

# 褪黑素在阿尔茨海默病病理损害机制中的作用

姜佳凤 赵莲花 赵伟

**【摘要】** 褪黑素是调节睡眠-觉醒周期的重要激素,可通过减少 $\beta$ -淀粉样蛋白沉积、抑制 tau 蛋白过磷酸化、减轻氧化应激损伤和炎症反应、改善胆碱能系统功能、调节神经元自噬等多种机制延缓阿尔茨海默病进展。本文综述褪黑素在阿尔茨海默病病理损害机制中的作用及其研究进展,以探究褪黑素在阿尔茨海默病治疗中的应用前景。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 褪黑素; 综述

## Role of melatonin in pathological injury mechanism of Alzheimer's disease

JIANG Jia-feng, ZHAO Lian-hua, ZHAO Wei

Department of Neurology, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

Corresponding author: ZHAO Wei (Email: sampson\_0221@163.com)

**【Abstract】** Melatonin is an important hormone regulating sleep and wake cycle, which can alleviate and delay the progression of Alzheimer's disease (AD) by reducing amyloid- $\beta$  protein (A $\beta$ ) deposition, inhibiting tau protein hyperphosphorylation, alleviating oxidative stress damage and inflammatory response, improving cholinergic system function, regulating neuronal autophagy, and other mechanisms. This article reviews the role of melatonin in the pathological injury mechanism of AD, so as to explore the clinical application prospect of melatonin in AD.

**【Key words】** Alzheimer disease; Melatonin; Review

**Conflicts of interest:** none declared

阿尔茨海默病是一种以 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积、神经原纤维缠结(NFTs)和神经元丢失为主要病理特征的进行性神经系统变性疾病。褪黑素作为一种主要由松果体分泌的调节昼夜节律的重要激素,其表达下调、分泌节律改变与衰老和神经系统变性疾病密切相关。褪黑素可改善阿尔茨海默病患者睡眠质量和认知功能,并缓解日落现象和昼夜节律紊乱<sup>[1]</sup>。阿尔茨海默病患者褪黑素水平和松果体功能改变<sup>[2]</sup>,导致认知功能障碍如记忆力和学习能力减退、精神行为障碍等<sup>[3]</sup>,且褪黑素水平与疾病严重程度呈显著负相关<sup>[4]</sup>。本文拟综述褪黑素在阿尔茨海默病发生发展中的生物学机制,以探究褪黑素在阿尔茨海默病治疗中的临床应用前景。

### 一、褪黑素合成及分泌

松果体、皮肤、眼、胃肠道、骨骼等组织和器官

均可以合成和分泌褪黑素,但是仅松果体分泌的褪黑素参与调节昼夜节律<sup>[5]</sup>。色氨酸在色氨酸羟化酶作用下生成5-羟色氨酸,经脱羧酶脱羧为5-羟色胺(5-HT),在芳香烷基胺-N-乙酰基转移酶(AANAT)作用下生成N-乙酰基血清素,再在乙酰血清素甲基转移酶(ASMT)作用下转化为褪黑素。AANAT是褪黑素合成限速酶<sup>[6]</sup>,受下丘脑视交叉上核(SCN)调控,后者将光信号转化为化学信号,日间光照可以抑制AANAT活性,使其夜间活性较日间增强7~150倍<sup>[5,7]</sup>,故绝大多数(80%)褪黑素在夜间合成。研究显示,夜间血清褪黑素水平为80~120 pg/ml,日间仅为10~20 pg/ml<sup>[8]</sup>。褪黑素通过受体激活环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶A(PKA)/磷酸化cAMP反应元件结合蛋白(pCREB)通路、钙离子通路、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)通路、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)通路等,发挥生物学作用。

### 二、褪黑素在阿尔茨海默病发生发展中的作用

1. 减少 $\beta$ -淀粉样蛋白生成和沉积 A $\beta$ 是造成

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.08.007

作者单位:300457 天津市泰达医院神经科

通讯作者:赵伟,Email:sampson\_0221@163.com

阿尔茨海默病患者突触损伤和神经元功能障碍的主要原因,褪黑素可通过减少皮质  $A\beta_{40}$  和  $A\beta_{42}$  沉积缓解临床症状<sup>[9]</sup>。 $A\beta$  系由  $\beta$ -淀粉样前体蛋白(APP)经淀粉样前体蛋白  $\beta$  位点剪切酶-1(BACE-1)和  $\gamma$ -分泌酶水解产生的含 39~43 个氨基酸的多肽。APP 分解途径分为  $\alpha$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶介导的非淀粉样水解途径以及  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶介导的淀粉样水解途径,两种途径存在竞争关系, $A\beta$  经淀粉样水解途径生成。褪黑素可通过多种途径抑制  $A\beta$  生成,上调组蛋白去乙酰化酶(HDACs)沉默信息调节因子 1(SIRT1),上调  $\alpha$ -分泌酶解整合素-金属蛋白酶(ADAM)家族成员 ADAM10 的表达,促进非淀粉样水解途径,阻止  $A\beta$  生成<sup>[10]</sup>;与褪黑素受体结合,触发多种转录因子,增强  $\alpha$ -分泌酶活性,促进非淀粉样水解,阻止  $A\beta$  生成<sup>[11]</sup>;或者通过靶向 Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导与转录激活因子 1(STAT1)通路、抑制钙调蛋白/钙调神经磷酸酶、增多 BACE-1 抑制因子等途径下调 BACE-1 和早老素 1(PS-1)表达,抑制淀粉样水解途径,从而减少  $A\beta$  生成<sup>[10,12]</sup>;通过调节  $A\beta$  生成关键通路腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路,减少  $A\beta$  生成。褪黑素还可以通过抑制  $A\beta$  生成关键调节因子糖原合成酶激酶-3(GSK-3),抑制  $A\beta$  沉积<sup>[12]</sup>。此外,脑组织类淋巴系统是一种依赖星形胶质细胞水通道蛋白 4(AQP4)的淋巴通路,具有清除代谢产物的作用,其功能异常可导致阿尔茨海默病、帕金森病等神经系统变性疾病,褪黑素通过促进脑组织类淋巴系统对  $A\beta$  的清除作用,维持血脑屏障完整性,延缓阿尔茨海默病进展<sup>[13-15]</sup>。

2. 减轻 tau 蛋白过磷酸化 Tau 蛋白是一种微管相关蛋白(MAP),参与微管组装过程并维持微管稳定。Tau 蛋白过磷酸化可丧失其生物学功能,形成的神经原纤维缠结沉积于神经细胞是导致阿尔茨海默病发生发展的主要机制。Tau 蛋白磷酸化状态主要是由细胞周期蛋白依赖性激酶 5(CDK5)、GSK-3、cAMP 依赖性 PKA 等蛋白激酶以及蛋白磷酸酶 2A(PP2A)等磷酸酶调节。研究显示,轻度认知损害(MCI)患者予以低剂量(0.15 mg/d)褪黑素治疗 6 个月后,其脑脊液总 tau 蛋白水平下降,筛状板厚度增厚,海马体积增大,简易智能状态检查量表(MMSE)评分增加,提示褪黑素可能通过减少 tau 蛋白水平以延缓阿尔茨海默病进展<sup>[16]</sup>。褪黑素通过激活 PP2A 阻止 GSK-3 表达上调,减弱 Ser396/404、

tau-1 和双螺旋丝蛋白 1(PHF1)位点的 tau 蛋白过磷酸化<sup>[3]</sup>。此外,褪黑素还通过降低死亡相关蛋白激酶 1(DAPK1)稳定性抑制 CDK5 活性,使 tau 蛋白过磷酸化减弱<sup>[6,17]</sup>,或者通过 AQP4 促进脑组织类淋巴系统对 tau 蛋白的清除作用<sup>[18-19]</sup>。

3. 减轻氧化应激损伤 阿尔茨海默病的发病机制目前有多种假说,氧化应激是各种假说之间相互联系的纽带。尽管流行病学调查显示,饮食摄入抗氧化剂可降低阿尔茨海默病发病风险,但相关临床试验尚无法证实该结论,可能与体内氧化还原系统的复杂性有关<sup>[20]</sup>。一项基于阿尔茨海默病动物模型研究的 Meta 分析显示,褪黑素具有抗氧化作用,可显著降低脂质过氧化水平,减弱内质网应激和一氧化氮合酶(NOS)活性,同时还可降低其他氧化应激标志物水平<sup>[3]</sup>,缺乏褪黑素的小鼠线粒体氧化应激损伤加重<sup>[21]</sup>。临床研究显示,阿尔茨海默病患者氧化应激损伤程度显著增加,可能与褪黑素水平降低有关<sup>[10]</sup>。褪黑素通过寡肽转运体逆浓度梯度进入线粒体<sup>[22]</sup>,一方面,褪黑素直接清除活性氧;另一方面,褪黑素代谢产物 N1-乙酰基-N2-甲酰-5-甲氧基犬尿胺(AFMK)和 N1-乙酰基-5-甲氧基犬尿胺(AMK)同样具有自由基清除作用,该反应称为褪黑素自由基清除级联反应。褪黑素可通过增强抗氧化酶如谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)活性,抑制氧化酶活性,减少自由基生成<sup>[23]</sup>;还可以通过抑制线粒体通透性转换孔(MPTP)减少线粒体去极化和细胞色素 C 释放,增强解耦联蛋白(UCP)活性,以维持膜电位稳定、加速电子传输,从而减少活性氧生成、降低细胞氧化应激损伤<sup>[22,24]</sup>。

4. 减轻炎症反应 神经炎症是阿尔茨海默病的重要病理学特征之一,与阿尔茨海默病的发生发展密切相关。炎症反应可以促进  $A\beta$  和 tau 蛋白生成,褪黑素则可抑制缺血-再灌注损伤、蛛网膜下腔出血、小胶质细胞活化,减轻脑组织炎症反应<sup>[25]</sup>;可以通过抑制神经元 NOS、环氧合酶-2(COX-2)、Toll 样受体 4(TLR4)以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)激活等,抑制促炎因子的表达<sup>[26]</sup>;还可通过激活 AMPK,抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路,上调核因子 E2 相关因子(Nrf2)和抗炎因子白细胞介素-4(IL-4)、IL-10、IL-2 表达,抑制促炎因子 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )生成和释放<sup>[6,26-27]</sup>。动物实验显示,APP/PS1 转基因小鼠脑脊液、脑组织和外周

血 IL-1 $\beta$  水平急剧升高,褪黑素可降低核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体活性,下调 IL-1 $\beta$ 、IL-18 表达<sup>[28]</sup>。

5. 改善胆碱能系统功能 中枢胆碱能系统功能障碍在阿尔茨海默病认知损害中发挥重要作用。A $\beta$  沉积和神经原纤维缠结可抑制乙酰胆碱(ACh)及其合成酶胆碱乙酰转移酶(ChAT)释放,促进水解酶乙酰胆碱酯酶(AChE)过度释放,导致乙酰胆碱和 ChAT 水平降低,引起胆碱能系统功能障碍。基底前脑是中枢神经系统乙酰胆碱的主要来源,阿尔茨海默病患者基底前脑神经元功能严重退化。动物实验显示,褪黑素可升高阿尔茨海默病模型小鼠乙酰胆碱水平,减少钙离子过量内流和镁离子外流,从而改善胆碱能系统功能<sup>[14,29]</sup>。褪黑素还可促进胆碱转运,减弱 ChAT 亚硝基化和氧化作用,防止 ChAT 活性降低并减弱 AChE 活性<sup>[30]</sup>。阿尔茨海默病患者大脑皮质 ChAT 水平显著降低,且 ChAT 水平与认知功能障碍程度呈负相关<sup>[31]</sup>。予轻度认知损害患者褪黑素 5 mg/d 治疗 3 个月后,ChAT 活性增强,认知功能改善<sup>[32]</sup>。

6. 调节神经元自噬 自噬是溶酶体清除受损细胞器、错误折叠蛋白和细胞内病原体,并重新利用细胞成分以维持细胞稳定性和获取能量的过程。神经元自噬异常可导致衰老相关错误折叠蛋白沉积,引起神经退行性变<sup>[33]</sup>。动物实验证实,褪黑素可改善阿尔茨海默病模型小鼠自噬体和溶酶体功能,并恢复其线粒体功能<sup>[34-35]</sup>。mTOR 作为一种调节细胞生长、增殖和自噬的重要蛋白激酶,其功能异常可促进 A $\beta$  沉积和 tau 蛋白过磷酸化。阿尔茨海默病患者神经元自噬基因 *Beclin-1* 表达下调可使神经元自噬程度降低,导致 A $\beta$  沉积增加<sup>[33]</sup>。褪黑素介导的 mTOR 依赖性自噬可使自噬基因 *Beclin-1* 表达上调。线粒体自噬受损可加剧阿尔茨海默病进展<sup>[32]</sup>,褪黑素通过黏脂蛋白 1(MCOLN1)改善线粒体-自噬体-溶酶体融合过程以恢复自噬,减少 A $\beta$  沉积<sup>[35]</sup>。褪黑素促进线粒体自噬的机制可能是通过褪黑素受体激活 AMPK 以介导,AMPK 激活可通过抑制 mTOR 通路,诱发自噬<sup>[22]</sup>。近年研究显示,褪黑素可抑制神经元自噬,神经元暴露于活性氧或有毒物质时,过高的神经元自噬可导致神经元变性,此时褪黑素可显示出抑制过度自噬的神经保护作用<sup>[33]</sup>。

7. 改善神经元突触功能 神经元突触功能障碍

是阿尔茨海默病发病机制之一,突触可塑性在神经信号传导过程中具有重要作用,并可辅助信息编码和存储。A $\beta$  沉积可抑制海马和新皮质长时程增强(LTP),阿尔茨海默病患者突触总数减少,褪黑素可显著提高其长时程增强,促进突触传递,改善突触前蛋白突触素活性,增加突触数量,从而改善认知功能<sup>[10]</sup>。夜间脑脊液高水平褪黑素可增加树突数量,发挥认知功能改善作用<sup>[31]</sup>。褪黑素还可增强突触可塑性、上调海马脑源性神经营养因子(BDNF)表达<sup>[36]</sup>,BDNF 对学习、记忆等认识功能具有重要作用,早期阿尔茨海默病患者 BDNF 水平显著降低,而褪黑素可上调大脑皮质 BDNF 表达<sup>[29]</sup>。此外,褪黑素刺激中脑和海马神经干细胞增殖和存活的作用同样有利于改善神经元突触功能<sup>[37]</sup>。

8. 抑制钙离子超载和抗兴奋性毒性 兴奋性氨基酸毒性是阿尔茨海默病发病机制之一,大量谷氨酸释放可使 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)活性增强,导致神经元内钙离子超载,引起神经元凋亡。阿尔茨海默病患者 A $\beta$  沉积可使谷氨酸能神经元功能损伤,导致 NMDAR 持续异常激活,引起突触损伤和神经元凋亡,加重认知损害<sup>[14]</sup>。褪黑素通过抑制电压门控性钙离子通道(VGCC)活性,减少钙离子超载,抑制 NMDAR 活性,其机制可能是通过抑制瞬时感受器电位阳离子通道 A1(TRPA1)并下调钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(CaMK II)表达以减少细胞内钙离子含量<sup>[38]</sup>。CaMK II 是广泛存在于神经组织的多功能蛋白激酶,其活性增强可使长时程增强及学习能力损伤,与阿尔茨海默病的发生发展密切相关<sup>[39]</sup>。CaMK II 磷酸化后与钙调蛋白结合,后者使 NMDAR 调控的钙离子通道开放,导致钙离子超载和神经元凋亡。褪黑素可抑制 CaMK II 活性,下调凋亡蛋白 Caspase-3 表达和阻止钙离子超载,具有一定神经保护作用<sup>[10]</sup>。动物实验显示,褪黑素可使成年雄性 Wistar 大鼠神经元钙离子内流减少,产生抗兴奋性毒性作用<sup>[14]</sup>。

9. 表观遗传学改变调节 A $\beta$  和 tau 蛋白表达 褪黑素具有调节昼夜节律的作用,昼夜节律紊乱可导致生物钟基因表观遗传学改变,在阿尔茨海默病进展中发挥关键作用<sup>[40]</sup>。表观遗传学改变系 DNA 序列不变情况下,DNA 甲基化或组蛋白修饰等导致的基因表达变化,DNA 甲基化和组蛋白修饰与 A $\beta$  和 tau 蛋白水平呈正相关。将小鼠短暂暴露于光照条件下,可改变下丘脑视交叉上核的基因转录,大多

数 DNA 甲基化因子表达于下丘脑视交叉上核并参与调节睡眠-觉醒节律<sup>[34,41]</sup>。昼夜节律紊乱是阿尔茨海默病的常见临床症状,且在明确诊断前可能已持续数年<sup>[42]</sup>。昼夜节律紊乱的老年女性患者轻度认知损害和痴呆发生风险显著增加<sup>[43]</sup>。昼夜节律紊乱可加快阿尔茨海默病患者的认知损害速度,且昼夜节律紊乱程度与阿尔茨海默病严重程度呈正相关<sup>[44-45]</sup>。脑组织类淋巴系统受昼夜节律影响,夜间褪黑素水平较高,脑脊液对 A $\beta$  等代谢产物的清除速度加快;日间褪黑素水平较低,导致 A $\beta$  和过磷酸化 tau 蛋白沉积<sup>[46]</sup>,故 A $\beta$ 、tau 蛋白水平随睡眠-觉醒周期变化,呈现清醒时升高、睡眠时降低<sup>[47]</sup>。昼夜节律可以调节阿尔茨海默病和慢性睡眠剥夺(SD)患者间质液和脑脊液 A $\beta$  水平,野生型小鼠清醒时间质液 tau 蛋白较睡眠时增加 90%,睡眠剥夺后较睡眠剥夺前增加 1 倍,且慢性睡眠剥夺可增加 tau 蛋白播种和扩散模型小鼠 tau 蛋白病理性扩散;予以睡眠剥夺的成人脑脊液 tau 蛋白水平亦增加 > 50%<sup>[40]</sup>。褪黑素可通过调节内源性褪黑素和皮质醇水平恢复昼夜节律,有助于失明患者重新形成睡眠-觉醒节律<sup>[48]</sup>。

10. 调节胆固醇稳态和改善胰岛素抵抗 研究显示,血脂异常可增加 A $\beta$  异常沉积,提示脂质代谢异常与阿尔茨海默病发生发展密切相关<sup>[49-50]</sup>。A $\beta$  沉积受胆固醇水平调控,高胆固醇水平可增强  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶活性。褪黑素通过抑制内脏脂肪生成、增强胰岛素敏感性、增强脂蛋白脂肪酶(LPL)和低密度脂蛋白受体(LDLR)活性、促进脂质溶解、阻止胆固醇吸收和合成等多种途径调节胆固醇稳态,防止神经细胞脂质过氧化<sup>[51]</sup>。此外,褪黑素还可通过调节脂质代谢关键酶,抑制载脂蛋白 E $\epsilon$ 4(ApoE $\epsilon$ 4)脂化,促进 A $\beta$  清除<sup>[12]</sup>。胰岛素在维持蛋白稳态、突触形成、A $\beta$  清除和 tau 磷酸化过程中具有重要作用<sup>[6]</sup>,褪黑素通过抑制 cAMP、环磷酸鸟苷(cGMP)和三磷酸肌醇(Ip3)3 种信号转导通路减少胰岛素释放<sup>[52]</sup>,并增强胰岛素样生长因子-1(IGF-1)活性和胰岛素受体敏感性,改善胰岛素抵抗<sup>[53]</sup>。

### 三、小结与展望

阿尔茨海默病的发病机制存在多种假说,其中最具代表性的是 A $\beta$  沉积和 tau 蛋白过磷酸化。褪黑素通过多种途径减少 A $\beta$  生成和沉积以及 tau 蛋白过磷酸化,发挥神经保护作用。抗氧化剂预防阿尔茨海默病尚存争议,疗效欠佳的原因可能是由于

传统抗氧化剂无法作用于线粒体,而氧化应激损伤则主要发生于线粒体,且线粒体功能障碍与衰老、神经系统变性疾病密切相关<sup>[54]</sup>。线粒体电子呼吸链通过电子漏直接产生自由基,引起氧化应激;此外,失去电子的线粒体呼吸链可导致细胞凋亡,加剧自由基生成,形成恶性循环<sup>[24]</sup>。褪黑素进入线粒体后发挥其强大的自由基清除级联反应,故其对阿尔茨海默病的延缓作用可能是其他药物无法替代的。上述病理生理学机制十分复杂且相互影响,如炎症反应与氧化应激损伤之间相互诱导。阿尔茨海默病患者痴呆前阶段可能即已存在昼夜节律紊乱,因此,出现痴呆症状前早期识别并及时予以褪黑素治疗,有可能延缓阿尔茨海默病进展,但治疗时间、最佳治疗剂量和长期应用的安全性尚待进一步研究。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Gunata M, Parlakpınar H, Acet HA. Melatonin: a review of its potential functions and effects on neurological diseases[J]. Rev Neurol (Paris), 2020, 176:148-165.
- [2] Tohgi H, Abe T, Takahashi S, Kimura M, Takahashi J, Kikuchi T. Concentrations of serotonin and its related substances in the cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer type dementia [J]. Neurosci Lett, 1992, 141:9-12.
- [3] Roy J, Wong KY, Aquili L, Uddin MS, Heng BC, Tipoe GL, Wong KH, Fung ML, Lim LW. Role of melatonin in Alzheimer's disease: from preclinical studies to novel melatonin-based therapies[J]. Front Neuroendocrinol, 2022, 65:100986.
- [4] Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking [J]. Biol Psychiatry, 1999, 45:417-421.
- [5] Samanta S. Physiological and pharmacological perspectives of melatonin[J]. Arch Physiol Biochem, 2020, 128:1346-1367.
- [6] Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular mechanisms of melatonin: insight from neurodegenerative diseases [J]. Biomolecules, 2020, 10:1158.
- [7] Ostrin LA. Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure[J]. Clin Exp Optom, 2019, 102:99-108.
- [8] Won E, Na KS, Kim YK. Associations between melatonin, neuroinflammation, and brain alterations in depression[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23:305.
- [9] Zhai Z, Xie D, Qin T, Zhong Y, Xu Y, Sun T. Effect and mechanism of exogenous melatonin on cognitive deficits in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Neuroscience, 2022, 505:91-110.
- [10] Shukla M, Govitrapong P, Boontem P, Reiter RJ, Satayavivad J. Mechanisms of melatonin in alleviating Alzheimer's disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2017, 15:1010-1031.
- [11] Li LB, Fan YG, Wu WX, Bai CY, Jia MY, Hu JP, Gao HL, Wang T, Zhong ML, Huang XS, Guo C. Novel melatonin-trientine conjugate as potential therapeutic agents for Alzheimer's disease[J]. Bioorg Chem, 2022, 128:106100.
- [12] Li Y, Zhang J, Wan J, Liu A, Sun J. Melatonin regulates A $\beta$

- production/clearance balance and A $\beta$  neurotoxicity: a potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132:110887.
- [13] Wang D, Chen F, Han Z, Yin Z, Ge X, Lei P. Relationship between Amyloid -  $\beta$  deposition and blood - brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15:695479.
- [14] Roy J, Tsui KC, Ng J, Fung ML, Lim LW. Regulation of melatonin and neurotransmission in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:6841.
- [15] Namyen J, Permpoonputtana K, Nopparat C, Tocharus J, Tocharus C, Govitrapong P. Protective effects of melatonin on methamphetamine - induced blood - brain barrier dysfunction in rat model[J]. *Neurotox Res*, 2020, 37:640-660.
- [16] Xu L, Yu H, Sun H, Hu B, Geng Y. Dietary melatonin therapy alleviates the lamina cribrosa damages in patients with mild cognitive impairments: a double-blinded, randomized controlled study[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e923232.
- [17] Chen D, Mei Y, Kim N, Lan G, Gan CL, Fan F, Zhang T, Xia Y, Wang L, Lin C, Ke F, Zhou XZ, Lu KP, Lee TH. Melatonin directly binds and inhibits death - associated protein kinase 1 function in Alzheimer's disease [J]. *J Pineal Res*, 2020, 69: e12665.
- [18] Das R, Balmik AA, Chinnathambi S. Melatonin reduces GSK3 $\beta$ -mediated tau phosphorylation, enhances Nrf2 nuclear translocation and anti-inflammation[J]. *ASN Neuro*, 2020, 12: 1759091420981204.
- [19] Cardinali DP. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 480.
- [20] Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers[J]. *J Pineal Res*, 2016, 61:253-278.
- [21] Jauhari A, Baranov SV, Suofu Y, Kim J, Singh T, Yablonska S, Li F, Wang X, Oberly P, Minnigh MB, Poloyac SM, Carlisle DL, Friedlander RM. Melatonin inhibits cytosolic mitochondrial DNA-induced neuroinflammatory signaling in accelerated aging and neurodegeneration[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130:3124-3136.
- [22] Tan DX, Manchester LC, Qin L, Reiter RJ. Melatonin: a mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17:2124.
- [23] Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuña-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant [J]. *J Pineal Res*, 1995, 18:1-11.
- [24] Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, Spence DW, Bharti VK, Kaur C, Hardeland R, Cardinali DP. Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes [J]. *Neurotox Res*, 2013, 23: 267-300.
- [25] Kvetnoy I, Ivanov D, Mironova E, Evsyukova I, Nasyrov R, Kvetnaia T, Polyakova V. Melatonin as the cornerstone of neuroimmunomodulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:1835.
- [26] Hardeland R. Melatonin and inflammation - story of a double-edged blade[J]. *J Pineal Res*, 2018, 65:e12525.
- [27] Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro - and anti - inflammatory networks[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20:1223.
- [28] Fan L, Zhaohong X, Xiangxue W, Yingying X, Xiao Z, Xiaoyan Z, Jieke Y, Chao L. Melatonin ameliorates the progression of Alzheimer's disease by inducing TFEB nuclear translocation, promoting mitophagy, and regulating NLRP3 inflammasome activity[J]. *Biomed Res Int*, 2022:8099459.
- [29] Labban S, Alghamdi BS, Alshehri FS, Kurdi M. Effects of melatonin and resveratrol on recognition memory and passive avoidance performance in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 402:113100.
- [30] Agrawal R, Tyagi E, Shukla R, Nath C. Effect of insulin and melatonin on acetylcholinesterase activity in the brain of amnesic mice[J]. *Behav Brain Res*, 2008, 189:381-386.
- [31] Hossain MF, Uddin MS, Uddin GMS, Sumsuzzman DM, Islam MS, Barreto GE, Mathew B, Ashraf GM. Melatonin in Alzheimer's disease: a latent endogenous regulator of neurogenesis to mitigate Alzheimer's neuropathology [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56:8255-8276.
- [32] Hossain MF, Wang N, Chen R, Li S, Roy J, Uddin MG, Li Z, Lim LW, Song YQ. Exploring the multifunctional role of melatonin in regulating autophagy and sleep to mitigate Alzheimer's disease neuropathology[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 67:101304.
- [33] Luo F, Sandhu AF, Rungratanawanich W, Williams GE, Akbar M, Zhou S, Song BJ, Wang X. Melatonin and autophagy in aging-related neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:7174.
- [34] Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, Wongchitrat P, Govitrapong P. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15:16848-16884.
- [35] Chen C, Yang C, Wang J, Huang X, Yu H, Li S, Li S, Zhang Z, Liu J, Yang X, Liu GP. Melatonin ameliorates cognitive deficits through improving mitophagy in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Pineal Res*, 2021, 71:e12774.
- [36] Rudnitskaya EA, Maksimova KY, Muraleva NA, Logvinov SV, Yanshole LV, Kolosova NG, Stefanova NA. Beneficial effects of melatonin in a rat model of sporadic Alzheimer's disease [J]. *Biogerontology*, 2015, 16:303-316.
- [37] Tang H, Ma M, Wu Y, Deng MF, Hu F, Almansoub HAMM, Huang HZ, Wang DQ, Zhou LT, Wei N, Man H, Lu Y, Liu D, Zhu LQ. Activation of MT2 receptor ameliorates dendritic abnormalities in Alzheimer's disease via C/EBP $\alpha$ /miR - 125b pathway[J]. *Aging Cell*, 2019, 18:e12902.
- [38] Özsimsek A, Övey IS. Potential effects of melatonin on TRPA1 channels in the prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Noro Psikiyatry Ars*, 2022, 59:188-192.
- [39] Argueta J, Solís-Chagoyán H, Estrada-Reyes R, Constantino-Jonapa LA, Oikawa-Sala J, Velázquez-Moctezuma J, Benítez-King G. Further evidence of the melatonin calmodulin interaction: effect on CaMK II activity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:2479.
- [40] Holth JK, Fritschi SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, Finn MB, Manis M, Geerling JC, Fuller PM, Lucey BP, Holtzman DM. The sleep - wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans [J]. *Science*, 2019, 363:880-884.
- [41] Azzi A, Dallmann R, Casserly A, Rehrauer H, Patrignani A, Maier B, Kramer A, Brown SA. Circadian behavior is light-reprogrammed by plastic DNA methylation [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17:377-382.
- [42] Uddin MS, Tewari D, Mamun AA, Kabir MT, Niaz K, Wahed MII, Barreto GE, Ashraf GM. Circadian and sleep dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 60:101046.
- [43] Tranah GJ, Blackwell T, Stone KL, Ancoli-Israel S, Paudel ML, Ensrud KE, Cauley JA, Redline S, Hillier TA, Cummings SR, Yaffe K; SOF Research Group. Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70:722-732.
- [44] Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association

- between circadian rhythms and neurodegenerative diseases [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18:307-318.
- [45] Rogers - Soeder TS, Blackwell T, Yaffe K, Ancoli - Israel S, Redline S, Cauley JA, Ensrud KE, Paudel M, Barrett-Connor E, LeBlanc E, Stone K, Lane NE, Tranah G; Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. Rest-activity rhythms and cognitive decline in older men: the osteoporotic fractures in men sleep study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66:2136-2143.
- [46] Reiter RJ, Sharma R, Cuciolo MS, Tan DX, Rosales-Corral S, Gancitano G, de Almeida Chuffa LG. Brain washing and neural health: role of age, sleep, and the cerebrospinal fluid melatonin rhythm[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80:88.
- [47] Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia[J]. *Science*, 2020, 370:50-56.
- [48] Roth T, Nir T, Zisapel N. Prolonged release melatonin for improving sleep in totally blind subjects: a pilot placebo-controlled multicenter trial[J]. *Nat Sci Sleep*, 2015, 7:13-23.
- [49] Lesser GT. Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism: the Hisayama study[J]. *Neurology*, 2012, 78:1280.
- [50] Yin F. Lipid metabolism and Alzheimer's disease: clinical evidence, mechanistic link and therapeutic promise[J]. *FEBS J*, 2023, 290:1420-1453.
- [51] Matsuzaki T, Sasaki K, Hata J, Hirakawa Y, Fujimi K, Ninomiya T, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T. Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism: the Hisayama study[J]. *Neurology*, 2011, 77:1068-1075.
- [52] Li Y, Xu Z. Effects of melatonin supplementation on insulin levels and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53:616-624.
- [53] Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19:758-766.
- [54] Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74:3863-3881.

(收稿日期:2023-06-19)

(本文编辑:柏钰)

## 《中国现代神经疾病杂志》关于谨防伪造微信采编中心的声明

《中国现代神经疾病杂志》编辑部近期发现伪造本刊微信采编中心的非法行为,微信号 jiyou1583,昵称知了,伪造《中国现代神经疾病杂志》采编中心。该微信号以核对作者信息为由,请我刊作者添加其为微信好友,借以窃取相关信息甚至索取审稿费和版面费等,此举对我刊及广大作者、读者造成严重不良影响。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今为止并未建立微信平台的采编中心,作者投稿的唯一途径是登录我刊官方网站 [www.xdjb.org](http://www.xdjb.org),进入“作者在线投稿”界面,按照操作提示提交稿件。稿件经外审通过后,需作者配合修改,达到发表要求后方可待编、排期和刊出,这一过程中编辑部人员与作者之间的联系均采用我刊公共邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)和公用电话[(022)59065611,59065612]。

若遇假冒我刊网站、伪造我刊采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事非法活动的个别网站或微信号,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。

## 《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,我刊使用网上采编系统进行稿件处理([www.xdjb.org](http://www.xdjb.org)),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒我刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。