

夜间光照对褪黑激素抑制的量化计算*

孟 扬^{1, 2)} 贺珍妮³⁾ 尹 健^{1)**} 张 宇²⁾ 张天浩^{2)**}

⁽¹⁾ 天津医科大学附属肿瘤医院乳腺科, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060;

⁽²⁾ 南开大学物理科学学院光子学中心, 生物活性材料教育部重点实验室, 弱光非线性光子学教育部实验室,

天津市信息光子材料与技术重点实验室, 天津 300071;

⁽³⁾ 天津大学仁爱学院物理实验中心, 天津 301636)

摘要 作为人体的重要激素之一, 褪黑激素具备重要的生理功能. 不适当的夜间光照会造成人体生物钟节律的异常, 进而导致褪黑激素内分泌的抑制. 夜间光照引起的褪黑激素抑制与光的波长和色温关系密切. 此前尚仍缺乏一个夜间光照对褪黑激素抑制效果的量化计算方案. 提出了一种夜间光照对褪黑激素抑制的量化算法, 拟合了人体血液褪黑激素抑制率的相对光谱灵敏度归一化曲线, 建立了夜间光照与褪黑激素抑制量化计算的算法模型. 研究结果为室内安全光照环境的设计提供了理论依据和计算方法, 并可在光污染的控制、夜间安全环境照明标准的制定等方面得到应用.

关键词 夜间光照, 褪黑激素抑制, 光谱灵敏度曲线, 生物钟节律, 算法

学科分类号 Q68, Q89

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00182

褪黑激素是人体重要的内分泌激素之一, 分子式 $C_{13}H_{16}N_2O_2$, 由色氨酸合成而来, 存在于所有生物之中^[1]. 由于褪黑激素具有同步生物钟节律的性质, 因此常常被用作生物钟的标记物^[2]. 褪黑激素具备重要的生物学功能, 生理作用主要包括: 褪黑激素及其一些衍生物是有效的抗氧化剂与羟基自由基的清除剂, 具备良好的免疫增强能力, 抑制化学诱导的致癌因素和抗肿瘤生长能力^[3]. Lewy 等^[4]于 1980 年首次发现了人类生物钟系统具备光感受特性, 并且异常的夜间光照会造成褪黑激素的分泌受到抑制. 通过近 30 年的研究发现, 较短波长的光在同光子强度下具有更强的生物钟周期相位转换能力、褪黑激素抑制能力与人类感知增强的能力^[5].

尽管在有效作用光谱和不同光源造成的褪黑激素抑制方面取得了巨大进展, 2006 年在美国召开的关于光与健康问题的研讨会指出仍有许多工作需要. 近期的主要目标包括: 工业化造成的夜间光环境改变与人体激素分泌之间的关系, 如何基于上述关系降低人类的健康风险等^[6]. 夜间光照引起的褪黑激素抑制与光的波长和色温关系密切. 短波长的单色光以及高色温的复色光在同光子强度下具有更强的生物钟周期相位延迟能力、更高的褪黑激

素抑制率^[7]. 到目前为止, 国内外仍缺乏一个夜间光照对褪黑激素抑制效果的量化计算方案. 针对上述问题, 本文提出了一种夜间光照对褪黑激素抑制的量化算法. 该算法可有效地预测夜间光照造成的人体血液褪黑激素抑制率.

1 方 法

我们所建立的夜间光照与褪黑激素抑制量化算法模型包括以下要素.

1.1 相对光谱灵敏度曲线

首先要明确相对光谱灵敏度 $S(\lambda_k)$, 即波长为 λ_k 的光子对褪黑激素抑制的相对灵敏度. 用于归一化光源的有效作用能量. 基于近年来 Brainard, Hankins, Thapan 等所在研究组^[8–11]已发表文献的相关研究数据, 利用半饱和常数 D_{50} 拟合了人体血液褪黑激素抑制率的相对光谱灵敏度归一化曲线. 如

* 长江学者和创新团队发展计划资助项目.

** 通讯联系人.

尹 健. Tel: 022-23340123-2701, E-mail: healthyin@medmail.com.cn

张天浩. Tel: 022-89817312, E-mail: zhangth@mail.nankai.edu.cn

收稿日期: 2010-04-06, 接受日期: 2010-05-17

图 1 所示, 曲线有效作用区域 413~600 nm, 主峰值 447 nm, 副峰值 506 nm, 谷值 496 nm.

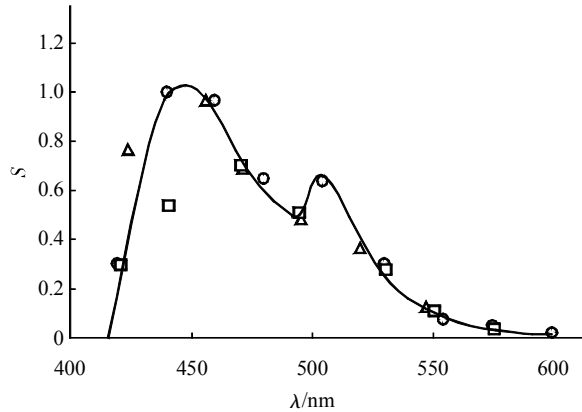


Fig. 1 The normalized relative spectral sensitivity curve of human blood melatonin suppression

○—○: Brainard; △—△: Thapan; □—□: Hankins.

1.2 光源的相对光谱功率分布和辐照强度

其次, 需要测定光源相对光谱功率分布 (spectral power distributions, SPD) $I(\lambda_k)$, 即对应波长为 λ_k 的光的辐照强度. 光谱可由光谱仪测定, 辐照强度可由照度计测定.

1.3 计算方法

建立光照对褪黑激素抑制计算公式. 对于单色光源或肤色光源某一波长的光, 由公式(1)计算归一化有效光子强度(即有效光子数).

$$D_k = \frac{\varepsilon}{hc} S(\lambda_k) I(\lambda_k) \lambda_k \quad (1)$$

其中 h 为普朗克常量 $6.626 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$, c 为光速 $2.998 \times 10^8 \text{ m/s}$, ε 为光子透过率, 随年龄和人种变化, 实践中可精确测定不同年龄和人种的 ε 值. 下

面简化计算以 $\varepsilon=1.0$ 为例, 即光子全部透过.

由于相对灵敏度曲线的有效范围为 413~600 nm, 其他区域灵敏度为零, 因此所有 SPD 中对应的全部归一化有效光子强度可由公式(2)算得:

$$D = \frac{\varepsilon}{hc} \sum_{k=413}^{600} S(\lambda_k) \cdot I(\lambda_k) \cdot \lambda_k \quad (2)$$

进而, 由归一化光子强度造成的褪黑激素抑制率可由公式(3)算得:

$$MS = \frac{MS_{\min} - MS_{\max}}{1 + (D/D_{50})^m} + MS_{\max} \quad (3)$$

其中, $MS_{\min}$ 是褪黑激素最低抑制值, 一般情况 $MS_{\min}=0\%$; $MS_{\max}$ 是褪黑激素的最高抑制值, 生理意义是褪黑激素抑制率随光强的增大而最终达到饱和时的褪黑激素抑制率; D_{50} 表示褪黑激素抑制达到 $MS_{\max}$ 与 $MS_{\min}$ 中值时光子强度. m 决定了褪黑激素抑制随光子强度变化的速率.

2 结 果

2006 年, Figueiro 等^[12]对 40 名实验者(男性, 年龄 18~54 岁, 女性, 年龄 18~35 岁, 无睡眠异常)进行了两种荧光光源对褪黑激素抑制作用的研究. 利用上述建立的算法我们理论计算了对应光照条件下的褪黑激素抑制, 如表 1 所示. 根据 Brainard, Thapan, Hankins 等所在研究组已发表文献的相关研究数据, 设定 $MS_{\max}=74\%$, $D_{50}=38.75 \times 10^{12} \text{ photons}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$, $m=1.27$. 从计算结果上看, 量化算法结果与实验结果相差 $< \pm 5.5\%$. 表明该量化算法可以准确地预测夜间光照造成的人体褪黑激素抑制. 在早期研究中, 高色温的光源在同等光照条件下具备更强的褪黑激素抑制能力^[13-14]. 我们的理论预测结果符合上述规律.

Table 1 Comparison between predicting results and experimental results of Figueiro et al.

CCT	Irradiance	Normalized photon density	Predicting results	Experiment results
4 100 K	8.2 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	$3.9 \times 10^{12} \text{ photons}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$	3.8%	0%
4 100 K	27 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	$12.9 \times 10^{12} \text{ photons}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$	14.6%	10%
4 100 K	82 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	$39.1 \times 10^{12} \text{ photons}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$	37.2%	38%
8 000 K	9.7 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	$7.4 \times 10^{12} \text{ photons}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$	8.1%	10%
8 000 K	32 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	$24.5 \times 10^{12} \text{ photons}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$	26.5%	33%
8 000 K	97 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	$74.3 \times 10^{12} \text{ photons}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$	51.4%	47%

3 讨 论

Brainard 等^[15]于 1988 年首次研究了人体血液褪黑激素抑制与光波长的关系, 研究认为峰值位于 504~514 nm 之间. 然而在 2001 年, Brainard 等^[8]进一步的研究改变了之前的认识, 认为光对人体血液褪黑激素有最大抑制作用在 446~477 nm 区域内. 同年 Thapan 等^[10]的研究认为峰值出现在 459 nm 附近. 2001 年的两项研究中的峰值位置由视蛋白匹配的方法获得, 并不与原始数据完全匹配, 因此在本研究中我们综合 Brainard, Thapan, Hankins 等所在三个研究组的数据通过 cubic 插值法拟合相对灵敏度曲线, 并根据获得相对灵敏度曲线识别主峰值位置位于 445~447 nm 附近, 第二峰值位置与 Brainard 等 1988 年的研究相符合. 相比于常规视见函数的研究进程, 人体血液褪黑激素抑制相对光谱灵敏度曲线方面仍处于起步阶段, 峰值的准确位置与曲线形状需要更多的研究来确定. 此外, 由于地域、人种等的差异, 人体血液褪黑激素抑制相对光谱灵敏度曲线很有可能如同常规视见函数一样根据不同国家, 不同人种存在不同的峰值位置与曲线形状. 随着未来研究数据的进一步丰富, 可以得到更加精确的相对灵敏度曲线.

计算结果中, 实验数据与理论预测结果存在一定的误差, 但总体上有很好的匹配. 误差考虑主要来自如下几个方面: a. 由于实验方法, 实验对象(如人种、地域)的不同, 用于拟合的数据可能会与真实值存在一定的偏差, 进而会造成相对光谱灵敏度曲线以及理论预测结果的一定程度上的误差. b. 同样由于实验方法不同, 实验对象不同, 相关参数的计算结果也会不同. 如 $MS_{\max}$ 、 D_{50} 、 m , 都可由实验测定, 由于实验条件不同将会在一定范围变动, 如单色光条件下, $MS_{\max}$ 设定为 67, 而在复色光条件下, $MS_{\max}$ 大致在 71~74 内, 相应 D_{50} 的值也要发生相应的变化.

总之, 本研究提供了可靠的一个积分模型, 可以对夜间光照造成的褪黑激素抑制进行有效的预测. 本研究为室内安全光照环境的设计提供了理论依据和计算方法, 并可在夜间安全环境照明标准的制定等方面得到应用. 另外在治疗睡眠紊乱与生物钟失调方面也具有潜在应用前景.

参 考 文 献

- [1] Armstrong S M, Redman J R. Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties?. *Med Hypotheses*, 1991, **34**(4): 300-309
- [2] Dawson D, Armstrong S M. Chronobiotics—drugs that shift rhythms. *Pharmacol Ther*, 1996, **69**(1): 15-36
- [3] Srinivasan V, Spence D W, Pandi-Perumal S R, *et al.* Melatonin, environmental light, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, **108**(3): 339-350
- [4] Lewy A J, Wehr T A, Goodwin F A, *et al.* Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 1980, **210**(4475): 1267-1269
- [5] Cajochen C, Munch M, Koblack S, *et al.* High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**(3): 1311-1316
- [6] Stevens R G, Blask D E, Brainard G C, *et al.* Meeting report: The role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases. *Environ Health Perspect*, 2007, **115**(9): 1357-1362
- [7] Brainard G C, Hanifin J P. Photons, clocks, and consciousness. *J Biol Rhythms*, 2005, **20**: 319
- [8] Brainard G C, Hanifin J P, Greeson J M, *et al.* Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci*, 2001, **21**(16): 6405-6412
- [9] Brainard G C, Sliney D, Hanifin J P, *et al.* Sensitivity of the human circadian system to short-wavelength (420-nm) light. *J Biol Rhythms*, 2008, **23**(5): 379-386
- [10] Thapan K, Arendt J, Skene D J. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol*, 2001, **535**(Pt 1): 261-267
- [11] Hankins M W, Lucas R J. The primary visual pathway in humans is regulated according to long-term light exposure through the action of a nonclassical photopigment. *Curr Biol*, 2002, **12**(3): 191-198
- [12] Figueiro M G, Rea M S, Bullough J D. Circadian effectiveness of two polychromatic lights in suppressing human nocturnal melatonin. *Neurosci Lett*, 2006, **406**(3): 293-297
- [13] Morita T, Tokura H. Effects of lights of different color temperature on the nocturnal changes in core temperature and melatonin in humans. *Appl Human Sci*, 1996, **15**(5): 243-246
- [14] Rea M S, Bullough J D, Figueiro M G. Human melatonin suppression by light: a case for scotopic efficiency. *Neurosci Lett*, 2001, **299**(1-2): 45-48
- [15] Brainard G C, Lewy A J, Menaker M, *et al.* Dose-response relationship between light irradiance and the suppression of melatonin in human volunteers. *Brain Res*, 1988, **454**(1-2): 212-218

Quantitative Algorithm for Melatonin Suppression by Light at Night*

MENG Yang^{1,2)}, HE Zhen-Ni³⁾, YIN Jian^{1)**}, ZHANG Yu²⁾, ZHANG Tian-Hao^{2)**}

¹⁾ Department of Breast, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy of The Ministry of Education, and Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China;

²⁾ Photonics Research Center, School of Physics, the MOE Key Laboratory of Bioactive Materials, the MOE Key Laboratory of Weak-Light Nonlinear Photonics, and Tianjin Key Laboratory of Photonics Materials and Technology for Information Science, Nankai University, Tianjin 300071, China;

³⁾ Physics Experiment Center, Renai Collage of Tianjin University, Tianjin 301636, China)

Abstract As an important hormone, melatonin has a wide range of functions in human body. Inappropriate light at night (LAN) will cause abnormal human circadian rhythm and then lead to melatonin secretion suppression. Melatonin suppression depends on correlated color temperature (CCT) and wavelengths of LAN. So far there was no quantitative algorithm for melatonin suppression by LAN. A relative spectral sensitivity curve of human plasma melatonin suppression was fitted and an algorithm was presented for predicting melatonin suppression by LAN. Theoretical basis and a method were provided for instructing safety strategy of architectural light at night. Also, the results could be applied in controlling light pollution, formulating the standard of safety nocturnal environment illumination and some other fields.

Key words light at night, melatonin suppression, spectra sensitivity curve, algorithm

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00182

*This work was supported by a grant from Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University.

**Corresponding author.

Yin Jian. Tel: 86-22-23340123-2701, E-mail: healthyin@medmail.com.cn

Zhang Tian-Hao. Tel: 86-22-89817312, E-mail: zhangth@mail.nankai.edu.cn

Tel: 86-23-68753591, Fax: 86-23-68752315, E-mail: W8301991@263.net

Received: April 6, 2010 Accepted: May 17, 2010