

褪黑素减少炎症性肠病及结直肠癌肠道炎症发生的研究进展

张一然*, 刘凤玲

河北医科大学第四医院 肿瘤内科, 河北 石家庄 050019

【摘要】 结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升。结直肠癌发生、发展过程中一直伴随着肠道炎症的出现。近来褪黑素在减少结直肠癌肠道炎症方面的积极作用受到关注。褪黑素是一种神经激素,在维持昼夜节律和协调多种生理变化中起到重要作用。而研究发现其在结直肠疾病的抗炎、抗氧化、调节肠道菌群、参与免疫功能调节、抗焦虑及抑郁等方面同样发挥作用,进而减少结直肠癌炎症的发生与发展。本综述旨在结合最新研究阐明褪黑素在减少炎症性肠病及结直肠癌肠道炎症、控制肿瘤的发生与发展方面的已知意义,并探讨可能的临床应用。

【关键词】 结直肠癌; 褪黑素; 炎症; 免疫调节; 精神心理; 炎症性肠病

Research progress of melatonin in reducing inflammatory bowel disease and inflammation in colorectal cancer

Zhang Yiran*, Liu Fengling

Department of Internal Medicine -Oncology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050019, Hebei, China

【Abstract】 Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors, and its incidence rate is increasing year by year. The occurrence and development of colorectal cancer has been accompanied by intestinal inflammation. Recently, the positive role of melatonin in reducing intestinal inflammation in colorectal cancer has attracted much attention. Melatonin is a kind of neurohormone, which plays an important role in maintaining circadian rhythm and coordinating various physiological changes. However, studies have found that it also plays a role in anti-inflammatory, antioxidant, regulating intestinal flora, participating in immune function regulation, antianxiety, antidepression and other aspects of colorectal diseases, thereby reducing the occurrence and development of colorectal cancer inflammation. The purpose of this review is to clarify the known significance of melatonin in reducing inflammation bowel disease and intestinal inflammation and controlling the occurrence and development of colorectal cancer, and to explore the possible clinical application.

【Key words】 Colorectal cancer; Melatonin; Inflammation; Immune regulation; Mental psychology; Inflammation bowel disease

结直肠癌的发生与生活方式息息相关,在亚洲,由于人们生活水平的提高,生活方式更加西方化,日常饮食中各种肉食和含酒精类的饮料比例随之增多,导致结直肠癌的发病率逐年增加^[1]。其中炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)相关的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)约占结直肠癌每年总死亡率的2%,IBD患者发生CRC的可能性是普通人群的2~6倍^[2,3]。因此,控制IBD的进展可有效减少IBD-CRC的发生。虽然慢性炎症是IBD-CRC主要原因的机制尚不清楚,但慢性炎症会促进结直肠癌的发生与发展^[4]。IBD最常见的两种疾病是溃疡性结肠炎和克罗恩

病,其最常见的症状包括腹泻、腹痛、呕吐、体重减轻和食欲不振^[5]。IBD发病机制是多因素的,其中遗传、环境、免疫失调、肠道微生物、精神心理状态和氧化应激的作用不容忽视^[5,6]。治疗的主要目标为减轻临床症状和炎症,并尽可能修复受损的黏膜。最近,众多研究表明褪黑素可改善IBD症状^[7]。

褪黑素(N-乙酰基-5-甲氧基色胺)最初是在松果体中合成的^[8]。众所周知,褪黑素在昼夜节律中起重要作用,并介导昼夜循环中所发生的生理变化^[9]。但是,该分子在CRC中的作用尚未完全阐明。由于癌症的发生过程与癌变的促进和发展有关,因此褪黑素的抗癌作用可能部分是由于其抗氧化和抗炎作用^[10]。现就以下几个方面展

* 通信作者:张一然, E-mail: 1203583276@qq.com

开阐述。

1 肠道中的褪黑素

除了松果体,褪黑素还从其他器官释放,例如视网膜、骨髓、皮肤和胃肠道^[11],其在胃肠道的分泌量最大。胃肠道褪黑素的分泌量为松果体的400倍,这为褪黑素在胃肠道中的重要作用提供了间接证据。研究证实,在患有炎症性肠病的大鼠中使用褪黑素可以减少腹泻症状的发生^[12]。肠内褪黑素的水平可能受食物摄入量的影响^[13,14]。已知的含有褪黑素的食物包括鸡蛋、鱼类、坚果、菌类和樱桃。食用这些富含褪黑素的食物,可以提高血清褪黑素的浓度,有益身体健康^[15]。

1.1 褪黑素在肠道中的合成 褪黑素虽然具有生物多样性,但其合成始于其初始前体色氨酸。色氨酸最初在色氨酸羟化酶的作用下被羟化为5-羟色氨酸,然后通过芳香族氨基酸脱羧酶脱羧转化为5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)^[16]。中间体5-HT利用两种潜在的酶促反应转化为褪黑素^[17]。这两个连续的酶促反应是通过芳基烷基胺N-乙酰基转移酶将5-HT乙酰化为N-乙酰5-羟色胺,并且在被羟基吲哚-O-甲基转移酶甲基化后形成5-甲氧基色胺^[18]。然后形成的褪黑素从胃肠道中释放出来,并通过副内分泌机制发挥作用,从而发挥重要的肠道保护功能^[19]。

1.2 褪黑素在肠道中的代谢 在哺乳动物中,褪黑素的代谢可分为酶促代谢或非酶促代谢,并且还具与活性氧和活性氮相互作用的特征^[20]。在这个高度复杂的过程中,褪黑素的代谢产物重叠,不仅在生产部位直接分泌,而且还通过循环释放在远端器官中。酶促代谢的特征体现在比其他途径具有更高的对分泌量的要求,并且在脊椎动物中具有分类和部位特异性差异^[21]。酶促代谢过程中除主要的细胞色素P450酶外,还包括吲哚胺2,3-二加氧酶、辣根过氧化物酶、髓过氧化物酶和嗜酸性粒细胞过氧化物酶^[20]。其中髓过氧化物酶和嗜酸性粒细胞过氧化物酶主要位于炎症部位^[22],在IBD中,褪黑素可通过影响髓过氧化物酶的活性从而预防和减轻组织损伤。除了酶促代谢,非酶促代谢也很重要。基于活性氧和活性氮与羟基的相互作用,褪黑素被代谢为多种代谢产物。值得一提的是在炎症部位褪黑素的非酶促代谢发挥更为重要的作用^[21]。

2 褪黑素控制炎症性肠病结直肠癌炎症的理论基础

2.1 褪黑素控制IBD-CRC炎症的分子基础 IBD-CRC的发生和发展与炎症有关,并遵循“炎症-发育不良-癌”的一系列改变,而不是偶发CRC中经典描述的“腺瘤序列”^[23]。在慢性炎症与导致IBD-CRC的某些分子介质之间的关系中突显了Toll样受体(Toll like receptors, TLR)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)在核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的激活中的作用。NF- κ B是炎症的主要调控因子,诱导促使肿瘤发生的基因的转录,包括环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)^[24-26]。IBD

患者往往具有过度的炎症细胞浸润和炎症基因的表达。这种黏膜炎症会促进细胞增殖,并最终导致CRC的形成^[27]。癌变分为3个阶段:起始,促进和进展、受核因子和炎症调节剂影响,包括NF- κ B信号通路的激活,过氧化物酶体增殖物激活受体反应的降低,活性氧的产生,COX-2和前列腺素E2的产生。NF- κ B信号通路的刺激诱导许多基因的表达,包括血管内皮生长因子、抗凋亡因子Bcl-2及增殖因子cyclin D1。炎症调节剂还可以在反馈回路中起作用,以调节包括AMP激活的蛋白激酶AMPK和沉默信息调节因子2相关酶1(sirtuin1, SIRT1)在内的调节系统,并削弱p53活性。而p53的突变是大肠癌发展过程中最常见的遗传变化之一。最后,炎症和癌症的恶性循环会使细胞凋亡和自噬发生改变。癌症促进细胞周期进程,造成侵袭和血管生成。褪黑素的抗炎作用归因于NF- κ B激活的减弱,COX-2的抑制和诱导型一氧化氮合酶的表达以及随后产生的前列腺素E2和一氧化氮,抑制促炎性细胞因子和黏附分子,并降低基质金属蛋白酶-2与金属蛋白酶-9的活性和表达。此外,褪黑素还通过直接和间接作用发挥其抗氧化性能,直接作用包括清除自由基,例如超氧阴离子和过氧亚硝酸盐,而间接抗氧化作用通过调节抗氧化酶(包括超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶)的活性来实现,这些抗氧化酶可防止自由基的产生^[28]。

一些关于IBD的体外和动物研究显示褪黑素是一种强大的抗氧化剂,因为它的两亲性特征允许它跨越生理屏障,从而减少脂质和水细胞环境中的氧化损伤^[29]。它通过清除过氧化氢、羟基自由基、超氧阴离子和过氧亚硝酸盐来保护膜脂免于过氧化。因此,该分子被认为在IBD等疾病的发病初期和晚期具有保护作用^[30]。Pentney和Bubenik^[31]首次表明,褪黑素降低了DSS诱导的小鼠结肠炎的严重程度,这是因为微循环改善,褪黑素通过激活免疫反应刺激肠上皮细胞更新,调节细胞增殖以及其作为自由基的抗氧化剂和清除剂的能力。Cuzzocrea等^[12]证明褪黑素减少了二硝基苯-苯磺酸所诱导的实验性结肠炎大鼠结肠黏膜中亚硝基酪氨酸的出现。

褪黑素除了具有直接清除自由基的作用外,还具有通过调节抗氧化酶(包括超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶)的活性而具有间接抗氧化性能,这些抗氧化酶可防止自由基的产生^[32]。

2.2 褪黑素控制IBD-CRC炎症的免疫基础 褪黑素除了具有直接和间接的抗氧化特性外,还调节肠道的免疫系统。褪黑素作为肠黏膜免疫细胞的主要信号,其受体广泛分布在免疫系统的多个器官和细胞上,包括外周血单核细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、单核细胞和脾脏等。在基础免疫条件下褪黑素可以增加这些细胞的数量,可能有助于防止恶性细胞在其早期出现激增。而与基础免疫相反的是褪黑素在慢性免疫疾病和病理性过度刺激免疫系统的条件下能够减弱免疫反应,例如在炎症性肠病中具有大量治疗肠道疾病的潜力。然而,其机制仍不十分清楚^[33]。

2.2.1 褪黑素和 T 细胞 T 细胞在人体的免疫系统中起着至关重要的作用,因此了解 T 细胞介导的免疫反应中的褪黑素信号至关重要。根据功能和表面标记,T 细胞能够分化成多种细胞类型。辅助性 T 细胞(Th 细胞)通过与褪黑素受体结合来调节免疫反应^[34]。Th 细胞的主要表面标志是 CD4⁺T 细胞受体 α 和 β 。Th 细胞通过调节或辅助其他淋巴细胞,例如人类免疫缺陷病毒靶细胞发挥其功能。Th 细胞介导的蛋白抗原依赖于 CD4⁺幼稚 T 细胞的活化,然后分化为 Th1 和 Th2 细胞;这种偏差是产生淋巴因子的基础。IFN- γ 、IL-2 和肿瘤坏死因子(TNF)- β 是 Th1 细胞分泌的主要因子,它们负责激活细胞介导的免疫反应。但是, Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-10、IL-13 和 IL-5,参与体液免疫。其中 IL-4 属于自分泌因子,是 Th2 细胞分化的关键细胞因子。同时,另一类 Th2 样免疫调节细胞因子 IL-10 参与其抗炎作用^[35]。

褪黑素可促进 CD4⁺幼稚 T 细胞分化为 Th 细胞。褪黑素还可以减少 IFN- γ 的产生并抑制 Th1 杂交瘤分泌 IL-2,但在丝裂霉素 C 处理的脾细胞存在的情况下,褪黑素处理可增强 IL-4 和 IL-10 的分泌,从而刺激 Th 细胞的抗 CD3 抗体。在 Th2 细胞中 IgG2 α 亚型减少后,褪黑素还诱导免疫球蛋白 G1(IgG1)抗体的分泌^[36]。这些结果表明褪黑素可能促进 Th2 细胞的分化并增加 Th2 样细胞因子的产生。但是在 Th1 细胞中,这种作用是相反的。褪黑素可以通过传递信号分子,例如 IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、TNF- α 等来增强 Th 细胞的扩增^[36]。这些发现表明褪黑素可通过降低 Th1 细胞活性和增强 Th2 细胞性能来帮助克服炎症和自身免疫性疾病。

Th17 细胞参与免疫防御,添加褪黑素会导致淋巴结中 Th17 细胞的数量减少,并且减少的程度取决于褪黑素的剂量。同时伴随着 IL-1 β 、IL-6 和 TGF- β 等炎症因子的减少。这表明褪黑素促进了 Th17 细胞的分化从而有发挥抗炎作用^[37]。总之,通过影响免疫活性细胞中细胞因子的产生,褪黑素在多种炎症性疾病的过程中抑制了 Th1 和 Th17 的应答,但激活了 Th2 的应答以促进 Th 细胞分化^[38]。因此,褪黑素可以用作影响免疫系统的细胞因子调节剂。

2.2.2 B 细胞中的褪黑素信号传导 B 淋巴细胞具有褪黑素的质膜受体 MT1。据报道,褪黑素增加了 B 细胞对各种抗原的反应。细胞因子,例如 IL-4 可促进 B 细胞分化为浆细胞,并诱导抗体转变并生成 IgG1 和 IgE^[35]。褪黑素可增加 IL-4 的产生,从而诱导 Th2 细胞分化,从而产生更多的抗体。研究表明,褪黑素不是简单地影响 B 细胞的免疫学行为,并且它不能诱导脂多糖处理的 B 细胞发生任何变化,实质上褪黑素抑制了 IL-2 和 IFN- γ 的分泌,并改善了细胞因子 IL-4 和 IL-10 的产生^[36]。因此,Th 细胞产生的细胞因子 IL-4 是影响 B 细胞产生 IgG1 抗体的主要兴奋分子。褪黑素通过升高 B 细胞的活性介导其增强效应,在没有 T 细胞的情况下,IL-4 的产生不会对 B 细胞产生直接影响。

2.2.3 褪黑素和肥大细胞 肥大细胞是暴露于肠道的免疫细胞,在肠道中发挥宿主的免疫功能,即肠道防御^[39]。肥大细胞干预先天性和适应性免疫,其功能是通过表达多种受体实现的,如 TLR、哺乳动物的膜受体 Mel1a (melatonin receptor 1a,MT1) 和 Mel1b (melatonin receptor 1b,MT2)^[40]。在免疫和非免疫条件下,这些细胞可以被激活并有助于刺激内部信号传导途径,例如 NF- κ B 途径。肥大细胞产生促炎性细胞因子,包括 TNF- α 和 IL-6。这些分子负责肥大细胞的许多细胞周期过程,例如细胞存活、生长、分化和防御性免疫反应^[41]。在炎症反应期间,NF- κ B 途径通过激活的肥大细胞刺激内源性褪黑素合成^[42]。内源性合成的褪黑素具有自分泌、旁分泌和修正作用。肥大细胞分泌内源性褪黑素,内源性褪黑素可以用作免疫调节分子,它有助于维持细胞抗氧化剂的体内稳态,控制促炎和消炎时间并使细胞恢复到正常的生理状态^[43]。

2.2.4 褪黑素和巨噬细胞 巨噬细胞存在于所有组织中,可以分化为多个功能细胞。除吞噬作用外,巨噬细胞还对非特异性防御(先天免疫)发挥关键作用,褪黑素信号传导可通过巨噬细胞的作用影响某些炎症介质的产生。因此,褪黑素通过影响巨噬细胞特征来抑制先天免疫系统^[44]。具体地说,褪黑素对 TLR4 信号通路具有抑制作用,褪黑素可以改变编码 TNF- α 和 IL-6 的基因的表达,从而阻断 NF- κ B^[45]。尽管褪黑素能抑制炎症,但其分子机制仍然未知。最近,有研究指出褪黑素优先下调与信号传导相关的信号转导子、转录激活子和干扰素调节因子。此外,褪黑素下调了缺氧诱导因子的结合能力,表明褪黑素的干预可抑制巨噬细胞的吞噬作用^[46]。总之,巨噬细胞中的褪黑素信号传导对炎症反应具有广泛的抑制作用。

3 褪黑素在 CRC 和 IBD 所导致的精神心理问题方面的抗炎表现

抑郁和焦虑在 CRC 和 IBD 患者中很常见,并且即使在 CRC 和 IBD 治疗完成后焦虑与抑郁症状仍可持续存在。这不仅导致 IBD-CRC 患者的死亡率显著提高,而且还会影响他们在癌症治疗期间的生活质量。Yu 等^[47]对 1967 年 6 月至 2018 年 6 月发表的 15 项研究进行了回顾研究,纳入了 93 805 例 CRC 患者,结果是诊断为 CRC 的患者中抑郁患病率为 1.6%~57%,焦虑症患者患病率为 1.0%~47.2%。

许多研究表明,炎症在抑郁症和焦虑症的病因中起重要作用。Duisis 等^[48]的研究表明与健康对照组相比抑郁症患者的促炎细胞因子水平升高。同时,纵向研究报告分析得知高水平的促炎细胞因子预示着未来的抑郁风险^[49]。而抗炎药进一步提高了抑郁症患者的康复水平^[50]。因此,炎症状态与抑郁情绪之间的联系得到了证据的支持,并且影响炎症可以间接影响心理健康。除抑郁症外,炎症还与焦虑症有关。同样 Duisis 等^[48]研究也表明临床上诊断为焦虑症患者与健康个体相比,促炎细胞因子水平升高。此外,研究显示激活免疫反应可增加大鼠^[51]和人类受试者^[52]的焦虑行为。尽管还需要进行更多的研究,但是观察性和实验

性研究支持了炎症与焦虑有关的总体观点。

褪黑素不仅与肠道免疫系统之间存在着复杂的相互作用,还在衰老和神经退行性疾病中被观察到,并且与情绪障碍也有相关性。尽管我们知道IBD患者患有精神病合并症(主要是抑郁症和焦虑症)的患病率很高,但尚不完全了解IBD的病理生理。胃肠道产生的褪黑素会影响肠蠕动,精神疾病与周围褪黑素水平的昼夜节律紊乱有关。Söderquist等^[53]研究了年龄在18~25岁的96例患者(86%为女性),他们主要寻求焦虑症和/或情感障碍的精神治疗。结果显示在年轻的精神病患者中,午餐后唾液中褪黑素水平与胃肠道症状有关,这与胃肠道褪黑素水平升高对肠道运动的影响有关。另一个来自Sundberg等^[54]的研究是对门诊就诊的108例年轻的情感障碍患者。通过酶联免疫吸附测定(ELISA)分析72种炎症标志物的标准化血清表达水平,分析了唾液中褪黑素的水平。结果是在患有精神病的年轻成年人中,白天唾液中褪黑素的水平与几种炎症标志物有关,例如血管内皮生长因子-A、单核细胞趋化蛋白-1和趋化蛋白单核细胞炎性蛋白1 α 。

不少研究得出褪黑素在治疗人类精神疾病中有所作用。在Maria等^[55]的研究中他们假设褪黑素在精神障碍中作为辅助疗法发挥重要作用归因于其抗炎、抗伤害、抗焦虑、药物解毒特性和对骨质疏松的保护作用等。他们讨论了褪黑素与其他药物共同治疗3种主要精神疾病的优势:抑郁症、躁狂-抑郁性精神病和精神分裂症。除此之外Shamir等人^[56]在一份双盲对照交叉研究中详尽地记录了褪黑素对氟哌啶醇的保护作用。该小组发现褪黑素(每天10 mg)对于因抗精神病药物治疗而出现迟发性运动障碍的患者,仅用了6周的时间,通过异常非自愿运动量表(abnormal involuntary movement scale,AIMS)评估了运动障碍的明显减少。相对于安慰剂治疗的对照组,差异具有统计学意义,并且未发现褪黑素治疗的不良作用。有证据表明褪黑素的治疗作用可能部分是由于它们的抗炎作用,使抗炎活性与促炎活性之比向有利的方向倾斜。尽管就褪黑素而言,仍需要进一步研究以确定最佳推荐剂量(就睡前服用3~12 mg褪黑素),但精神科医生可以根据先前和当前的有效研究来推荐褪黑素的剂量,然后根据治疗结果调整剂量获得^[57,58]。未来的挑战是决定如何以及何时将其单独或与其他有效药物联合使用以改善精神病患者的治疗效果。

4 褪黑素、昼夜节律和肠道菌群

微生物群影响肠道的代谢、生理功能和免疫功能,微生物群落中的任何轻微紊乱都可能导致肠道免疫紊乱并增加对IBD的敏感性,这对于肠道健康至关重要,肠道菌群失调在IBD-CRC的发展中同样占据一席之地^[59]。例如大肠埃希菌是IBD期间诱导慢性炎症并将IBD转化为CRC的主要因素,其数量在IBD中急剧增加。革兰氏阴性细菌的脂多糖会增加TLR4的表达,这是IBD-CRC肿瘤发生过程中的常见事件^[60]。大肠埃希菌还激活NF- κ B表达,

这在诱导炎症和CRC的发展中发挥作用。其他在肿瘤微环境中过度表达的生物体也可能作为促炎因子,例如牛链球菌和核梭杆菌,进而导致IBD-CRC的发生^[61]。

昼夜节律在人体中建立并影响着多种基因表达的节律。这些与昼夜节律有关的基因已被证明可以调节多种肠道功能,例如肠道运动、肠道菌群等。同时,昼夜节律的破坏也会导致肠道易感性和肠道损害^[62]。

经由NF- κ B信号传导的褪黑素不仅协同参与抗炎作用。它还影响微生物代谢的生物钟^[63]。昼夜节律在保持体内平衡和健康方面起着关键作用。研究显示,肌肉Arnt样蛋白1(BMAL1)和生物钟是中央转录激活因子,以正反馈方式控制生物钟的蛋白质。同时,BMAL1或生物钟诱导了反馈回路阻遏基因的表达,例如周期基因(per1-3)和隐色基因^[64]。在肠上皮细胞中,NF- κ B介导的转录表明昼夜节律是由微生物群驱动的^[65]。此外,NF- κ B成分还调节神经免疫反应。NF- κ B信号在周围细胞的昼夜节律中至关重要,这表明NF- κ B在调节中枢神经系统的昼夜节律过程中发挥作用,并参与脑肠轴的通讯^[63]。微生物节律的这种反应刺激了免疫系统,提供了强有力的证据来支持这样的观点,即褪黑素和微生物信号之间通过调节宿主的昼夜节律系统在维持胃肠道功能的稳定性中起着重要作用^[66]。

最近发现产气肠杆菌能感知到褪黑素的存在并对其调节作用作出反应,包括群集活动^[67]。产气肠杆菌通过群集活动表现其昼夜节律。在体外,与产气肠杆菌NF- κ B依赖性荧光素酶活性的昼夜节律变化有关,产气肠杆菌通过其大量的节律变化体现出对褪黑素的敏感。

产气肠杆菌菌群增多的同步模式和褪黑素的存在可以解释宿主的生物钟通过包裹细菌生理系统调节其微生物群的机制。此外,这可能是褪黑素是影响肠道菌群并介导宿主适应性免疫活性的宿主信号的线索^[68]。肠道免疫系统的活性和微生物都具有其固有的节律,对维持宿主体内稳态、减少肠道炎症、抑癌等方面至关重要,而褪黑素在其中的作用不容忽视。

5 褪黑素在控制IBD-CRC炎症方面的临床应用

目前研究得知褪黑素在结直肠癌临床治疗方面的作用很广,例如它可以促进肿瘤细胞衰老、凋亡和自噬,控制肿瘤细胞增长,预防肿瘤细胞的侵袭和转移等。在此我们主要阐述一下褪黑素在控制炎症方面有哪些临床应用。

5.1 褪黑素作为抗炎药对CRC的影响 褪黑素作为CRC抗炎药的使用目前存在争议。在Lissoni等^[69]的研究中,晚期胃肠道癌症患者每天服用20 mg褪黑素2个月后,血清TNF降低约50%。但是,在Persson等^[70]的研究中使用相同剂量的褪黑素后,炎症标志物没有变化。但这些研究表明,患有晚期胃肠道癌症患者可以很好地耐受体外补充褪黑素^[69,70]。它可以提高常规标准抗癌化疗方案的疗效并降低其毒性。它的抗氧化作用可能在自由基产生中起重要作用,以防止化学疗法的毒性和淋巴细胞损伤^[71]。

在晚期癌症的治疗过程中,最主要的不良事件是由毒素和炎症引起的^[72]。除了分泌量外,分泌时间还可能对癌变产生影响。在 Kos-Kudla 等^[73]进行的病例对照研究中比较了健康人和结直肠癌患者一天中不同时间褪黑素的分泌量。在病例组的女性和男性中发现褪黑素的夜间分泌量显著减少。从类似的研究得出的结论是,夜间褪黑素分泌的升高可以显著抑制肿瘤的生长,而白天褪黑素的分泌则具有不良影响^[73]。

不同的研究将褪黑素作为多种癌症(例如乳腺癌、前列腺癌、非小细胞肺癌和皮肤癌)的辅助疗法^[74, 75]。但是,关于这种药物在结直肠癌中的作用的数据有限。众所周知,褪黑素在胃肠道黏膜和黏膜下层具有受体,尽管褪黑素在胃肠道相关癌中的作用仍存在争议。Khoory 等^[76]进行的有关褪黑素血浆水平与结直肠癌发生风险之间关系的研究是主要研究之一。1987年,这项研究将9例结直肠癌患者纳入病例组,将34例健康患者纳入对照组。在白天和晚上分别收集样品进行对照,结果为对照组的褪黑素水平明显高于病例组。此外,这项研究得出的结论是,与正常癌胚抗原(CEA)水平的患者相比,CEA水平升高的患者的血浆褪黑素水平较低。动物研究也支持褪黑素在大肠癌发病过程中的作用^[76]。Frajacomo 等^[77]设计了一项对100只小鼠的研究。病例组中的小鼠松果体被人为损伤,并向两组分别注射125 mg/kg的副肿瘤旁肿瘤诱导剂(1,2-二甲基胂)。他们认为松果体损伤引起的褪黑素分泌异常可诱发肿瘤形成。根据相关研究,褪黑素的有效剂量被认为是20 mg/d,而用于时差反应的低剂量的褪黑素并不能降低癌症治疗的不良反应。同样,高剂量和低剂量的褪黑素之间的不良事件差异无统计学意义^[78]。

5.2 褪黑素在减少放、化疗引起的炎症方面的临床作用 放疗和化疗被广泛用于包括结直肠癌在内的多种癌症,既是姑息疗法,又是与外科手术相结合的治愈性疗法。但是,这些疗法的副作用之一就是炎症。炎症的急性期会引起疼痛、红斑、溃疡、水肿或肺炎。而且,炎症可能发展成为慢性形式。慢性炎症是结直肠癌患者疲劳、黏膜炎、皮肤反应、动脉粥样硬化、糖尿病、肠炎,尤其是第二癌的潜在危险因素^[79]。

5.2.1 褪黑素在放疗中的作用 在一篇的系统回顾和荟萃分析中,采用8项随机对照研究,探讨褪黑素在实体瘤患者放疗不良反应中的作用。在这些研究中,褪黑素的剂量均为20 mg/d。结果表明,褪黑素作为辅助治疗可以完全改善和部分缓解1年生存率以及与放疗相关的不良事件,如血小板减少症、神经毒性和疲劳^[80]。除此之外许多研究者试图解释肿瘤细胞是如何获得对放射疗法的抵抗力的,并且做出了重要的假设,例如突变在DNA损伤反应基因中的作用,在癌症干细胞的作用,在活性氧的作用等^[81]。由于褪黑素可以对肿瘤微环境、DNA损伤反应级联和细胞的氧化状态产生有意义的影响,因此被认为是增加对放射敏感性的关键分子^[82]。

5.2.2 褪黑素在化疗中的作用 在 Cerea 等^[83]的一项随机临床研究中,将30例诊断为大肠癌的患者随机分配至伊立替康组(每周125 mg/m²,连续9周)或伊立替康联合褪黑素组(每天20 mg/m²,夜间给药)。研究结果为褪黑素作为辅助治疗可以提高转移性结直肠癌患者低剂量伊立替康的疗效。此外,褪黑素能够通过一些新颖的方法降低对化疗的抵抗力。Sakatani 等^[84]发现褪黑素通过下调各种CRC细胞系中的胸苷酸合酶来帮助克服对5-氟尿嘧啶的抗性。Fic 等^[85]发现褪黑素可通过增加P-糖蛋白的表达来提高肿瘤对多柔比星的敏感性。该蛋白质由AABC1基因编码,负责毒素、药物和其他物质的跨膜运输。褪黑素能够增加这种蛋白质的表达,并增强多柔比星的作用。还有一些研究调查褪黑素对晚期结直肠癌患者食欲、恶病质、疲劳和虚弱的影响。综合结果支持这一观点,即与单独接受支持治疗相比,联合褪黑素治疗可以减轻上述症状。

6 结语

褪黑素作为一种多功能分子,不仅仅是一种强大的抗氧化剂,减少肠道炎症的发生,还能通过调节多种免疫细胞来维持生理稳定性和细胞生理功能的完整性。另外,褪黑素在调节各种细胞类型和组织的代谢,维持稳定的昼夜节律,调节精神心理状态和调节微生物活性方面也至关重要。褪黑素在各种剂量范围内都是安全的并且具有良好的耐受性,可以被认为是治疗结直肠癌的一种可能的新药。尽管已经阐述了褪黑素在减少CRC炎症中的多种作用机制,但鉴定该药物在结肠癌患者中的疗效和更好的应用还有必要进行大样本量的前瞻性随机对照试验,以阐明褪黑素在结直肠癌治疗中的临床应用。通过探索尚不清楚的褪黑素在肠道的作用,褪黑素能够被更合理、更安全的运用在预防和治疗炎症性肠病中,从而为减少结直肠癌做出更大的贡献。

参考文献

- [1] 陈坤. 国人结直肠癌的病因学及综合防治策略[J]. 国外医学:流行病学. 传染病学分册. 2005,32(4):193-195.
- [2] MATTAR M C, LOUGH D, PISHVAIAN M J, et al. Current Management of Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer [J]. *Gastrointestinal Cancer Research Ger*. 2011,4(2): 53-61.
- [3] COLITIS U, STUDY C C A P, MDASH, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study.[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(18):1228-1233.
- [4] ULLMAN T A, ITZKOWITZ S H. Intestinal Inflammation and Cancer[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6):1807-1816.
- [5] BERNSTEIN C N, MICHAEL F, KRABSHUIS J H, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010 [J]. *Inflamm Bowel Dis*.2010,16(1):112-124.
- [6] REZAIE A, PARKER R D, ABDOLLAHI M. Oxidative Stress

- and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease: An Epiphenomenon or the Cause? [J]. *Digestive Diseases & Sciences*. 2007,52(9):2015–2021.
- [7] MOZAFFARI S, RAHIMI R, ABDOLLAHI M. Implications of Melatonin Therapy in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review [J]. *Curr Pharm Des*. 2003,16(33):3646–3655.
- [8] JUNG BRITTNEY, AHMAD NIHAL. Melatonin in cancer management: progress and promise. [J]. *Cancer Res*, 2006,66(20):657–663.
- [9] GRIVAS THEODOROS, SAVVIDOU OLGA. Melatonin the "light of night" in human biology and adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Scoliosis*, 2007,2(1)134–145.
- [10] KARBOWNIK M, LEWINSKI A, REITER R J. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33(8):735–753.
- [11] SHI C S, MING J H, WEI E, et al. Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin [J]. *J Pineal Res*, 2017,62(1).
- [12] CUZZOCREA S, MAZZON E, SERRAINO I, et al. Melatonin reduces dinitrobenzene sulfonic acid -induced colitis [J]. *J Pineal Res*. 2001,30(1):1–12.
- [13] EDUARDO E Z, LAURA L P, MOISÉS A J, et al. Melatonin's role as a co-adjutant treatment in colonic diseases: A review [J]. *Life Sci*, 2017, 33(8):170–183.
- [14] EMILIE V, BENOIT C. First victim, later aggressor: How the intestinal microbiota drives the pro-inflammatory effects of dietary emulsifiers? [J]. *Gut Microbes*, 2018,9(3),127–134.
- [15] SANCHEZ H, ALARCON L, CARRASCOSA-SALMORAL MP, et al. Age-related changes in melatonin synthesis in rat extrapineal tissues [J]. *Exp Gerontol*, 2009,44(5),102–111.
- [16] DUN - XIAN TAN, RÜDIGER HARDELAND, KYOUNGWAN BACK, et al. On the significance of an alternate pathway of melatonin synthesis via 5 - methoxytryptamine: comparisons across species [J]. *J Pineal Res*, 2016,61(1).
- [17] BACK K, TAN D X, REITER R J. Melatonin biosynthesis in plants: Multiple pathways catalyze tryptophan to melatonin in the cytoplasm or chloroplasts [J]. *J Pineal Res*. 2016,61(4):89–98.
- [18] ZHAO D K, YU Y, SHEN Y, et al. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants [J]. *Front Endocrinol*, 2019,10(6):156–167.
- [19] WONG R K, DROSSMAN D A, WEINLAND S R, et al. Partner Burden in Irritable Bowel Syndrome [J]. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*, 2013, 11(2):151–155.
- [20] TAN D X, MANCHESTER L C, TERRON M P, et al. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? [J]. *J Pineal Res*, 2010, 42(1):28–42.
- [21] HARDELAND RÜDIGER. Taxon- and Site-Specific Melatonin Catabolism [J]. *Molecules*, 2017, 22(11):2015.
- [22] HARDELAND R, TAN D X, REITER R J. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines [J]. *J Pineal Res*. 2009,47(2):109–126.
- [23] FEAGINS L A, SOUZA R F, SPECHLER S J. Carcinogenesis in IBD: potential targets for the prevention of colorectal cancer. [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(5):297–305.
- [24] WESTBROOK A M, SZAKMARY A, SCHIESTL R H. Mechanisms of intestinal inflammation and development of associated cancers: Lessons learned from mouse models [J]. *Mutat Res*, 2010, 705(1):40–59.
- [25] GOEL G A, KANDIEL A, ACHKAR J P, et al. Molecular pathways underlying IBD-associated colorectal neoplasia: therapeutic implications. [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2011, 106(4):719–730.
- [26] MCCONNELL B B, YANG V W. The role of inflammation in the pathogenesis of colorectal cancer [J]. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2009, 5(2):69–74.
- [27] VELAYOS F S, JR E V L, JESS T. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(7):1941–1949.
- [28] MOTILVA V, GARCÍA-A-MAURÍAS S A, TALERO E, et al. New paradigms in chronic intestinal inflammation and colon cancer: role of melatonin [J]. *J Pineal Res*. 2011,51(1):44–60.
- [29] CARMEN V, JOSE A G, GERMAINE G, et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. [J]. *J Pineal Res*, 2012, 52(2):217–227.
- [30] PARADIES G, PETROSILLO G, PARADIES V, et al. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease [J]. *J Pineal Res*, 2010,48(4):297–310.
- [31] PENTNEY PT B G. Melatonin reduces the severity of dextran-induced colitis in mice [J]. *J Pineal Res*, 1995; 19:31–39.
- [32] BARLOW-WALDEN L R, REITER R J R J, ABE M, et al. Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity [J]. *Neurochem Int*, 1995, 26(5):497–502.
- [33] EMILIO GIL - MARTÍN, JAVIER EGEA, RUSSEL J. Reiter, Alejandro Romero. The emergence of melatonin in oncology: Focus on colorectal cancer [J]. *Med Res Rev*, 2019,39(6):89–101.
- [34] CURRIER NL S L, MILLER SC. Exogenous melatonin: quantitative enhancement in vivo of cells mediating non-specific immunity [J]. *J Neuroimmunol*, 2000, 104(2):101–108.
- [35] RAPHAEL I, NALAWADE S, EAGAR T N, et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Cytokine*. 2014,74(1).
- [36] RAGHAVENDRA V, SINGH V, SHAJI A V, et al. Melatonin provides signal 3 to unprimed CD4+ T cells but failed to stimulate LPS primed B cells [J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2001,124(3):414–422.
- [37] WILSON NJ B K, CHAN JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper

- T cells[J]. *Nat Immunol*. 2007;8(9):950 - 957.
- [38] LARDONE P J, RUBIO A, CERRILLO I, et al. Blocking of melatonin synthesis and MT (1) receptor impairs the activation of Jurkat T cells [J]. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2010,67(18):3163-3172.
- [39] SOMAN N. Abraham, Ashley L. St. John. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens[J]. *Nat Rev Immunol*,2010,10(6):367-376.
- [40] SANDIG HILARY, BULFONE-PAUS SILVIA. TLR signaling in mast cells: common and unique features.[J]. *Front Immunol*, 2012,3:153-159.
- [41] GILMORE T D, GARBATI M R. Inhibition of NF- κ B Signaling as a Strategy in Disease Therapy [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010,349:245-263.
- [42] MOJTABA K A A, ANWAR M A, ESKIAN M, et al. Basic understanding and therapeutic approaches to target toll - like receptors in cancerous microenvironment and metastasis [J]. *Med Res Rev*, 2018 9;38(5):1469-1484.
- [43] ZHANG Y G, SINGHAL M, LIN Z, et al. Infection with enteric pathogens *Salmonella typhimurium* and *Citrobacter rodentium* modulate TGF- β /Smad Signaling Pathways in the Intestine [J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(4):326-337.
- [44] SHI D B, XIAO S H, WANG J H, et al. Melatonin suppresses proinflammatory mediators in lipopolysaccharide -stimulated CRL1999 cells via targeting MAPK, NF- κ B, c/EBP β , and p300 signaling.[J]. *J Pineal Res*, 2012, 53(2):154-165.
- [45] FLEMER B, HERLIHY M, O"RIORDAIN M, et al. Tumour - associated and non -tumour -associated microbiota: Addendum [J]. *Gut Microbes*, 2018,9(4):369-373.
- [46] KADENA M, KUMAGAI Y, VANDENBON A, et al. Microarray and gene co -expression analysis reveals that melatonin attenuates immune responses and modulates actin rearrangement in macrophages [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2017, 485(2):414-420.
- [47] PENG Y N, HUANG M L, KAO C H. Prevalence of Depression and Anxiety in Colorectal Cancer Patients: A Literature Review [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(3),256-267.
- [48] DUIVIS H E, VOGELZANGS N, KUPPER N, et al. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA)[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(9):1573-1585.
- [49] D. Gimeno, M. Kivimäki, E. J. Brunner, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study[J]. *Psychol Med*,2009,39(3):36-57.
- [50] JULIEN M, PHILIPPE K, PIERRE O, et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*,2006,21(4):678-689.
- [51] SOMINSKY L, FULLER E A, BONDARENKO E, et al. Functional Programming of the Autonomic Nervous System by Early Life Immune Exposure: Implications for Anxiety [J]. *PLOS ONE*, 2013,8(2),234-243.
- [52] ABRAHAM REICHENBERG, RAZ YIRMIYA, ANDREAS SCHULD, THOMAS KRAUS, MONIKA HAACK, ABRAHAM MORAG, THOMAS POLLMÄCHER. Cytokine -Associated Emotional and Cognitive Disturbances in Humans[J]. *Arch Gen Psychiatry*,2001,58(5):678-683.
- [53] SÖDERQUIST F S, I; RAMKLINT, M; CUNNINGHAM, JL.et al. The Relationship Between Daytime Salivary Melatonin and Gastrointestinal Symptoms in Young Adults Seeking Psychiatric Care[J]. *Psychosom Med*, 2019, 81(1):51-56.
- [54] SUNDBERG I R, AJ; RAMKLINT, M; CUNNINGHAM, JL. Daytime melatonin levels in saliva are associated with inflammatory markers and anxiety disorders [J]. *Psychoneuroendocrinology*.2020 Feb ;112:104514.
- [55] MARIA D. Maldonado, Maria A. Perez-San-Gregorio, Russel J. Reiter. The Role of Melatonin in the Immuno -Neuro - Psychology of Mental Disorders[J]. *Recent Patents on Cns Drug Discovery*, 2009, 4(1):1023-1034.
- [56] SHAMIR E, BARAK Y, SHALMAN I, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: A double -blind, placebo - controlled, crossover study [J]. *Arch Gen Psychiatry*. 2001,58(11):1049-1052.
- [57] MALDONADO M D, MURILLO-CABEZAS F, CALVO, JUAN-RAMÓN, et al. Melatonin as pharmacologic support in burn patients: a proposed solution to thermal injury -related lymphocytopenia and oxidative damage. [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(4):1177.
- [58] AVERY D , LENZ M , LANDIS C . Guidelines for prescribing melatonin[J]. *Annals of Medicine*, 1998, 30(1):122-130.
- [59] MINGSONG, KANG, ALBERTO, et al. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host -microbiota interactions in colitis -associated colorectal cancer development. [J]. *Semin Immunol*, 2017,7(3):674-684.
- [60] MCCOY A N, ARAÚJO-PÉREZ, FÉLIX, AZCÁRATE-PERIL, ANDREA, et al. *Fusobacterium* Is Associated with Colorectal Adenomas[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(1):e53653.
- [61] KHAN A A, KHAN Z, MALIK A, et al. Colorectal cancer - inflammatory bowel disease nexus and felony of *Escherichia coli* [J]. *Life Sciences*, 2017, 180:60-67.
- [62] FORSYTH C B, VOIGT R M, BURGESS H J, et al. Circadian rhythms, alcohol and gut interactions[J]. *Alcohol*, 2015, 49(4): 389-398.
- [63] O'KEEFFE S M, BEYNON A L, DAVIES J S, et al. NF - κ B signalling is involved in immune - modulation, but not basal functioning, of the mouse suprachiasmatic circadian clock [J]. *European Journal of Neuroence*, 2017, 45(8):1111.
- [64] CHEN D, WANG G H, YI -PEI L I, et al. Dendritic cell nuclear protein-1 regulates melatonin biosynthesis by binding to BMAL1 and inhibiting the transcription of N-acetyltransferase

- in C6 cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(4):597-606.
- [65] ATISH M, AHMAD K, TAO Y, ATISH MUKHERJI AND AHMAD KOBIITA AND TAO YE AND PIERRE CHAMBON. Homeostasis in Intestinal Epithelium Is Orchestrated by the Circadian Clock and Microbiota Cues Transduced by TLRs[J]. *Cell*, 2013,7(8):98-107.
- [66] LUKIW W J. *Bacteroides fragilis* Lipopolysaccharide and Inflammatory Signaling in Alzheimer's Disease [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:734-745.
- [67] PAULOSE J K, CASSONE V M. The melatonin -sensitive circadian clock of the enteric bacterium *Enterobacter aerogenes* [J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(5):424-427.
- [68] MA N, ZHANG J, REITER R J, et al. Melatonin mediates mucosal immune cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(2):606-632.
- [69] LISSONI P, PAOLOROSSO F, TANCINI G, et al. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia?[J]. *Eur J Cancer*, 1996,32(8):1340-1343.
- [70] PERSSON C, GLIMELIUS B, RÖNNELID J, et al. Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: a randomized pilot study [J]. *Nutrition*, 2005, 21(2):170-178.
- [71] REITER R J, TAN D X, SAINZ R M, et al. Melatonin: Reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs [J]. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, 2002, 54 (10):1299-1321.
- [72] NAJAFI M, SHIRAZI A, MOTEVASELI E, et al. Melatonin as an anti -inflammatory agent in radiotherapy [J]. *Inflammopharmacology*, 2017,24(2):1120-1135.
- [73] KOS -KUDLA B O Z, KOZLOWSKI A, MAREK B, et al. Circadian rhythm of melatonin in patients with colorectal carcinoma[J]. *Neuroendocrinology Letters*. 2002;23(3):239-242.
- [74] SRINIVASAN V, SPENCE D W, PANDI-PERUMAL S R, et al. Therapeutic Actions of Melatonin in Cancer: Possible Mechanisms[J]. *Integr Cancer Ther*, 2008, 7(3):189-203.
- [75] CARDINALI D P, BHATNAGAR K P, BRZEZINSKI A, et al. Melatonin, Immune Function and Cancer [J]. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2005,5(2):773-784.
- [76] R KHOORY, D STEMME, PLASMA Melatonin levels in patients suffering from colorectal carcinoma [J]. *J Pineal Res*, 2007,5(3):251-258.
- [77] FRAJACOMO F T T, DE P G W, FERNANDES C R, et al. Pineal gland function is required for colon antipreneoplastic effects of physical exercise in rats [J]. *Scand J Med Sports*, 2015,25(5):e451-e458.
- [78] SOOKPRASERT A J N, PHUNMANEE A, PONGTHAI P, CHEAWCHANWATTANA A, JOHNS J, et al. Melatonin in patients with cancer receiving chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Anticancer Res*, 2014;34(12):7327-7337.
- [79] ZETNER D, ANDERSEN L P H, ROSENBERG J. Melatonin as Protection Against Radiation Injury: A Systematic Review [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2016,66(6):281-296.
- [80] WANG Y M, JIN B Z, AI F, et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*, 2012,69 (5):1213 - 1220.
- [81] KINUGASA Y, MATSUI T, TAKAKURA N. CD44 Expressed on Cancer - Associated Fibroblasts Is a Functional Molecule Supporting the Stemness and Drug Resistance of Malignant Cancer Cells in the Tumor Microenvironment [J]. *Stem Cells*, 2014,32.
- [82] AGRANAT I. Co -inhibition of Notch and NF - κ B Signaling Pathway Decreases Proliferation through Downregulating I κ B- α and Hes -1 Expression in Human Ovarian Cancer OVCAR -3 Cells[J]. *Drug Res*, 2017, 67(01):13-19.
- [83] CERE A G, VAGHI M, ARDIZZOIA A, et al. Biomodulation of cancer chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized study of weekly low -dose irinotecan alone versus irinotecan plus the oncostatic pineal hormone melatonin in metastatic colorectal cancer patients progressing on 5-fluorouracil [J]. *Anticancer Res*, 2003,23(2C):1951-1954.
- [84] SAKATANI A, SONOHARA F, GOEL A. Melatonin-mediated downregulation of thymidylate synthase as a novel mechanism for overcoming 5-fluorouracil associated chemoresistance in colorectal cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(3):422-431.
- [85] MAGDALENA F, AGNIESZKA G, JEDRZEJ G, et al. The Impact of Melatonin on Colon Cancer Cells' Resistance to Doxorubicin in an in Vitro Study [J]. *Inter J Mol ences*, 2017, 18(7):1396.