

外源性褪黑素对慢性脓毒症大鼠膈肌萎缩的作用研究

常秀君^{1,2}, 国肇轩^{2,3}, 王 珺^{2,3}, 王茂林^{1,2}, 覃 弦^{2,3}, 曾 帆^{2,3}, 兰蕴平^{2,3}

1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 611137; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)重症医学中心, 四川 成都 610072; 3. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054

【摘要】 目的 探讨外源性褪黑素对慢性脓毒症大鼠膈肌萎缩的作用。方法 将 24 只雄性大鼠随机分配到对照组、模型组、治疗组各 8 只。模型组和治疗组连续 5 天尾静脉注射脂多糖, 对照组注射等体积生理盐水; 同时, 治疗组连续 5 天腹腔注射外源性褪黑素, 对照组与模型组注射等体积生理盐水。每日监测大鼠体重, 在分组处理 12 h 后(第 6 天), 检测血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)水平; 组织学分析膈肌肌纤维萎缩和纤维化程度; Western Blot 法检测膈肌萎缩蛋白(MuRF-1、MAFbx)的表达水平。结果 与对照组比较, 模型组 $\Delta 1\sim 2$ 天、 $\Delta 2\sim 3$ 天、 $\Delta 3\sim 4$ 天、 $\Delta 4\sim 5$ 天、 $\Delta 5\sim 6$ 天 Δ 总体重明显下降($P < 0.01$), 血清 LDH、CK 水平升高($P < 0.001$), 膈肌肌纤维面积下降($P < 0.001$), MuRF-1 和 MAFbx 蛋白表达水平升高($P < 0.001$), 纤维化程度无明显差异($P > 0.05$)。与模型组比较, 治疗组 $\Delta 5\sim 6$ 天 Δ 总体重增大, 血清 LDH、CK 水平下降, 膈肌肌纤维面积增大($P < 0.05$), MuRF-1 和 MAFbx 蛋白表达水平下降($P < 0.01$), 纤维化程度无明显差异($P > 0.05$)。结论 外源性褪黑素可改善慢性脓毒症大鼠膈肌萎缩。

【关键词】 褪黑素; 脓毒症; 膈肌; 萎缩

【中图分类号】 R631

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)01-0052-05

Study on the effect of exogenous melatonin on diaphragmatic atrophy in rats with chronic sepsis

CHANG Xiu-jun^{1,2}, GUO Zhao-xuan^{2,3}, WANG Jun^{2,3}, WANG Mao-lin^{1,2}, QIN Xian^{2,3}, ZENG Fan^{2,3}, LAN Yun-ping^{2,3} 1. College of Medicine and Life Science, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. Critical Care Medicine Center, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital(Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China); 3. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China

【Corresponding author】 LAN Yun-ping

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of exogenous melatonin on diaphragmatic atrophy in rats with chronic sepsis. **Methods** Twenty-four male rats were randomly divided into a control group, a model group and a treatment group, 8 rats in each group. The model group and the treatment group were injected with lipopolysaccharide (LPS) through the tail vein for 5 consecutive days. The control group was injected with the same volume of normal saline. At the same time, the treatment group was intraperitoneally injected with exogenous melatonin for 5 days. The control group and the model group were injected with the same volume of normal saline. The body weight of rats was monitored daily. After 12 hours of grouping treatment (day 6), serum lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK) levels were measured. The degree of muscle fiber atrophy and fibrosis was analyzed by histology. The expression levels of diaphragm atrophic protein (MuRF-1 and MAFbx) were detected by Western Blot. **Results** Compared with the control group, the body weight was decreased significantly on $\Delta 1\sim 2$ days, $\Delta 2\sim 3$ days, $\Delta 3\sim 4$ days, $\Delta 4\sim 5$ days, $\Delta 5\sim 6$ days,

[11] Zhang Y, Shao C, Li H, et al. The distinct function of p21Waf1/Cip1 With p16Ink4a in modulating aging phenotypes of Werner Syndrome by affecting tissue homeostasis[J]. Frontiers in Genetics, 2021, 12: 597566.

[12] 潘俊康, 张义, 陈烁琳, 等. 针对膝关节骨关节炎免疫软骨细胞早衰标志物 p16Ink4a 和 p21Waf1/Cip1 表达的影响[J]. 针刺研究, 2023, 48(7): 658-665.

[13] Safwan-Zaiter H, Wagner N, Wagner KD. P16INK4A-more than a senescence marker[J]. Life, 2022, 12(9): 1332.

[14] Yan J, Chen S, Yi Z, et al. The role of p21 in cellular senescence and aging-related diseases[J]. Molecules and Cells, 2024, 47(11): 100113.

[15] 周巧, 刘健, 朱艳, 等. 黄芩清热除痹胶囊调控 p53/p21 信号通路延缓骨关节炎大鼠软骨细胞衰老的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(12): 3330-3339.

[16] 周巧, 刘健, 万磊, 等. 新风胶囊抑制软骨细胞炎症和细胞外

基质降解: 基于调控 miR-502-5p/TRAF2/NF- κ B 轴[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(1): 108-118.

[17] Horvath E, Solyom , Szekely J, et al. Inflammatory and metabolic signaling interfaces of the hypertrophic and senescent chondrocyte phenotypes associated with osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16468.

[18] Schab AM, Greenwade MM, Stock E, et al. Stromal DDR2 promotes ovarian cancer metastasis through regulation of metabolism and secretion of extracellular matrix proteins[J]. Molecular Cancer Research, 2023, 21(11): 1234-1248.

[19] George M, Tharakan M, Culbertson J, et al. Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases[J]. Ageing Research Reviews, 2022, 82: 101756.

(收稿日期: 2025-05-21; 修回日期: 2025-10-03)

(本文编辑: 侯晓林)

and Δ overall in the model group ($P < 0.01$). The serum LDH and CK levels were increased ($P < 0.001$). The diaphragm muscle fiber area was decreased ($P < 0.001$). The protein expression levels of MuRF-1 and MAFbx were significantly increased ($P < 0.05$). There was no significant difference in the degree of fibrosis ($P > 0.05$). Compared with the model group, the degree of weight loss in the treatment group was alleviated ($P < 0.001$). Compared with the model group, the treatment group showed an increase in body weight on $\Delta 5-6$ days and Δ overall ($P < 0.05$), a decrease in serum LDH and CK levels ($P < 0.05$), and an increase in diaphragm fiber area ($P < 0.05$) after 5~6 days of treatment. The expression levels of MuRF-1 and MAFbx proteins were decreased ($P < 0.01$). There was no significant difference in the degree of fibrosis ($P > 0.05$). **Conclusions** Exogenous melatonin can improve the diaphragmatic atrophy in rats with chronic sepsis.

【Key words】 Melatonin; Sepsis; Diaphragm; Atrophy

脓毒症患者住院期间常直接引发骨骼肌横截面积和肌肉质量显著下降,进而引起呼吸肌及外周肌力减退,撤机困难^[1-3],并且住院时间长,死亡率高及伴有远期功能障碍^[4]。患者出院后常遗留明显的体力、运动能力和肌力下降^[5]。然而目前在临床和基础医学研究领域内,针对脓毒症所致膈肌萎缩的机制与干预研究仍较为有限。因此,探索有效减轻脓毒症患者膈肌萎缩、改善肌无力与临床预后的策略,已成为当前重症医学研究中亟待解决的重要课题。

褪黑激素是由松果体在夜间正常光照/黑暗条件下合成和分泌的^[6]。下丘脑视上核根据视网膜接收到的明暗刺激调节褪黑激素的作用。此外,肾脏、肠道、皮肤、血小板等组织也会分泌少量褪黑激素。在体内,5-羟色胺通过酶介导的过程转化为褪黑激素。褪黑激素不仅参与睡眠-觉醒周期的调节,并且具有氧化、抗炎、抗衰老、抗癌和抗病毒的特性^[7]。褪黑激素被释放后,血清中的褪黑激素迅速重新分布,并通过寡肽转运体 PEPT1 和 PEPT2 转运到线粒体中^[8]。褪黑激素是 MT1 和 MT2 褪黑激素受体的激动剂,通过受体依赖和非受体依赖途径,引发了多种重要的生理和药理作用^[9]。近年来,研究发现褪黑激素可能被认为是一种有效的膳食补充剂,有助于防止肌肉萎缩,特别是在肌肉减少症相关疾病中^[10]。本研究聚焦于褪黑素的药理学作用,探究外源性褪黑素对慢性脓毒症大鼠膈肌萎缩的潜在影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 本研究于 2024 年 11 月至 2015 年 12 月进行。24 只 3~6 周龄标准化雄性 SD 大鼠,体重约 180~220 g,在四川省人民医院中心实验室 SPF 级动物房饲养,不限制摄食及饮水。将大鼠适应性喂养两周后随机(随机数字法)分为对照组、模型组、治疗组,每组 8 只大鼠。实验所有步骤均遵循

《赫尔辛基宣言》准则,并已获得四川省人民医院医学伦理委员会的审批,编号:伦审(研)2024 年第 45 号。

1.2 主要试剂 外源性褪黑素(HY-B0075, MCE); 脂多糖(IL2020)、HE 染色剂(G1120)、Masson 染色剂(G1340)购于 Solarbio; 异氟烷(R510-22, RWD); MuRF-1 抗体(55456-1-AP)、MAFbx 抗体(67172-1-Ig)、Western Blot 二抗 Goat Anti-Rabbit Recombinant Secondary Antibody(RGAR001)、Western Blot 二抗 Goat Anti-Mouse IgG(SA00001-1)购于 proteintech。

1.3 方法

1.3.1 处理方法 模型组与治疗组每日连续 5 天 18:00 尾静脉注射 LPS,第 1 天 4 mg/(kg·d),第 2~5 天 1.5 mg/(kg·d),对照组予以尾静脉注射等体积生理盐水;治疗组于每日 19:00 连续 5 天予以腹腔注射外源性褪黑素 30 mg/(kg·d),对照组与模型组予以腹腔注射等体积生理盐水。所有大鼠于末次腹腔注射外源性褪黑素或生理盐水 12 h 后吸入异氟烷深度麻醉,腹主动脉取血后收取膈肌标本。观察大鼠每天给药后摄食、饮水、毛发、活动度等一般情况,于第 1~5 天给药前和第 6 天取材前测量所有大鼠体重。 Δ 每日变化体重(g)=后一天体重(g)-前一天体重(g); Δ 总体重(g)=第 6 天体重(g)-第 1 天体重(g)。

1.3.2 血清生化检测 于末次给药的 12 h 后深度麻醉大鼠,使用腹主动脉采血法取大鼠全血,后收取标本将收取的腹主动脉血 2500 转/分,10 min,4℃,收集血清,使用兽用生化分析仪(BS-240VET,深圳迈瑞)测定乳酸脱氢酶 LDH、肌酸激酶 CK。

1.3.3 HE 染色 大鼠膈肌组织 4% 多聚甲醛固定,石蜡包埋,行常规苏木素-伊红(HE)染色切片观察膈肌组织病理形态改变,用 Image J 图像分析软件测定横截面面积(μm^2),求平均值代表肌纤维横截面面积(μm^2)。

1.3.4 Masson 染色 大鼠膈肌石蜡切片行常规 Masson 染色切片观察膈肌组织纤维化情况,用 Im-

【基金项目】 四川省科技攻关计划资助项目(编号:2023YFS0134)

【通讯作者】 兰蕴平

age J 图像分析软件测定胶原纤维面积与总组织面积,纤维化程度(%)=胶原纤维面积(μm^2)/总组织面积(μm^2) $\times 100\%$,求平均值代表膈肌纤维化程度(%)。

1.3.5 Western Blot 检测 提取膈肌总蛋白,BCA 法测定总蛋白浓度,配平后 95 °C 蛋白变性 10 min,聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜和封闭,分别与 MuRF-1 (1:1000)、MAFbx (1:20000)、GAPDH (1:1000) 4 °C 孵育过夜,37 °C 孵育二抗 2 h 后,ECL 发光液显影,应用 Image J 图像分析软件分析相对蛋白表达量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。数据经 Shapiro-Wilk 检验正态性。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,三组采用单因素方差分析(One-way ANOVA)比较组间差异,符合方差齐性的事后多重比较采用 LSD 检验,不符合方差齐性的事后多重比较采用 Tamhane' T2 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数 $M(P_{25}, P_{75})$

表示,三组采用非参数 Kruskal-Wallis 检验,事后多重比较采用 Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外源性褪黑素对 LPS 诱导的脓毒症大鼠一般情况、体重的影响 与对照组比较,模型组和治疗组予以 LPS 尾静脉注射后,出现了明显的毛发脱落,心率加快,活动度下降,摄食、饮水减少。各组大鼠在实验过程中出现了体重变化差异,与对照组比较,模型组大鼠 $\Delta 1 \sim 2$ 天、 $\Delta 2 \sim 3$ 天、 $\Delta 3 \sim 4$ 天、 $\Delta 4 \sim 5$ 天、 $\Delta 5 \sim 6$ 天体重明显下降($P < 0.01$);与模型组比较,治疗组大鼠第 $\Delta 1 \sim 2$ 天、 $\Delta 2 \sim 3$ 天、 $\Delta 3 \sim 4$ 天、 $\Delta 4 \sim 5$ 天体重无明显差异($P > 0.05$), $\Delta 5 \sim 6$ 天体重增大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组大鼠 Δ 总体重中,与对照组比较,模型组大鼠总体重明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,治疗组大鼠 Δ 总体重增大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 外源性褪黑素对 LPS 诱导的慢性脓毒症大鼠体重的影响(g)

组别	$\Delta 1 \sim 2$ 天(g)	$\Delta 2 \sim 3$ 天(g)	$\Delta 3 \sim 4$ 天(g)	$\Delta 4 \sim 5$ 天(g)	$\Delta 5 \sim 6$ 天(g)	Δ 总体重(g)
对照组	28.63 \pm 7.41	19.00(12.00, 27.00)	14.25 \pm 5.78	7.75 \pm 2.71	3.25 \pm 2.05	74.88 \pm 13.53
模型组	-19.63 \pm 8.05*	-17.50(-20.75, -7.00)*	-10.00 \pm 9.20*	-7.25 \pm 8.50*	-0.38 \pm 1.51*	-53.50 \pm 8.64*
治疗组	-17.75 \pm 6.20	-10.50(-14.00, -3.00)	-2.25 \pm 9.02	5.00 \pm 10.80	8.88 \pm 6.20#	-10.50 \pm 23.78#
统计量	$F = 113.346$	$H = 17.168$	$F = 18.473$	$F = 7.803$	$F = 11.614$	$F = 124.513$
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.003	< 0.001	< 0.001

* 与对照组比较, $P < 0.01$; # 与模型组比较, $P < 0.05$

2.2 外源性褪黑素对脓毒症大鼠血清 LDH、CK 的影响 与对照组比较,模型组连续 6 天予以尾静脉注射 LPS 后,第 6 天大鼠血清 LDH、CK 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.001$);与模型组比较,治疗组大鼠血清 LDH、CK 水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 外源性褪黑素对 LPS 诱导的脓毒症大鼠血清 LDH、CK 的影响(U/L)

组别	LDH	CK
对照组	821.60 \pm 354.01	528.10 \pm 191.20
模型组	1904.70 \pm 540.81*	990.34 \pm 64.48*
治疗组	950.63 \pm 500.92#	799.26 \pm 143.41#
F	12.561	21.129
P	< 0.001	< 0.01

* 与对照组比较, $P < 0.001$; # 与模型组比较, $P < 0.05$

2.3 外源性褪黑素对脓毒症大鼠膈肌 HE 染色的影响 HE 染色光镜下,对照组大鼠膈肌肌纤维排列紧密饱满,形态为圆形或椭圆形;细胞核紧靠肌内膜位于肌纤维周边,呈扁椭圆形;肌原纤维被肌

纤维膜包裹,排列紧凑规则。与对照组比较,模型组膈肌肌纤维排列不规则,形态和大小不一,直径明显变小,呈扁平形,其平均横截面积明显缩小,差异有统计学意义($P < 0.001$);部分细胞核呈梭形或空泡状,肌内膜相对增厚,肌纤维间分界明显,肌原纤维间隙增大,排列混乱且疏松。与模型组比较,治疗组肌纤维饱满,其横截面积增大,差异有统计学意义($P < 0.05$),细胞核由大部分梭形变为椭圆形,肌原纤维排列较为致密。见表 3、图 1。

表 3 外源性褪黑素对慢性脓毒症大鼠膈肌 HE 染色横截面积和 Masson 染色纤维化程度的影响($n = 3$)

组别	HE 染色横截面积(μm^2)	Masson 染色纤维化程度(%)
对照组	1531.34 \pm 96.95	23.13 \pm 1.93
模型组	863.74 \pm 94.71*	21.91 \pm 2.03
治疗组	1147.74 \pm 102.34#	23.45 \pm 1.27
F	35.027	0.631
P	< 0.001	0.564

* 与对照组比较, $P < 0.001$; # 与模型组比较, $P < 0.05$

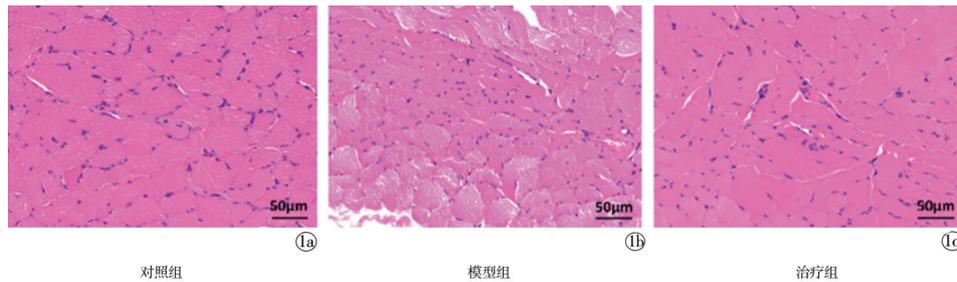


图 1 外源性褪黑素对慢性脓毒症大鼠膈肌 HE 染色结果 a:对照组;b:模型组;c:治疗组

2.4 外源性褪黑素对脓毒症大鼠膈肌 Masson 染色的影响 在 Masson 染色光镜下观察,各组大鼠膈肌均呈现出胶原纤维化的改变。见图 2。各组

Masson 染色下纤维化程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

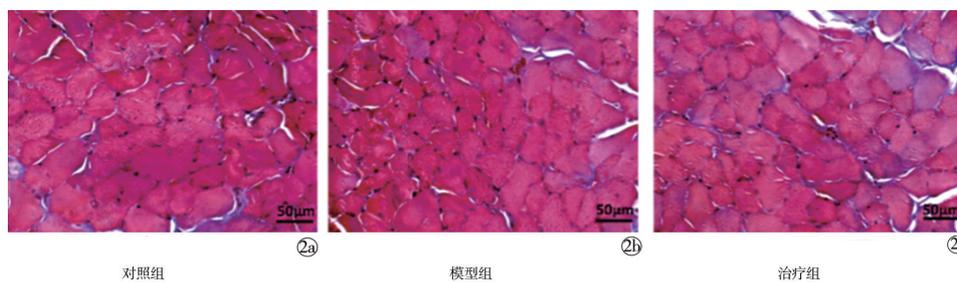


图 2 外源性褪黑素对慢性脓毒症大鼠膈肌 Masson 染色结果 a:对照组;b:模型组;c:治疗组

2.5 外源性褪黑素对脓毒症大鼠膈肌萎缩因子 MuRF-1、MAFbx 的影响 Western Blot 结果显示,与对照组比较,予以 LPS 后,模型组膈肌中 MuRF-1/GAPDH、MAFbx/GAPDH 蛋白表达量显著增加($P<0.001$);予以外源性褪黑素后,与模型组比较,治疗组膈肌中 MuRF-1/GAPDH、MAFbx/GAPDH 蛋白表达量显著降低($P<0.01$)。见图 3、表 4。

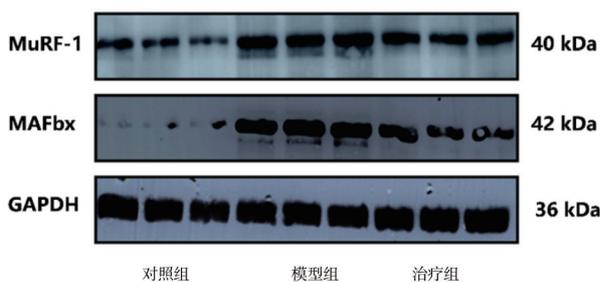


图 3 外源性褪黑素对慢性脓毒症大鼠膈肌 MuRF-1、MAFbx 蛋白 Western Blot 的结果

表 4 外源性褪黑素对慢性脓毒症大鼠膈肌 MuRF-1、MAFbx 蛋白表达的影响 ($n=3$)

组别	MuRF-1/GAPDH	MAFbx/GAPDH
对照组	0.41±0.02	0.09±0.10
模型组	0.77±0.08*	1.05±0.07*
治疗组	0.53±0.05 [#]	0.52±0.19 [#]
<i>F</i>	32.858	40.690
<i>P</i>	<0.001	<0.001

*与对照组比较, $P<0.001$;#与模型组比较, $P<0.01$

3 讨论

本研究通过 LPS 诱导的慢性脓毒症大鼠模型证实,脓毒症可导致显著的膈肌萎缩,其特征为体重下降、肌肉损伤标志物(LDH, CK)升高、膈肌横截面积减少以及萎缩关键调控因子 MuRF-1 和 MAFbx 的上调。这些发现再一次证实脓毒症诱导的肌萎缩,特别是呼吸肌、膈肌的受累,是影响患者预后(如脱机困难,住院时间延长)的重要因素,但在临床管理中却常被忽视^[11]。本研究进一步发现,这种萎缩早期并不伴随明显的肌纤维化,提示其初始机制更侧重于膈肌蛋白质代谢失衡而非结构重塑。

骨骼肌萎缩的核心在于蛋白质合成与降解的失衡。本研究观察到 MuRF-1 和 MAFbx 的表达显著增加,这直接指向泛素-蛋白酶体系统的激活是脓毒症膈肌萎缩的核心降解途径^[12~14]。值得注意的是,LPS 所触发的系统性炎症反应正是此通路的上游强力激活器。我们的结果将“慢性炎症刺激”与“膈肌特异性萎缩”信号进行了实证链接,为理解脓毒症肌病的分子机制提供了关键实验证据。

本研究重要的进展在于发现外源性褪黑素能够有效缓解上述膈肌萎缩过程。其保护作用体现在改善体重丢失、降低肌肉损伤标志物、维持膈肌横截面积,并关键性地通过降低 MuRF-1 和 MAFbx 的表达抑制脓毒症膈肌泛素-蛋白酶体系统的过度

激活。既往研究发现外源性褪黑素可以抑制脓毒症大鼠腓肠肌泛素-蛋白酶体系统^[15],本研究 and 既往研究结果一致。提示褪黑素的保护作用并非仅通过其广为人知的抗炎与抗氧化特性^[15],更可能是通过直接或间接地抑制泛素-蛋白酶体系统的活化来实现的。褪黑素可能通过抑制促炎信号通路,下调其下游的 E3 泛素连接酶 MuRF-1 和 MAFbx,最终减少骨骼肌蛋白质的过度降解。这一发现为褪黑素作为脓毒症膈肌无力的靶向性辅助治疗提供了新的机制视角。

本研究仍存在若干局限性。本研究使用的是大鼠模型,其病理生理过程与人类脓毒症存在差异,此外,我们观察的是相对慢性的单一 LPS 刺激模型,这与人类脓毒症的复杂病因和动态演变过程不同。因此,在临床转化中仍存在巨大的挑战。值得注意的是,本研究主要聚焦于蛋白质降解途径,未同步检测蛋白质合成通路的变化,以及探索其与其他萎缩通路如自噬、凋亡等,未来需全面评估代谢平衡。最后,Masson 染色提示纤维化不明显,但这仅代表了观察终点的情况,更长期的脓毒症模型中纤维化是否参与,仍需进一步研究。

基于褪黑素已广泛用于调节睡眠的良好安全性及本证实的抗萎缩潜力,它有望发展为预防或治疗危重病患者脓毒症相关膈肌无力的辅助药物。然而,通向临床实践前,仍面临多个问题,最佳给药剂量、时间、疗程,预防性用药还是治疗性用药以及它与抗生素、液体复苏等脓毒症标准治疗联用的效果等。因此,未来需设计严谨的随机对照临床试验,在脓毒症患者中评估褪黑素对脓毒症患者呼吸肌功能、机械通气时长和生存率等临床结局的影响。

综上所述,本研究证实慢性脓毒症通过激活泛素-蛋白酶体系统导致膈肌萎缩,而外源性褪黑素可通过抑制该通路关键因子发挥保护作用。这些结果强调了在脓毒症临床诊疗中关注呼吸肌健康的必要性,并将褪黑素定位为一个具有潜力的转化候选药物,值得后续深入研究以验证其临床效用。

【参考文献】

[1] Chun SY, Cho YS, Kim HB. Association between reduced muscle

mass and poor prognosis of biliary sepsis [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1):1857-1867.

[2] Li Q, Shang N, Gao Q, et al. Computed tomography-based body composition is associated with adverse clinical outcomes among older patients with sepsis in the emergency department [J]. *European Geriatric Medicine*, 2023, 14(2):353-361.

[3] Owen AM, Patel SP, Smith JD, et al. Chronic muscle weakness and mitochondrial dysfunction in the absence of sustained atrophy in a preclinical sepsis model [J]. *eLife*, 2019, 8: e49920.

[4] Yoshihara I, Kondo Y, Okamoto K, et al. Sepsis-associated muscle wasting: a comprehensive review from bench to bedside [J]. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, 24(5):5040.

[5] Zhang J, Huang Y, Chen Y, et al. Impact of muscle mass on survival in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2021, 77(6):330-336.

[6] Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans [J]. *Neurochirurgie*, 2015, 61(2-3):77-84.

[7] Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, et al. Mitochondria: central organelles for Melatonin's antioxidant and anti-aging actions [J]. *Molecules*, 2018, 23(2):509.

[8] Venegas C, García JA, Escames G, et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations [J]. *J Pineal Res*, 2012, 52(2):217-227.

[9] Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, et al. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors [J]. *Front Biosci*, 2003, 8:1093-1108.

[10] Liu Y, Wang D, Li T, et al. Melatonin: A potential adjuvant therapy for septic myopathy [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 158:114209.

[11] Ji Y, Li M, Chang M, et al. Inflammation: Roles in Skeletal Muscle Atrophy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9):1686.

[12] Leduc-Gaudet JP, Miguez K, Cefis M, et al. Autophagy ablation in skeletal muscles worsens sepsis-induced muscle wasting, impairs whole-body metabolism, and decreases survival [J]. *iScience*, 2023, 26(8):107475.

[13] Singh A, Phogat J, Yadav A, et al. The dependency of autophagy and ubiquitin proteasome system during skeletal muscle atrophy [J]. *Biophys Rev*, 2021, 13(2):203-219.

[14] Haberecht-Müller S, Krüger E, Fielitz J. Out of control: the role of the ubiquitin proteasome system in skeletal muscle during inflammation [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9):1327.

[15] Duan J, Cheng M, Xu Y, et al. Exogenous Melatonin Alleviates Skeletal Muscle Wasting by Regulating Hypothalamic Neuropeptides Expression in Endotoxemia Rats [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(4):885-896.

(收稿日期:2025-06-23;修回日期:2025-10-24)

(本文编辑:侯晓林)

欢迎订阅, 欢迎投稿