

DOI: 10.13376/j.cbls/2017106

文章编号: 1004-0374(2017)08-0779-06

抑郁症与生物节律紊乱的相关性研究进展

张婉菁, 陆平, 吴涛, 傅正伟, 倪银华*

(浙江工业大学生物工程学院, 杭州 310014)

摘要: 生物钟的正常运行使得细胞以及组织的活性和功能得以有序进行, 从而保证机体功能更好地适应环境的变化。研究发现, 抑郁症的发病机制与生物钟的紊乱有关。抑郁症不仅会对患者自身的情绪造成巨大影响, 对机体内部的生物节律也会产生影响; 而生物钟基因的多态性以及生物钟对单胺类神经递质、下丘脑-垂体-肾上腺轴和神经信号通路的调控, 在抑郁症的发病过程中起着重要作用。因此, 利用生物节律的变化可以作为治疗抑郁症的重要手段, 包括光疗法、剥夺睡眠、睡眠/觉醒相位提前、联合疗法以及时间药理学的应用。

关键词: 抑郁; 生物节律; 光疗法; 睡眠剥夺; 时间药理学

中图分类号: Q41; R749.41 文献标志码: A

Progress of the relationships between depression and circadian rhythm disorder

ZHANG Wan-Jing, LU Ping, WU Tao, FU Zheng-Wei, NI Yin-Hua*

(College of Biotechnology and Biological Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract: The circadian clock coordinates activities and functions in cells and tissues to optimize body functions to adapt daily changes in the environment. It has been known that the pathogenesis of depression is related with the disruption of circadian rhythm. In addition to the mood regulation, depressive disorder also plays a critical role in the regulation of internal circadian rhythm. On the other hand, clock gene polymorphism, clock regulation of monoamine signaling, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and neuronal signaling are involved in the development of depression. Therefore, manipulation of the circadian cycle could be used as treatments for depressive disorder, which include bright light therapy, sleep deprivation, phase advance of the sleep/wake cycle, combination treatment and chronopharmacology.

Key words: depression; circadian rhythm; bright light therapy; sleep deprivation; chronopharmacology

情感障碍类疾病对个体健康和社会经济发展均构成重大威胁。世界卫生组织报告指出, 目前全球约有 3.5 亿人患有情绪障碍疾病, 其中包括抑郁症、双相情感障碍和季节性情感障碍等^[1]。抑郁症常见的症状包括悲伤、失去兴趣或乐趣、睡眠紊乱(失眠或嗜睡)、食欲过多或低、内疚感、缺乏自信心、心情烦躁等。抑郁症主要可分为内源性与外源性, 其发病原因复杂多样, 遗传、环境和社会行为等因素均能导致相关疾病的发病^[2]。其中, 遗传因素是内源性抑郁症发病的主要原因, 近期通过单核苷酸多态性和全基因组关联研究发现多个基因中等位基

因的变异与抑郁症发病有关^[3]。近年来研究发现, 抑郁症的发病机制与生物节律有关, 如睡眠-觉醒周期、食欲变化以及社会节律的异常与抑郁症的发生有着密切的关系^[4]。而抑郁症患者也存在着明显的病情波动, 如晨轻暮重的现象广泛存在于抑郁患者中^[5]。此外, 季节性情感障碍的临床表现为与特定季节有关的抑郁症状, 其发病也与生物节律有关,

收稿日期: 2017-04-17; 修回日期: 2017-04-19

基金项目: 浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)(2016R403017); 教育部创新团队(IRT13096)

*通信作者: E-mail: shali0145@gmail.com

如白天长短、环境光亮程度等^[6]。

本文主要介绍了抑郁症的发病机制以及抑郁症与生物节律之间的相互关系,并在此基础上介绍了通过调整生物节律在治疗抑郁症方面的应用以及抗抑郁药物的时间药理学相关研究进展。

1 抑郁症与生物节律

1.1 抑郁症概述

抑郁症是一类发病机制极其复杂的情绪障碍类疾病,主要表现为情绪低落、伴有认知功能损伤,严重患者会出现妄想和自杀等行为。随着社会节奏越来越快,工作竞争压力大,不规律的生活和持续失眠,使抑郁症的发病率逐年上升。据统计,已成为世界第四大疾患的抑郁症,到2020年可能成为仅次于心脏病的第二大疾病^[7]。抑郁症发病机制复杂多样,其中神经递质在抑郁症的发病机制中起着非常重要的作用,尤其是5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)受体及γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)受体备受关注^[8]。其次,神经回路,如海马区功能减退^[9]以及神经内分泌,如下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴异常所导致的皮质酮节律性分泌丧失或表达过高都会导致抑郁症的发生^[10]。此外,近期研究还发现,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)参与脑部神经元可塑性的形成,其浓度的降低也被认为是引起抑郁症的原因之一^[11]。

1.2 生物钟的组成及其调控机制

生物钟是机体维持内部各种生理活动稳态的定时机制,如睡眠/觉醒、体温波动、激素的合成和分泌等。哺乳动物生物钟系统由分别位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的母钟和位于外周组织的子钟组成^[12]。外界环境因子,如光和食物信号分别是母钟和子钟的调节信号。其中,位于SCN的母钟对光信号比较敏感,而子钟则更易受到食物信号的调节,两者之间又通过自主神经系统、温度和体液信号(糖皮质激素和褪黑素等)相互调节,使得机体与外界环境相同步^[13]。

生物钟的节律是通过一系列生物钟基因的转录-翻译反馈环路所产生,其核心机制是通过调节生物钟基因的转录以及转录后调控所形成的昼夜振荡反馈回路来实现的^[14],包括核心激活因子CLOCK和BMAL1及其靶基因*Per1-3*、*Cry1-2*等。CLOCK/BMAL1形成异二聚体,启动正向调控,激活*Per1-*

3、*Cry1-2*等基因的表达;另外一方面,PER和CRY蛋白作为负性调节元件可参与抑制CLOCK/BMAL1的活性。除此之外,CLOCK/BMAL1还可以激活*Rora*和*Rev-erba*,并分别促进和抑制*Bmal1*基因的表达。CLOCK/BMAL1通过调节和控制下游相关钟控基因的表达,使其节律性表达并将生物节律信号输出。

2 抑郁症与生物节律紊乱之间的互相关系

随着现在生活节奏的不断加快,人们不规律的生活打乱了体内正常的生物节律,从而引起了体内环境与外界环境的“错点”,引起了生物钟的紊乱。生物钟紊乱会导致一系列的疾病,如肥胖、心血管疾病、抑郁症等,如最近一项评估工作间安排对情绪影响的研究表明,轮班工人中的抑郁情绪显著高于正常的工作者^[17]。由此可见,抑郁症与生物节律之间有着密切联系。

2.1 抑郁症对生物节律的影响

抑郁症患者常伴随着睡眠障碍^[15],并影响了70%~80%的抑郁症患者,主要表现为清晨觉醒和难以入眠,相比于正常人来说,抑郁症患者的体温和睡眠间眼球快速移动期的节律时相有所前置^[16]。研究发现,抑郁症患者体内生物钟基因表达节律被破坏,其表现与时差反应类似^[17]。另外,虽然SCN对遗传以及环境因素的变化较为不敏感,但是大脑中其他区域中的子钟则较易受到遗传以及环境因素的影响^[18],如抑郁症患者不同大脑区域中(背外侧前额叶、杏仁核、小脑、伏隔核、前扣带回皮层、海马)的核心生物钟基因,如*Bmal1*、*Per1-3*等的表达振幅较正常人显著下降^[19]。Melo等^[20]的研究还发现,3432名双相情感障碍患者均存在生物节律紊乱的现象。此外,抑郁症患者体内生物钟基因较正常人变化更为频繁,并且其褪黑素和糖皮质激素的峰值有所延迟^[20]。由此可见,抑郁症不仅会对自身的情绪造成巨大影响,对机体内部的生物节律也会产生影响,从而进一步造成抑郁症的恶化。

2.2 生物节律对抑郁症的调控作用

近年来,随着生物节律与神经功能之间联系的分子机制不断被阐明,生物钟相关基因以及功能的破坏在情绪障碍类疾病的发病机制中的作用也越来越受到关注^[21]。近期通过对大量人体基因的研究发现,生物钟基因的多态性与情绪障碍类疾病的发病密切相关^[22]。有研究报道,*Clock*基因的rs1801260多态性位点、*NPAS2*基因的rs2305160多态性位点

和 *ARNTL* 基因的 rs2278749 多态性位点与季节性情绪障碍以及行为活动有关, 包括体重以及食欲变化等^[23]。另外, 周期蛋白 TIM 的两个多态位点 rs2291739 和 rs11171856 也与抑郁症相关^[24]。Etain^[25] 和 Partonen 等^[26] 研究发现, 虽然大多数生物钟基因变异位于非编码区域, 但值得注意的是, 季节性情感障碍与生物钟基因 *Per2*、*Bmall*、*Npas2* 和 *Cry2* 基因的多态性相关。因此, 维持生物钟基因的稳定, 减少相关基因的突变, 可以降低抑郁症等情绪障碍类疾病的发病率。

除了生物钟基因多态性之外, 生物钟基因和相关蛋白不仅可以通过核心反馈回路调控自身的转录和翻译, 还可以调节生物钟输出信号相关的靶基因的转录和翻译, 以及通过蛋白质与蛋白质之间的相互作用参与其他信号通路的调控, 如单胺类神经递质、HPA 轴通路和神经信号通路等^[21]。单胺类神经递质, 如多巴胺、血清素和去甲肾上腺素等的分泌均呈显著的生物节律, 表明单胺类神经信号受到生物钟直接或间接的调控^[27]。Hampp 等^[28] 研究发现, *Per2* 基因突变的小鼠在强迫游泳测试中的求生欲望较高, 且脑部纹状体中多巴胺水平上升及神经元活性增强, 其机制是 *Per2* 基因的缺失导致了编码调节单胺能神经递质分解代谢中的限速酶 *MaoA* 基因的下降, 从而导致单胺类物质的累积增加, 引起了小鼠狂躁症状。此外, 多巴胺信号传导失调与生物钟基因 *Clock* 也有关, 如缺乏功能性 CLOCK 蛋白会导致纹状体中多巴胺释放增加^[29]; *Clock* 基因敲除会引起脑腹侧核盖区中的离子通道和多巴胺相关基因表达变化, 导致抑郁症风险的增加^[30]。2014 年, Chung 等^[31] 还发现, *Rev-erba* 基因敲除会导致小鼠纹状体中酪氨酸羟化酶表达上升, 从而导致多巴胺含量和利用率增加。由此可见, 生物钟不仅参与多巴胺的代谢降解, 而且在多巴胺的合成过程中也起着重要作用。

抑郁症的发生还与 HPA 轴的失调以及糖皮质激素有关。抑郁的发生常常与外界环境的压力有关, 并且伴随着血液中糖皮质激素水平上升, 而生物钟可以参与糖皮质激素的调节^[32]。另外, 糖皮质激素受体也在情绪行为的调节中发挥重要作用, 如糖皮质激素受体损伤小鼠的 HPA 轴活性增强, 会表现出抑郁相关的行为活动^[33]。CRY 蛋白能以配体的方式与糖皮质激素受体结合, 从而使糖皮质激素受体表达呈节律性^[34]。小鼠 *Cry1* 和 *Cry2* 的缺失会引起 HPA 轴信号变化, 使得血清中糖皮质激素含量过

高^[34]。CLOCK 蛋白还能参与糖皮质激素受体的乙酰化, 并调节糖皮质激素对其受体的敏感性^[35]。因此, 生物钟对 HPA 轴和糖皮质激素及其受体的调控作用在抑郁症的发病机制中扮演着重要角色。

外界环境刺激, 包括压力、行为活动、睡眠剥夺、生活条件的改变以及时差反应等都能影响海马体的神经生成, 而这些环境刺激也同样能直接影响生物钟^[21], 可见生物钟是环境因子和神经生成的共同调节因子。研究发现, 长期压力以及抑郁会引起海马体中神经生成减少, 而抗抑郁药物治疗可以增加神经生成, 说明抑郁与神经生成有关^[36]。因此, 环境刺激引起的生物节律变化可能会影响神经生成, 并进一步参与情绪障碍相关疾病的发生。另外, 神经生成也呈一定的节律性, 而生物钟基因的突变会影响海马体的神经生成^[21]。例如, *Per2* 基因的缺失会影响神经祖细胞进入细胞周期, 而 *Bmall* 基因的缺失则会促进神经祖细胞的分化以及延长细胞周期^[37]。

3 生物节律在抑郁症治疗中的应用

3.1 光疗法治疗抑郁症

研究发现, 异常光照会影响大鼠睡眠-觉醒周期以及昼夜节律的紊乱, 并会导致大鼠抑郁症状的产生以及空间记忆的减少^[38]; 另外, 光周期的缩短导致夜行动物, 如 Wistar 大鼠和西伯利亚仓鼠、草鼠等啮齿动物的抑郁症和焦虑样行为^[39]。LeGates 等^[40] 发现, 眼睛中的自主感光神经节细胞会受到明亮光线的激活, 影响大脑情绪、记忆和学习的中枢区域, 如将小鼠置于 3.5 h 光照 / 3.5 h 黑暗循环条件下, 会表现出明显的抑郁症倾向。此外, Ohta 等^[41] 研究推测, 新生儿如果接受过度的人工照明, 可能会导致抑郁症以及其他心理疾病的发病风险增高。另外, 光照周期的长短会影响小鼠背侧中缝核中 5-HT 神经元功能, 包括放电频率、对去甲肾上腺素刺激的反应及电位变化等; 延长光照时间可以增加中脑中 5-HT 和去甲肾上腺素的含量, 并通过褪黑激素受体 1 (melatonin receptor 1, MT1) 作用减轻抑郁焦虑相关的行为^[42]。这些研究表明, 光可通过生物钟系统和 / 或睡眠途径参与抑郁症的发生发展, 因此, 合理利用光照的变化可以减轻或改善抑郁症的症状。Willeit 等^[43] 研究发现, 光照疗法提高了 5-HT 转运体的效能, 从而增加了突触间 5-HT 的含量。Grass 和 Kasper^[44] 研究发现, 光照可能是通过胆红素与白蛋白的结合激活了 5-HT 合成关键

酶之一的色氨酸脱羧酶,从而增加了5-HT色胺合成的效率,达到了抗抑郁的作用。秋冬频发的抑郁患者体内褪黑素分泌过多,从而降低了血液中色氨酸的水平并导致抑郁症的复发^[45]。因此,在光照周期短的地区或季节,抑郁症患者可以通过室内光照来缓解病情,如使用90~180 Lux的室内灯可以减少松果体合成褪黑素^[46]。Neumeister等^[47]的研究发现,在早晨持续用2 500 Lux光照治疗2 h后,可预防至少12 d的抑郁症复发。尽管如此,光照治疗最佳的暴露持续时间和强度现在仍不得知。有研究报道,抑郁症患者每天持续2 500 Lux光照2~3 h的治疗效果与每天10 000 Lux光照30 min治疗效果相似^[48],均缓解了抑郁症患者的病情。光照疗法因人而异,根据患者体内昼夜节律时相变化进行治疗,才能达到最佳效果。此外,有研究表明,强光结合抗抑郁症药物,相比于仅服用抑郁药物,可以更为有效地治疗抑郁症^[48],表明光照治疗可以作为治疗抑郁症的辅助手段。

3.2 睡眠剥夺治疗抑郁症

睡眠-觉醒这一生理过程有其自身的节律性和持续时间,而两者均受内稳态机制与生物节律的双重调控。睡眠剥夺治疗是使患者在睡眠时间保持整夜或部分时间清醒状态,其中部分时间剥夺睡眠包括上半夜睡眠剥夺和下半夜睡眠剥夺^[49]。据研究报道,通过睡眠剥夺治疗的抑郁症患者中有60%的人群显著减轻了抑郁症病症^[50]。此外,下半夜睡眠剥夺比上半夜睡眠剥夺更有效^[51]。Colombo等^[52]对206例抑郁症患者进行了睡眠剥夺,仅5%的患者对睡眠剥夺无效果,抑郁症缓解患者的比例与用抗抑郁药物的结果接近。据统计,在过去的30年内,总共包含2 000名抑郁症患者的61项研究发现,夜间或者全天睡眠剥夺对重度抑郁症患者的治疗率达到50%。睡眠剥夺可能通过影响神经递质系统,包括血清素、胆碱能、去甲肾上腺素和多巴胺功能等,从而改善抑郁症状,其具体调控机制还有待于进一步研究。

3.3 睡眠/觉醒的相位提前治疗抑郁症

Wehr等^[53]发现,抑郁症患者通过提早入睡和觉醒时间来同步体内生理节律,2周后可显著改善抑郁症状。而在另一项相位提前治疗实验中,4名对抗抑郁药无效的患者通过将睡眠/觉醒相位提前5 h,其抑郁症状在2 d后就得到显著改善^[54]。这些研究结果表明,抑郁症患者的睡眠/觉醒活动周期与自身体内生物节律相比存在滞后性,如皮质

醇水平、体温等,通过相位提前治疗后,其睡眠/觉醒周期与体内生物节律保持一致,进而改善了抑郁症状。

3.4 联合治疗抑郁症

合理利用生物节律对抑郁症进行治疗,其优点是可以减少药物依赖性以及副作用,但是各种治疗手段也存在一定的局限性和缺陷,如睡眠剥夺治疗虽然可以快速产生作用,但其恢复睡眠后的高复发率是其缺点所在。因此,降低复发率及改善治疗结果是睡眠剥夺治疗的难题,而将睡眠剥夺配合其他治疗可稳定维持睡眠剥夺治疗的疗效。研究表明,每周至少两次睡眠剥夺治疗比每周只有一次治疗更为有效^[55]。除了重复睡眠剥夺治疗之外,整夜睡眠剥夺结合睡眠时相前移法显著减少睡眠剥夺后的复发^[56]。由此可见,每周睡眠剥夺治疗和睡眠前置联合作用并加以持续,可能对缓解抑郁症有更好的效果并且持续时间更长^[57]。另外,光照治疗联合睡眠剥夺治疗同样也被证明有加强改善抑郁症的效果^[58]。在115例抑郁症患者中,睡眠剥夺治疗后,在早晨用2500 Lux光照治疗2 h能够稳定睡眠剥夺治疗后的抗抑郁反应,并减少白天的嗜睡程度^[58]。

3.5 时间药理学在治疗抑郁症中的应用

随着抑郁症发病机制的不断阐明,抑郁症的治疗除了利用生物节律调整机体内在的时钟节律之外,往往还伴随着针对性药物的治疗。时间药理学是指根据药物对生物节律的调控作用,通过选择合理的给药时间,充分发挥药物的治疗作用而最大限度减少药物毒副作用的一门新兴边缘学科。目前,越来越多的研究发现,抗抑郁药物对患者本身的生物节律也有着重要作用。典型的抗抑郁药,如选择性血清素再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、单胺氧化酶抑制剂和三环抗抑郁药物均影响睡眠/觉醒周期和生物钟稳态,包括褪黑激素和皮质醇分泌^[59]。小鼠体内注射5-羟色胺受体激动剂Fluoxetine后,会导致白天活动相位前置,并改变了不同时钟基因的表达相位^[60]。在大鼠成纤维细胞中,SSRI舍曲林显著抑制和缩短了*Per1*基因节律振荡,表明SSRI能够直接对生物钟基因产生调控作用,从而通过调节紊乱的生物节律达到治疗抑郁症的效果^[61]。另外,新型抗抑郁药阿戈美拉汀能促进单胺能系统途径和睡眠-觉醒周期的循环,其抗抑郁效果是通过重置生物节律及神经系统共同调节实现的^[62]。因此,将来进一步地研究把时间药理学的原理应用到抑郁症的治疗上来,对

提高抑郁症的治疗效果具有重要的理论和现实意义。

4 结语

抑郁症是由多种遗传和环境因素相互作用引起的情感障碍疾病, 其发病机制复杂, 治疗困难并容易复发。近年来研究表明, 抑郁症的发病与生物钟紊乱有关, 生物钟基因的突变可以通过多种不同的途径参与神经递质、HPA 轴以及神经信号通路等的调节, 从而引起抑郁。因此, 利用机体自身的生物节律, 结合光照、睡眠剥夺、睡眠/觉醒相位提前等非药物治疗手段可以起到一定的治疗效果; 而抗抑郁药物的治疗往往也伴随着对生物节律的调控。结合药物以及自身生物节律, 优化改善用药时间, 使抑郁症的治疗达到更好的效果是将来进一步研究的重点。

[参 考 文 献]

- [1] Fava M, Farabaugh AH, Sickinger AH, et al. Personality disorders and depression. *Psychol Med*, 2002, 32: 1049-57
- [2] Lau JY, Eley TC. The genetics of mood disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, 2010, 6: 313-37
- [3] Ripke S, Wray NR, Lewis CM, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 2013, 18: 497-511
- [4] Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*, 2011, 378: 621-31
- [5] Bunney WE, Bunney BG. Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 22: 335-45
- [6] Lam RW, Levitan RD. Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci*, 2000, 25: 469-80
- [7] Schoepf D, Uppal H, Potluri R, et al. Comorbidity and its relevance on general hospital based mortality in major depressive disorder: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *J Psychiatr Res*, 2014, 52: 28-35
- [8] Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 137-51
- [9] Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*, 2003, 160: 1516-8
- [10] Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*, 2011, 73: 114-26
- [11] Bus BA, Molendijk ML, Tendolkar I, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Mol Psychiatry*, 2015, 20: 602-8
- [12] Pevet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris*, 2011, 105: 170-82
- [13] Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2004, 5: 407-41
- [14] Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 2012, 74: 246-60
- [15] Rao U. DSM-5: disruptive mood dysregulation disorder. *Asian J Psychiatr*, 2014, 11: 119-23
- [16] Mendlewicz J. Sleep disturbances: core symptoms of major depressive disorder rather than associated or comorbid disorders. *World J Biol Psychiatry*, 2009, 10: 269-75
- [17] Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*, 2008, 23: 571-85
- [18] McCarthy MJ, Welsh DK. Cellular circadian clocks in mood disorders. *J Biol Rhythms*, 2012, 27: 339-52
- [19] Li JZ, Bunney BG, Meng F, et al. Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 9950-5
- [20] Melo MC, Abreu RL, Linhares Neto VB, et al. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. *Sleep Med Rev*, 2017, 34: 46-58
- [21] Albrecht U. Molecular mechanisms in mood regulation involving the circadian clock. *Front Neurol*, 2017, 8: 30
- [22] Bellivier F, Geoffroy PA, Etain B, et al. Sleep- and circadian rhythm-associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorder. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19: 747-63
- [23] Kim HI, Lee HJ, Cho CH, et al. Association of *CLOCK*, *ARNTL*, and *NPAS2* gene polymorphisms and seasonal variations in mood and behavior. *Chronobiol Int*, 2015, 32: 785-91.
- [24] Dmitrzak-Weglarczyk MP, Pawlak JM, Maciukiewicz M, et al. Clock gene variants differentiate mood disorders. *Mol Biol Rep*, 2015, 42: 277-88
- [25] Etain B, Milhiet V, Bellivier F, et al. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21: S676-82
- [26] Partonen T. Clock gene variants in mood and anxiety disorders. *J Neural Transm: Vienna*, 2012, 119: 1133-45
- [27] McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther*, 2007, 114: 222-32
- [28] Hampf G, Ripberger JA, Houben T, et al. Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. *Curr Biol*, 2008, 18: 678-83
- [29] Spencer S, Torres-Altoro MI, Falcon E, et al. A mutation in *CLOCK* leads to altered dopamine receptor function. *J Neurochem*, 2012, 123: 124-34
- [30] Mukherjee S, Coque L, Cao JL, et al. 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: 503-11

- [31] Chung S, Lee EJ, Yun S, et al. Impact of circadian nuclear receptor REV-ERBa on midbrain dopamine production and mood regulation. *Cell*, 2014, 157: 858-68
- [32] Wu T, Jiang J, Yang L, et al. Timing of glucocorticoid administration determines severity of lipid metabolism and behavioral effects in rats. *Chronobiol Int*, 2017, 34: 78-92
- [33] Paizanis E, Renoir T, Lelievre V, et al. Behavioural and neuroplastic effects of the new-generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13: 759-74
- [34] Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, et al. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature*, 2011, 480: 552-6
- [35] Charmandari E, Chrousos GP, Lambrou GI, et al. Peripheral CLOCK regulates target-tissue glucocorticoid receptor transcriptional activity in a circadian fashion in man. *PLoS One*, 2011, 6: e25612
- [36] Eisch AJ, Petrik D. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? *Science*, 2012, 338: 72-5
- [37] Bouchard-Cannon P, Mendoza-Viveros L, Yuen A, et al. The circadian molecular clock regulates adult hippocampal neurogenesis by controlling the timing of cell-cycle entry and exit. *Cell Rep*, 2013, 5: 961-73
- [38] Tapia-Osorio A, Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, et al. Disruption of circadian rhythms due to chronic constant light leads to depressive and anxiety-like behaviors in the rat. *Behav Brain Res*, 2013, 252: 1-9
- [39] Leach G, Ramanathan C, Langel J, et al. Responses of brain and behavior to changing day-length in the diurnal grass rat (*Arvicanthis niloticus*). *Neuroscience*, 2013, 234: 31-9
- [40] LeGates TA, Altimus CM, Wang H, et al. Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons. *Nature*, 2012, 491: 594-8
- [41] Ohta H, Mitchell AC, McMahon DG. Constant light disrupts the developing mouse biological clock. *Pediatr Res*, 2006, 60: 304-8
- [42] Green NH, Jackson CR, Iwamoto H, et al. Photoperiod programs dorsal raphe serotonergic neurons and affective behaviors. *Curr Biol*, 2015, 25: 1389-94
- [43] Willeit M, Sitte HH, Thierry N, et al. Enhanced serotonin transporter function during depression in seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 1503-13
- [44] Grass F, Kasper S. Humoral phototransduction: light transportation in the blood, and possible biological effects. *Med Hypotheses*, 2008, 71: 314-7
- [45] Pereira JC Jr, Pradella Hallinan M, Alves RC. Secondary to excessive melatonin synthesis, the consumption of tryptophan from outside the blood-brain barrier and melatonin over-signaling in the pars tuberalis may be central to the pathophysiology of winter depression. *Med Hypotheses*, 2017, 98: 69-75
- [46] Quera Salva MA, Hartley S, Barbot F, et al. Circadian rhythms, melatonin and depression. *Curr Pharm Des*, 2011, 17: 1459-70
- [47] Neumeister A, Goessler R, Lucht M, et al. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry*, 1996, 39: 16-21
- [48] Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, et al. Efficacy of bright light treatment, fluoxetine, and the combination in patients with nonseasonal major depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73: 56-63
- [49] Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry*, 1990, 147: 14-21
- [50] Dallaspazia S, Suzuki M, Benedetti F. Chronobiological therapy for mood disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 2015, 17: 95
- [51] Hemmeter UM, Hemmeter-Spernal J, Krieg JC. Sleep deprivation in depression. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10: 1101-15
- [52] Colombo C, Benedetti F, Barbini B, et al. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res*, 1999, 86: 267-70
- [53] Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, et al. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science*, 1979, 206: 710-3
- [54] Sack DA, Nurnberger J, Rosenthal NE, et al. Potentiation of antidepressant medications by phase advance of the sleep-wake cycle. *Am J Psychiatry*, 1985, 142: 606-8
- [55] Svendsen K. Sleep deprivation therapy in depression. *Acta Psychiatr Scand*, 1976, 54: 184-92
- [56] Berger M, Vollmann J, Hohagen F, et al. Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *Am J Psychiatry*, 1997, 154: 870-2
- [57] Holsboer-Trachsler E, Ernst K. Sustained antidepressive effect of repeated partial sleep deprivation. *Psychopathology*, 1986, 19: 172-6
- [58] Colombo C, Lucca A, Benedetti F, et al. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res*, 2000, 95: 43-53
- [59] Kronfeld-Schor N, Einat H. Circadian rhythms and depression: human psychopathology and animal models. *Neuropharmacology*, 2012, 62: 101-14
- [60] Cuesta M, Mendoza J, Clesse D, et al. Serotonergic activation potentiates light resetting of the main circadian clock and alters clock gene expression in a diurnal rodent. *Exp Neurol*, 2008, 210: 501-13
- [61] Nomura K, Castanon-Cervantes O, Davidson A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and raft inhibitors shorten the period of Period1-driven circadian bioluminescence rhythms in rat-1 fibroblasts. *Life Sci*, 2008, 82: 1169-74
- [62] Srinivasan V, Zakaria R, Othman Z, et al. Agomelatine in depressive disorders: its novel mechanisms of action. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012, 24: 290-308