

## 综 述

## 生物钟、生理稳态与疾病专辑



李家大, 博士, 中南大学生命科学学院教授, 院长, 博士生导师, 湖南省“芙蓉学者”特聘教授, 教育部“新世纪优秀人才计划”获得者, 人类重大疾病动物模型研究湖南省重点实验室主任。中国细胞生物学会理事, 湖南省实验动物学会理事长, 湖南省遗传学会、神经科学学会副理事长。主要研究方向: 儿童发育异常的遗传调控机制。获得国家自然科学基金面上项目、973课题的资助, 以第一或通讯作者(含共同)在 *Nat Commun*、*Nucleic Acids Res*、*Signal Transduct Target Ther*、*J Neurosci*、*J Biol Chem* 等国际期刊上发表论文 50 余篇, 获得湖南省自然科学一等奖(排名第四)、湖南省优秀科技工作者、湖南省优秀研究生导师等奖励。

## 昼夜节律紊乱与神经发育障碍

刘登峰<sup>#</sup>, 张逸淳<sup>#</sup>, 李家大<sup>\*</sup>

中南大学生命科学学院医学遗传学研究中心, 长沙 410078

**摘要:** 神经发育障碍(neurodevelopmental disorders, NDDs), 如孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)、注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)和智力发育障碍(intellectual developmental disorder, IDD), 发病率高且无有效治疗手段, 成为一个重大的健康挑战。NDDs时常伴随睡眠节律紊乱, 睡眠节律相关指标甚至被用作衡量疾病严重程度及治疗效果的重要参数。近期研究还显示, 昼夜节律紊乱及生物钟基因突变在NDDs发病机制中起到关键作用。本综述重点探讨了昼夜节律紊乱及生物钟基因突变通过多巴胺系统导致NDDs相关认知、行为和情绪障碍的机制。此外, 我们还讨论了靶向昼夜节律系统治疗NDDs的潜力价值。

**关键词:** 昼夜节律; 神经发育障碍; 多巴胺系统

## Circadian rhythm disturbances and neurodevelopmental disorders

LIU Deng-Feng<sup>#</sup>, ZHANG Yi-Chun<sup>#</sup>, LI Jia-Da<sup>\*</sup>

Center for Medical Genetics, School of Life Sciences, Central South University, Changsha 410078, China

**Abstract:** Neurodevelopmental disorders (NDDs), including autism spectrum disorder (ASD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and intellectual developmental disorder (IDD), are highly prevalent and lack effective treatments, posing significant health challenges. These disorders are frequently comorbid with disruptions in sleep rhythms, and sleep-related indicators are often used to assess disease severity and treatment efficacy. Recent evidence has highlighted the crucial roles of circadian rhythm disturbances and circadian clock gene mutations in the pathogenesis of NDDs. This review focuses on the mechanisms by which circadian rhythm disruptions and circadian clock gene mutations contribute to cognitive, behavioral, and emotional disorders associated with NDDs, particularly through the dysregulation of dopamine system. Additionally, we discussed the potential of targeting the circadian system as novel therapeutic strategies for the treatment of NDDs.

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 32371218) and Hunan Provincial Natural Science Foundation (No. 2023SK2084, 2023RC4001, 2025JJ30041).

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this work.

<sup>\*</sup>Corresponding author. Tel: +86-731-84805339; E-mail: [lijiaada@sklmg.edu.cn](mailto:lijiaada@sklmg.edu.cn)

**Key words:** circadian rhythms; neurodevelopmental disorders; dopamine systems

## 1 神经发育障碍(neurodevelopmental disorders, NDDs)

NDDs是指一类严重影响认知、运动、社会适应能力、行为的发育性脑功能障碍疾病,严重影响婴幼儿身心健康、儿童健康水平以及人均期望寿命的提高<sup>[1]</sup>。NDDs主要包括孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)、注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)和智力发育障碍(intellectual developmental disorder, IDD)<sup>[2]</sup>。NDDs的发病率高,其中ASD约为2.3%、ADHD约为5.3%、IDD约为1%<sup>[3,4]</sup>。目前尚无有效的治疗方法,患者往往需要终生护理,对家庭和社会造成了巨大的经济和社会负担<sup>[5]</sup>。

NDDs通常在儿童或青少年时期发病<sup>[1]</sup>。ADHD以注意力不集中、过度活跃和冲动行为为主要特征,严重影响学业表现和社交能力<sup>[6]</sup>。ASD表现为社交互动困难、语言沟通障碍和重复刻板行为,患者对社会情境的理解和反应受限<sup>[7]</sup>。IDD则表现为个体的智力水平和适应性行为显著低于平均水平,通常伴随认知和社交能力的缺陷<sup>[5]</sup>。

NDDs的病因复杂,涉及遗传、环境等多个因素,其中遗传在其发病机制中起着至关重要的作用<sup>[8,9]</sup>。例如,ASD的遗传度在0.74~0.94之间,ADHD为0.75~0.91,IDD为0.5~0.6<sup>[6,10,11]</sup>。然而,高度的遗传异质性影响了NDDs的病理机制研究<sup>[12]</sup>。例如,已报道了数百个与ASD相关的易感基因,但大部分基因在ASD患者中出现的频率不超过1%,且这些基因变异的总和只能解释不到30% ASD患者的遗传学基础<sup>[13]</sup>。因此,亟待拓展NDDs病因研究的新视角。

## 2 NDDs中的睡眠节律紊乱

值得注意的是,超过50%的NDDs患者存在睡眠问题<sup>[14]</sup>。例如,约83%的ASD患者表现出睡眠节律紊乱,包括入睡困难、睡眠片段化、睡眠时相偏移(甚至颠倒)<sup>[14]</sup>。因此,一些研究者将ASD视为一种睡眠障碍疾病<sup>[15]</sup>。睡眠节律的正常化已成为ASD患者治疗效果的重要指标,调整ASD患者的睡眠节律可部分缓解其核心症状<sup>[16]</sup>。

类似地,55%~75%的ADHD儿童存在睡眠问题,主要表现为入睡困难、抗拒就寝和睡眠中断<sup>[17]</sup>。成人ADHD患者通常经历入睡困难、睡眠片段化、清晨起床时间延迟和褪黑素分泌延迟等睡眠节律紊乱症状<sup>[18,19]</sup>。此外,约50%的成人IDD患者和80%的儿童IDD患者存在睡眠困难<sup>[20]</sup>。这些结果表明,睡眠节律紊乱可能与NDDs具有共同的生物学基础,睡眠节律相关基因可成为NDDs机制研究的一个切入点。

人一生中三分之一的时间是在睡眠中度过的,睡眠在生理与心理复原、能量代谢与积累、记忆整合巩固、大脑发育等环节中起到重要的作用<sup>[21]</sup>。睡眠主要受到两方面的调控:昼夜节律和睡眠稳态调控。昼夜节律调节每天睡眠起始和结束的时间,而睡眠稳态调控睡眠的质量和睡眠时间长短<sup>[22]</sup>。虽然昼夜节律紊乱与睡眠障碍(如睡眠不足)经常同时发生,二者对NDDs等疾病的作用机制存在交叉,但不完全重叠。本综述聚焦昼夜节律紊乱对NDDs的作用,希望从昼夜节律的角度理解NDDs的发病新机制,探究治疗新方案。

## 3 昼夜节律的调控机制

在生物界,从最简单的单细胞细菌到高级的哺乳动物都具有一个周期接近24 h的昼夜节律<sup>[23]</sup>。在哺乳动物中,许多生理、生化现象都表现出昼夜节律,例如:睡眠/清醒、运动、体温、摄食、激素水平以及学习、记忆和情绪等<sup>[24]</sup>。昼夜节律的紊乱可导致多种疾病,包括肿瘤、精神疾病、糖尿病和肥胖等代谢性疾病,而这些疾病的重要临床表现之一就是昼夜节律紊乱<sup>[25]</sup>。

昼夜节律的分子遗传学机制最早是利用果蝇作为模型获得的。1971年,Benzer等利用随机诱导突变的方法获得了昼夜节律异常的突变果蝇<sup>[26]</sup>,Jeffrey Hall、Michael Rosbash、Michael Young等在1984年分别克隆了该基因,并命名为*Per (Period)*<sup>[27,28]</sup>。后续的一系列研究明确了调节果蝇昼夜节律的转录-翻译负反馈环路机制,三位科学家也因此获得2017年诺贝尔生理学或医学奖。

哺乳动物控制昼夜节律的起搏器(pacemaker)位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)<sup>[29]</sup>。

SCN通过释放神经递质或者神经激素与大脑其他部位交流,达到控制机体生理、生化昼夜节律的目的。SCN中的基因表达、细胞代谢以及电生理活动都表现出昼夜节律。包括SCN在内的身体中大部分细胞的昼夜节律是由几个转录/翻译负反馈环路调节的<sup>[30]</sup>。

简单地说,核心昼夜节律蛋白CLOCK和BMAL1形成异源二聚体,结合到具有E-box顺式元件的启动子上,从而促进下游基因的表达。这些受调控的基因包括*Period* (*Per1*, 2)、*Cryptochrome* (*Cry1*, 2)、*Rev-Erba*和*Rora*等生物钟基因<sup>[31]</sup>。

合成后的PERs和CRYs蛋白在细胞质中积累,并被CK1 $\epsilon/\delta$  (casein kinase 1 $\epsilon/\delta$ )磷酸化。磷酸化后的PERs和CRYs形成复合物后进入细胞核,抑制BMAL1:CLOCK的转录活性,从而构成一个负反馈调节环路。ROR $\alpha$ 和REV-ERB $\alpha$ 可竞争性结合*Bmal1*启动子上的ROR反应元件(ROR response element, RORE),分别促进和抑制*Bmal1*的表达,从而构成了另一个负反馈调节环路<sup>[32]</sup>。

除了上述的负反馈转录调控之外,蛋白质翻译后修饰(磷酸化、乙酰化、泛素化、类泛素化、O-连接N-乙酰葡萄糖胺修饰等)、微小RNA、环状RNA、RNA编辑等都在昼夜节律调节中起到重要作用<sup>[33]</sup> (图1)。

## 4 昼夜节律与NDDs

### 4.1 昼夜节律紊乱与NDDs

昼夜节律紊乱是指由于生物钟的失调,导致个体的睡眠-觉醒周期、激素分泌、体温调节等生理活动的周期性规律出现异常<sup>[34]</sup>。例如,现代生活方式(如跨时区旅行、夜班工作、夜间光照等)经常打乱人们的正常睡眠-觉醒周期,导致自然环境节律与体内生物钟之间的错位(昼夜节律不同步),以及体内不同昼夜节律振荡器之间的失调<sup>[35]</sup>。最近的研究发现,昼夜节律紊乱与NDDs的发生和发展密切相关<sup>[36]</sup>。

昼夜节律紊乱会对儿童的大脑功能和认知形成产生不利影响,导致注意力、记忆、社交缺陷等NDDs症状<sup>[37]</sup>。例如,一项对于54名阻塞性睡眠呼吸暂停综合征儿童的调查发现,患儿相较于睡眠正常儿童表现出学习、记忆和注意力方面的问题,学业成绩较差<sup>[38]</sup>。另外,动物研究也为昼夜节律紊乱导致NDDs提供了直接证据。

美国明尼苏达大学医学院Cao等人将小鼠从胚

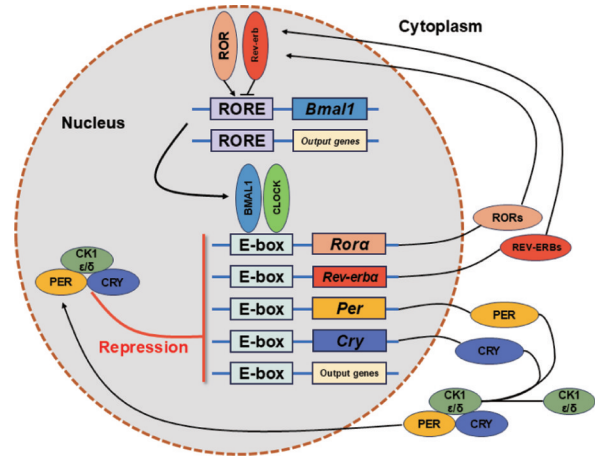


图 1. 昼夜节律调控的分子机制。昼夜节律调控的核心机制是转录-翻译反馈环路(TTFLs)。BMAL1:CLOCK 异源二聚体结合 E-box 元件,驱动 *Per*、*Cry*、*Rora* 和 *Rev-erba* 的转录。PER 和 CRY 在细胞质中积累,与 CK1 $\epsilon/\delta$  (casein kinase 1 $\epsilon/\delta$ ) 形成复合物后进入细胞核,抑制 BMAL1:CLOCK 的转录活性,形成负反馈调控。ROR 和 REV-ERB $\alpha$  通过竞争性结合 *Bmal1* 启动子的 ROR 反应元件(RORE),分别促进或抑制 *Bmal1* 的表达,维持昼夜节律振荡。

Fig. 1. Molecular mechanisms underlying circadian rhythm regulation. Circadian rhythm regulation relies on transcription and translation feedback loops (TTFLs). The BMAL1:CLOCK heterodimer binds to E-box elements to initiate transcription of *Per*, *Cry*, *Rora*, and *Rev-erba*. PER and CRY proteins accumulate in the cytoplasm, form a complex with casein kinase 1 $\epsilon/\delta$  (CK1 $\epsilon/\delta$ ), and then translocate into the nucleus to suppress BMAL1:CLOCK-mediated transcription. ROR $\alpha$  and REV-ERB $\alpha$  competitively bind to ROR response elements (ROREs) in the *Bmal1* promoter. ROR $\alpha$  activates *Bmal1* transcription; while REV-ERB $\alpha$  represses it. This dual regulation sustains circadian oscillations.

胎第1天至出生后第21天暴露于8 h光照/8 h黑暗(8 h/8 h LD)的昼夜节律周期[即短光周期(short day, SD)],并在小鼠成年期进行一系列行为学实验。与12 h/12 h LD周期下饲养的对照组小鼠相比,SD小鼠表现出社交能力社交新颖性下降、重复刻板行为增加以及认知功能受损等ASD样行为。此外,SD小鼠还表现出显著的焦虑样和抑郁样行为,并伴有运动功能受损<sup>[39,40]</sup>。机制研究表明,SD小鼠多个脑区的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)/核糖体S6蛋白激酶1 (ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1)信号通路呈高活化状态。这些结果表明,生命早期昼夜节律紊乱对神经信号转导和行为表现存在持久影响,昼夜节律在神经发育中发挥关键作用。

另外, Bian 等人在小鼠青少年时期(出生后第 35~42 天, P35~42)进行睡眠剥夺, 导致小鼠社交新颖性丧失<sup>[41]</sup>。青春期的睡眠剥夺导致腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)多巴胺能神经元对新小鼠诱导的激活减少, 投射到伏隔核(nucleus accumbens, NAc)的多巴胺信号也相应降低。*Shank3* 是一个高置信度的 ASD 基因, 其突变会导致小鼠的昼夜节律周期延长, 夜间睡眠减少, 并表现出社交缺陷、重复刻板行为增加等 ASD 相关表型<sup>[42, 43]</sup>。有意思的是, Bian 等人发现在 P35~42 期间改善 *Shank3* 突变小鼠的睡眠或增强 VTA 神经元活动可缓解成年期小鼠的社交缺陷<sup>[41]</sup>。这些研究表明, 青春期睡眠剥夺可导致多巴胺系统失调, 引起 ASD 症状, 而改善睡眠或增强多巴胺功能可作为 ASD 的潜在干预策略。

## 4.2 生物钟基因突变与 NDDs

遗传学研究表明, 生物钟基因突变与 NDDs 密切相关。例如, Kissling 等人基于 143 名 ADHD 患者的研究发现, *CLOCK* 基因 3'-UTR 区一个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) rs1801260 (T/C)基因型与 ADHD 显著相关<sup>[44]</sup>。而携带 *CRY1/11*(c.1657+3A>C)突变(导致 *Cry1* 的 11 号外显子不表达)的患者会同时出现延迟睡眠综合征(delayed sleep phase syndrome, DSPS)和 ADHD<sup>[45, 46]</sup>。Shim 等人对 103 名 ADHD 患者和 173 名健康人群的研究发现, 调控 BMAL1 磷酸化的 *GSK3 $\beta$*  基因 rs3755557 (A/T)基因型与 ADHD 显著相关<sup>[47]</sup>。

Nicholas 等人发现生物钟基因 *Per1*\_rs885747 (C/G)、*PER1*\_rs6416892 (C/A)、*NPAS2*\_rs1811399 (C/A)、*NPAS2\_X3\_C\_T* (T/C)等 SNPs 与 ASD 存在显著关联<sup>[48]</sup>。Yang 等人研究发现, 生物钟基因如 *Per1*、*Per2*、*NPAS2*、*TIMELESS* 等多个 SNPs 与 ASD 显著相关<sup>[49]</sup>。另外, 一项基于 5860 名 ASD 患者和他们 2092 名未患 ASD 的兄弟姐妹, 及 7509 名健康个体进行全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)结果显示, 生物钟基因、失眠风险基因与 ASD 相关<sup>[50]</sup>。该研究共鉴定出 335 个昼夜节律相关基因的罕见拷贝数变异, 以及 616 个失眠风险相关基因的罕见拷贝数变异。

此外, Schaaf 等人研究发现, 可以抑制 *CLOCK*: BMAL1 转录活性的 *MAGEL2* 基因突变(c.1652 delT, c.1802 delC, c.3124 C>T, c.3181\_82 delAT)导致 ASD 和 IDD<sup>[51]</sup>。Hao 等人发现, *CRY1* 和 *CRY2* 蛋白的去泛素化酶 USP7 缺失导致 ASD 和 IDD<sup>[52]</sup>。Sayad 等人

对伊朗 518 名 ASD 患者和 472 名健康人群研究发现, 促进 *Bmal1* 等基因转录的 *ROR $\alpha$*  基因 SNP rs4774388 (T/T)与 ASD 显著相关<sup>[53]</sup>。Mattioi 等人的一项临床报告发现, 参与核心昼夜节律分子调控的 *ZBTB20* 两个错义突变(c.1847 C>T, c.2221 G>A)导致 IDD<sup>[54]</sup>。另外, 参与褪黑素合成或编码其受体的相关基因, 如 *ANAT*、*ASMT* 和 *MTNR1a/b* 的突变也被证明与 ASD 相关<sup>[55]</sup>。

除了临床遗传学分析, 动物模型也为我们提供了生物钟基因突变导致 NDDs 的证据。例如, *Per1b* (人类 *per1* 同源基因)缺失的斑马鱼和 *Per1* 敲除小鼠都表现出过度活跃、冲动和认知缺陷的 ADHD 样行为<sup>[56, 57]</sup>。Chung 等人发现, 昼夜节律核心分子 *Rev-erba* 基因敲除小鼠表现出多动、低焦虑、低抑郁、高攻击性的表型<sup>[58]</sup>。类似地, *Cry1/11* 突变小鼠也表现出过度活跃、冲动和学习记忆缺陷<sup>[59]</sup>。*Cry1* 和 *Cry2* 敲除小鼠表现出认知缺陷和焦虑行为增加<sup>[60]</sup>。*Clock $\Delta 19$*  小鼠表现出过度活跃、抗焦虑行为表型<sup>[61]</sup>。此外, *Rora* 缺失小鼠存在运动缺陷和认知障碍<sup>[62]</sup>。*Ube3a* 敲除小鼠存在学习、记忆障碍和运动障碍表型<sup>[63]</sup>。*CSNK1E* 调控 *PER1* 和 *PER2* 磷酸化, 有研究发现 *Csnk1e* 敲除小鼠表现出恐惧行为和焦虑样行为降低<sup>[64]</sup>。缺乏褪黑素受体基因 *Mtnr1b* 的小鼠存在注意力缺陷、焦虑增加和社交互动增强的行为表型<sup>[65]</sup>。

*Bmal1* 全身性敲除小鼠出现典型的 ASD 样行为, 包括社交障碍、重复刻板行为和运动缺陷<sup>[66]</sup>。同样, 小脑浦肯野细胞特异性敲除 *Bmal1* 的小鼠也表现出社交障碍、重复刻板行为等 ASD 表型, 而抑制过度激活的 mTORC1 信号可以改善这些小鼠模型的 ASD 样行为<sup>[66]</sup>。此外, *Bmal1* 杂合敲除(*Bmal1*<sup>+/-</sup>)小鼠也表现出明显的 ASD 样表型, 包括母婴分离期间异常的超声信号、社交缺陷、重复刻板行为、运动协调障碍<sup>[67]</sup>。这些表现与 *Bmal1* 全敲小鼠相似, 表明 *Bmal1* 单倍体不足即可引起 ASD 样行为。Lipton 等人发现, 结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)小鼠模型(存在典型 ASD 样行为)中 BMAL1 蛋白稳态性增加、昼夜节律异常, 而降低 BMAL1 蛋白水平可以挽救 TSC 小鼠的昼夜节律紊乱<sup>[68]</sup>。另外, *Magel2* 基因敲除小鼠也表现出社交缺陷的表型<sup>[51]</sup>。而调控 BMAL1 磷酸化的 *Gsk3 $\beta$*  基因敲除小鼠表现出焦虑增加、认知和社交缺陷<sup>[69]</sup>。这些研究共同揭示了 *Bmal1* 及其相关基因在 NDDs 发

病机制中的重要作用。

## 5 昼夜节律紊乱导致NDDs的可能机制

神经递质系统在NDDs的发生和发展中扮演着至关重要的角色。例如，血清素系统参与神经元的生长、存活及突触可塑性过程，被认为与情绪调节、行为控制和社交行为密切相关<sup>[70]</sup>。另外，谷氨酸系统作为大脑中主要的兴奋性神经递质系统，其受体的过度激活或不足都可能导致学习、记忆以及认知功能障碍<sup>[71]</sup>。

多巴胺系统在NDDs中的作用尤为突出<sup>[72, 73]</sup>。多巴胺系统失调与NDDs中的行为控制、认知功能和情绪调节异常密切相关<sup>[74–76]</sup>。此外，血清素、谷氨酸系统与多巴胺的协同作用在NDDs的发生、发展中起到重要作用。例如，血清素通过5-HT<sub>2A</sub>受体调控前额叶皮层和纹状体中多巴胺神经元的放电，影响ASD中的社交行为和ADHD中的情绪调节<sup>[77]</sup>。谷氨酸通过NMDA受体调节多巴胺释放，特别是在皮层-纹状体-丘脑环路中，协同影响突触可塑性和认知功能<sup>[78]</sup>。本节重点讨论多巴胺系统在昼夜节律紊乱导致NDDs中的作用。

### 5.1 生物钟基因与多巴胺合成

多巴胺是大脑中最丰富的儿茶酚胺类神经递质，调节着诸多生理功能，如运动、奖励、学习和记忆<sup>[79]</sup>。多巴胺作为一种关键的神经递质，其合成过程始于酪氨酸，通过酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)转化为L-多巴，再由芳香族L-氨基酸脱羧酶(aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC)转化为多巴胺<sup>[80]</sup>。研究表明，生物钟基因可以调节多巴胺的合成。例如，*Clock*基因突变导致VTA中TH表达升高，纹状体中多巴胺浓度升高，*Clock*突变小鼠出现过度活跃、焦虑和抑郁减少的行为表型<sup>[61]</sup>。生物钟分子REV-ERB $\alpha$ 可与*Th*基因启动子结合，抑制其转录。*Rev-erba*基因敲除导致多巴胺水平升高，并出现过度活跃、焦虑减少、抑郁症状减轻以及攻击性增强等行为表型。而抑制TH的表达可以挽救*Rev-erba*敲除小鼠的这些行为异常<sup>[58]</sup>。这些研究揭示了*Clock*和*Rev-erba*等生物钟基因的突变可影响多巴胺合成，导致NDDs表型。

### 5.2 生物钟基因与多巴胺信号转导

合成后的多巴胺储存在突触小泡中，随着神经冲动发放，突触小泡与突触后膜融合，释放多巴胺到突触间隙。突触间隙中的多巴胺通过多巴胺转运

体(dopamine transporter, DAT)回收至突触前神经元，重新储存或利用。在突触后神经元，多巴胺与D<sub>1</sub>样或D<sub>2</sub>样等G蛋白耦联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)结合，激活或抑制不同的信号通路，调节神经元的兴奋性与突触可塑性<sup>[81]</sup>。研究表明，生物钟分子可以调控多巴胺受体的信号转导<sup>[59, 82]</sup>。

携带*Cry1 $\Delta$ 11*点突变的小鼠表现出ADHD表型。机制研究表明，野生型CRY1蛋白能够与Gas蛋白结合并抑制多巴胺受体D<sub>1</sub>(DRD<sub>1</sub>)信号转导。而CRY1 $\Delta$ 11突变蛋白失去了这种抑制活性，导致DRD<sub>1</sub>信号转导的异常活化。使用DRD<sub>1</sub>拮抗剂SCH23390可以挽救*Cry1 $\Delta$ 11*突变小鼠的ADHD表型<sup>[59]</sup>。这些结果表明，*Cry1*等生物钟基因可调节多巴胺信号转导，在NDDs的病理机制中起到重要作用。

### 5.3 生物钟基因与多巴胺代谢

多巴胺的代谢主要通过单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)氧化为去甲多巴胺，再通过儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)转化为最终代谢产物高香草酸(homovanillic acid, HVA)，并通过尿液排泄<sup>[80]</sup>。生物钟基因可以激活/抑制多巴胺代谢相关基因的转录，进而调控多巴胺水平。

研究表明，生物钟分子BMAL1、NPAS2和PER2可结合到*MaoA*启动子的E-box元件上，促进其转录。*Per2*缺失导致*MaoA*的表达下降，引起多巴胺水平增加，*Per2*基因敲除小鼠出现抑郁样行为降低的表型<sup>[83]</sup>。在斑马鱼上的研究表明，CLOCK:BMAL1异源二聚体可激活多巴胺代谢相关的两个基因*Mao*和*Dbh*(编码多巴胺 $\beta$ 羟化酶)的转录，而*per1b*(人类*PER1*的同源基因)抑制这些基因的转录。缺乏*per1b*的斑马鱼和*Per1*基因敲除小鼠都表现出ADHD的表型<sup>[56, 57]</sup>。总之，生物钟基因可以调节多巴胺合成、代谢、信号转导等多个途径，进而影响神经发育(图2)。

## 6 昼夜节律系统是NDDs的潜在治疗靶点

早期研究表明，睡眠剥夺、褪黑素补充、亮光疗法(bright light therapy)等靶向昼夜节律系统的疗法可以缓解情绪障碍患者的症状<sup>[84, 85]</sup>。近期研究表明，上述疗法在NDDs的治疗中显示出一定的潜力<sup>[36]</sup>。而且，上述靶向昼夜节律系统的疗法还可能缓解NDDs药物治疗的一些副作用<sup>[86, 87]</sup>。另一方面，用

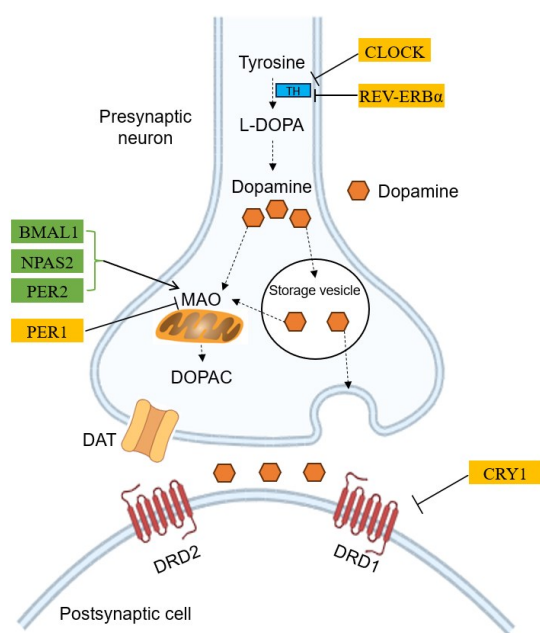


图 2. 生物钟基因调控多巴胺系统示意图。多巴胺在突触前由酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)催化合成, 与突触后 D1 (DRD1) 和 D2 (DRD2) 等受体结合发挥作用。多巴胺可被单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)代谢失活。生物钟分子 CLOCK 和 REV-ERB $\alpha$  影响 TH 表达, BMAL1、NPAS2、PER1、PER2 主要在突触前调控 MAO 的转录表达, CRY1 作用于突触后, 影响 DRD1 的信号转导。

Fig. 2. Regulation of the dopamine system by circadian clock genes. Dopamine is synthesized presynaptically by tyrosine hydroxylase (TH), then binds to postsynaptic receptors such as D1 (DRD1) and D2 (DRD2) to mediate downstream effects. Monoamine oxidase (MAO) degrades and inactivates dopamine. The circadian clock molecules CLOCK and REV-ERB $\alpha$  modulate TH expression. BMAL1, NPAS2, PER1, and PER2 primarily regulate MAO transcription in presynaptic neurons. CRY1 influences DRD1 signaling postsynaptically. DOPAC, 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid; DAT, dopamine transporter.

于治疗 NDDs 的多种情绪稳定剂和抗抑郁药(如用于治疗 ADHD 的药物甲基苯丙胺、右旋安非他命以及治疗精神分裂症的药物氯丙嗪、奥氮平、氟哌啶醇、氯氮平等)都可直接影响昼夜节律系统<sup>[88-93]</sup>。因此, 昼夜节律系统是 NDDs 的一个潜在治疗靶点。

### 6.1 亮光疗法在 NDDs 治疗中的应用

亮光疗法要求患者早晨坐在 10000 勒克斯的灯具前 30~60 min。亮光疗法主要用于治疗季节性情感障碍和重度抑郁症, 其特点是非侵入性、成本效益高、患者容易耐受<sup>[94]</sup>。亮光疗法通过抑制褪黑素的分泌和降低皮质醇水平, 促进昼夜节律的相位提

前, 调节睡眠模式, 改善情绪和行为<sup>[95]</sup>。

亮光疗法作用的机制比较复杂。研究表明, 亮光疗法可激活多巴胺能、谷氨酸能和血清素能等神经环路<sup>[96, 97]</sup>。此外, 光能通过 MAPK 信号通路作用于昼夜节律、奖励系统和记忆过程<sup>[98]</sup>, 还可通过下丘脑-垂体-肾上腺轴影响皮质醇水平, 引起短期的情绪、行为变化<sup>[97, 98]</sup>。

ADHD 患者常表现出睡眠/觉醒节律的延迟以及褪黑素和皮质醇分泌时间的不规律。研究表明, 亮光疗法可以使 ADHD 患者的昼夜节律相位提前, 并显著改善他们的 ADHD 症状。例如, 一项对 29 名成年 ADHD 患者进行为期 3 周的亮光治疗研究发现, 亮光治疗显著改善了他们注意力不集中的症状<sup>[99]</sup>。一项针对 ADHD 患儿的研究发现, 一周的亮光疗法即可改善患者的睡眠相位延迟和白天嗜睡问题, 而且过度活跃和注意力不集中等 ADHD 症状也得到改善; 患者晚上褪黑素水平也明显上升<sup>[100]</sup>。

另外, Fargason 等人研究了甲基苯丙胺与亮光疗法相结合治疗 ADHD 的效果。具体来说, 患者在接受药物治疗的同时, 连续两周在凌晨(即睡眠后 3 h 内)进行 30 min 的亮光疗法, 结果显示, 这种亮光疗法显著提前了夜间褪黑素起始时间, 并且改善了患者的过度活跃和冲动等 ADHD 症状<sup>[101]</sup>。上述研究表明, 亮光疗法可改善 ADHD 患者的睡眠和行为症状, 为其他 NDDs 的治疗提供了新的思路。

### 6.2 褪黑素对 NDDs 的治疗作用

褪黑素是松果体分泌的一种激素, 其分泌具有显著的昼夜节律, 对人来说, 80% 的褪黑素是在夜间生成, 并于凌晨(2:00~4:00)达到峰值。褪黑素可通过两个 GPCR (MT1、MT2) 参与调节睡眠和昼夜节律<sup>[102]</sup>。一项为期 26 周的 III 期临床试验显示, 6~15 岁 NDDs 患者接受褪黑素治疗后, 入睡潜伏期显著缩短, 醒来后的情绪和嗜睡现象都得到改善<sup>[103]</sup>。褪黑素治疗还改善了患者的刻板行为、易怒、过度活跃和不当言语。另一项研究发现, 褪黑素不仅可以改善 ADHD 患者的昼夜节律紊乱, 还缓解了患者白天的行为和情绪问题<sup>[104]</sup>。

在 BTBR 小鼠(BTBR T+ Itpr3tf/J 小鼠, ASD 小鼠模型)、*Ctnd2*、*Cntnap2*、*klf7* 基因敲除小鼠、丙戊酸暴露孕鼠的后代等多个 ASD 动物模型的研究中, 科学家发现褪黑素不仅可以显著改变社交缺陷、重复刻板行为等 ASD 核心症状, 而且可以改善部分动物模型的睡眠-觉醒障碍<sup>[105-109]</sup>。2018 年, 欧

洲批准使用缓释褪黑素治疗 ASD 患病儿童和青少年的失眠问题<sup>[110]</sup>。研究表明,褪黑素能够有效改善 ASD 患者的睡眠质量和昼夜节律紊乱,同时减轻 ASD 相关的症状,例如刻板行为、易怒和过度活跃<sup>[104, 111]</sup>。

阿戈美拉汀(Agomelatine)是一种褪黑素类似物,既是褪黑素受体激动剂,也是选择性血清素拮抗剂,主要用于治疗成人抑郁症<sup>[112]</sup>。近期研究显示,阿戈美拉汀能够将紊乱的昼夜节律调整至正常水平并改善睡眠障碍;同时,阿戈美拉汀还能提升前额叶皮层中的去甲肾上腺素和多巴胺水平,从而发挥抗抑郁作用,并表现出类似“聪明药”增强认知的功能<sup>[113]</sup>。此外,另一项研究显示,连续6周的阿戈美拉汀治疗能够改善青少年 ADHD 患者的睡眠质量以及与认知缺陷相关症状<sup>[114]</sup>。

综上所述,亮光疗法和褪黑素等靶向昼夜节律系统的方法在治疗 NDDs 中展现了良好的应用前景。进一步开展较大人群的临床试验,利用动物模型开展机制研究,将为开发 NDDs 的有治疗手段提供重要支撑。

## 7 总结与展望

大量的临床报道表明,睡眠节律紊乱是 NDDs 的常见表型,可作为探索 NDDs 机制的重要切入点。本综述聚焦昼夜节律紊乱与 NDDs 的关系,主要结论如下:(1) 人类遗传学的研究发现,生物钟基因突变与 NDDs 的发生密切相关;(2) 生物钟基因可参与调控多巴胺的合成、代谢及信号转导等过程,提示生物钟基因突变可扰乱多巴胺系统,导致 NDDs;(3) 亮光疗法和褪黑素等靶向昼夜节律系统的方法是 NDDs 的潜在新疗法。

值得注意的是,生物钟基因突变导致 NDDs 表型未必完全与其昼夜节律的功能相关,其非昼夜节律功能可能在其中发挥重要作用。确实, *Bmal1* 突变可能影响 mTOR 信号通路或突触重塑,导致 ASD 样行为<sup>[66]</sup>;此外, *BMAL1* 也可以调节多巴胺的代谢,其突变也可能通过影响多巴胺浓度引起 NDDs 表型<sup>[115]</sup>。有意思的是,多个生物钟基因可通过非昼夜节律功能,参与多巴胺的合成、代谢或信号转导。因此,多巴胺系统可能是昼夜节律紊乱导致 NDDs 的一个重要枢纽(图2)。

结合国内外研究进展,我们认为未来可以在以下几个方面开展研究,探索昼夜节律紊乱与 NDDs

的关系。(1) 研究本综述中介绍的机制在昼夜节律紊乱导致 NDDs 中的作用。在未来的研究中,可以分析昼夜节律紊乱对关键脑区生物钟基因表达的影响,并探究生物钟基因改变与 NDDs 表型之间的关系。(2) 明确昼夜节律紊乱影响神经发育的敏感时期。例如 Cao 等人将小鼠从胚胎第 1 天至出生后第 21 天暴露于 SD,导致小鼠出现了一系列的 NDDs 相关表型<sup>[39, 40]</sup>。在未来的研究中,可结合流行病学研究和动物实验,探讨昼夜节律紊乱影响神经发育的敏感时期,为疾病的预防提供参考。(3) 探究 SCN 在昼夜节律紊乱导致 NDDs 中的作用及其神经环路机制。SCN 是哺乳动物昼夜节律的起搏器,也是外界光线牵引内在昼夜节律的重要核团,可能在昼夜节律影响神经发育中起到重要作用。进一步探究 SCN 的作用及其神经环路机制,将为 NDDs 的靶向干预提供重要的指导。

## 参考文献

- 1 Thapar A, Cooper M, Rutter M. [Neurodevelopmental disorders](#). *Lancet Psychiatry* 2017; 4(4): 339-346.
- 2 Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. [Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept](#). *Dialogues Clin Neurosci* 2020; 22(1): 65-72.
- 3 Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, Yusuf A, Shih A, Elsabbagh M. [Global prevalence of autism: A systematic review update](#). *Autism Res* 2022; 15(5): 778-790.
- 4 Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, Akbari H, Mohammadi M. [The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis](#). *Ital J Pediatr* 2023; 49(1): 48.
- 5 Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. [Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies](#). *Res Dev Disabil* 2011; 32(2): 419-436.
- 6 Faraone SV, Larsson H. [Genetics of attention deficit hyperactivity disorder](#). *Mol Psychiatry* 2019; 24(4): 562-575.
- 7 Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. [Autism spectrum disorder](#). *Lancet* 2018; 392(10146): 508-520.
- 8 Parenti I, Rabaneda LG, Schoen H, Novarino G. [Neurodevelopmental disorders: From genetics to functional pathways](#). *Trends Neurosci* 2020; 43(8): 608-621.
- 9 Scattolin MAA, Resegue RM, Rosario MCD. [The impact of the environment on neurodevelopmental disorders in early childhood](#). *J Pediatr (Rio J)* 2022; 98Suppl 1(Suppl 1): S66-S72.
- 10 Genovese A, Butler MG. [The Autism spectrum: Behavioral,](#)

- psychiatric and genetic associations. *Genes (Basel)* 2023; 14(3): 677.
- 11 Morgan AT, Amor DJ, St John MD, Scheffer IE, Hildebrand MS. Genetic architecture of childhood speech disorder: a review. *Mol Psychiatry* 2024; 29(5): 1281-1292.
  - 12 Fan G, Ma J, Ma R, Suo M, Chen Y, Zhang S, Zeng Y, Chen Y. Microglia modulate neurodevelopment in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Int J Mol Sci* 2023; 24(24): 17297.
  - 13 Persico AM, Napolioni V. Autism genetics. *Behav Brain Res* 2013; 251: 95-112.
  - 14 Richdale AL, Schreck KA. Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Med Rev* 2009; 13(6): 403-411.
  - 15 Ballester P, Richdale AL, Baker EK, Peiro AM. Sleep in autism: A biomolecular approach to aetiology and treatment. *Sleep Med Rev* 2020; 54: 101357.
  - 16 Johnson KP, Zarrinpar P. Autism spectrum disorder and sleep. *Psychiatr Clin North Am* 2024; 47(1): 199-212.
  - 17 Becker SP. ADHD and sleep: recent advances and future directions. *Curr Opin Psychol* 2020; 34: 50-56.
  - 18 Diaz-Roman A, Mitchell R, Cortese S. Sleep in adults with ADHD: Systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 89: 61-71.
  - 19 Coogan AN, Baird AL, Popa-Wagner A, Thome J. Circadian rhythms and attention deficit hyperactivity disorder: The what, the when and the why. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 67: 74-81.
  - 20 Surtees ADR, Oliver C, Jones CA, Evans DL, Richards C. Sleep duration and sleep quality in people with and without intellectual disability: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 40: 135-150.
  - 21 Lokhandwala S, Spencer RMC. Relations between sleep patterns early in life and brain development: A review. *Dev Cogn Neurosci* 2022; 56: 101130.
  - 22 Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1(3): 195-204.
  - 23 Meyer N, Harvey AG, Lockley SW, Dijk DJ. Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep. *Lancet* 2022; 400(10357): 1061-1078.
  - 24 Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC. Circadian disruption and human health. *J Clin Invest* 2021; 131(19): e148286.
  - 25 Neves AR, Albuquerque T, Quintela T, Costa D. Circadian rhythm and disease: Relationship, new insights, and future perspectives. *J Cell Physiol* 2022; 237(8): 3239-3256.
  - 26 Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971; 68(9): 2112-2116.
  - 27 Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature* 1984; 312(5996): 752-754.
  - 28 Reddy P, Zehring WA, Wheeler DA, Pirrotta V, Hadfield C, Hall JC, Rosbash M. Molecular analysis of the period locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms. *Cell* 1984; 38(3): 701-710.
  - 29 Cyran SA, Buchsbaum AM, Reddy KL, Lin MC, Glossop NR, Hardin PE, Young MW, Storti RV, Blau J. *vriille*, *Pdp1*, and *dClock* form a second feedback loop in the *Drosophila* circadian clock. *Cell* 2003; 112(3): 329-341.
  - 30 Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci* 2012; 35: 445-462.
  - 31 Koike N, Yoo SH, Huang HC, Kumar V, Lee C, Kim TK, Takahashi JS. Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science* 2012; 338(6105): 349-354.
  - 32 Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet* 2017; 18(3): 164-179.
  - 33 Mao W, Ge X, Chen Q, Li JD. Epigenetic mechanisms in the transcriptional regulation of circadian rhythm in mammals. *Biology (Basel)* 2025; 14(1): 42.
  - 34 Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet* 2017; 26(R2): R128-R138.
  - 35 Lee Y, Field JM, Sehgal A. Circadian rhythms, disease and chronotherapy. *J Biol Rhythms* 2021; 36(6): 503-531.
  - 36 Bouteldja AA, Penichet D, Srivastava LK, Cermakian N. The circadian system: A neglected player in neurodevelopmental disorders. *Eur J Neurosci* 2024; 60(2): 3858-3890.
  - 37 Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci* 2019; 20(1): 49-65.
  - 38 Martins CH, Castro Junior N, Costa Filho OA, Souza Neto OM. Obstructive sleep apnea and P300 evoked auditory potential. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011; 77(6): 700-705.
  - 39 Fang K, Liu D, Pathak SS, Yang B, Li J, Karthikeyan R, Chao OY, Yang YM, Jin VX, Cao R. Disruption of circadian rhythms by ambient light during neurodevelopment leads to autistic-like molecular and behavioral alterations in adult mice. *Cells* 2021; 10(12): 3314.
  - 40 Mishra A, Lin H, Singla R, Le N, Oraebosi M, Liu D, Cao R. Circadian desynchrony in early life leads to enduring autistic-like behavioral changes in adulthood. *Commun Biol* 2024; 7(1): 1485.
  - 41 Bian WJ, Brewer CL, Kauer JA, de Lecea L. Adolescent sleep shapes social novelty preference in mice. *Nat Neurosci* 2022; 25(7): 912-923.
  - 42 Alamilla J, Ramiro-Cortes Y, Mejia-Lopez A, Chavez JL, Rivera DO, Felipe V, Aguilar-Roblero R. Altered light sensitivity of circadian clock in *Shank3*<sup>+/-</sup> mouse. *Front Neurosci* 2021; 15: 604165.
  - 43 Bian WJ, Gonzalez OC, de Lecea L. Adolescent sleep defects and dopaminergic hyperactivity in mice with a

- schizophrenia-linked *Shank3* mutation. *Sleep* 2023; 46(7): zsad131.
- 44 Kissling C, Retz W, Wiemann S, Coogan AN, Clement RM, Hunnerkopf R, Conner AC, Freitag CM, Rosler M, Thome J. A polymorphism at the 3'-untranslated region of the *CLOCK* gene is associated with adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147(3): 333-338.
  - 45 Patke A, Murphy PJ, Onat OE, Krieger AC, Ozcelik T, Campbell SS, Young MW. Mutation of the human circadian clock gene *CRY1* in familial delayed sleep phase disorder. *Cell* 2017; 169(2): 203-215.e13.
  - 46 Onat OE, Kars ME, Gul S, Bilguvar K, Wu Y, Ozhan A, Aydin C, Basak AN, Trusso MA, Goracci A, Fallerini C, Renieri A, Casanova JL, Itan Y, Atbaşoğlu CE, Saka MC, Kavaklı İH, Özçelik T. Human *CRY1* variants associate with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Invest* 2020; 130(7): 3885-3900.
  - 47 Shim SH, Hwangbo Y, Kwon YJ, Lee HY, Kim JH, Yoon HK, Hwang JA, Kim YK. Association between glycogen synthase kinase-3 $\beta$  gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Korean children: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39(1): 57-61.
  - 48 Nicholas B, Rudrasingham V, Nash S, Kirov G, Owen MJ, Wimpory DC. Association of *Per1* and *Npas2* with autistic disorder: support for the clock genes/social timing hypothesis. *Mol Psychiatry* 2007; 12(6): 581-592.
  - 49 Yang Z, Matsumoto A, Nakayama K, Jimbo EF, Kojima K, Nagata K, Iwamoto S, Yamagata T. Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism spectrum disorder patients. *Brain Dev* 2016; 38(1): 91-99.
  - 50 Tesfaye R, Huguet G, Schmilovich Z, Renne T, Loum MA, Douard E, Saci Z, Jean-Louis M, Martineau JL, Whelan R, Desrivieres S, Heinz A, Schumann G, Hayward C, Elsabbagh M, Jacquemont S. Investigating the contributions of circadian pathway and insomnia risk genes to autism and sleep disturbances. *Transl Psychiatry* 2022; 12(1): 424.
  - 51 Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, Peters BA, McElwain MA, Drmanac R, Beaudet AL, Caskey CT, Yang Y. Truncating mutations of *MAGEL2* cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet* 2013; 45(11): 1405-1408.
  - 52 Hao YH, Fountain MD Jr, Fon Tacer K, Xia F, Bi W, Kang SH, Patel A, Rosenfeld JA, Le Caignec C, Isidor B, Krantz ID, Noon SE, Pfotenhauer JP, Morgan TM, Moran R, Pedersen RC, Saenz MS, Schaaf CP, Potts PR. *USP7* acts as a molecular rheostat to promote WASH-dependent endosomal protein recycling and is mutated in a human neurodevelopmental disorder. *Mol Cell* 2015; 59(6): 956-969.
  - 53 Sayad A, Noroozi R, Omrani MD, Taheri M, Ghafouri-Fard S. Retinoic acid-related orphan receptor alpha (*RORA*) variants are associated with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis* 2017; 32(5): 1595-1601.
  - 54 Mattioli F, Piton A, Gerard B, Superti-Furga A, Mandel JL, Unger S. Novel *de novo* mutations in *ZBTB20* in Primrose syndrome with congenital hypothyroidism. *Am J Med Genet A* 2016; 170(6): 1626-1629.
  - 55 Wu ZY, Huang SD, Zou JJ, Wang QX, Naveed M, Bao HN, Wang W, Fukunaga K, Han F. Autism spectrum disorder (ASD): Disturbance of the melatonin system and its implications. *Biomed Pharmacother* 2020; 130: 110496.
  - 56 Nie K, Wang K, Huang DF, Huang YB, Yin W, Ren DL, Wang H, Hu B. Effects of circadian clock protein *Per1b* on zebrafish visual functions. *Chronobiol Int* 2018; 35(2): 160-168.
  - 57 Huang J, Zhong Z, Wang M, Chen X, Tan Y, Zhang S, He W, He X, Huang G, Lu H, Wu P, Che Y, Yan YL, Postlethwait JH, Chen W, Wang H. Circadian modulation of dopamine levels and dopaminergic neuron development contributes to attention deficiency and hyperactive behavior. *J Neurosci* 2015; 35(6): 2572-2587.
  - 58 Chung S, Lee EJ, Yun S, Choe HK, Park SB, Son HJ, Kim KS, Dluzen DE, Lee I, Hwang O, Son GH, Kim K. Impact of circadian nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  on midbrain dopamine production and mood regulation. *Cell* 2014; 157(4): 858-868.
  - 59 Liu D, Xie Z, Gu P, Li X, Zhang Y, Wang X, Chen Z, Deng S, Shu Y, Li JD. *Cry1 $\Delta$ 11* mutation induces ADHD-like symptoms through hyperactive dopamine D1 receptor signaling. *JCI Insight* 2023; 8(16): e170434.
  - 60 De Bundel D, Gangarossa G, Biever A, Bonnefont X, Valjent E. Cognitive dysfunction, elevated anxiety, and reduced cocaine response in circadian clock-deficient cryptochrome knockout mice. *Front Behav Neurosci* 2013; 7: 152.
  - 61 Mukherjee S, Coque L, Cao JL, Kumar J, Chakravarty S, Asaithamby A, Graham A, Gordon E, Enwright JF 3rd, DiLeone RJ, Birnbaum SG, Cooper DC, McClung CA. Knockdown of *Clock* in the ventral tegmental area through RNA interference results in a mixed state of mania and depression-like behavior. *Biol Psychiatry* 2010; 68(6): 503-511.
  - 62 Chen CT, Schultz JA, Haven SE, Wilhite B, Liu CH, Chen J, Hibbeln JR. Loss of RAR-related orphan receptor alpha (*ROR $\alpha$* ) selectively lowers docosahexaenoic acid in developing cerebellum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2020; 152: 102036.
  - 63 Avagliano Trezza R, Sonzogni M, Bossuyt SNV, Zampeta FI, Punt AM, van den Berg M, Rotaru DC, Koene LMC, Munshi ST, Stedehouder J, Kros JM, Williams M, Heussler H, de Vrij FMS, Mientjes EJ, van Woerden GM, Kushner SA, Distel B, Elgersma Y. Loss of nuclear *UBE3A* causes electrophysiological and behavioral deficits in mice and is associated with Angelman syndrome. *Nat Neurosci* 2019;

- 22(8): 1235-1247.
- 64 Zhou L, Fitzpatrick K, Olker C, Vitaterna MH, Turek FW. [Casein kinase 1 epsilon and circadian misalignment impact affective behaviours in mice](#). *Eur J Neurosci* 2022; 55(9-10): 2939-2954.
- 65 Thomson DM, Mitchell EJ, Openshaw RL, Pratt JA, Morris BJ. [Mice lacking melatonin MT2 receptors exhibit attentional deficits, anxiety and enhanced social interaction](#). *J Psychopharmacol* 2021; 35(10): 1265-1276.
- 66 Liu D, Nanclares C, Simbriger K, Fang K, Lorsung E, Le N, Amorim IS, Chalkiadaki K, Pathak SS, Li J, Gewirtz JC, Jin VX, Kofuji P, Araque A, Orr HT, Gkogkas CG, Cao R. [Autistic-like behavior and cerebellar dysfunction in Bmal1 mutant mice ameliorated by mTORC1 inhibition](#). *Mol Psychiatry* 2023; 28(9): 3727-3738.
- 67 Singla R, Mishra A, Lin H, Lorsung E, Le N, Tin S, Jin VX, Cao R. [Haploinsufficiency of a circadian clock gene Bmal1 \(Arntl or Mop3\) causes brain-wide mTOR hyperactivation and autism-like behavioral phenotypes in mice](#). *Int J Mol Sci* 2022; 23(11): 6317.
- 68 Lipton JO, Boyle LM, Yuan ED, Hochstrasser KJ, Chifamba FF, Nathan A, Tsai PT, Davis F, Sahin M. [Aberrant proteostasis of BMAL1 underlies circadian abnormalities in a paradigmatic mTOR-opathy](#). *Cell Rep* 2017; 20(4): 868-880.
- 69 Khlghatyan J, Beaulieu JM. [CRISPR-Cas9-mediated intersectional knockout of glycogen synthase kinase 3 \$\beta\$  in D2 receptor-expressing medial prefrontal cortex neurons reveals contributions to emotional regulation](#). *CRISPR J* 2020; 3(3): 198-210.
- 70 Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. [The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics](#). *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(12): 1002-1012.
- 71 Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingle-dine R. [Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function](#). *Pharmacol Rev* 2010; 62(3): 405-496.
- 72 Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, Taylor E, Casey BJ, Castellanos FX, Wadhwa PD. [Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis](#). *Neuropsychol Rev* 2007; 17(1): 39-59.
- 73 Pavuluri D. [A dopamine hypothesis of autism spectrum disorder](#). *Dev Neurosci* 2017; 39(5): 355-360.
- 74 Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, Fowler JS, Zhu W, Logan J, Ma Y, Pradhan K, Wong C, Swanson JM. [Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications](#). *JAMA* 2009; 302(10): 1084-1091.
- 75 Beaulieu JM, Gainetdinov RR. [The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors](#). *Pharmacol Rev* 2011; 63(1): 182-217.
- 76 Grace AA. [Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression](#). *Nat Rev Neurosci* 2016; 17(8): 524-532.
- 77 Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ. [Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders](#). *Aggress Violent Behav* 2008; 13(5): 383-395.
- 78 Adrover MF, Shin JH, Quiroz C, Ferré S, Lemos JC, Alvarez VA. [Prefrontal cortex-driven dopamine signals in the striatum show unique spatial and pharmacological properties](#). *J Neurosci* 2020; 40(39): 7510-7522.
- 79 Wise RA. [Dopamine, learning and motivation](#). *Nat Rev Neurosci* 2004; 5(6): 483-494.
- 80 Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. [Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine](#). *Pharmacol Rev* 2004; 56(3): 331-349.
- 81 Tritsch NX, Sabatini BL. [Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum](#). *Neuron* 2012; 76(1): 33-50.
- 82 Yujnovsky I, Hirayama J, Doi M, Borrelli E, Sassone-Corsi P. [Signaling mediated by the dopamine D2 receptor potentiates circadian regulation by CLOCK:BMAL1](#). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(16): 6386-6391.
- 83 Hampp G, Ripberger JA, Houben T, Schmutz I, Blex C, Perreau-Lenz S, Brunk I, Spanagel R, Ahnert-Hilger G, Meijer JH, Albrecht U. [Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood](#). *Curr Biol* 2008; 18(9): 678-683.
- 84 Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. [Chronotherapy](#). *Handb Clin Neurol* 2021; 179: 357-370.
- 85 Schnell A, Albrecht U, Sandrelli F. [Rhythm and mood: relationships between the circadian clock and mood-related behavior](#). *Behav Neurosci* 2014; 128(3): 326-343.
- 86 Young ME, Reddy AB, Pollock DM. [Introduction to special issue: Circadian regulation of metabolism, redox signaling and function in health and disease](#). *Free Radic Biol Med* 2018; 119: 1-2.
- 87 Kim HJ, Jo SH. [Nighttime administration of antihypertensive medication: a review of chronotherapy in hypertension](#). *Korean J Intern Med* 2024; 39(2): 205-214.
- 88 Antle MC, van Diepen HC, Deboer T, Pedram P, Pereira RR, Meijer JH. [Methylphenidate modifies the motion of the circadian clock](#). *Neuropsychopharmacology* 2012; 37(11): 2446-2455.
- 89 Chapotot F, Pigeau R, Canini F, Bourdon L, Buguet A. [Distinctive effects of modafinil and d-amphetamine on the homeostatic and circadian modulation of the human waking EEG](#). *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 166(2): 127-138.
- 90 Nagayama H, Takagi A, Sakurai Y, Nishiwaki K, Takahashi R. [Chronopharmacological study of neuroleptics. II. Circadian susceptibility rhythm to chlorpromazine](#). *Psychophar-*

- macology (Berl) 1978; 58(1): 49-53.
- 91 Vidarsdottir S, Roelfsema F, Frolich M, Pijl H. [Olanzapine shifts the temporal relationship between the daily acrophase of serum prolactin and cortisol concentrations rhythm in healthy men.](#) *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(5): 705-712.
- 92 Campbell A, Herschel M, Sommer B, Madsen JR, Cohen BM, Baldessarini RJ. [Circadian changes in the destruction and effects of haloperidol in the rat.](#) *Neuropharmacology* 1982; 21(7): 663-669.
- 93 Ahokas A, Elonen E. [Circadian rhythm of white blood cells during clozapine treatment.](#) *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 144(3): 301-302.
- 94 Prasko J. [Bright light therapy.](#) *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29 Suppl 1: 33-64.
- 95 Huang X, Tao Q, Ren C. [A comprehensive overview of the neural mechanisms of light therapy.](#) *Neurosci Bull* 2024; 40(3): 350-362.
- 96 Romeo S, Viaggi C, Di Camillo D, Willis AW, Lozzi L, Rocchi C, Capannolo M, Aloisi G, Vaglini F, Maccarone R, Caleo M, Missale C, Racette BA, Corsini GU, Maggio R. [Bright light exposure reduces TH-positive dopamine neurons: implications of light pollution in Parkinson's disease epidemiology.](#) *Sci Rep* 2013; 3: 1395.
- 97 Kosanovic Rajacic B, Sagud M, Pivac N, Begic D. [Illuminating the way: the role of bright light therapy in the treatment of depression.](#) *Expert Rev Neurother* 2023; 23(12): 1157-1171.
- 98 Albrecht U. [The circadian clock, reward, and memory.](#) *Front Mol Neurosci* 2011; 4: 41.
- 99 Rybak YE, McNeely HE, Mackenzie BE, Jain UR, Levitan RD. [An open trial of light therapy in adult attention-deficit/hyperactivity disorder.](#) *J Clin Psychiatry* 2006; 67(10): 1527-1535.
- 100 Gruber R, Grizenko N, Joobor R. [Delayed sleep phase syndrome, ADHD, and bright light therapy.](#) *J Clin Psychiatry* 2007; 68(2): 337-338.
- 101 Fargason RE, Fobian AD, Hablitz LM, Paul JR, White BA, Cropsey KL, Gamble KL. [Correcting delayed circadian phase with bright light therapy predicts improvement in ADHD symptoms: A pilot study.](#) *J Psychiatr Res* 2017; 91: 105-110.
- 102 Claustrat B, Leston J. [Melatonin: Physiological effects in humans.](#) *Neurochirurgie* 2015; 61(2-3): 77-84.
- 103 Yuge K, Nagamitsu S, Ishikawa Y, Hamada I, Takahashi H, Sugioka H, Yotsuya O, Mishima K, Hayashi M, Yamashita Y. [Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders.](#) *BMC Psychiatry* 2020; 20(1): 445.
- 104 Rzepka-Migut B, Paprocka J. [Efficacy and safety of melatonin treatment in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder-A review of the literature.](#) *Brain Sci* 2020; 10(4): 219.
- 105 Bonetti M, Giugno L, Borsani E, Bonomini F. [Potential neuroprotective effect of melatonin in the hippocampus of male BTBR mice.](#) *Nutrients* 2024; 16(11): 1652.
- 106 Xu M, Wang L, Wang Y, Deng J, Wang X, Wang F, Pan S, Zhao Y, Liao A, Wang X, Chen D, Shen J, Yang F, Li Y, Wang S. [Melatonin ameliorates sleep-wake disturbances and autism-like behaviors in the Ctnnd2 knock out mouse model of autism spectrum disorders.](#) *Genes Brain Behav* 2023; 22(4): e12852.
- 107 Wang HB, Tahara Y, Luk SHC, Kim YS, Hitchcock ON, MacDowell Kaswan ZA, In Kim Y, Block GD, Ghiani CA, Loh DH, Colwell CS. [Melatonin treatment of repetitive behavioral deficits in the Cntnap2 mouse model of autism spectrum disorder.](#) *Neurobiol Dis* 2020; 145: 105064.
- 108 Tian H, Jiao Y, Guo M, Wang Y, Wang R, Wang C, Chen X, Tian W. [Krüppel-like factor 7 deficiency causes autistic-like behavior in mice via regulating Clock gene.](#) *Cell Biosci* 2022; 12(1): 166.
- 109 Liu X, Cui Y, Zhang Y, Xiang G, Yu M, Wang X, Qiu B, Li XG, Liu W, Zhang D. [Rescue of social deficits by early-life melatonin supplementation through modulation of gut microbiota in a murine model of autism.](#) *Biomed Pharmacother* 2022; 156: 113949.
- 110 Schröder CM, Broquère MA, Claustrat B, Delorme R, Franco P, Lecendreux M, Tordjman S. [Therapeutic approaches for sleep and rhythms disorders in children with ASD.](#) *Encephale* 2022; 48(3): 294-303 (in French).
- 111 Nogueira HA, de Castro CT, da Silva DCG, Pereira M. [Melatonin for sleep disorders in people with autism: Systematic review and meta-analysis.](#) *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2023; 123: 110695.
- 112 Smeraldi E, Delmonte D. [Agomelatine in depression.](#) *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12(6): 873-880.
- 113 Savino R, Polito AN, Marsala G, Ventriglio A, Di Salvatore M, De Stefano MI, Valenzano A, Marinaccio L, Bellomo A, Cibelli G, Monda M, Monda V, Messina A, Polito R, Carotenuto M, Messina G. [Agomelatine: A potential multitarget compound for neurodevelopmental disorders.](#) *Brain Sci* 2023; 13(5): 734.
- 114 Salardini E, Zeinoddini A, Kohi A, Mohammadi MR, Mohammadinejad P, Khiabany M, Shahriari M, Akhondzadeh S. [Agomelatine as a treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: A double-blind, randomized clinical trial.](#) *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; 26(6): 513-519.
- 115 Zhang Y, Li X, Liu Y, Li X, Liu D, Han Q, Liu X, Wang X, Li JD, Deng S. [Knockout of Bmal1 in dopaminergic neurons induces ADHD-like symptoms via hyperactive dopamine signaling in male mice.](#) *Behav Brain Funct* 2025; 21(1): 22.