

褪黑素在睡眠障碍治疗中的机制及药物相互作用研究进展

林锦龙 饶小林 周子鸷 朱焕文 严宪华

广州东华职业学院

DOI:10.12238/bmtr.v7i3.14474

[摘要] 褪黑素在调节昼夜节律以及在睡眠障碍治疗中具有重要作用,本文通过介绍睡眠的生理机制和作用机制,探讨了睡眠障碍的病因,并详细阐述了褪黑素的生理功能及其作用机制,表明褪黑素通过MT1受体抑制觉醒信号、MT2受体调节节律相位,并与GABA能系统协同作用促进深度睡眠。在药物治疗方面阐述了褪黑素能够改善患者的昼夜节律失调及苯二氮䓬类药物依赖等。其中褪黑素受体激动剂雷美替胺、阿戈美拉汀通过精准调控MT1、MT2受体及5-HT,展现出在抑郁失眠共病的应用潜力。表明了褪黑素与咖啡因、 β 受体阻滞剂等存在拮抗作用以此引出对褪黑素的安全性进行探讨,在最后提出对未来研究方向的建议。

[关键词] 褪黑素; 睡眠; 睡眠障碍; GABA

中图分类号: R338.63 **文献标识码:** A

Mechanism of melatonin in the treatment of sleep disorders and research progress on drug interactions

Jinlong Lin Xiaolin Rao Ziyin Zhou Huanwen Zhu Xianhua Yan

Guangzhou Donghua Vocation College

[Abstract] Melatonin plays a pivotal role in circadian rhythm regulation and sleep disorder management. This paper elucidates the physiological mechanisms of sleep and explores the etiology of sleep disorders. It systematically elaborates the biological functions of melatonin, revealing its dual mechanism: MT1 receptor-mediated inhibition of wakefulness signals and MT2 receptor-dependent circadian phase modulation, synergistically interacting with the GABAergic system to enhance deep sleep. Therapeutically, melatonin demonstrates efficacy in ameliorating circadian misalignment and benzodiazepine dependence. Notably, melatonin receptor agonists (ramelteon and agomelatine) exhibit clinical potential in comorbid depressive insomnia through precise modulation of MT1/MT2 receptors and 5-HT pathways. The review highlights melatonin's antagonistic interactions with caffeine and β -blockers, prompting safety evaluations. Finally, prospective research directions are proposed to advance chronobiological interventions in sleep medicine.

[Key words] Melatonin; Sleep; Sleep Disorders; GABA

引言

睡眠障碍是在全球范围内都较为高发的一种健康问题,它会对个体的生活质量以及神经系统的健康状况产生严重影响。^[1]褪黑素是人体内源性调节昼夜节律的重要激素,它可借助精准调控生物钟以及神经递质系统,在睡眠-觉醒周期的管理过程中发挥关键的作用。^[2]本文针对睡眠生理基础、褪黑素作用机制、临床治疗应用以及药物相互作用等多个方面展开综述,以此为睡眠障碍的精准化干预提供相应的理论依据。

1 睡眠生理基础与障碍成因

1.1 睡眠结构与脑内清洁机制

睡眠是由非快速眼动睡眠(NREM)和快速眼动睡眠(REM)交

替组成,会形成一种周期性的循环状态,NREM具体可以划分成三个阶段:其中N1期属于浅睡眠阶段,这个阶段脑电主要以 θ 波为主,人比较容易唤醒;N2期在睡眠总时长中所占比例为40%至50%,此阶段会出现睡眠纺锤波以及K复合波,身体开始进入到放松的状态;N3期是慢波睡眠即SWS,主要是以 δ 波为主,这是组织进行修复、生长激素分泌以及记忆巩固的关键时期。REM期的时候脑电活动较为活跃,同时会随着快速眼球运动以及肌肉失张力的情况,这与梦境的生成以及神经信息整合有着紧密的联系。^[3]在睡眠阶段,脑脊液(CSF)的循环速度会加快,它借助蛛网膜下腔以及动脉周围间隙(Virchow-Robin)形成“脑淋巴系统”,可以较高效率清除在清醒状态时所累积的代谢废物,像 β -淀粉

样蛋白也就是A β 、tau蛋白这类神经毒性物质,这对于预防阿尔茨海默病等神经退行性疾病有着意义。^{[4][5]}

1. 2睡眠障碍的核心致病因素

睡眠障碍的出现和神经递质失衡、昼夜节律紊乱以及病理生理因素有着紧密的关联,像GABA(抑制性神经递质)、多巴胺(兴奋性神经递质)以及5-羟色胺(调节情绪与睡眠的递质),其失衡会直接影响睡眠-觉醒转换。视交叉上核也就是SCN所主导的生物钟基因,比如CLOCK、BMAL1发生突变或者表达出现异常,就会致使睡眠时相发生紊乱,像延迟睡眠相位障碍这种情况。另外慢性压力、焦虑、抑郁等心理方面的因素会借助激活下丘脑-垂体-肾上腺轴即HPA轴,使得皮质醇水平升高,对睡眠稳态造成干扰,生理疾病比如帕金森病、心血管疾病以及呼吸障碍,像阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea),大多时候会随着睡眠结构异常的情况出现,形成恶性循环。^{[1][3]}

2 褪黑素的生理功能与睡眠调控机制

2.1褪黑素的合成与多系统调节作用。有研究表明褪黑素的分泌在20:00至次日06:00为峰值区间,并且脑脊液中褪黑素浓度显著高于血液。其中褪黑素在松果体中合成时受到光照调控,褪黑素除了调节睡眠外还具有抗氧化及炎症和调节免疫代谢等多重功能,同时褪黑素能够通过清除自由基来保护神经元和线粒体也参与了心血管保护及其肿瘤抑制。^{[2][5]}

2.2睡眠调控的双重受体机制。MT1受体所介导的觉醒抑制作用:褪黑素会和SCN当中的MT1受体相结合,抑制神经元的放电活动,使得去甲肾上腺素、多巴胺等可促进清醒的神经递质的释放量减少,让大脑皮层的兴奋性降低,诱导困倦感,使得入睡潜伏期得以缩短。MT2受体主导的节律相位调节功能:MT2受体参与到昼夜节律的时相调整过程中,借助对SCN生物钟振荡周期产生影响,来调节睡眠-觉醒周期的启动以及维持,对于倒班工作者、时差紊乱者的节律修复而言有着关键的意义。^{[2][6][7]}

2.3与GABA能系统的协同效应。褪黑素通过升高大脑内GABA浓度,增强抑制性突触传递,促进NREM睡眠,尤其影响N3期深睡眠的维持。^[8]GABA作为中枢神经系统当中主要发挥抑制作用的递质,当它的浓度出现升高的情况时,会直接对脑干网状激活系统产生抑制效果,使得传入的觉醒信号数量减少,形成一种“双重抑制”的效应,借助这种效应可协同作用,对睡眠维持困难的状况起到改善作用。^[1]

3 褪黑素在睡眠障碍治疗中的应用

3.1外源性褪黑素的治疗优势与适应症。外源性褪黑素的应用情况如下:

昼夜节律失调:如倒班工作障碍、老年睡眠相位提前综合征这类情况,可以借助调节MT2受体来校正异常时相,恢复睡眠-觉醒周期的同步性。^[6]

原发性失眠:入睡困难型患者较为适用,临床研究说明其可使入睡潜伏期缩短15~30分钟,增加总的睡眠时长,并且对睡眠效率也有一定改善。^[9]

苯二氮䓬类药物依赖者:褪黑素可作为替代疗法,减少镇静

催眠药的使用量,降低戒断反应以及药物依赖的风险。^[10]

3.2褪黑素受体激动剂的精准干预。非选择性激动剂:雷美替胺(Ramelteon),其作用是同时激活MT1和MT2受体,借助双重机制抑制觉醒信号并对节律进行调节,已获批用于成人失眠的长期治疗,其优势是没有成瘾性,较少引发次日嗜睡或者呼吸抑制的情况。^[6]

选择性激动剂:阿戈美拉汀(Agomelatine),有MT1/MT2激动以及5-HT2C受体拮抗这两种作用,可改善睡眠结构,还可以依靠调节5-羟色胺系统来缓解抑郁症状,对于共病抑郁症的失眠患者有着较为显著的疗效。^[11]

4 褪黑素与其他药物的相互作用及临床建议

4.1协同增效作用。与苯二氮䓬类药物联用:苯二氮䓬类药物如地西泮,它借助提高GABA-A受体的作用来抑制促进睡眠,褪黑素则是借助MT1受体,降低视交叉上核的兴奋性,同时提高GABA的水平,这两种药物联合使用的时候,可协同发挥作用,缩短入睡所需要的时间,延长N2期睡眠的时长,不过要留意对剂量进行调整,防止因为过度的中枢抑制而产生嗜睡或者呼吸抑制的风险,老年患者在联合使用这两种药物时需要格外谨慎。^[12]

与非苯二氮䓬类镇静催眠药联用:唑吡坦这类药物可选择性地与GABA-A受体亚型相结合,诱导睡眠,褪黑素则可以对睡眠结构起到改善作用,比如增加REM期的稳定性,对于慢性失眠患者存在的睡眠维持险阻情况,褪黑素有着协同效果,不过在使用过程中需要对呼吸抑制的叠加风险进行监测。^[13]

与抗抑郁药联用:5-羟色胺也就是5-HT,它是褪黑素合成的前体物质,SSRIs类抗抑郁药和褪黑素在对5-HT通路进行调节时,存在协同作用,阿戈美拉汀属于双重机制药物,它可直接借助MT1/MT2以及5-HT2C受体来进行调节,对于伴有失眠症状的抑郁患者而言,其睡眠质量的改善效果要比单一用药更好。^{[11][14]}

4.2拮抗与风险作用。 β 受体阻滞剂:这类药物会抑制松果体肾上腺素能受体,使得内源性褪黑素合成减少,有可能会抵消外源性补充的疗效,让失眠情况加重,在临床方面需要对患者的用药需求展开评估,在必要的时候调整褪黑素剂量或者换用非 β 受体阻断药物。^[15]

咖啡因:咖啡因作为一种腺苷A2A受体拮抗剂,可阻断褪黑素所诱导产生的睡眠促进信号,论文研究表明当人体摄入200mg咖啡因时,会使褪黑素峰值时间延迟大约40分钟,建议患者在睡前6小时内不要摄入咖啡因,这样才能保障褪黑素的疗效。^[16]

抗癫痫药(如丙戊酸钠):丙戊酸钠借助抑制GABA转氨酶的方式来提升GABA浓度,其与褪黑素所有的GABA能提高效应相互叠加,如此一来便有可能使嗜睡、认知抑制等副作用加重,在二者联用时需要紧密监测神经功能状态。^{[6][17]}

5 安全性对比与特殊人群应用

5.1与苯二氮䓬类药物的安全性差异。褪黑素在安全性方面相较于传统镇静催眠药表现更优秀,苯二氮䓬类药物若长期使用容易引发药物依赖问题,还会导致次日出现嗜睡情况,对认知功能产生损害,同时增加跌倒风险,老年人群使用时谵妄发生率

会有所上升,然而褪黑素不存在成瘾性,其短期副作用较为轻微,偶尔会出现头痛或者胃肠道不适的状况,并且有可能借助清除脑内废物的方式来延缓神经退化性进程。^[18]

5.2特殊人群的应用价值。老年失眠患者:随着年龄增长,其松果体分泌褪黑素减少,外源性补充可改善昼夜节律紊乱(如早醒、睡眠碎片化),且避免苯二氮草类药物的认知副作用,降低跌倒风险。^[9]

抑郁症伴失眠患者:阿戈美拉汀这类药物可调节MT1/MT2以及5-HT系统,在改进抑郁症状之际还可以修复睡眠结构,针对5-HT功能出现异常所引发的入睡困难和早醒情况,其治疗效果颇为突出。^[11]

阿尔茨海默病(AD)相关睡眠障碍:褪黑素凭借着可促使淋巴系统将A β 清除掉,还可以对SCN功能加以调节,并且可保护神经元,有可能会让AD的进展得到延缓,它可当作综合治疗时的辅助手段来使用。^[5]

6 总结与未来方向

总结及其未来方向:本文通过阐述睡眠的生理结构,简要介绍了脑脊液在睡眠中的作用并由此引入睡眠障碍的致病因素及其作用机制,表明了褪黑素对SCN昼夜节律核心发挥靶向作用,以及借助GABA能系统的协同作用,对脑内毒性物质进行清除,使其成为睡眠障碍治疗的关键靶点。同时外源性褪黑素及其受体激动剂,在失眠、节律失调以及共病神经疾病等方面呈现出一定潜力,并且安全性优势明显。未来可深入探究整合神经生物学、临床药理学和生物信息学,通过开展大规模且长期的随机对照试验完善临床实验证据,完善对儿童妇女等特殊人群的药代动力学数据,并制定分层化的用药指南构建个体化治疗体系以优化睡眠障碍干预策略。

[参考文献]

[1]Liu, Cheng et al. "Sleep Disorders: Pathogenesis and Therapeutic Interventions." *MedComm* vol.6,3e70130.10Mar.2025.

[2]Tordjman, Sylvie et al. "Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits." *Current neuropharmacology* vol.15,3(2017):434-443.

[3]侯莉娟,耿雅萱,李科,等.多巴胺在运动调控睡眠-觉醒中的作用机制[J].生物化学与生物物理进展,2025,52(01):88-98.

[4]Chong, Pearllynne L H et al. "Sleep, cerebrospinal fluid, and the glymphatic system:A systematic review." *Sleep medicine reviews* vol.61(2022):101572.

[5]Reiter, Russel J et al. "Brain washing and neural health: role of age, sleep, and the cerebrospinal fluid melatonin rhythm." *Cellular and molecular life sciences : CMLS* vol. 80,4 88.14Mar.2023,doi:10.1007/s00018-023-04736-5.

[6]张如意,王平,张舜波,等.褪黑素治疗睡眠障碍的作用机制探讨[J].中华中医药学刊,2018,36(02):308-310.

[7]Zhang,Zeng et al. "Melatonin Regulates the Neurotransmitter Secretion Disorder Induced by Caffeine Through the

Microbiota-Gut-Brain Axis in Zebrafish (Danio rerio)." *Frontiers in cell and developmental biology* vol.9 678190.20 May.2021.

[8]Mogavero, Maria P et al. "Polysomnographic features associated with clonazepam and melatonin treatment in isolated REM sleep behavior disorder: Time for new therapeutic approaches?." *CNS neuroscience & therapeutics* vol.30,2 (2024): e14569.

[9]Salahub, Christine et al. "Melatonin for Insomnia in Medical Inpatients: A Narrative Review." *Journal of clinical medicine* vol.12,1 256.29 Dec.2022.

[10]An, Ji Hyun et al. "Comparisons Between Successful Versus Unsuccessful Switches From Benzodiazepines or Zolpidem (Z-Drug) to Controlled-Release Melatonin in Patients With Major Depressive Disorder and Insomnia." *Frontiers in psychiatry* vol.11444.19 May.2020.

[11]倪晓金,倪琴,朱洁,等.阿戈美拉汀对抑郁症患者睡眠质量及血清褪黑素水平的影响[J].临床精神医学杂志,2020,30(06):411-413.

[12]Zhang, Qingli et al. "Insights and progress on the biosynthesis, metabolism, and physiological functions of gamma-aminobutyric acid (GABA):a review." *PeerJ* vol.12 e18712.16 Dec.2024.

[13]Wang, Weiyl et al. "Progress in GABAA receptor agonists for insomnia disorder." *Frontiers in pharmacology* vol. 15 1432726.5 Nov.2024.

[14]Lee, Bo Hyun et al. "Serotonin modulates melatonin synthesis as an autocrine neurotransmitter in the pineal gland." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol.118,43(2021): e2113852118.

[15]Fares,Auda. "Night-time exogenous melatonin administration may be a beneficial treatment for sleeping disorders in beta blocker patients." *Journal of cardiovascular disease research* vol.2,3(2011):153-5.

[16]Reichert, Carolin Franziska et al. "Adenosine, caffeine, and sleep-wake regulation: state of the science and perspectives." *Journal of sleep research* vol.31,4(2022): e13597.

[17]de Los Angeles Cintado, María et al. "Anxiolytic and sedative effects of sodium valproate with different experimental paradigms in male and female rats." *Neuropsychopharmacology reports* vol.44,4(2024):737-748.

[18]Adattini, Josephine A et al. "Melatonin: A Review of the Evidence for Use in Hospital Settings." *Pharmacology research & perspectives* vol. 13,1(2025):e70059.

作者简介:

林锦龙(2004--),男,汉族,广东河源人,大专在读,论文研究方向:褪黑素与其他药物相互作用。