



综

述

## 褪黑素调控昼夜节律对认知功能的影响及机制

翁克威<sup>1,2</sup>综述, 王改青<sup>2</sup>审校

**摘要:** 昼夜节律是调控睡眠-觉醒周期、激素分泌和代谢的重要生物过程,其稳定性对维持正常的认知功能至关重要。褪黑素(MT)作为松果体分泌的一种关键激素,参与调节昼夜节律,进而对认知功能产生重要影响。本文系统梳理了褪黑素通过昼夜节律调控认知功能的多重机制,包括改善睡眠质量、促进胶质淋巴系统(GS)清除代谢废物、抗氧化和抗炎作用,以及调节神经元活动和突触可塑性的改善。此外,本文还探讨了昼夜节律紊乱与神经系统变性疾病的关联。未来研究需进一步明确褪黑素在神经保护中的作用机制,为认知障碍的预防和治疗提供新的思路。

**关键词:** 褪黑素; 昼夜节律; 认知功能; 胶质淋巴系统; 水通道蛋白-4

**中图分类号:** R749.1 **文献标识码:** A

**The impact and mechanism of melatonin on cognitive function by regulating circadian rhythms** WENG Kewei, WANG Gaiqing. (Hainan Medical University, Haikou 570000, China)

**Abstract:** Circadian rhythm is an essential biological process that regulates the sleep-wake cycle, hormone secretion, and metabolism, and the stability of circadian rhythm is crucial for maintaining normal cognitive function. Melatonin (MT), a key hormone secreted by the pineal gland, is involved in the regulation of circadian rhythm and thus has a significant impact on cognitive function. This article systematically reviews the multiple mechanisms by which MT regulates cognitive function through circadian rhythm, including improving sleep quality, promoting the clearance of metabolic waste by the glymphatic system, exerting antioxidant and anti-inflammatory effects, and regulating neuronal activity and the improvement of synaptic plasticity. In addition, this article also discusses the association between circadian rhythm disorders and neurodegenerative diseases. Future studies are needed in the future to further clarify the neuroprotective mechanisms of MT, in order to provide new insights for the prevention and treatment of cognitive impairment.

**Key words:** Melatonin; Circadian rhythm; Cognitive function; Glymphatic system; Aquaporin-4

昼夜节律,也称为生物钟,是生物体内维持生理平衡的关键调节系统。它以大约24 h为周期,影响着从睡眠-觉醒周期、激素分泌到代谢等多个生理过程,对维持正常认知功能至关重要<sup>[1]</sup>。认知功能是指个体接收、处理、储存和应用信息的能力,包括记忆、注意力、语言能力、执行功能等多个方面。认知功能的正常发挥对于个体的日常生活、学习和工作都具有极其重要的意义。

近年来,随着生活节奏的加快和社会压力的增加,昼夜节律紊乱的现象日益普遍。例如,夜班工作、时差、睡眠障碍等情况都会导致昼夜节律的紊乱。这些紊乱不仅影响个体的生活质量,还与多种疾病的发生发展密切相关,如神经系统变性疾病、心血管疾病、代谢综合征等。在神经系统变性疾病中,认知功能障碍是其核心症状之一,给患者及其家庭带来了沉重的负担。

褪黑素,作为5-羟色胺的衍生物,是由松果体分泌的一种激素,不仅在调控昼夜节律、免疫、抗氧化

和维持内分泌激素平衡方面发挥着多种生理作用,而且越来越多地被认为可能参与了精神疾病的发生和发展,特别是在认知功能方面有着深远的影响。昼夜节律紊乱,尤其是褪黑素分泌减少,与认知功能障碍、神经退行性疾病的发生密切相关<sup>[2]</sup>。然而,褪黑素调控昼夜节律对认知功能影响的具体机制尚未完全明确。

因此,深入研究褪黑素调控昼夜节律对认知功能的影响及其机制,对于理解昼夜节律紊乱与认知功能障碍之间的关系,以及开发预防和治疗认知障碍的新方法具有重要的科学意义和临床价值。

收稿日期:2025-01-25;修订日期:2025-02-18

基金项目:海南省重点研发项目(ZDYF2023SHFZ104);三亚市科技创新专项项目(2022KJCX24);三亚中心医院院级自然科学基金项目(SYZXY202408)

作者单位:[1. 海南医科大学,海南 海口 570000;2. 三亚中心医院(海南省第三人民医院),海南 三亚 572000]

通信作者:王改青,E-mail:wangq08@163.com

## 1 昼夜节律与褪黑素

**1.1 昼夜节律控制的生理机制** 昼夜节律是生物体内各种生理、生化和行为活动表现出的大约 24 h 周期的振荡规律现象,这一节律的形成机制是由生物钟基因驱动的结果<sup>[3]</sup>。生物钟基因核心分子机制由 BMAL1 和 CLOCK 及其靶基因 PER1、PER2、CRY1、CRY2 和 CRY3 组成,其中转录因子 BMAL1 在整个转录翻译过程中至关重要。在白天,编码 BMAL1 蛋白与时钟 CLOCK 形成异二聚体,成为反馈环中的核心调节因子,通过识别与 E-box 结合上从而增强 PER 和 CRY 等基因的转录活性,进一步促进 CRY 和 PER 蛋白在细胞质中的表达水平升高,从而调控生物体的节律。夜间,PER 和 CRY 蛋白在细胞质中累积并形成 PER-CRY 复合物,随后该复合体进入细胞核,通过负反馈机制抑制 BMAL1-CLOCK 异二聚体的功能,使 PER、CRY 基因转录停止。继而,PER-CRY 复合物被泛素化并降解,PER-CRY 复合物浓度降低解除了对 BMAL1-CLOCK 异二聚体的抑制,又开始新一轮的转录。此外,靶基因 REV-ERB $\alpha/\beta$  也参与生物钟的调节,被激活的转录因子 REV-ERB $\alpha/\beta$  与 ROR $\alpha/\beta/\gamma$  竞争结合到 BMAL1 启动子上的 ROR 反应元件,负向调控 BMAL1 的表达,确保了 BMAL1 的节律性表达。除上述主要通路外,D-盒结合 PAR-bZIP 转录因子 (D-box binding PAR-bZIP transcription factor, DBP) 和 E4 启动子结合蛋白 4 (E4 promoter-binding protein 4, E4BP4, 也称 NFIL3) 也参与了昼夜节律的调节。DBP 作为正调节因子结合 D-box 元件促进 PER 的表达,而 NFIL3 作为负调节因子结合 D-box 元件抑制 PER 的表达<sup>[4,5]</sup> (见图 1)。在生物昼夜节律中,BMAL1 基因的缺失会破坏核心时钟振荡转录与翻译功能,引起昼夜节律紊乱,导致大脑中广泛的胶质细胞激活、神经炎症和氧化应激等病理生理变化<sup>[1]</sup>。可见,时钟基因在维持昼夜节律中起关键作用。

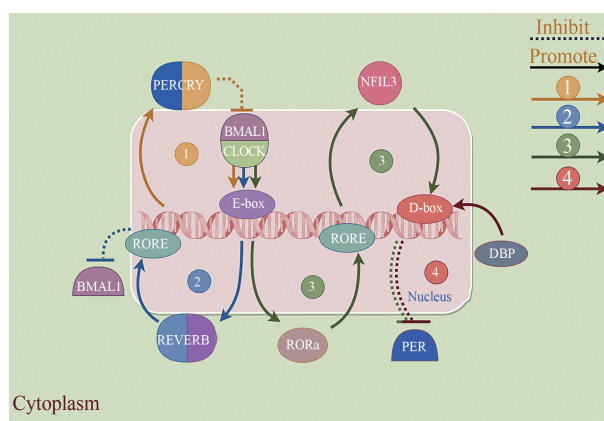
**1.2 褪黑素调控 BMAL1 与 CLOCK 基因的昼夜表达** 褪黑素分泌主要来源于松果体,其合成与光周期密切相关,其分泌主要集中在夜晚,可调控下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 的电活动,影响生物钟基因的表达来维持内稳态。生物基因如 BMAL1 和 CLOCK 的昼夜表达是生物钟调节昼夜节律的基础,它们的表达模式受到复杂的分子机制和环境因素的调控。褪黑素作为一种与生理时钟有关的激素,可通过与自身受体 MT1 和 MT2 作用影响时钟基因如 PER1、PER2、CRY1、CRY2、

BMAL1 和 CLOCK 的表达,还可抑制蛋白酶体的活性,稳定在暗期(夜间)转录的 SCN 中的蛋白质,如 BMAL1,维护生物钟的正常运转<sup>[6]</sup>。研究表明,褪黑素可通过上调 BMAL1,减轻炎症、缓解氧化应激,一定程度上改善了大鼠的认知行为<sup>[7]</sup>。然而,褪黑素除了参与生物钟基因的正向调控之外,还参与负向调控过程。研究发现,经暗处理后的小鼠 CLOCK 基因的表达水平升高,在此基础上加以褪黑素干预后发现 CLOCK 基因的表达降低,同时 PER 基因的表达升高<sup>[8]</sup>。这提示了褪黑素可能参与生物节律的转录-翻译反馈回路的调控。

综上所述,褪黑素通过多种机制调节时钟基因的昼夜表达,这些机制包括直接和间接影响基因转录、蛋白稳定性、信号传导途径以及与其他转录因子的相互作用,调节大脑的昼夜节律,减少认知功能障碍的发生。

## 2 褪黑素对认知功能的影响

**2.1 改善睡眠质量** 褪黑素作为昼夜节律的调控因子,通过 MT1 和 MT2 受体,不仅可能影响睡眠的昼夜节律方面,而且还可能调节睡眠的稳态过程和睡眠结构,作为连接睡眠的稳态和昼夜节律调节的分子,对睡眠质量有显著影响,尤其是深度睡眠和快速眼动睡眠 (rapid eye movement sleep, REM) 的维持。



①BMAL1-CLOCK 复合物结合下游基因 E-box 位点诱导阻遏物 PER、CRY 表达,PER-CRY 复合物转移到细胞核中负反馈 BMAL1、CLOCK 的表达。②BMAL1-CLOCK 复合物结合下游基因 E-box 位点诱导阻遏物 REV-ERB 表达,进入细胞核后结合 RORE 元件抑制 BMAL1 表达。③BMAL-CLOCK 复合物结合下游基因 E-box 位点诱导阻遏物 ROR $\alpha$  表达,进入细胞核结合 RORE 元件促进 NFIL3 表达,之后 NFIL3 进入细胞核与 D-box 位点结合抑制 PER 的表达。④DBP 进入细胞核结合 D-box 位点促进 PER 的表达。

图1 生物钟分子机制

在正常情况下,觉醒周期通过维持非快速眼动睡眠(NREM)和REM的适当时间分布,以及脑代谢的稳态,加强并维持新生树突棘的形成,有助于海马依赖性记忆的巩固,从而保留学习和记忆的能力<sup>[9]</sup>。然而,在REM阶段缺乏时,会影响大脑中下丘脑的黑色素浓缩激素(melanin-concentrating hormone, MCH)神经元的激活,减少了它们的发射频率,从而导致记忆力和注意力下降,反应时间延长,出现认知功能障碍<sup>[10]</sup>。在褪黑素研究中,褪黑素补充剂可以帮助改善睡眠结构,缩短入睡时间,提高睡眠质量。对于存在时差、夜班工作或睡眠-觉醒周期紊乱的情况下,褪黑素补充剂可以通过模拟身体自然分泌的褪黑素,帮助调整昼夜节律。研究证明,褪黑素通过调整睡眠-觉醒节律,有助于缓解因高海拔引起的睡眠障碍,从而提升军事人员的认知功能,包括警觉性和记忆力<sup>[11]</sup>。因此,褪黑素可通过调整昼夜节律,提高睡眠质量,从而改善认知功能。

**2.2 调节水通道蛋白-4极性分布与胶质淋巴系统** GS是大脑清除代谢废物的关键系统,Iliff等<sup>[12]</sup>通过双光子激光扫描显微镜实时观察,揭示了脑脊液流入脑实质的路径。他们发现,脑脊液通过星形胶质细胞间隙或星形胶质细胞终足部位上的水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP4),将脑组织内代谢废物转至脑脊液后清除。进一步的研究发现,AQP4基因敲除的动物模型中,大脑间质中液体和溶质的清除速度明显减慢,这表明AQP4对于GS的功能至关重要。研究发现,褪黑素对星形胶质细胞终足部位上的AQP4表达具有调节作用。在褪黑素处理的胆红素脑病乳鼠脑皮质中,AQP4的表达明显下降,特别是在血管周围的AQP4表达量明显低于胆红素脑病组,这显著降低了胆红素脑病模型大鼠的脑水肿程度。这一发现表明,褪黑素可能通过影响AQP4的分布降低胆红素脑病模型大鼠的脑水肿程度。姚笛<sup>[13]</sup>在2023年的研究亦发现,使用TGN020这种新型的AQP4蛋白抑制剂抑制极化的AQP4后的小鼠,褪黑素对其GS功能及认知障碍的改善作用被部分减弱。同时,实验证明,在昼夜节律蛋白PER2、CRY2、BMAL1、CLOCK和PER1表达异常的小鼠中,经褪黑素治疗后一定程度上恢复了GS功能和AQP4的极化,改善睡眠结构,并纠正这些蛋白的异常表达。此外,进一步研究表明,PER2可通过与星形细胞中AQP4的 $\alpha$ -dystrobrevin(Dtna)亚基的相互作用来指导AQP4的极性分布。可见,褪黑素通过调节昼夜蛋白PER2的表达,保持星形细胞足突上

AQP4的极化,并恢复GS功能来改善抑郁症和认知障碍的结果<sup>[14]</sup>。

综上所述,GS通过其独特的结构和功能,特别是AQP4的极化分布,对维持脑部健康具有关键性的影响。

**2.3 抗氧化与抗炎作用** 褪黑素作为一种强有力的自由基清除剂可以通过直接和间接方式清除自由基,保护线粒体功能、抑制电子逃逸及NADPH氧化酶的活性来减少自由基产生,还能够与时钟基因核受体ROR $\alpha$ 结合,抑制NF- $\kappa$ B其与DNA的结合和激活,减少iNOS和促炎细胞因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-6)的表达,发挥抗氧化、抗炎作用<sup>[15]</sup>;并且褪黑素还通过降低A $\beta$ 水平和调节分泌酶活性,减少A $\beta$ 的形成和促炎作用;除此之外,褪黑素与SIRT1的关系密切,能够上调SIRT1,而SIRT1不仅介导褪黑素的保护作用,还通过抑制NF- $\kappa$ B激活和促进Nrf2上调来抑制炎症反应,并可能通过抑制TLR4信号通路进一步减少炎症<sup>[16]</sup>。然而,时钟基因CRY表达的丧失会导致TNF- $\alpha$ 和炎症因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6)的明显上调<sup>[17]</sup>。由此可见,褪黑素通过抗氧化和抗炎机制发挥神经保护作用。相对而言,长期的神经炎症和氧化应激被认为是导致认知功能下降的主要原因之一,尤其在老年人和阿尔茨海默病患者中。研究表明,褪黑素可通过阻止高脂诱导的海马A $\beta$ 积累和TAU磷酸化增加,减轻海马神经炎症及高脂大鼠氧化应激,并恢复海马中的环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平以及神经元活动。同时与烟酰胺单核苷酸共同调节额叶皮质和海马中的线粒体功能及凋亡速率来减轻衰老引起的认知障碍,显著降低前额皮质和海马的活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,提高其线粒体膜功能和ATP水平<sup>[18]</sup>。可见,褪黑素通过其抗氧化及抗炎的作用,发挥神经保护机制,改善认知功能。

**2.4 促进突触可塑性** 褪黑素的作用除了调节昼夜节律和睡眠-觉醒周期外,还对神经系统的突触可塑性具有促进作用。突触可塑性是指神经系统中突触连接的强度和效率可随经验和环境的变化而改变的特性,这与学习和记忆过程密切相关。研究表明,褪黑素可通过其受体MT1和MT2影响海马体中的长期增强(long-term potentiation, LTP),LTP是学习和记忆形成的一个关键机制。在野生型(WT)小鼠中,LTP的大小随昼夜变化而变化,而在褪黑素受体敲除

(MT1/2)小鼠中,这种昼夜差异消失,表明褪黑素通过其受体影响 LTP。此外,褪黑素还影响海马体中 CREB 的磷酸化,CREB 是一种与记忆形成密切相关的转录因子,其磷酸化的节律性峰值与褪黑素夜间激增的时间相吻合,进一步揭示了褪黑素在调节记忆相关过程中的作用<sup>[19]</sup>。在某些情况下,褪黑素能够促进神经发生,即新的神经元的生成,这可能间接影响突触可塑性。研究发现,褪黑素可作为一种连接钙信号和神经元发育的分子,促进了年轻小鼠海马齿状回区域钙化性神经元的再生和突触成熟。此外,褪黑素可能通过促进 BDNF 的表达,减轻突触可塑性的损害,从而改善小鼠的认知功能<sup>[20]</sup>。

可见,褪黑素能够通过其受体 MT1 和 MT2 调节相关基因的表达,这些基因可能参与突触的形成、维持和突触后电位的改变,从而影响突触可塑性,导致认知障碍的发生。

### 3 昼夜节律紊乱与认知功能障碍

**3.1 昼夜节律紊乱的病理机制** 昼夜节律通过调控氧化应激、神经炎症、蛋白质稳态等许多关键生理过程来维持细胞、组织和系统的稳定状态。昼夜节律的紊乱不仅会出现细胞代谢异常,包括糖酵解、氧化磷酸化以及脂肪酸和氨基酸的代谢异常,而且还会激活大脑中的小胶质细胞和星形细胞,使细胞更趋向促炎的状态,从而诱导慢性神经炎症,导致神经退行性疾病的发生<sup>[21]</sup>。研究发现,在大鼠大脑中,慢性神经炎症显著损害了废物清除功能,并导致海马体内 A $\beta$  水平显著升高。同时,AQP4 的密度在多个大脑区域也出现表达降低,使脑内代谢废物的清除效率减弱,导致认知功能障碍的发生<sup>[22]</sup>。正常情况下,昼夜节律时钟可能有助于在时间上协调氧化还原防御基因的表达与大脑代谢活动的昼夜变化。然而,在神经系统疾病环境中,ROS 是大脑神经元活动增加难以代偿的副产品,正常的昼夜节律中断可能更容易使大脑受到氧化损伤,从而促进神经退化<sup>[23]</sup>。在时钟基因层面,昼夜节律由转录和翻译反馈环路调节,生物钟调控机制的破坏也可出现昼夜节律紊乱。尤其是 Bmal1 节律基因,将其敲除后可出现明显昼夜节律的消失<sup>[24]</sup>。可见,Bmal1 的缺失会破坏核心时钟振荡转录与翻译功能,引发昼夜节律紊乱,出现大脑各种病理生理失调引起中枢神经系统功能紊乱,导致认知功能障碍。

**3.2 阿尔茨海默病中的昼夜节律失调** 昼夜节律失调是生物体内的自然节律与外部环境的光照周期不同步,导致睡眠-觉醒周期、生理功能和行为

模式的紊乱的现象。昼夜节律失调可能与多种疾病的发生发展有关,包括睡眠障碍、代谢紊乱、心血管疾病、精神疾病和神经系统变性等。如患有阿尔茨海默病的病人一般会出现严重的昼夜节律紊乱,而这一现象与褪黑素分泌减少密切相关<sup>[25]</sup>。研究表明,即使在患者没有表现出认知障碍的临床前阶段(Braak-1 阶段),脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)褪黑激素水平也会下降,这说明脑脊液中褪黑激素的减少可能是即将到来的 AD 的早期标志物<sup>[26]</sup>。褪黑素作为调节睡眠-觉醒周期的重要激素,其作用是通过减少 A $\beta$  沉积、抑制 tau 蛋白过磷酸化、减轻氧化应激损伤和炎症反应、调节神经元自噬等多种机制延缓阿尔茨海默病进展<sup>[27]</sup>。然而,SCN 中褪黑素受体的减少和功能障碍可能是导致阿尔茨海默病早期认知功能下降的原因之一<sup>[28]</sup>。此外,大脑中的 A $\beta$  和 tau 蛋白可因昼夜节律紊乱沉积加快,进一步加剧疾病进展。在正常昼夜节律时,脑内神经元的放电会减少,可帮助减缓或抑制 A $\beta$  的生成,并且大脑的清除系统可以完全代偿清除这类代谢废物。相反,在清醒时,神经元活动增加,频繁的放电会促进 A $\beta$  的产生和沉积,导致脑中的淀粉样斑块加速形成,这不仅会进一步破坏睡眠-觉醒功能和昼夜节律,还会增加 AD 疾病的进展<sup>[29]</sup>。由此可见,昼夜节律的紊乱可能影响大分子物质(如 tau 蛋白及 A $\beta$ )在 GS 中的清除率,增加局部脑氧化应激,最终影响认知功能<sup>[30,31]</sup>。

目前,褪黑素已被证实具有显著的神经保护作用。在衰老和阿尔茨海默病(AD)动物模型中,通过褪黑素的干预,减少了 A $\beta$  和高磷酸化 tau 蛋白的积累,从而改善了神经可塑性和神经元的生存能力,预防了学习和记忆障碍的发生,进而起到了改善认知功能的作用<sup>[26]</sup>。

### 4 结论与展望

褪黑素作为昼夜节律的调控因子,通过其抗氧化、抗炎以及增强胶质淋巴系统功能等多重机制,对认知功能产生显著影响。未来研究应集中于以下几个方面:(1)进一步探索褪黑素在神经系统变性疾病中的作用,尤其是如何通过调控 AQP4 和昼夜节律基因,来延缓或预防认知功能下降。(2)临床应用的拓展,尤其是在老年人群和睡眠障碍患者中,褪黑素补充剂是否能长期有效地改善认知功能。(3)分子机制的深入研究,以便为基于褪黑素的认知障碍干预提供更科学的依据。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**翁克威负责文献收集、论文撰写;王改青负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] 余 愿, 侯家保, 刘旭珂, 等. 时钟基因 BMAL1 在认知功能障碍机制中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(11): 151-154, 162.
- [2] Afonso AC, Pacheco FD, Canevar L, et al. Schizophrenia-like behavior is not altered by melatonin supplementation in rodents[J]. An Acad Bras Cienc, 2020, 92(4): e20190981.
- [3] Canevar JB, Queiroz LY, Soares ES, et al. Circadian rhythm alterations affecting the pathology of neurodegenerative diseases[J]. J Neurochem, 2024, 168(8): 1475-1489.
- [4] Ruan W, Yuan X, Eltzschig HK. Circadian rhythm as a therapeutic target[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(4): 287-307.
- [5] Shafi AA, Knudsen KE. Cancer and the circadian clock[J]. Cancer Res, 2019, 79(15): 3806-3814.
- [6] Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome[J]. J Pineal Res, 2015, 58(1): 1-11.
- [7] Hu Y, Yin J, Yang G. Melatonin upregulates BMAL1 to attenuate chronic sleep deprivation-related cognitive impairment by alleviating oxidative stress[J]. Brain Behav, 2023, 13(1): e2836.
- [8] Yamanaka Y, Yamada Y, Honma KI, et al. Cryptochrome deficiency enhances transcription but reduces protein levels of pineal Aanat[J]. J Mol Endocrinol, 2018, 61(4): 219-229.
- [9] 曹 璐, 王迎斌, 张 伟, 等. 睡眠障碍对老年认知功能的影响机制及防治研究进展[J]. 世界睡眠医学杂志, 2024, 11(4): 778-783.
- [10] Izawa S, Chowdhury S, Miyazaki T, et al. REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories[J]. Science, 2019, 365(6459): 1308-1313.
- [11] 赵娟娟, 刘雅贞, 司粒卜, 等. 高海拔地区军事人员睡眠障碍及褪黑素的应用研究[J]. 空军航空医学, 2024, 40(3): 259-263.
- [12] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$  [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(147): 147ra111.
- [13] 姚 笛. 褪黑素通过 PER2-DTNA-AQP4 途径调控 Glymphatic 系统改善小鼠抑郁样症状和认知障碍[D]. 武汉: 华中科技大学, 2023.
- [14] Yao D, Li R, Hao J, et al. Melatonin alleviates depression-like behaviors and cognitive dysfunction in mice by regulating the circadian rhythm of AQP4 polarization[J]. Transl Psychiatry, 2023, 13(1): 310.
- [15] García JA, Volt H, Venegas C, et al. Disruption of the NF- $\kappa$ B/NLRP3 connection by melatonin requires retinoid-related orphan receptor- $\alpha$  and blocks the septic response in mice [J]. FASEB J, 2015, 29(9): 3863-3875.
- [16] Hardeland R. Melatonin and inflammation-story of a double-edged blade[J]. J Pineal Res, 2018, 65(4): e12525.
- [17] Rana JE, Saeed M, Javed RR, et al. Melatonin in regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: involvement of circadian clock genes [J]. British J Pharmacol, 2018, 175(16): 3230-3238.
- [18] Hosseini L, Farokhi-Sisakht F, Badalzadeh R, et al. Nicotinamide mononucleotide and melatonin alleviate aging-induced cognitive impairment via modulation of mitochondrial function and apoptosis in the prefrontal cortex and hippocampus[J]. Neuroscience, 2019, 423: 29-37.
- [19] Jilg A, Bechstein P, Saade A, et al. Melatonin modulates daytime-dependent synaptic plasticity and learning efficiency[J]. J Pineal Res, 2019, 66(3): e12553.
- [20] Li ZR, Liu DG, Xie S, et al. Sleep deprivation leads to further impairment of hippocampal synaptic plasticity by suppressing melatonin secretion in the pineal gland of chronically unpredictable stress rats[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 930: 175149.
- [21] Wang XL, Li L. Circadian clock regulates inflammation and the development of neurodegeneration [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 696554.
- [22] Suresh S, Larson J, Jenrow KA. Chronic neuroinflammation impairs waste clearance in the rat brain[J]. Front Neuroanat, 2022, 16: 1013808.
- [23] Musiek ES, Lim MM, Yang G, et al. Circadian clock proteins regulate neuronal redox homeostasis and neurodegeneration[J]. J Clin Invest, 2013, 123(12): 5389-5400.
- [24] Zheng Y, Pan L, Wang F, et al. Neural function of Bmal1: an overview[J]. Cell Biosci, 2023, 13(1): 1.
- [25] Prodhan AHMSU, Cavestro C, Kamal MA, et al. Melatonin and sleep disturbances in Alzheimer's disease[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2021, 20(8): 736-754.
- [26] Spinedi E, Cardinali DP. Neuroendocrine-metabolic dysfunction and sleep disturbances in neurodegenerative disorders: focus on Alzheimer's disease and melatonin [J]. Neuroendocrinology, 2019, 108(4): 354-364.
- [27] 姜佳凤, 赵莲花, 赵 伟. 褪黑素在阿尔茨海默病病理损害机制中的作用[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2023, 23(8): 687-692.
- [28] Tang H, Ma M, Wu Y, et al. Activation of MT2 receptor ameliorates dendritic abnormalities in Alzheimer's disease via C/EBP $\alpha$ /miR-125b pathway[J]. Aging Cell, 2019, 18(2): e12902.
- [29] 王馨晨, 路 宽, 褚晨亮. 睡眠障碍对认知功能障碍及痴呆的影响及防治研究进展[J]. 世界睡眠医学杂志, 2022, 9(8): 1433-1436.
- [30] 马志楠, 张雪竹. 血管性轻度认知障碍的潜在生物标志物研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023, 49(4): 1083-1091.
- [31] Wu H, Dunnett S, Ho YS, et al. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer's disease [J]. Front Neuroendocrinol, 2019, 54: 100764.

引证本文:翁克威,王改青. 褪黑素调控昼夜节律对认知功能的影响及机制[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(4): 365-369.