

# 帕金森睡眠障碍的潜在治疗方案：褪黑素

郑文涛<sup>1</sup>, 尹晓玲<sup>2</sup>, 蔡 晖<sup>2</sup>, 赵吉帅<sup>2</sup>, 杨 林<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>大理大学临床医学院, 云南 大理

<sup>2</sup>大理大学第一附属医院临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2022年6月11日; 录用日期: 2022年7月3日; 发布日期: 2022年7月13日

## 摘 要

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种慢性进行性的中枢神经系统变性疾病, 其临床表现包括运动症状, 如运动迟缓、姿势和步态异常、肌强直等和非运动症状, 如睡眠障碍、感觉障碍等。其中, 睡眠障碍在PD患者中因其发病率高、发病类型复杂、有效治疗方案少, 严重影响患者的生活质量。褪黑素(MT)是一种由松果体腺分泌的神经激素, 其在抗氧化应激、抗炎、保护线粒体以及在改善睡眠障碍、情绪障碍以及增强学习等方面都有发挥着积极作用。通过大量体内外实验, MT被证明是一种安全且耐受性良好的天然药物。目前, MT已被广泛应用于治疗多种神经系统疾病如阿尔茨海默病、帕金森等。本文将从PD的病因及机制、PD的睡眠障碍常见的类型, MT的神经保护作用及其机制, 以及MT与PD非运动症状(睡眠障碍)相关性进行概括, 重点阐述褪黑素在治疗帕金森病睡眠障碍的潜在可能。

## 关键词

帕金森病, 褪黑素, 睡眠障碍, 失眠, 非运动症状, 发病机制, 综述

# A Potential Treatment for Parkinson's Sleep Disorder: Melatonin

Wentao Zheng<sup>1</sup>, Xiaoling Yin<sup>2</sup>, Hui Cai<sup>2</sup>, Jishuai Zhao<sup>2</sup>, Lin Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

<sup>2</sup>School of Clinical Medicine, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Jun. 11<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jul. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Jul. 13<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Parkinson's disease (Parkinson disease, PD) is a chronic progressive degenerative disease of the

\*通讯作者。

文章引用: 郑文涛, 尹晓玲, 蔡晖, 赵吉帅, 杨林. 帕金森睡眠障碍的潜在治疗方案: 褪黑素[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6345-6352. DOI: 10.12677/acm.2022.127916

central nervous system. Its clinical manifestations include motor symptoms, such as bradykinesia, abnormal posture and gait, myotonia, and non motor symptoms, such as sleep disorders and sensory disorders. Among them, sleep disorders in PD patients have a high incidence rate, complex types of disease and few effective treatment schemes, which seriously affect the quality of life of patients. Melatonin (MT) is a kind of neurohormone secreted by pineal gland. It plays an active role in anti oxidative stress, anti-inflammatory, mitochondrial protection, sleep disorders, mood disorders and learning enhancement. Through a large number of *in vivo* and *in vitro* experiments, MT has been proved to be a safe and well tolerated natural drug. At present, MT has been widely used to treat a variety of nervous system diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and so on. This article will summarize the etiology and mechanism of PD, the common types of sleep disorders in PD, the neuroprotective effect and mechanism of MT, and the correlation between MT and PD non motor symptoms (sleep disorders), focusing on the potential of melatonin in the treatment of sleep disorders in Parkinson's disease.

## Keywords

Parkinson's Disease, Melatonin, Sleep Disorders, Insomnia, Non-Motor Symptoms, Pathogenesis, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种中枢神经系统变性疾病,中老年人常见,其病理改变为中脑黑质多巴胺(Dopamine, DA)能神经元的丢失,临床上以运动症状和非运动症状为主,其中睡眠障碍是PD最常见的非运动症状,包括日间过度思睡、快速动眼睡眠行为障碍、不宁腿综合征等[1]。PD患病率可随年龄的增长而增加。褪黑素(melatonin, MT)是一种在松果体合成和释放的神经激素[2],这种神经激素在改善睡眠障碍、情绪障碍以及增强学习和记忆等方面发挥积极作用[3],当MT出现分泌与代谢障碍时,会引起多种神经系统疾病的发生。本文将从PD的病因及机制、PD的睡眠障碍常见的类型,MT的神经保护作用及其机制,及MT与PD非运动症状(睡眠障碍)的相关性进行概括,阐述褪黑素在治疗PD睡眠障碍中的潜在治疗可能。

## 2. PD的病因及机制

到目前为止,PD的病因学及其机制还不是很清楚,关于PD的病因学界内讨论不断。总体来说,专家普遍比较认可的说法是PD发病不是单因素引起,而是多种因素共同参与,包括环境因素、年龄因素、遗传因素等[4],下面对PD目前比较公认的致病因素作一个阐述:

### 2.1. 年龄因素

高龄是帕金森病(PD)的一个重要的危险因素,随着年龄的增加,人体中DA神经元会持续丢失。据报道,每增长10岁,人体内DA丢失约15%左右[5]。随着人体DA持续的丢失,非运动症状会表现的显著[6],包括认知障碍、焦虑抑郁,睡眠困难等。Camilla Fardell等人的研究发现年龄和疾病的持续时间都与PD的临床进展相关,但比起疾病持续的时间,年龄是预测患者预后更重要的因素[6]。随着年龄的增长,人体自身的免疫功能会发生退变。因此,相较于年轻人,老年人群在面对外界病原体侵袭时,更容

易引起氧化应激的发生,一旦发生氧化应激则会导致体内氧自由基 ROS 过度积累,遂及对氧化代谢非常敏感的脑组织造成影响,引发氧化损伤,最终诱发 DA 神经元调亡。这一过程可能与老年人群体血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)完整性的破坏有关[7]。S100B 在中枢神经系统中广泛表达,具有调节钙稳态、抑制炎症的功能。Sasivimol Virameteekul [6]研究证明,年龄的增长会使人体内 S100B 表达含量下降,导致老年人群体更容易受到细菌的侵袭。虽然,年龄的增长与 PD 的发生发展有着密切的关系,但并没有研究能够直接证明年龄是 PD 发生的病因,它更多像是一个诱发的因素。因此,在未来的研究中我们可以进一步探究年龄与 PD 发生发展相关的机制。

## 2.2. 环境因素

20 世纪 70 年代,一名美国化学家在合成药物时意外合成了一种嗜神经毒素 1-甲基-4-苯基-丙氧哌啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)。后来,这位化学家因错误地滥用了这种含有 MPTP 的药物,从而造成了人类第一例 PD 模型[8]。由于 MPTP 是一种类似杜冷丁的复合化学伴随物,在某种程度上具有一定的成瘾性,因此经常被吸毒者滥用。在临床实践中,也多次报道误食含有 MPTP 的患者往往会表现出类似 PD 的症状。

在 21 世纪,人类通过临床实验和动物模型中研究过程中还发现含有 MPTP 的化合物可以诱导人体和动物模型产生典型的帕金森综合征。这种模型的临床症状,病理特点,以及对 DA 替代治疗的敏感性均与人类帕金森综合征非常相似。因此,人们认为, MPTP 也可能一种导致 PD 的环境因素。目前,大多数 MPTP 研究专家认为, MPTP 本身没有毒性。它需要被单胺氧化酶 B (MAO-B)催化才能够转化为有毒的 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP<sup>+</sup>),从而对 DA 的神经元造成损害,从而出现相应的 PD 临床表现。

此外,在一项观察性研究发现多种环境的暴露(包括有机氯杀虫剂的使用、情绪的调控不佳、过度的使用 B 受体阻滞剂、严重的头颅外伤以及长期生活在汞、铅、锰、铜、铁、铝、铋、铊和锌暴露的人群[9])是可视为与 PD 发病相关的危险因素,而大量的不良生活习惯的养成(包括过度的食用高脂肪、高硝酸盐食品,长久的不运动)也与 PD 的发生发展有密切相关。但是,有研究报道却发现吸烟、茶水、浓咖啡的摄入可能是 PD 的一种保护因素[10],对此,我们应当加以商榷以免对人们的造成不好的引导。

尽管许多研究提到 PD 的发生与环境因素有关,但是并没引起人们的重视。鉴于这种疾病的患病率越来越高,为大众制定和提出一些易行的生活方式改变建议应该是一个可靠的选择。

## 2.3. 遗传因素

研究显示,约 15%的 PD 患者具有家族史[11]。迄今为止,研究人员通过大量实验已经发现了与家族性 PD 发病密切相关的 19 个致病基因,包括常染色体显性遗传基因 SNCA, LRRK2、VPS35 的、PARK18、GBA 基因以及常染色体隐性遗传基因 Parkin、PINK1, DJ-1、DNAJC6 [12]等基因。在这些基因中, GBA 基因突变是该疾病最常见的遗传危险因素。值得关注的是, GBA 基因突变可以在不同疾病的表型中发现,包括路易体痴呆症(DLB)、快动眼睡眠(REM)、快速动眼睡眠行为障碍(RBD) [13]。因此, GBA 的突变可能与 PD 患者的睡眠障碍具有一定联系性。过去的数十年,人们已经发现了许多 PD 的致病基因和遗传风险变异。这些发现极大地提高了我们对帕金森病病理生理学的理解。可以预期,随着高通量基因组技术的广泛应用,帕金森氏症表型的更多致病基因将被发现。

目前,专家普遍认为家族性 PD 发病密切相关的 19 个基因突变可能会引起 DA 神经元的损伤,其机制可能与线粒体功能障碍、氧化应激、蛋白质聚集、自噬受损和神经炎症有关[14]。因此在未来的研究中 PD 基因可能成为疾病预防和早期治疗策略的新靶点。

### 3. PD 的睡眠障碍常见的类型

#### 3.1. 日间过度思睡

日间过度思睡(ESD)是指患者日间清醒时没有先兆的突然入睡[15]。目前,其发病机制尚未明确,可能与上行网状系统破坏有关[16]。据研究报道,约有 50% PD 患者受 ESD 的影响,男性常见、抑郁者常见[17]。在某些情况下,ESD 对患者日常生活的影响甚至比 PD 运动症状还要大。ESD 的病因有很多,药物使用不当是一个重要的原因,在治疗 PD 的过程中,多巴胺(DR)激动剂作为一种治疗方案常被使用,但许多 DR 激动剂在临床实验中都有表现出 EDS 反应[18],如果患者经常驾驶汽车,使用这种药物就会变得危险,在 M. Gallazzi 的实验中表明司来吉兰可以作为治疗患者 ESD 的附加疗法[19]。PD 是一种慢性疾病,随着疾病持续时间的延长,很大比例的患者发展为 EDS,但一些危险因素是可以改变的,我们可以通过早期识别 ESD,适当的对其进行监测干预,以期改善患者生活质量并降低伤害风险。

#### 3.2. 快速动眼睡眠行为障碍

快速动眼睡眠期行为障碍(RBD)是一种与快动眼睡眠(REM)相关的异常睡眠行为。这是一种以梦境相关为特征的睡眠模式。RBD 患者睡眠中通常伴随恐惧和暴力,同时在 REM 期可有肌肉张力丧失和快速肌肉抽搐[20]。一项 meta 分析提示,与无 RBD 的 PD 患者相比,确诊 RBD 的 PD 患者失眠发生率高,这可能是由于夜间异常睡眠行为所导致[21]。事实上,不仅仅是 RBD 患者有夜间做梦行为(DEBs),患有严重阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)、创伤后应激障碍, NREM 睡眠引起的梦游症的患者也可能表现类似做梦的现象。因此,为了区分这些情况,详细的病史采集和多导睡眠监测对于诊断 RBD 至关重要[22]。RBD 可作为神经退行性疾病的早期标志物已被证实,约 18%~52%的患者在 PD 发病之前可出现 RBD,因此常被认为是 PD 的前驱症状之一。据 N. Jozwiak 研究报道,与没有 RBD 的 PD 患者对比,患有 RBD 的 PD 患者的轻度认知障碍(MCI)诊断频率几乎高出三倍[23]。目前来说,治疗 RBD 公认有效药物包括氯硝西泮、褪黑素、普拉克索,其中氯硝西泮被认为是帕金森病(PD)中快速眼动睡眠相关行为障碍(RBD)的一线治疗方法[24]。目前对于 RBD 患者诊断存在争议,在今后的工作中,我们可以通过不断的讨论为 RBD 制定更统一的诊断标准,以帮助临床工作者更好地对 RBD 进行诊断。

#### 3.3. 不宁腿综合征

不宁腿综合征(RLS)是一种常见的运动障碍,主要指小腿深部休息时,小腿出现无法忍受的不适,包括小腿剧烈的疼痛、异常感觉等。RLS 在 PD 患者中常见,其发病率可达 8%~34% [25],它通过干扰睡眠和睡眠维持来影响患者的睡眠质量。其发病机制可能与多巴胺能系统障碍、基因变异、铁代谢异常等方面相关。众所周知,PD 的一个重要病因是由于帕金森病患者黑质中 DA 的变性和死亡,而多巴胺传播与 RLS 的发生密切相关,因此多巴胺药物常用于治疗 RLS [26]。LRRK2 基因突变(PARK8)是遗传性帕金森病(PD)的常见原因,在 A. De Rosa 的研究中观察到一名患有遗传性帕金森病合并 RLS 的 77 岁女性患者,其 LRRK2 基因中携带了一个杂合子 G2019S 突变,虽然这种情况可能是偶然的,但不能排除 RLS 可能是 PARK8 表型表现[27]。据研究报道,在一些 PD 合并的 RLS (PD-RLS)患者中运动症状和一些非运动症状常更严重,其原因可能与外周和中枢系统中的代谢功能障碍引起的缺铁相关。铁是酪氨酸羟化酶的重要辅助因子,酪氨酸羟化酶是一种限速酶,影响体内多巴胺的合成。当人体缺铁时,能通过降低大脑 DA 和 5-HT 引起 PD-RLS [28]。值得注意的是,便秘和嗅觉丧失频率较高的 PD 女性患者中更容易发生 RLS,其发病机制还不明[29]。临床工作中,PD 患者中很大一部分 RLS 病例不是“经典”RLS,而是一些不典型的腿部不适表现,且在 PD 晚期 RLS 的高发病率很大部分原因是不恰当应用 DA 受体激动剂引起,因此,医务工作者应当学会加以识别 RLS 并调整 PD 的用药。



## 4. MT 的神经保护作用及其机制

褪黑素(melatonin, MT)是一种主要松果腺分泌的天然激素,然而,褪黑素的产生并不局限于松果腺,其他器官和组织,包括视网、晶状体等部位也会产生褪黑素[30]。它作用部位包括大脑、肝脏、心脏,其中脑中 MT 的含量为血清中的 5 倍。MT 的血浆浓度具有明显的昼夜节律,夜间高于白天[31]。MT 可以通过激活褪黑素受体(MTs)发挥神经保护作用。根据结合位点的亲和力,MTs 分为三个亚型: MT1、MT2 和 MT3,其通过与不同的 MTs 结合,迅速激活多种信号转导级联,起到抗氧化、抗炎、抗凋亡和抑制自噬的作用,从而发挥保护细胞作用[32],下面对 MT 的神经保护作用作主要总结:

### 4.1. MT 抗氧化作用

MT 于 1993 年首次被报道,是一种有效的氧自由基清除剂。截止到目前为止,已经有 800 多名学者报道其在减少氧化应激方面有显著效果。MT 可以通过清除各种活性氧和氮物种包括羟基自由基,过氧化氢,单线态氧,一氧化氮和过氧亚硝酸盐阴离子以发挥抗氧化、抗应激的作用[33]。MT 除了直接清除活性氧物种和活性氮物种外,还可以间接刺激抗氧化酶并抑制促氧化酶的活性以减少氧化应激。有文献报道,MT 可以通过拮抗金属离子对线粒体的毒性作用,以提高线粒体抵抗氧化应激的能力[34]。MT 及其受体受多种氧化酶代谢进行调控,包括谷胱甘肽过氧化酶、6-磷酸葡萄糖脱氢酶、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等,从而间接的起到发挥神经保护剂重建线粒体的功能。据 TAN D X 等人的研究报道,与经典抗氧化剂维生素 C 和维生素 E 相比,褪黑激素在保护组织免受氧化损伤方面通常比维生素 C 和 E 强数倍[33]。

此外,MT 作为一种脂溶性的自由基清除剂,它可以穿过所有的生物屏障,有实验报道它可以通过降低 LPS 引起的 gp91phox 高表达来保护 LPS 引起的血脑屏障损伤,对中枢神经起到保护作用。在未来的研究中,人们的可以更多的集中在使用褪黑激素治疗自由基相关疾病的临床试验中,例如帕金森,中风等。

### 4.2. MT 抗凋亡作用

线粒体是人体重要的能量代谢结构,一旦线粒体发生功能障碍和氧化应激,就会立即启动多种细胞凋亡机制,包括破坏电子传递链和能量代谢,降低线粒体膜电位,促进和激活凋亡蛋白产生,最终导致细胞能量衰竭而凋亡。据报道,MT 可以通过提高线粒体 - 电子传递链复合酶 I 和复合 IV 的活性来增加线粒体膜电位(MPT)的释放,同时抑制 caspas-3 和其他凋亡相关因子的表达抑制来阻止细胞凋亡。L. Cui [35]等发现 MT 通过与 MT1 受体结合,阻遏了半胱天冬酶-3 酶原(procaspase-3)的释放和下调了 Bax / Bcl2 比率抑制了 hESCs 细胞的凋亡,研究还发现 MT1 还通过 JNK/P38 信号通路促进 hESCs 细胞的增殖活性,并通过 JNK 信号通路抑制 hESCs 细胞的凋亡。T. Y. Feng [36]等通过对山羊精子干细胞(SSC)的研究中发现 MT 可以增加 SSC 的抗氧化能力,提高 SSC 的 MPT 释放,同时显著抑制了促凋亡蛋白(Bax)的表达,并增加了抗凋亡蛋白(Bcl-2 和 Bcl-XL)的表达,最终抑制了 SSC 细胞的凋亡。此外,在一项研究中报道,MT 降低了百草枯诱导的小鼠 PD 中 P-p53、Bax 和 caspase9 的表达,并提高了 p53 的水平从而阻止了 PD 大鼠 DA 神经元的死亡[37]。这些结果显示了 MT 对细胞凋亡的调控作用,为 PD 患者 DA 神经元的凋亡提供了一种潜在的治疗靶点。

### 4.3. MT 抗炎作用

PD 神经炎症主要是由于 MPTP 诱导小胶质细胞和星形胶质细胞的反复激活,最终通过旁分泌诱导 DA 神经元损伤。目前对于星形胶质细胞的作用机制尚不清楚,但过度激活的小胶质细胞可以诱发多种炎症因子释放[30],包括白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,

TNF- $\alpha$ )、NO 等, 释放的炎症因子最终可以诱发神经元发生损伤。至今为止, MT 对 MPTP 诱导的神经炎症的影响仍尚不清楚。R. Niranjana [38]等人研究发现 MPTP 可以通过激活核因子 kappa-B (NF- $\kappa$ B)来调节促炎细胞因子基因的 mRNA 表达, 而 MT 可以逆转这一过程。在 R. Hardeland [39]的研究中发现, MT 可以通过抑制促炎小体 NLRP3 的表达和 NF- $\kappa$ B 的激活, 同时上调转录因子 NF-E2 相关因子 2 (Nrf2)的表达起到抗炎作用。而在 Bilici, D [40]等人研究中发现, MT 是可以使 NO 和 MDA 表达水平显著降低, 而这两种化合物都与炎症密切相关。MT 作为一种抗炎物质已经被大量研究和实验证实, 其可通过减少粘附分子和促炎细胞因子抑制炎症发展, 由于其良好的安全性, 在未来可能会被广泛使用, 特别是合并失眠的老年人群体。

## 5. MT 与 PD 的非运动症状(睡眠障碍)相关性

目前, 关于 PD 引起睡眠障碍机制的研究尚不清楚, 专家普遍认可的一种说法是可能与睡眠相关的解剖结构退行性改变有关, 包括上行网状结构、中缝核、丘脑网状核、蓝斑核、下丘脑等。在中老年 PD 患者中非运动症状(睡眠障碍)常发生于运动症状之前, 提示 PD 病变的睡眠解剖结构中可能包括中缝核(5-羟色胺)和蓝斑(去甲肾上腺素), 因为它们都是 PD 临床前期病变的重要区域。在 L. K. Tholfsen [41]等人的研究中发现 PD 患者随着年龄增长, 嗜睡的患病率可逐年升高, 男性多于女性, 且这些患者中绝大部分都曾有过不恰当的使用多巴胺激动剂治疗, 这可能与中脑边缘回路中多巴胺能神经元病变, 以及睡眠相关的神经元退行性改变相关。A. Videnovic [42]的一项观察性研究发现, 与没有白天过度嗜睡的 PD 患者相比, 白天过度嗜睡的患者 MT 昼夜分泌振幅大, 这提示 PD 日间过度嗜睡与 MT 分泌失调相关。

RBD 作为 PD 常见的睡眠障碍类型, 目前比较公认的一线治疗方案是氯硝西洋和褪黑素, M. F. Vecchierini [43]等人的研究中发现, MT 在治疗 PD-RBD 患者过程中具有比氯硝西洋更好的治疗效果, 且药效安全耐受性好, 提前使用 2 mg 或 5 mg 褪黑素治疗 RBD 的患者主观睡眠质量得到明显的改善。B. F. Boeve [44]的一项观察性研究发现 MT 剂量为 3~12 mg 单药治疗或氯硝西洋辅助治疗对于控制或改善 RBD 症状是有效的, 但是在对 14 名长期使用 MT 治疗 RBD 患者随访中发现 5 名患者出现了副作用, 包括晨起的头痛、清晨过度嗜睡以及幻觉表现, 这可能于过大使用 MT 剂量与有关。

关于 MT 对 PD 治疗是尚有争议的, 原因是 MT 和多巴胺具有相互作用, 褪黑素可以在某些特定的神经区域抑制多巴胺的释放(下丘脑、海马体、髓桥和视网膜), 同时在哺乳动物的纹状体也能观察到 MT 可以拮抗 DA 的活性[43], 因此在治疗 PD 中我们应针对患者个体化。

综上所述, PD 的病因和发病机制是十分复杂的, MT 在 PD 治疗过程中的作用机制也并不明确, 但是大量的临床实验和研究证据表明 MT 是一种可靠的, 副作用小且容易耐受的治疗睡眠障碍的药物。鉴于 MT 具有显著的神经保护作用 and 独特的抗氧化应激能力, 我们可以期待 MT 在未来临床工作中被广泛的应用于神经系统疾病的治疗中。然而, 目前关于 MT 对脑保护的远期效益仍有待考察, 希望今后的科研工作者可以发现和阐明 MT 的获益效能, 为 MT 的医药应用开辟前景。

## 基金项目

云南省教育厅科学研究基金教师类项目(2020J0577)。

## 参考文献

- [1] Uysal, H.A., Tiftikcioğlu, B.I., Öcek, L., et al. (2019) Serum Levels of Melatonin and Sleep Evaluation Scales in the Diagnosis of Sleep Disorders in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. *Noro Psikiyatri Arsivi*, **56**, 264-268.
- [2] Djeridane, Y., Vivien-Roels, B., Simonneaux, V., et al. (1998) Evidence for Melatonin Synthesis in Rodent Harderian Gland: A Dynamic *In Vitro* Study. *Journal of Pineal Research*, **25**, 54-64.

- <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1998.tb00386.x>
- [3] Reiter, R.J., Tan, D.X., Kim, S.J., *et al.* (2014) Delivery of Pineal Melatonin to the Brain and SCN: Role of Canalculi, Cerebrospinal Fluid, Tanycytes and Virchow-Robin Perivascular Spaces. *Brain Structure and Function*, **219**, 1873-1887. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0719-7>
- [4] Bloem, B.R., Okun, M.S. and Klein, C. (2021) Parkinson's Disease. *The Lancet*, **397**, 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- [5] Pan, P.Y. and Yue, Z. (2014) Genetic Causes of Parkinson's Disease and Their Links to Autophagy Regulation. *Parkinsonism & Related Disorders*, **20**, S154-S157. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70037-3](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70037-3)
- [6] Virameteekul, S., Phokaewvarangkul, O. and Bhidayasiri, R. (2021) Profiling the Most Elderly Parkinson's Disease Patients: Does Age or Disease Duration Matter? *PLOS ONE*, **16**, e0261302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261302>
- [7] Shukla, P., Rao, G.M., Pandey, G., *et al.* (2014) Therapeutic Interventions in Sepsis: Current and Anticipated Pharmacological Agents. *British Journal of Pharmacology*, **171**, 5011-5031. <https://doi.org/10.1111/bph.12829>
- [8] Mukoyama, M., Nakao, K., Saito, Y., *et al.* (1990) Human Brain Natriuretic Peptide, a Novel Cardiac Hormone. *The Lancet*, **335**, 801-802. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90925-U](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90925-U)
- [9] Bjorklund, G., Stejskal, V., Urbina, M.A., *et al.* (2018) Metals and Parkinson's Disease: Mechanisms and Biochemical Processes. *Current Medicinal Chemistry*, **25**, 2198-2214. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171129124616>
- [10] Marras, C., Canning, C.G. and Goldman, S.M. (2019) Environment, Lifestyle, and Parkinson's Disease: Implications for Prevention in the Next Decade. *Movement Disorders*, **34**, 801-811. <https://doi.org/10.1002/mds.27720>
- [11] Deng, H., Wang, P. and Jankovic, J. (2018) The Genetics of Parkinson Disease. *Ageing Research Reviews*, **42**, 72-85. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.007>
- [12] Cherian, A. and Divya, K.P. (2020) Genetics of Parkinson's Disease. *Acta Neurologica Belgica*, **120**, 1297-1305. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01473-5>
- [13] Riboldi, G.M. and Di Fonzo, A.B. (2019) GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells*, **8**, 364. <https://doi.org/10.3390/cells8040364>
- [14] Simon, D.K., Tanner, C.M. and Brundin, P. (2020) Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, **36**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
- [15] Liu, M., Luo, Y.J., Gu, H.Y., *et al.* (2021) Sex and Onset-Age-Related Features of Excessive Daytime Sleepiness and Night-Time Sleep in Patients with Parkinson's Disease. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02192-x>
- [16] Iijima, M., Osawa, M., Yasuda, S., *et al.* (2021) Association between Excessive Daytime Sleepiness and the Cholinergic Ascending Reticular System in Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, **21**, 48-54. <https://doi.org/10.1159/000519776>
- [17] Feng, F., Cai, Y., Hou, Y., *et al.* (2021) Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, **85**, 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.02.016>
- [18] Knie, B., Mitra, M.T., Logishetty, K., *et al.* (2011) Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, **25**, 203-212. <https://doi.org/10.2165/11539720-000000000-00000>
- [19] Gallazzi, M., Mauri, M., Bianchi, M.L., *et al.* (2021) Selegiline Reduces Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson's Disease. *Brain and Behavior*, **11**, e01880. <https://doi.org/10.1002/brb3.1880>
- [20] Hu, M.T. (2020) REM Sleep Behavior Disorder (RBD). *Neurobiology of Disease*, **143**, Article ID: 104996. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104996>
- [21] Xie, C., Zhu, M. and Hu, Y. (2021) Risk Stratification for REM Sleep Behavior Disorder in Patients with Parkinson's Disease: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis and Systematic Review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **202**, Article ID: 106484. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106484>
- [22] Jiang, H., Huang, J., Shen, Y., *et al.* (2017) RBD and Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, **54**, 2997-3006. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9831-4>
- [23] Jozwiak, N., Postuma, R.B., Montplaisir, J., *et al.* (2017) REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*, **40**, zsx101. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx101>
- [24] Shin, C., Park, H., Lee, W.W., *et al.* (2019) Clonazepam for Probable REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of the Neurological Sciences*, **401**, 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.04.029>
- [25] Yang, X., Liu, B., Shen, H., *et al.* (2018) Prevalence of Restless Legs Syndrome in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Sleep Medicine*, **43**, 40-46.

- <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.11.1146>
- [26] Marques, A., Figorilli, M., Lambert, C., *et al.* (2021) The Urge to Move: From Restless Legs Syndrome to Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Journal of Sleep Research*, **30**, e13127. <https://doi.org/10.1111/jsr.13127>
- [27] De Rosa, A., Guacci, A., Peluso, S., *et al.* (2013) A Case of Restless Leg Syndrome in a Family with LRRK2 Gene Mutation. *International Journal of Neuroscience*, **123**, 283-285. <https://doi.org/10.3109/00207454.2012.756485>
- [28] Piao, Y.S., Lian, T.H., Hu, Y., *et al.* (2017) Restless Legs Syndrome in Parkinson Disease: Clinical Characteristics, Abnormal Iron Metabolism and Altered Neurotransmitters. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 10547. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10593-7>
- [29] Sobreira-Neto, M.A., Pena-Pereira, M.A., Sobreira, E.S.T., *et al.* (2021) Is Restless Legs Syndrome in Parkinson Disease Patients Associated with Any Specific Factor? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **79**, 38-43. <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2020-0122>
- [30] Esposito, E. and Cuzzocrea, S. (2010) Antiinflammatory Activity of Melatonin in Central Nervous System. *Current Neuropharmacology*, **8**, 228-242. <https://doi.org/10.2174/157015910792246155>
- [31] Cardinali, D.P., Golombek, D.A., Rosenstein, R.E., *et al.* (1997) Melatonin Site and Mechanism of Action: Single or Multiple? *Journal of Pineal Research*, **23**, 32-39. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1997.tb00332.x>
- [32] Leclerc, V., Ettaoussi, M., Rami, M., *et al.* (2011) Design and Synthesis of Naphthalenic Derivatives as New Ligands at the Melatonin Binding Site MT3. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**, 1622-1629. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.010>
- [33] Tan, D.X., Reiter, R.J., Manchester, L.C., *et al.* (2002) Chemical and Physical Properties and Potential Mechanisms: Melatonin as a Broad Spectrum Antioxidant and Free Radical Scavenger. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2**, 181-197. <https://doi.org/10.2174/1568026023394443>
- [34] Reiter, R.J., Mayo, J.C., Tan, D.X., *et al.* (2016) Melatonin as an Antioxidant: Under Promises But over Delivers. *Journal of Pineal Research*, **61**, 253-278. <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>
- [35] Cui, L., Xu, F., Jiang, Z., *et al.* (2021) Melatonin Regulates Proliferation and Apoptosis of Endometrial Stromal Cells via MT1. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*, **53**, 1333-1341. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmab108>
- [36] Feng, T.Y., Li, Q., Ren, F., *et al.* (2020) Melatonin Protects Goat Spermatogonial Stem Cells against Oxidative Damage during Cryopreservation by Improving Antioxidant Capacity and Inhibiting Mitochondrial Apoptosis Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 5954635. <https://doi.org/10.1155/2020/5954635>
- [37] Tamtaji, O.R., Reiter, R.J., Alipoor, R., *et al.* (2020) Melatonin and Parkinson Disease: Current Status and Future Perspectives for Molecular Mechanisms. *Cell Molecular Neurobiology*, **40**, 15-23. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00720-5>
- [38] Niranjan, R., Nath, C. and Shukla, R. (2010) The Mechanism of Action of MPTP-Induced Neuroinflammation and Its Modulation by Melatonin in Rat Astrocytoma Cells, C6. *Free Radical Research*, **44**, 1304-1316. <https://doi.org/10.3109/10715762.2010.501080>
- [39] Hardeland, R. (2018) Melatonin and Inflammation-Story of a Double-Edged Blade. *Journal of Pineal Research*, **65**, e12525. <https://doi.org/10.1111/jpi.12525>
- [40] Bilici, D., Akpınar, E. and Kiziltunç, A. (2002) Protective Effect of Melatonin in Carrageenan-Induced Acute Local Inflammation. *Pharmacological Research*, **46**, 133-139. [https://doi.org/10.1016/S1043-6618\(02\)00089-0](https://doi.org/10.1016/S1043-6618(02)00089-0)
- [41] Tholfsen, L.K., Larsen, J.P., Schulz, J., *et al.* (2015) Development of Excessive Daytime Sleepiness in Early Parkinson Disease. *Neurology*, **85**, 162-168. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001737>
- [42] Videnovic, A., Noble, C., Reid, K.J., *et al.* (2014) Circadian Melatonin Rhythm and Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, **71**, 463-469. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6239>
- [43] Vecchierini, M.F., Kilic-Huck, U. and Quera-Salva, M.A. (2021) Melatonin (MEL) and Its Use in Neurological Diseases and Insomnia: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS). *Revue Neurologique (Paris)*, **177**, 245-259. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.06.009>
- [44] Boeve, B.F., Silber, M.H. and Ferman, T.J. (2003) Melatonin for Treatment of REM Sleep Behavior Disorder in Neurologic Disorders: Results in 14 Patients. *Sleep Medicine*, **4**, 281-284. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(03\)00072-8](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(03)00072-8)