

褪黑素： 助眠良药还是潜在风险

作者：姜建伟；Email: jianwei_124@163.com

在现代社会中,生活压力、焦虑情绪以及不规律的作息已成为普遍现象,这些因素导致许多人出现睡眠质量下降、入睡困难以及易醒等问题。睡眠不足不仅会引发焦虑、头昏、头痛和注意力不集中等症状,还极大地影响了日常生活和工作效率。据约翰·霍普金斯大学脑科学中心发布的2024年度报告,约45%的人口受到睡眠问题的困扰。在此背景下,褪黑素凭借其显著的助眠效果受到广泛关注。然而,也有研究指出,作为一种激素,褪黑素即便是少量摄入也可能对人体产生显著影响。那么,褪黑素究竟是一种安全有效的助眠工具,还是潜藏风险的化学物质?本文将从褪黑素的研究历程出发,介绍其功效与使用方式,为科学合理地使用褪黑素提供建议。

1. 褪黑素的研究历史

褪黑素(Melatonin)的研究已有悠久的历史。早在1958年,美国医学家勒纳(Lerner)等人首次从牛的松果体中成功分离出了褪黑素,并对其化学结构进行了鉴定,从此开启生命科学界对褪黑素探索的大门。最初,这种化合物的研究集中于其对动物皮肤颜色变化的影响,科学家发现褪黑素能够使两栖动物的皮肤颜色变浅,因此命名为“褪黑素”^[1]。

随着研究的深入,科学家们在20世纪70年代发现褪黑素与昼夜节律调控之间存在密切关系,它在调控睡眠-觉醒周期方面发挥着关键作用,这一发现让褪黑素受到众多科研人员的关注^[2]。随着研究进一步拓展,科研人员发现褪黑素还涉及机体的抗氧化、免疫调节等诸多生理过程。现今,褪黑素在基础医学研究领域热度不减,在应用方面,其被制作成常见的褪黑素药片(图1),致力于辅助人们改善睡眠、调节时差等。且生命科学界对它的探索从未停止,仍在不断挖掘褪黑素更多潜在功能,以便让褪黑素这一化学物质更好地服务人类健康^[3]。



图1 褪黑素药片(图片来源于<https://image.jianke.com/>)

2. 褪黑素的理化性质

褪黑素,是由大脑松果体分泌的一种人体激素。褪黑素属于

吲哚杂环类化合物,化学名称为N-[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]乙酰胺,又称为松果体素^[4]。其外观通常为白色或类白色结晶性粉末,在水中的溶解性较差,微溶于水,可溶于有机溶剂(如丙酮和乙醇等)。褪黑素的熔点在116~118℃左右,当超过这一温度,褪黑素将会从固态转变为液态。

褪黑素对光相对敏感,不能长时间暴露在强光环境下,需要避光保存;褪黑素分子结构较为特殊,其分子中的酰胺基、甲氧基等官能团可以参与一些特定的有机化学反应^[5]。如图2所示,褪黑素分子结构决定了酰胺基在一定条件下可发生水解反应等,不过在正常生理环境及常规储存时,这类反应通常不会自发大量进行。

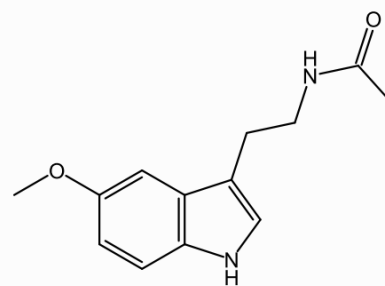


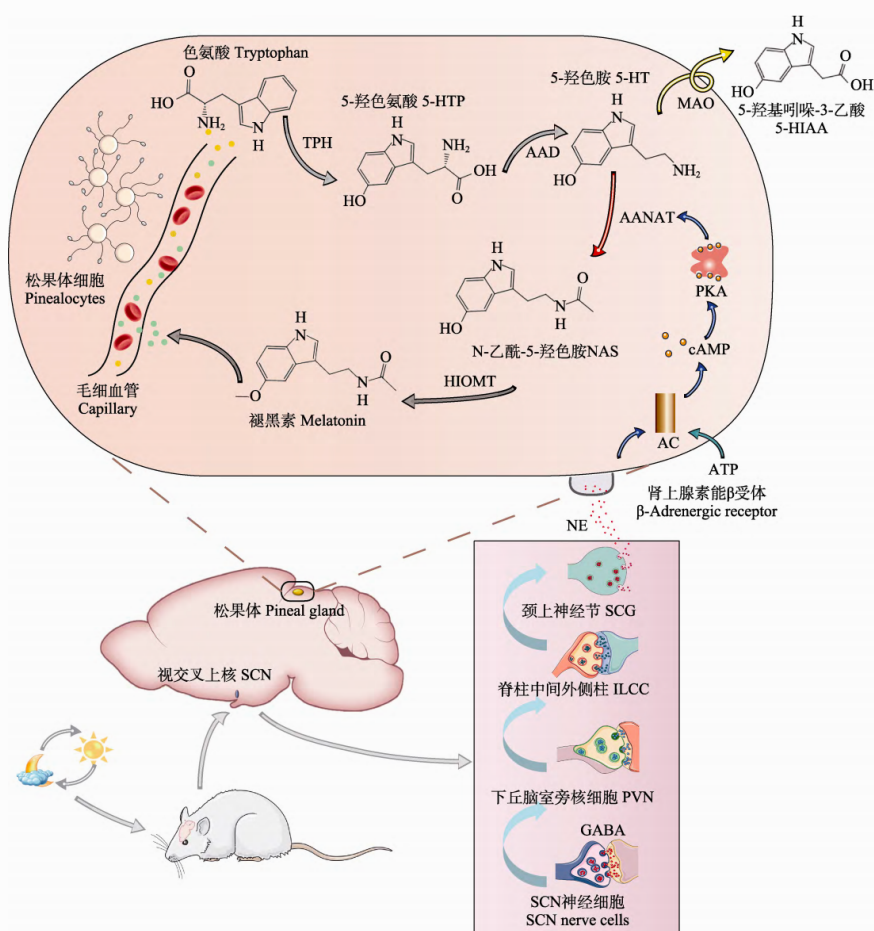
图2 褪黑素分子结构示意图^[2]

3. 褪黑素的作用机理

3.1 调节睡眠与觉醒关联周期

如图3所示,作为人体生物

钟的重要组成部分，视交叉上核（SCN）存在褪黑素受体（接受褪黑素所传递的生物信号）。一方面，松果体在夜间黑暗环境下分泌褪黑素，通过血液循环到达视交叉上核等相关大脑区域，与大脑区域上对应的受体结合，传递特定生物信号，进而调节生物钟的节律。另一方面，褪黑素在反馈调节过程中也发挥重要作用，松果体能敏锐感知机体内环境以及外界光照周期变化所引发的各种信号，从而动态调整自身分泌褪黑素水平，进而反作用于 SCN 以及与昼夜节律相关的一系列神经内分泌通路，协同完成对生物钟更为精准稳定的调节，从而促进机体进入睡眠状态，并维持睡眠的正常节律^[6-7]。



【图3】褪黑素合成与作用机制图片（图片来源于医脉通）

3.2 抗氧化作用

褪黑素的抗氧化机制体现在两方面。一方面，褪黑素可以通过激活抗氧化酶系统（如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等）间接减少氧化应激。另一方面，褪黑素作为一种作用显著的自由基清除剂，可以直接和多种活性氧自由基（如羟基自由基、过氧化氢、超氧阴离子等）发生反应，将它们转化为相对稳定、危害较小的物质，减轻自由基对细胞中生物大分子（如 DNA、蛋白质、脂质等）的氧化损伤，保

护细胞的正常结构和功能，对于维持人体健康有着重要意义^[8-9]。

4. 褪黑素的科学使用

合理地使用褪黑素可以带来健康的睡眠（图4），而过度服用褪黑素将会对我们正常的生物钟造成破坏（图5）。对于青少年以及儿童群体而言，他们的神经系统尚处于生长发育的关键阶段，褪黑素的使用必须慎之又慎，稍有不慎，便可能干扰其神经系统的正常发育，阻碍认知能

力和记忆力等关键功能的形成。对于孕妇及哺乳期女性而言，孕妇体内的激素水平处于精细调控且动态变化的状态，各类激素相互协作以保障胎儿的正常生长发育。褪黑素作为一种激素，外源补充可能打破孕妇体内本就微妙的激素平衡。一方面，它或许干扰孕激素、雌激素等核心妊娠相关激素的分泌节律，增加孕期并发症如流产、早产的风险。例如，动物实验中，给孕期动物过量补充褪黑素，出现了胚胎



①【图 4】健康的睡眠状态



①【图 5】褪黑素对生物钟破坏

乱状态，错误地攻击自身组织器官。褪黑素具有一定的免疫调节功能，它可能进一步扰乱患者体内已经失衡的免疫调节网络^[11]。

褪黑素的使用方法如表 1 所示。对于倒时差，通常建议的褪黑素剂量在 0.5~5 mg 之间。当人们跨越多个时区，生物钟紊乱时，适量补充低剂量的褪黑素，能模拟目的地时区的夜间激素水平，向身体发出“该进入睡眠状态”的信号，助力机体更快适应新的昼夜节律。然而，若长期在倒时差时频繁使用高剂量褪黑素，比如每次都服用 10 mg 甚至更高，会打破身体自身对环境适应的调节能力。身体会逐渐依赖外源高剂量褪黑素，使得内源褪黑素分泌功能衰退，陷入慢性睡眠紊乱困境。在失眠治疗方面，常规起始剂量多为 1~3 mg，一般不超过 10 mg。轻度失眠患者，睡前服用 1~2 mg 褪黑素，可温和地调节神经系统兴奋性，促进睡眠启动。从内分泌系统角度看，长期高剂量会持续扰乱下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴（HPA 轴），不仅造成甲状腺、肾上腺等内分泌腺体功能失调，激素分泌失衡引发情绪波动、代谢紊乱，还可能反馈抑制性腺轴，影响生殖功能，如男性出现精子质量下降、性欲减退，女性月经周期紊乱等^[12-14]。

发育异常、胎盘功能障碍等现象，侧面反映其对妊娠稳定性的潜在威胁^[10]。另一方面，在哺乳期，褪黑素能够通过乳汁传递给婴儿。婴儿尤其是新生儿，自身的内分泌及神经系统尚未发育成熟，外来的褪黑素可能干扰婴儿

生物钟的自然建立过程，影响其睡眠 - 觉醒周期的正常形成，进而阻碍婴儿早期神经认知发育，如延迟婴儿视觉追踪、听觉反应等能力的发展。自身免疫性疾病患者同样需远离褪黑素。此类患者的免疫系统处于过度活跃或紊

表 1 褪黑素使用建议

褪黑素使用小贴士	
适用情况	调节睡眠问题，褪黑素主要适用于存在睡眠节律失调的情况，比如倒时差。服用褪黑素可以帮助身体更快地调整，重新建立起与当地时间相符的睡眠—觉醒周期；
用法剂量	市面上褪黑素产品常见的剂量有 1 mg、3 mg 等多种规格。一般起始建议从低剂量（比如 1 mg）开始试用，一般不宜超过 5 mg，过量服用可能会带来头晕、头痛等不良反应。 服用时间：通常建议在睡前约 30 min~1 h 服用，这样能让褪黑素在你准备入睡时正好开始发挥调节生物钟、诱导睡眠的作用。
禁忌人群	未成年人、孕妇及哺乳期女性、自身免疫性疾病患者
注意事项	1) 避免长期依赖：褪黑素只是辅助调整睡眠等问题的一种手段，不应该长期依赖它来入睡。如果连续使用睡眠状况没有改善或者出现了新的不适症状，应及时就医； 2) 购买正规产品：市场上褪黑素产品繁多，要选择正规渠道销售、有正规生产批号的产品，以确保其质量和成分符合标准； 3) 正确储存：褪黑素一般需要放在阴凉、干燥、避光的地方保存；

参考文献

[1] 毕雪晶, 曹慧, 郝艳华, 等. 光照疗法对血液透析患者睡眠障碍的疗效研究[J]. 科技风, 2020(15): 253-266.

[2] 朱小东, 赵长乐, 乔建军, 等. 微生物合成褪黑素研究进展[J]. 中国生物工程杂志. 2024, 10: 13523.

[3] 王静, 侯婉婷, 秦雪梅, 等. 昼夜节律的相关研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(13): 3240-3248.

[4] Andreopoulou P, Bockman R S. Management of postmenopausal osteoporosis[J]. Annual Rev Med, 2015, 66: 329-342.

[5] Liang B, Burley G, Lin S, et al. Osteoporosis pathogenesis and treatment: Existing and emerging avenues[J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 242-255.

[6] Abbasi M, Farzam SA, Mamaghani Z, et al. Relationship between metabolic syndrome and its components with bone densitometry in postmenopausal women[J]. Diabetes Metabol Syndrome: Clin Res Rev, 2017,11: S73-S76.

[7] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal Involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids[J]. J Biol Chem, 2007, 282(37): 27285-27297.

[8] Giannini S, Sella S, Rossini M, et al. Declining trends in the incidence of hip fractures in people aged 65 years [J]. Eur J Int Med, 2016, 35: 60-65.

[9] Andrgie A T, Mekuria S L, Addisu K D, et al. Non-Anticoagulant heparin prodrug loaded biodegradable and injectable thermoresponsive hydrogels for enhanced anti-metastasis therapy[J]. Macromol Biosci, 2019, 19(5): 828-836.

[10] Tan D X, Reiter R J, Zimmerman S, et al. Melatonin: both a messenger of darkness and a participant in the cellular actions of non-visible solar radiation of near infrared light[J]. Biology-Basel, 2023, 12(1): 922-931.

[11] Trivedi A K, Mishra I, Kumar V, et al. Temporal expression of genes coding for aryl-alkamine-N-acetyltransferase and melatonin receptors in circadian clock tissues: Circadian rhythm dependent role of melatonin in seasonal responses[J]. Physiol Behav, 2022, 207: 167-178.

[12] Wang Y Z, Zeng S M. Melatonin promotes ubiquitination of phosphorylated pro-apoptotic protein Bcl-2-interacting mediator of cell death-extra long (Bim(EL)) in porcine granulosa cells[J]. Int J MolSci, 2018, 19(11): 3431-3438.

[13] Willis C K R, Wilcox A. Hormones and hibernation: Possible links between hormone systems, winter energy balance and whitenose syndrome in bats[J]. Hormones Behav, 2014, 66(1): 66-73.

[14] Wongchitrat P, Felder-Schmittbuhl M P, Phansuwan-Pujito P, et al. Endogenous rhythmicity of Bmal1 and Rev-erb alpha in the hamster pineal gland is not driven by norepinephrine[J]. Eur J Neuroscid, 2009, 29(10): 2009-2016.

