

生物节律是机体适应外环境的基本特征之一, 生物节律紊乱是脑老化过程最早发生的事件之一。松果体素水平降低及昼夜节律紊乱与阿尔茨海默病早期病理密切相关, 给阿尔茨海默病患者补充松果体素结合光治疗可延缓阿尔茨海默病认知功能的损伤。唾液松果体素的节律变化水平可能成为检测衰老和阿尔茨海默病的生物学标记物之一。

——周江宁

## 松果体素的节律与阿尔茨海默病 \*

周江宁 \*\* 刘雅静

(中国科学院脑功能与脑疾病重点实验室, 中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230027)

**摘要** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者常伴有生物节律的紊乱, 且紊乱的昼夜节律与患者的认知功能损伤显著相关。松果体素水平降低及昼夜节律紊乱发生在 AD 早期, 并与早期病理改变相关。基于松果体素的神经保护作用, 给 AD 患者补充松果体素结合光治疗可以延缓 AD 认知功能的损伤, 至少与已知的抗痴呆药物具有类似的效应。本文系统综述松果体素的节律失调与阿尔茨海默病的关系。

**关键词** 阿尔茨海默病, 松果体素, 节律紊乱, 治疗

**学科分类号** R74

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2012.00315

关于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的病因和发病机制有很多假说, 其中 A $\beta$  假说、Tau 蛋白异常磷酸化假说主导了该研究领域 10 余年<sup>[1]</sup>。但是, 基于该假说研发的药物至今尚不能应用于临床。反之, 基于最传统的胆碱能假说的胆碱酯酶抑制剂, 仍然是治疗 AD 的一线药物。如此尴尬的局面, 促使人们重新思考什么是 AD 的真正病因和发病机制。符合逻辑的思路是, 我们应该从学习和记忆的生理机制入手, 探讨 AD 记忆损伤的病因和机制。AD 发病的突触可塑性损伤假说于是应运而生<sup>[2]</sup>, 并成为近期 AD 研究领域的热点课题<sup>[3-5]</sup>。

在人的一生当中, 生物节律扮演了重要角色。内源性节律使机体参与环境节律改变并适应环境变化。昼夜节律是物种与外界同步、适应自然进化的结果。生物节律是衰老过程中最先受累的生理功能, 在 AD 中表现尤为明显<sup>[6-7]</sup>。研究表明, AD 患者常常伴有生物节律的紊乱, 如睡眠-觉醒节律的紊乱<sup>[8-9]</sup>。严重的昼夜节律紊乱, 加剧了 AD 的进

展, 严重影响患者的生活质量。更为重要的是, 紊乱的昼夜节律与 AD 患者的认知功能下降明显相关。

人体昼夜节律调节系统主要由视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)和松果体组成。SCN 是内源性节律产生和调节的主要结构, 而松果体则在 SCN 支配下以松果体素(melatonin)的形式将时间信息传递至全身其他部位。本文就松果体素的节律与阿尔茨海默病的关系进行系统的综述。

### 1 松果体

1958 年, 美国耶鲁大学的 Lerner 教授首次从牛的松果体提取物中分离纯化出一种能够使青蛙皮肤褪色的物质, 并确定了该物质的结构, 将其命名

\* 国家重点基础研究发展计划(973)资助项目 (2012CB947600)。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 0551-3607658, E-mail: jnzhou@ustc.edu.cn

收稿日期: 2012-06-26, 接受日期: 2012-07-05

为 melatonin, 即松果体素。松果体素是主要由松果体合成和分泌的一种脂溶性的神经内分泌激素, 合成后直接分泌入血。循环中松果体素和松果体内松果体素浓度平行, 松果体切除后血液中几乎测不到松果体素。松果体素在很多生理活动和病理过程中都起到重要的调节作用, 其中主要包括调节生物钟<sup>[10-11]</sup>, 抗氧化的保护作用<sup>[12-13]</sup>, 改善学习记忆<sup>[14-15]</sup>和免疫调节功能<sup>[16-17]</sup>。

人类松果体由第三脑室上丘脑区室管膜细胞衍变而来, 属于室周分泌器官。低等动物(鱼类和两栖类)的松果体能直接接受光并产生电活动, 被称为“第三只眼睛”。哺乳类动物的松果体不能直接感受光, 但可通过眼睛接受光周期调节。松果体是神经内分泌器官, 接受交感神经传来的冲动并转换成松果体素的分泌活动, 通过松果体素调节体内多

种组织器官功能及新陈代谢。松果体的生理活动受环境光周期影响。松果体还含有一些神经肽, 如血管活性肠肽、血管加压素、生长抑素、神经肽 Y、促甲状腺素释放激素以及乙酰胆碱。

## 2 松果体素的合成与代谢

松果体素是 5- 羟色氨酸的衍生物, 它的化学名称为 N- 乙酰 -5- 甲氧色胺 (N-acetyl-5-methoxytryptamine)。松果体素的合成过程如图 1 所示, 它以色氨酸(tryptophan, Trp)为原料, 经过羟化、脱羧、N- 乙酰化和氧甲基化, 最终形成松果体素。其具体过程如下: 色氨酸在色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)的作用下羟化为 5- 羟色氨酸(5-hydroxytryptophan)。5- 羟色氨酸经过芳香氨基酸脱羧酶(aromatic amino acid decarboxylase)

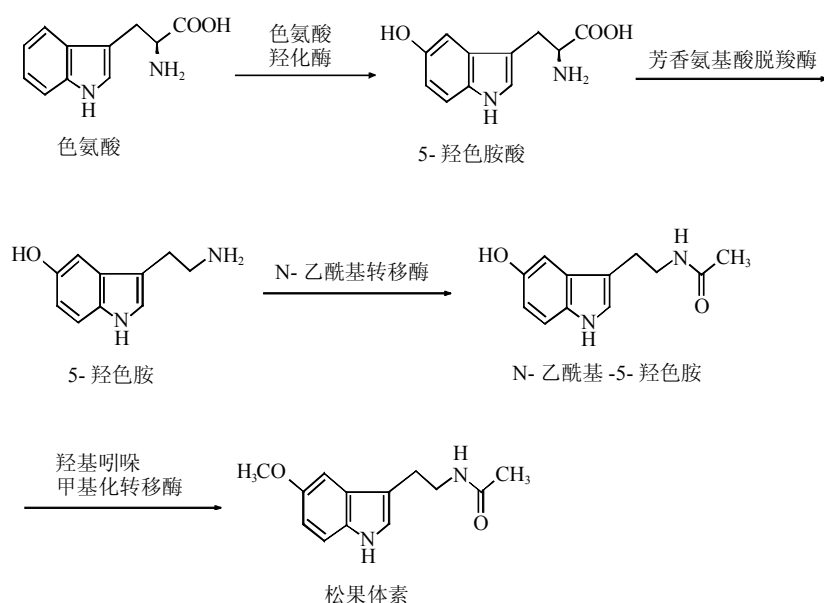


Fig. 1 The biosynthesis of melatonin

图 1 松果体素的生物合成过程

的作用转化为 5- 羟色胺(5-HT)。5- 羟色胺在 N- 乙酰基转移酶(serotonin N-acetyltransferase, NAT)的作用下经过 N- 乙酰化形成 N- 乙酰基 -5- 羟色胺(NAS), 这一步是松果体素合成的关键步骤。最后通过氧甲基化将 N- 乙酰基 -5- 羟色胺(NAS)在羟基吲哚甲基化转移酶(hydroxyindole-O-methyltransferase, HIOMT) 的作用下迅速转化为松果体素 (N-acetyl-5-methoxytryptamine)<sup>[18]</sup>。合成以后的松果体素并不储存在松果体, 而是随即被动地进入血液循

环<sup>[19]</sup>。尽管人们对 N- 乙酰基转移酶(NAT)是否是松果体素合成的限速酶有争议, 但是, 大多数研究者认为在松果体素合成的过程中 N- 乙酰基转移酶(NAT)是必需的<sup>[20]</sup>。

松果体素的分解代谢主要在肝脏和脑进行, 其中肝脏是松果体素的主要降解途径。在肝细胞中, 松果体素在微粒体羟化酶作用下生成 6- 羟松果体素(6-OH-melatonin), 丧失生物活性。6- 羟松果体素与硫酸(70%~80%)或葡萄糖醛酸(5%)结合排出

体外<sup>[21]</sup>。在肝脏中也存在少量的松果体素的去乙酰基和去甲基代谢途径。松果体素的脑代谢主要是氧化作用,松果体素的吡咯核环打开形成N-乙酰-5-甲氧-犬尿胺<sup>[22]</sup>。

松果体素的代谢产物主要由尿液排出。大鼠给予<sup>14</sup>C-松果体素后24 h,尿中排泄70%,粪便中排泄20%。尿中松果体素的代谢产物主要为:硫酸结合的6-羟松果体素(70%~80%),葡萄糖醛酸结合的6-羟松果体素(5%),犬尿胺(15%)。在尿中的其他排泄方式还有:松果体素原形(<1%)和5-甲氧吲哚类(0.5%)<sup>[21]</sup>。

### 3 非松果体分泌的松果体素

循环中的松果体素主要来源于松果体,然而,一段时间以来,其他部位来源的松果体素也相继被发现。这些其他可以产生松果体素的部位主要包括视网膜<sup>[23]</sup>、卵巢<sup>[24-25]</sup>、睾丸<sup>[26]</sup>、哈德氏腺<sup>[27]</sup>、胃肠道<sup>[28]</sup>、皮肤<sup>[29]</sup>等,另外,骨髓干细胞<sup>[30-31]</sup>、淋巴细胞<sup>[32]</sup>、血小板<sup>[33]</sup>,甚至胆汁中<sup>[34]</sup>也有很高的松果体素含量。并且,据报道,松果体素受体在视网膜<sup>[35-36]</sup>、卵巢<sup>[37]</sup>、淋巴细胞<sup>[38]</sup>、皮肤<sup>[29]</sup>、血小板<sup>[39]</sup>和星形胶质细胞<sup>[40]</sup>中都有表达。松果体素受体的广泛表达暗示了松果体素对这些组织和细胞的局部保护作用<sup>[41]</sup>。

我们在研究中发现,体外培养的大鼠原代星形胶质细胞和星形胶质瘤细胞系C6可以合成和分泌一定量的松果体素<sup>[42]</sup>,并且,ApoE不同的基因型通过影响松果体素合成通路上的关键酶NAT和代谢旁路上的关键酶MAOA,从而对星形胶质细胞来源的松果体素有不同的调节作用<sup>[43]</sup>,但其具体的分子机制还不十分清楚。Jimenez-Jorge等<sup>[44]</sup>报道,在发育不同阶段去除松果体后的大鼠脑中也有松果体素的存在。他们的研究结果在一定程度上支持了我们的发现:大脑中松果体素可能不局限在松果体内,皮层星形胶质细胞也可以合成和分泌一定量的松果体素,具体的生理功能将成为未来研究的主题。

据报道,第三脑室脑脊液中的松果体素水平要远远高于血液中的松果体素水平<sup>[45]</sup>。一般认为,在中枢神经系统中,松果体是主要的松果体素来源。虽然在同样的培养条件下,大鼠原代皮层星形胶质细胞培养上清液中的松果体素水平大约只有松果体细胞培养上清液中的2/5,但是,考虑到脑中大量星形胶质细胞的存在,皮层星形胶质细胞松果体素

的分泌将有利于体内脑脊液中高水平的松果体素的形成。另一方面,N-乙酰基转移酶和羟基吲哚甲基化转移酶mRNA在大鼠松果体组织外的广泛表达,也暗示了松果体外的组织和细胞中松果体素产生的重要性<sup>[46]</sup>。目前,大鼠原代皮层星形胶质细胞局部产生的松果体素的具体功能还不清楚。我们推测,皮层的星形胶质细胞合成的松果体素或许通过自分泌或旁分泌的机制发挥局部保护作用<sup>[47]</sup>。

### 4 松果体素的昼夜节律

在所有的哺乳动物中,松果体素的分泌都呈现24 h节律性波动,白天分泌减少而在夜间达到最高水平。在人类,松果体和唾液中的松果体素呈高度相关<sup>[48]</sup>。在成人血浆松果体素的最高浓度平均为60~70 mg/L,最低浓度常在10 mg/L以下。松果体素分泌一般于21:00~22:00开始升高,高峰在2:00~4:00之间,于7:00~9:00下降。夜间松果体素释放的增加是受肾上腺素能神经系统调控的:夜间释放的去甲肾上腺素激活 $\beta$ 1-肾上腺素能受体,导致cAMP的增加,继之以N-乙酰基转移酶的激活,它将5-羟色胺转变为松果体素。哺乳动物的松果体素周期是由视交叉上核(SCN)产生的,并受光-暗周期的影响<sup>[49]</sup>。SCN投射到下丘脑室旁核神经元通过多突触通路到达松果体<sup>[50]</sup>。松果体素分泌节律还受行为、社交、营养、暗示、温度变化、时间概念、某些药物以及松果体素本身的影响。

血浆松果体素浓度随年龄而变化,出生后短期内即出现少量松果体素,以后迅速增加,3~5岁时达到最高峰,然后逐步下降到成人水平。青春发育前有大幅度下降,有人推测此时松果体素分泌减少与下丘脑-垂体-性腺轴发育成熟有关。30~40岁松果体素水平比较稳定,老年期水平继续下降并失去节律。老年人松果体素水平进行性下降的机制还不十分清楚,可能与老年人松果体内一些松果体素合成酶基因的活性减弱,以及支配松果体的肾上腺素能纤维支配减少有关。

松果体素是昼夜节律的同步因素,在季节性生殖哺乳动物松果体素能传递光周期长度的信息。在人类,松果体素主要提供夜晚信息,随着年龄的增长松果体素的分泌逐渐发生改变,节律逐渐衰减并有时相延迟趋势。我们的研究表明,唾液中的松果体素水平昼夜节律的改变起自于中年,老年后

仍可维持明显的昼夜节律<sup>[51]</sup>。已发现人类 SCN 有松果体素受体<sup>[52]</sup>, 提示松果体素可能直接作用于 SCN 以影响昼夜节律。并且, 与正常对照组比较, 老年人和 AD 患者 SCN 部位的松果体素膜受体(MT1)表达是下降的<sup>[53]</sup>。

不同季节由于光照长短不同松果体素节律也不同, 主要表现在松果体素的高峰持续时间在短日照季节长, 而长日照季节短。因此光周期现象是由松果体素的不同周期造成的, 不仅松果体素的周期、强度和频率有季节性变化, 不同组织对松果体素的敏感性在一年中也有变化。给予松果体素可以使松果体素节律与组织敏感性同步, 诱导季节性反应, 说明松果体素在光周期的季节性功能中起决定性作用<sup>[54]</sup>。人类松果体素分泌周期也随黑夜周期变化, 冬季 24 h 的松果体素分泌大于夏季。

## 5 松果体素的节律紊乱与阿尔茨海默病

Reiter<sup>[55]</sup>早在 1992 年发现老年人合成分泌松果体素的功能减退。很多证据表明松果体素水平降低和生理节律紊乱与认知功能破坏明显相关。Ohashi 等<sup>[56]</sup>测定一组 AD 患者的血清松果体素发现, AD 患者血清松果体素较对照组分泌降低并且生理节律出现紊乱。我们的研究发现, AD 患者脑室脑脊液松果体素水平明显降低<sup>[57]</sup>, 仅为年龄匹配对照组成员水平的 1/5。并且, 具有 APOE $\epsilon$ 4/4 基因型患者的脑脊液松果体素水平明显低于基因型为 APOE $\epsilon$ 3/4 的患者<sup>[57]</sup>。由于 APOE $\epsilon$ 4 基因型是 AD 的风险因子并且似乎在某种程度上反映了该病的神经病理与神经化学变化, 结果再次提示松果体素水平与 AD 的体征与症状相关。脑脊液松果体素水平下降与 AD 患者昼夜节律总体紊乱一致, 如睡眠-觉醒节律紊乱、体温节律紊乱以及休息-活动节律紊乱, 并且与衰老和 AD 中 SCN 的退化一致。AD 患者比健康人更倾向于较少暴露于环境光。有报道说, 亮光治疗假设的直接刺激 SCN 干预疗法对 AD 患者的睡眠与行为紊乱有效, 提示 AD 中 SCN 退化是这些变化的中心环节。

近年来, 我们的研究小组报道了 AD 患者松果体素水平下降的分子机制<sup>[9]</sup>。AD 患者松果体素水平下降的原因在于松果体素合成通路上的前体物质合成下降, 而旁路代谢增加。在松果体素合成及代谢的通路, 由于色氨酸羟化酶(TPH) mRNA 水平下降, 导致松果体素合成的前体物质(5-羟色胺)合成下降, 由于单胺氧化酶 A(MAOA) mRNA 水平

升高, 5-羟色胺主要向代谢旁路——合成 5-HIAA (5-羟吲哚乙酸)的方向发展, 导致主要通路——5-羟色胺到松果体素合成的水平下降。实验中还发现, AD 患者由于松果体素水平的下降而引起松果体素的节律消失。并且 AD 患者  $\beta$ -肾上腺素受体 mRNA 水平的节律也消失了。

## 6 松果体素水平的下降可能是 AD 的早期事件

我们首次报道, AD 患者脑脊液(CSF)中的松果体素水平在发病的初期就有很显著的降低, 并且, 在伴随有病理改变的 AD 患者脑脊液中的松果体素水平降低更加明显<sup>[51, 57]</sup>。我们的实验结果还表明松果体素膜受体(MT1)的表达在正常老年人和 AD 患者中都有降低<sup>[53]</sup>。松果体中松果体素水平的降低被认为是正常老年人和 AD 患者脑脊液中松果体素水平降低的主要原因。我们推测, 既然松果体素可以在其他部位产生, 局部产生的松果体素水平的降低也可能是正常的老年人和 AD 患者脑脊液中松果体素水平降低的原因<sup>[45]</sup>。

众所周知, Braak 等<sup>[58]</sup>分期对 AD 神经病理在脑内的发展阶段进行了较为全面的描述。根据该指标, AD 病程起始于颞叶。我们最近研究了脑脊液松果体素水平与不同皮层部位神经病理改变之间的关系, 以期定量评估 AD 患者颞叶皮层神经病理严重程度。结果发现: Braak 分期与松果体素的水平呈负相关。重要的是, 在老年对照组的颞叶皮层中, 一旦出现神经原纤维缠结和(/或)神经炎斑, 就伴有 CSF 松果体素水平的显著下降。老年对照组的额叶、顶叶和枕叶皮层均未见到上述相关<sup>[51]</sup>。该结果提示衰老和 AD 患者的松果体素水平降低, 可能使脑内某些易感部位在自由基、 $\beta$ -淀粉样蛋白和其他毒性物质作用下产生的神经病理学改变, 脑脊液松果体素水平降低可能是 AD 发病过程的早期事件, 可以发生于任何临床症状表现之前。

## 7 松果体素的临床应用前景

目前认为, 氧化应激参与了 AD 的发病机制。研究发现, 松果体素不仅在调节昼夜节律方面具有重要作用, 而且具有神经元保护功能, 是抗氧化防御系统的一个组成部分。松果体素的神经保护作用一直是研究的热点<sup>[59-61]</sup>。Pappolla 等<sup>[62]</sup>观察到, 松果体素可以保护神经元免受 A $\beta$  的神经毒性, 这种

保护作用不需要松果体素膜受体的介导,而可能是松果体素抗氧化作用的结果.在AD的转基因小鼠模型中,松果体素在一定程度上抑制A $\beta$ 的增多,降低一些蛋白质的异常硝化,提高转基因小鼠的存活率<sup>[63]</sup>.A $\beta$ 的沉积和ApoE有关,并且,携带ApoE $\epsilon$ 4/4的散发性AD患者血管和老年斑中A $\beta$ 的沉积要比携带ApoE $\epsilon$ 3/3的明显增多<sup>[64]</sup>.Poeggeler等<sup>[65]</sup>报道,在一定的实验条件下,将ApoE4或ApoE3加入到A $\beta$ 中,可以出现两种结果:抑制A $\beta$ 聚积和促进A $\beta$ 更快地形成 $\beta$ 折叠结构和淀粉样纤维.到底出现哪一种结果,取决于实验中A $\beta$ 的浓度.有趣的是,在一定的实验条件下,抑制作用或促进作用与ApoE基因型有关.与单独的松果体素相比,ApoE4或ApoE3存在的情况下,这种抑制作用更加明显.上述研究结果提示,松果体素在AD发病过程中具有明显的神经保护作用,并且这种神经保护作用可能与ApoE的不同基因型有关.松果体素这种明显的神经保护作用或许能对AD患者新的治疗策略提供一种理论基础.

研究表明,松果体素易于透过血脑屏障进入脑组织,对多种神经退行性病变以及脑损伤具有保护作用<sup>[61]</sup>,它通过阻止体内过度的自由基反应,降低大脑炎症细胞因子水平和升高抗炎性分子的稳定性.松果体素对神经细胞多种损伤模型的保护作用,在国内外已得到广泛的研究和证实.因此,外源性应用松果体素可以延长寿命、推迟衰老、降低老年性疾病的发生<sup>[66]</sup>.

据报道,松果体素对调节睡眠有一定的作用,外源性给予松果体素可以帮助改善睡眠,提高睡眠质量.虽然剥夺睡眠并不消除松果体素节律,但剥夺睡眠引起的疲劳周期节律与血浆中松果体素水平密切相关.在人体中松果体素对日节律性的影响已被用来治疗时差和日周期基础上的睡眠障碍. Geoffriau等<sup>[67]</sup>发现,外源性松果体素能按时相-反应曲线影响内源松果体素分泌,因此可利用外源松果体素治疗生物节律紊乱,如时差综合症、延迟睡眠综合症、老年人失眠等.另有报道,松果体素可以通过产生正确的节律相移来调节睡眠<sup>[68]</sup>.松果体素可以在盲人(不能同步光-暗周期)与睡眠时相延迟的失眠病人诱导正常的松果体素昼夜节律<sup>[69-71]</sup>.实验结果表明,基于松果体素的神经保护功能,外源性给予松果体素可以改善AD患者的记忆和认知能力<sup>[72-73]</sup>.

自2003年以来,美国食品和药品管理局(FDA)没有批准任何能对抗AD的新药.最近,只有很少的药物能改善认知能力受损症状,但这些药物并不能延迟或改变这一疾病的进展,作用时间也很有限.根据2010年AD国际会议报告,目前对AD的研究仍然停留在一个基本的问题上,我们仍然不知道AD的两大标志—— $\beta$ -淀粉样蛋白和过度磷酸化的Tau蛋白,是这种疾病的原因还是副产物.我们需要对AD这种疾病进行重新思考.当前AD的三个阶段是:症状出现之前的潜伏期、轻度认知障碍期(MCI)和痴呆期.一些研究者认为,最近测试的药物之所以会失败,因为这些药物是在AD晚期阶段的患者中进行评估的.在此阶段不可逆转的损伤已经发生,去除 $\beta$ -淀粉样蛋白将不再有益.为了缓解疾病恶化,治疗需要应用于更早阶段.因此,我们需要利用生物标记物(比如测定唾液或血液松果体素)来评价从正常的认知老龄化到MCI、从MCI到轻度痴呆期的进展,以及在合适的时间帮助目标药物作用于正确的病理过程.

AD的发病因素和机制十分复杂,如基因变异<sup>[74-75]</sup>、表观遗传学<sup>[76]</sup>、内外环境因素<sup>[77-78]</sup>、蛋白质异常修饰<sup>[79]</sup>及在脑内的沉积<sup>[80]</sup>、神经营养及可塑性改变<sup>[81-82]</sup>、氧化应激<sup>[83-84]</sup>、离子通道<sup>[85]</sup>、金属离子代谢<sup>[86]</sup>及能量代谢紊乱<sup>[87]</sup>等等.松果体素水平下降及其昼夜节律紊乱是AD的早期事件,且与AD早期病理改变相关.我们已经建立无创性的唾液检测松果体素的方法<sup>[51]</sup>.若干横向比较的实验结果证明,给AD患者补充松果体素结合光治疗可以延缓AD认知功能的损伤,至少与已知的抗痴呆药物具有类似的效应<sup>[88]</sup>.根据目前对生物学标记物的定义,唾液松果体素的节律变化水平可能是目前符合该标准的、临床上易检测的、AD候选生物学标记物之一.

## 参 考 文 献

- [1] Rosales-Corral S A, Acuna-Castroviejo D, Coto-Montes A, *et al.* Alzheimer's disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. *J Pineal Res*, 2012, **52**(2): 167-202
- [2] Tanzi R E. The synaptic Abeta hypothesis of Alzheimer disease. *Nat Neurosci*, 2005, **8**(8): 977-979
- [3] Yang X, Yang Y, Liu J, *et al.* Increased phosphorylation of tau and synaptic protein loss in the aged transgenic mice expressing familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 mutation. *Neurochem Res*, 2012, **37**(1): 15-22
- [4] Marcello E, Epis R, Saraceno C, *et al.* Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Adv Exp Med Biol*, 2012, **970**: 573-601

- [5] Ma T, Klann E. Amyloid beta: linking synaptic plasticity failure to memory disruption in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2012, **120**(Suppl 1): 140-148
- [6] Zhou J N, Swaab D F. Age-related changes in neuropeptidergic neurons in the human hypothalamus//Macieira-Coelho A. *Molecular Basis of Aging*. Florida: CRC Press, 1995: 527-552
- [7] Wu Y H, Swaab D F. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med*, 2007, **8**(6): 623-636
- [8] Harper D G, Volicer L, Stopa E G, *et al.* Disturbance of endogenous circadian rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, **13**(5): 359-368
- [9] Yesavage J A, Noda A, Hernandez B, *et al.* Circadian clock gene polymorphisms and sleep-wake disturbance in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, **19**(7): 635-643
- [10] Pevet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris*, 2011, **105**(4-6): 170-182
- [11] Hardeland R, Madrid J A, Tan D X, *et al.* Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res*, 2012, **52**(2): 139-166
- [12] Galano A, Tan D X, Reiter R J. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *J Pineal Res*, 2011, **51**(1): 1-16
- [13] Wang J, Hao H, Yao L, *et al.* Melatonin suppresses migration and invasion *via* inhibition of oxidative stress pathway in glioma cells. *J Pineal Res*, 2012, doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.00985.x
- [14] Mares J, Pometlova M, Deykun K, *et al.* An isolated epileptic seizure elicits learning impairment which could be prevented by melatonin. *Epilepsy Behav*, 2012, **23**(3): 199-204
- [15] Saxena G, Bharti S, Kamat P K, *et al.* Melatonin alleviates memory deficits and neuronal degeneration induced by intracerebroventricular administration of streptozotocin in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, **94**(3): 397-403
- [16] Wu C C, Lu K C, Lin G J, *et al.* Melatonin enhances endogenous heme oxygenase-1 and represses immune responses to ameliorate experimental murine membranous nephropathy. *J Pineal Res*, 2012, **52**(4): 460-469
- [17] Espino J, Bejarano I, Paredes S D, *et al.* Protective effect of melatonin against human leukocyte apoptosis induced by intracellular calcium overload: relation with its antioxidant actions. *J Pineal Res*, 2011, **51**(2): 195-206
- [18] Foulkes N S, Borjigin J, Snyder S H, *et al.* Rhythmic transcription: the molecular basis of circadian melatonin synthesis. *Trends Neurosci*, 1997, **20**(10): 487-492
- [19] Wu Y H, Feenstra M G, Zhou J N, *et al.* Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer's disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**(12): 5898-5906
- [20] Liu T, Borjigin J. N-acetyltransferase is not the rate-limiting enzyme of melatonin synthesis at night. *J Pineal Res*, 2005, **39**(1): 91-96
- [21] Srinivasan V, Maestroni G J, Cardinali D P, *et al.* Melatonin, immune function and aging. *Immun Ageing*, 2005, **2**(1): 17
- [22] Hirata F, Hayaishi O, Tokuyama T, *et al.* *In vitro* and *in vivo* formation of two new metabolites of melatonin. *J Biol Chem*, 1974, **249**(4): 1311-1313
- [23] Gern W A, Ralph C L. Melatonin synthesis by the retina. *Science*, 1979, **204**(4389): 183-184
- [24] Itoh M T, Ishizuka B, Kuribayashi Y, *et al.* Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary. *Mol Hum Reprod*, 1999, **5**(5): 402-408
- [25] Itoh M T, Ishizuka B, Kudo Y, *et al.* Detection of melatonin and serotonin N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase activities in rat ovary. *Mol Cell Endocrinol*, 1997, **136**(1): 7-13
- [26] Tijmes M, Pedraza R, Valladares L. Melatonin in the rat testis: evidence for local synthesis. *Steroids*, 1996, **61**(2): 65-68
- [27] Djeridane Y, Vivien-Roels B, Simonneaux V, *et al.* Evidence for melatonin synthesis in rodent Harderian gland: a dynamic *in vitro* study. *J Pineal Res*, 1998, **25**(1): 54-64
- [28] Bubenik G A. Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin. *Biol Signals Recept*, 2001, **10**(6): 350-366
- [29] Slominski A, Pisarchik A, Semak I, *et al.* Serotonergic and melatonergic systems are fully expressed in human skin. *Faseb J*, 2002, **16**(8): 896-898
- [30] Conti A, Conconi S, Hertens E, *et al.* Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J Pineal Res*, 2000, **28**(4): 193-202
- [31] Tan D X, Manchester L C, Reiter R J, *et al.* Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance. *Biochim Biophys Acta*, 1999, **1472**(1-2): 206-214
- [32] Carrillo-Vico A, Lardone P J, Fernandez-Santos J M, *et al.* Human lymphocyte-synthesized melatonin is involved in the regulation of the interleukin-2/interleukin-2 receptor system. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**(2): 992-1000
- [33] Morera A L, Abreu P. Existence of melatonin in human platelets. *J Pineal Res*, 2005, **39**(4): 432-433
- [34] Tan D, Manchester L C, Reiter R J, *et al.* High physiological levels of melatonin in the bile of mammals. *Life Sci*, 1999, **65** (23): 2523-2529
- [35] Reppert S M, Godson C, Mahle C D, *et al.* Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**(19): 8734-8738
- [36] Fujieda H, Hamadanizadeh S A, Wankiewicz E, *et al.* Expression of mt1 melatonin receptor in rat retina: evidence for multiple cell targets for melatonin. *Neuroscience*, 1999, **93**(2): 793-799
- [37] Witt-Enderby P A, Masana M I, Dubocovich M L. Physiological exposure to melatonin supersensitizes the cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate-dependent signal transduction cascade in Chinese hamster ovary cells expressing the human mt1 melatonin receptor. *Endocrinology*, 1998, **139**(7): 3064-3071
- [38] Pozo D, Delgado M, Fernandez-Santos J M, *et al.* Expression of the Mel1a-melatonin receptor mRNA in T and B subsets of

- lymphocytes from rat thymus and spleen. *Faseb J*, 1997, **11** (6): 466–473
- [39] Vacas M I, Del Zar M M, Martinuzzo M, *et al.* Binding sites for [<sup>3</sup>H]-melatonin in human platelets. *J Pineal Res*, 1992, **13**(2): 60–65
- [40] Adachi A, Natesan A K, Whitfield-Rucker M G, *et al.* Functional melatonin receptors and metabolic coupling in cultured chick astrocytes. *Glia*, 2002, **39**(3): 268–278
- [41] Tan D X, Manchester L C, Hardeland R, *et al.* Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res*, 2003, **34**(1): 75–78
- [42] Liu Y J, Zhuang J, Zhu H Y, *et al.* Cultured rat cortical astrocytes synthesize melatonin: absence of a diurnal rhythm. *J Pineal Res*, 2007, **43**(3): 232–238
- [43] Liu Y J, Meng F T, Wang L L, *et al.* Apolipoprotein E influences melatonin biosynthesis by regulating NAT and MAOA expression in C6 cells. *J Pineal Res*, 2012, **52**(4): 397–402
- [44] Jimenez-Jorge S, Guerrero J M, Jimenez-Caliani A J, *et al.* Evidence for melatonin synthesis in the rat brain during development. *J Pineal Res*, 2007, **42**(3): 240–246
- [45] Skinner D C, Malpoux B. High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus. *Endocrinology*, 1999, **140**(10): 4399–4405
- [46] Stefulj J, Hortner M, Ghosh M, *et al.* Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *J Pineal Res*, 2001, **30**(4): 243–247
- [47] Maldonado M D, Murillo-Cabezas F, Terron M P, *et al.* The potential of melatonin in reducing morbidity-mortality after craniocerebral trauma. *J Pineal Res*, 2007, **42**(1): 1–11
- [48] McIntyre I M, Norman T R, Burrows G D, *et al.* Melatonin rhythm in human plasma and saliva. *J Pineal Res*, 1987, **4**(2): 177–183
- [49] Vanecsek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological Reviews*, 1998, **78**(3): 687–721
- [50] Moller M, Ravault J P, Cozzi B, *et al.* The multineuronal input to the mammalian pineal gland. *Adv Pineal Res*, 1991, **6**: 3–12
- [51] Zhou J N, Liu R Y, van Heerikhuizen J, *et al.* Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age. *J Pineal Res*, 2003, **34**(1): 11–16
- [52] Dubocovich M L. Melatonin receptors in the central nervous system. *Adv Exp Med Biol*, 1991, **294**: 255–265
- [53] Wu Y H, Zhou J N, Van Heerikhuizen J, *et al.* Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2007, **28** (8): 1239–1247
- [54] Wehr T A. The durations of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (Photoperiod). *J Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1991, **73**(6): 1276–1280
- [55] Reiter R J. The aging pineal-gland and its physiological consequences. *Bioessays*, 1992, **14**(3): 169–175
- [56] Ohashi Y, Okamoto N, Uchida K, *et al.* Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Biological Psychiatry*, 1999, **45**(12): 1646–1652
- [57] Liu R Y, Zhou J N, van Heerikhuizen J, *et al.* Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**(1): 323–327
- [58] Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1996, **165**(suppl): 3–12
- [59] Hoppe J B, Frozza R L, Horn A P, *et al.* Amyloid-beta neurotoxicity in organotypic culture is attenuated by melatonin: involvement of GSK-3beta, tau and neuroinflammation. *J Pineal Res*, 2010, **48**(3): 230–238
- [60] Dragicevic N, Copes N, O'Neal-Moffitt G, *et al.* Melatonin treatment restores mitochondrial function in Alzheimer's mice: a mitochondrial protective role of melatonin membrane receptor signaling. *J Pineal Res*, 2011, **51**(1): 75–86
- [61] Singhal N K, Srivastava G, Agrawal S, *et al.* Melatonin as a neuroprotective agent in the rodent models of Parkinson's disease: is it all set to irrefutable clinical translation?. *Mol Neurobiol*, 2012, **45**(1): 186–199
- [62] Pappolla M A, Chyan Y J, Poeggeler B, *et al.* An assessment of the antioxidant and the antiamyloidogenic properties of melatonin: implications for Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 2000, **107**(2): 203–231
- [63] Matsubara E, Bryant-Thomas T, Pacheco Quinto J, *et al.* Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2003, **85**(5): 1101–1108
- [64] Strittmatter W J, Saunders A M, Schmechel D, *et al.* Apolipoprotein-E-high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type-4 allele in late-onset familial Alzheimer-disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**(5): 1977–1981
- [65] Poeggeler B, Miravalle L, Zagorski M G, *et al.* Melatonin reverses the profibrillogenic activity of apolipoprotein E4 on the Alzheimer amyloid Abeta peptide. *Biochemistry*, 2001, **40**(49): 14995–15001
- [66] Bondy S C, Sharman E H. Melatonin and the aging brain. *Neurochem Int*, 2007, **50**(4): 571–580b
- [67] Geoffriau M, Brun J, Chazot G, *et al.* The physiology and pharmacology of melatonin in humans. *Horm Res*, 1998, **49**(3–4): 136–141
- [68] Sack R L, Lewy A J, Hughes R J. Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. *Annals of Medicine*, 1998, **30**(1): 115–121
- [69] Petrie K, Dawson A G, Thompson L, *et al.* A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet-lag in international cabin crew. *Biological Psychiatry*, 1993, **33**(7): 526–530
- [70] Sack R L, Lewy A J, Blood M L, *et al.* Melatonin administration to blind people-phase advances and entrainment. *J Biological Rhythms*, 1991, **6**(3): 249–261
- [71] Skene D J, Lockley S W, Arendt J. Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. *Biological Signals and Receptors*, 1999, **8**(1–2): 90–95

- [72] Peck J S, LeGoff D B, Ahmed I, *et al.* Cognitive effects of exogenous melatonin administration in elderly persons: a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004, **12**(4): 432–436
- [73] Brusco L I, Marquez M, Cardinali D P. Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett*, 2000, **21**(1): 39–42
- [74] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 348–355
- [75] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54–62
- [76] Tong Z Q, Han C S, Luo W H, *et al.* Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. *AGE*, 2012, DOI: 10.1007/s11357-012-9388-8
- [77] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(12): 1399–1404
- [78] Tong Z Q, Zhang J L, Luo W H, *et al.* Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiology of Aging*, 2011, **32**(1): 31–41
- [79] Liu Y Y, Qiang M, Wei Y, *et al.* A novel molecular mechanism for nitrated  $\alpha$ -synuclein-induced cell death. *J Molecular Cell Biology*, 2011, **3**(4): 239–249
- [80] Sajjad H N, 王维山, 苗君叶, 等. 甲醛诱导 Tau 蛋白形成“孔道样”聚集结构. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(11): 1195–1203
- Sajjad Haider Naqvi, Wang W S, Miao J Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(11): 1195–1203
- [81] Zhang X H, Poo M M. Progress in neural plasticity. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 322–329
- [82] Luo Z G. Synapse formation and remodeling. Axon guidance and neuronal migration research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 315–321
- [83] Zhang M, Zhao Z M, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(1): 112–124
- [84] Sun P, Zhang Q, Han J Y, *et al.* TLR4 signaling induced TLR2 expression in the process of mimic cerebral ischemia/reperfusion *in vitro*. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(2): 223–228
- [85] Wang Y Z, Xu T L. Ion channels in neuronal survival. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 342–347
- [86] Luo Y F, Zhang J, Liu N Q, *et al.* Copper ions influence the toxicity of  $\beta$ -amyloid (1–42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(6): 527–534
- [87] 徐淑君, 刘桂兰.  $\beta$  淀粉样蛋白导致的线粒体损伤研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(6): 589–593
- Xu S J, Liu G L. *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(6): 589–593
- [88] Riemersma-van der Lek R F, Swaab D F, Twisk J, *et al.* Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *Jama*, 2008, **299**(22): 2642–2655

## Circadian Rhythm of Melatonin and Alzheimer's Disease\*

ZHOU Jiang-Ning\*\*, LIU Ya-Jing

(Key Laboratory of Brain Function and Disease, Chinese Academy of Sciences;  
School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

**Abstract** There are disturbed circadian rhythm in Alzheimer's disease (AD) patients, which is related to the declined cognitive function. Our group has reported that disturbance of circadian rhythm and melatonin level was an early event in the process of AD, which accompanied with the progression of AD neuropathology. The combined treatment with melatonin and light could delay the impairment of AD cognitive function. In the present review, we will discuss the relationship between disturbed melatonin rhythm and AD.

**Key words** Alzheimer's disease, melatonin, rhythm disturbance, treatment

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00315

\* This work was supported by a grant from National Basic Research Program of China (2012CB947600).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-551-3607658, E-mail: jnzhou@ustc.edu.cn

Received: June 26, 2012

Accepted: July 5, 2012