究。此外, 神经损伤前睡眠不足不会加重术后神经性疼痛; 但当神经损伤后发生睡眠剥夺时, 神经性疼痛行为将增加。因此, 对于神经损伤患者, 解决睡眠问题非常重要, 以防神经病理性疼痛加重。褪黑素治疗是一种潜在的补救措施, 为神经性病变和睡眠之间的相互作用提供了理论依据, 并为治疗方式的发展奠定基础。

### 小结与展望：

褪黑素能够调节昼夜节律，不仅能缓解慢性疼痛中的炎症性疼痛和神经性疼痛，也能缓解纤维肌痛。纤维肌痛表现为慢性肌肉疼痛、疲劳或身体特定部位的按压痛，且女性发病率高于男性。该疾病目前无法治愈，而褪黑素分泌紊乱可能是其发病因素之一。研究显示，在纤维肌患者中，阿米普林和褪黑素的组合以及褪黑素的单独给药，在改善疼痛和睡眠障碍方面比阿米普林更有效。尽管昼夜节律紊乱的病理生理学关系尚未明确，但褪黑素在患者中的治疗作用已在临床试验中得到证实，为后续治疗提供了依据。

慢性疼痛是一个全球性的问题，每年约有 10% 的人被诊断为患有慢性疼痛，因此人群中的患病率相对较高。目前，褪黑素在美国并不作为药物出售，而是作为膳食补充剂。因此，美国食品和药物管理局（FDA）的规定不适用于褪黑素，这意味着褪黑素在美国市场上相对自由。此外，FDA 已将褪黑素列为治疗昼夜节律紊乱的“孤儿药”。在欧洲，老年人（≥ 55 岁）可以接受 2 mg 缓释褪黑素治疗失眠，但在加拿大和英国等国家，非处方褪黑素已被禁止销售。大量研究表明褪黑素对多种类型的疼痛具有疗效，但其镇痛机制仍未明确。临床研究结果也不一致，需要进一步开展实验以探索。值得注意的是，褪黑素具有较高的安全性，并且在各种疼痛综合征中表现出极少的不良反应。由于褪黑素与神经性疼痛和伤害性疼痛有关，这一潜力值得我们特别关注。未来，它有望成为不良反应较小、镇痛作用较好的新型镇痛药。

### 参考文献：

[1]Cohen M, Quintner J, Buchanan D. Is chronic pain a disease?. *Pain Med.* 2013;14(9):1284–1288.

[2]Elmoheen A, Nazal AF, Zubaidi O, Siddiqui UA, Alhatou M. Expert review and recommendations for the management of acute, chronic, and neuropathic pain in Qatar. *Qatar Med J.* 2021;2021(2):19. Published 2021 Jul 7.

[3] 曹国定, 李旭升, 刘军等. 褪黑素在治疗慢性痛-抑郁共病中的机制探讨 [J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(22):1748–1755.

[4]Cardinali DP, Golombek DA, Rosenstein RE, Brusco LI, Vigo DE. Assessing the efficacy of melatonin to curtail benzodiazepine/Z drug abuse. *Pharmacol Res.* 2016;109:12–23.

[5]Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuro inflammation in pain. *J*

*Anesth.* 2019;33(1):131–139.

[6]Weisshaar S, Brandt L, Litschauer B, et al. Dose-dependent naloxone-induced morphine withdrawal symptoms in opioid-dependent males—a double-blinded, randomized study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(8):1610–1619.

[7]Laste G, Ripoll Rozisky J, Caumo W, Lucena da Silva Torres I. Short- but not long-term melatonin administration reduces central levels of brain-derived neurotrophic factor in rats with inflammatory pain. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(6):358–364.

[8]Stein C, Millan MJ, Herz A. Unilateral inflammation of the hindpaw in rats as a model of prolonged noxious stimulation: alterations in behavior and nociceptive thresholds. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988;31(2):445–451.

[9]Laste G, de Macedo IC, Ripoll Rozisky J, Ribeiro da Silva F, Caumo W, Torres IL. Melatonin administration reduces inflammatory pain in rats. *J Pain Res.* 2012;5:359–362.

[10]Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gögenur I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res.* 2011;51(3):270–277.

[11]Posa L, De Gregorio D, Gobbi G, Comai S. Targeting Melatonin MT2 Receptors: A Novel Pharmacological Avenue for Inflammatory and Neuropathic Pain. *Curr Med Chem.* 2018;25(32):3866–3882.

[12]Marseglia L, D' Angelo G, Manti S, et al. Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential uses in pediatrics. *Int J Mol Sci.* 2015;16(1):1209–1220. Published 2015 Jan 6.

[13]Galley HF, McCormick B, Wilson KL, Lowes DA, Colvin L, Torsney C. Melatonin limits paclitaxel-induced mitochondrial dysfunction in vitro and protects against paclitaxel-induced neuropathic pain in the rat. *J Pineal Res.* 2017;63(4):e12444.

[14]Areti A, Komirishetty P, Akuthota M, Malik RA, Kumar A. Melatonin prevents mitochondrial dysfunction and promotes neuroprotection by inducing autophagy during oxaliplatin-evoked peripheral neuropathy. *J Pineal Res.* 2017;62(3):10.1111/jpi.12393.

基金项目：国家自然科学基金青年项目（32100823）

### 作者简介：

乔玲俐（1999.07.06- ），女，汉族，安徽省蒙城县，本科，研究方向社会交互行为的神经机制探究，湖北科技学院研究生。

通讯作者：王柏军（1979- ），男，讲师，研究方向生命及健康教育，慢病管防，双创医学实践等，湖北科技学院。