

昼夜节律紊乱在帕金森病睡眠障碍中的机制研究进展

高 源¹, 梁静涛^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院神经内科, 四川 成都

收稿日期: 2026年6月17日; 录用日期: 2026年7月11日; 发布日期: 2026年7月17日

摘 要

帕金森病(Parkinson's disease, PD)睡眠障碍患病率高, 与 α -突触核蛋白(α -syn)病理形成恶性循环。近年证据表明, 昼夜节律紊乱是PD睡眠障碍的核心病理基础。本文系统梳理PD睡眠障碍相关的昼夜节律紊乱, 从临床特征(静息-活动节律碎片化、核心体温与褪黑素及皮质醇节律异常)、分子机制(Bmal1/Clock等核心时钟基因表达异常及多巴胺能神经元节律调控)、双向病理关系(节律紊乱促进 α -syn聚集, α -syn沉积损伤视交叉上核及节律脑区)以及神经环路基础(SCN-下丘脑-脑干睡眠-觉醒网络)四个层面进行整合分析, 归纳出时钟基因/SCN功能退化、神经内分泌节律紊乱与节律- α -syn正反馈循环相互叠加的机制框架, 并展望了时间疗法在PD睡眠障碍管理中的潜在应用价值。

关键词

帕金森病, 昼夜节律, 睡眠障碍, 机制

Research Progress on Mechanisms of Circadian Rhythm Disruption in Sleep Disorders of Parkinson's Disease

Yuan Gao¹, Jingtao Liang^{2*}

¹Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: June 17, 2026; accepted: July 11, 2026; published: July 17, 2026

*通讯作者。

文章引用: 高源, 梁静涛. 昼夜节律紊乱在帕金森病睡眠障碍中的机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1503-1514. DOI: 10.12677/acm.2026.1672670

Abstract

Sleep disorders are highly prevalent in Parkinson's disease (PD) and form a vicious cycle with α -synuclein (α -syn) pathology. Emerging evidence indicates that circadian rhythm disruption is a core pathological basis of PD-related sleep disturbances. This review systematically examines circadian rhythm abnormalities associated with sleep disorders in PD, integrating evidence from four levels: clinical features (fragmentation of rest-activity rhythms, abnormalities in core body temperature, melatonin, and cortisol rhythms); molecular mechanisms (dysregulation of core clock genes such as Bmal1/Clock and their modulation of dopaminergic neuron rhythmicity); bidirectional pathological interactions (circadian disruption promoting α -syn aggregation, and α -syn deposition damaging the suprachiasmatic nucleus and other circadian brain regions); and neural circuit basis (the SCN-hypothalamus-brainstem sleep-wake network). Based on these findings, we propose an integrative framework in which clock gene/SCN dysfunction, neuroendocrine rhythm disruption, and a positive feedback loop between circadian dysregulation and α -syn pathology mutually reinforce each other. Finally, we discuss the potential application of chronotherapy in the management of sleep disorders in PD.

Keywords

Parkinson's Disease, Circadian Rhythm, Sleep Disorders, Mechanism

Copyright © 2026 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's disease, PD)是全球第二大常见的慢性神经退行性疾病, 随着人口老龄化进程的加速, 其疾病负担持续加重, 已成为日益突出的公共卫生挑战[1]。帕金森病相关睡眠障碍(Parkinson's Disease Sleep Disorders, PDSO)作为 PD 中最常见的非运动症状之一, 具体表现形式多样, 主要包括快速眼动期睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder, RBD)、日间过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)和失眠(insomnia) [2], 三者可单独出现或同时并存。其不仅损害患者的日间功能、增加照料者负担, 还与运动症状恶化、认知功能下降及抑郁情绪密切相关[3]。

近年研究揭示, PD 睡眠障碍与 α -突触核蛋白病理之间存在双向促进关系: 睡眠障碍(尤其是 RBD)可加速 α -syn 的聚集与传播, 而 α -syn 沉积反过来又会进一步恶化睡眠结构, 形成难以打破的恶性循环[4] [5]。因此, 阐明 PD 睡眠障碍的发病机制对于早期识别高危个体、延缓疾病进展以及开发新的治疗策略均具有重要意义。

昼夜节律是内源性的近似 24 小时的计时系统, 由下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)作为“主起搏器”驱动, 通过调控褪黑素、皮质醇等激素的节律性分泌以及体温的昼夜波动, 协调全身多个器官的生理活动, 其中睡眠-觉醒周期是其最显著的行为输出[6]。大量证据表明, PD 患者存在显著的昼夜节律紊乱, 包括静息-活动节律碎片化、核心体温节律振幅下降、褪黑素夜间峰值降低以及皮质醇节律平坦化[7]。更重要的是, 节律紊乱不仅是 PD 的伴随现象, 还可能在神经退行性进程中发挥主动驱动作用——动物实验已证实, 人为破坏昼夜节律可加剧 α -syn 的聚集与神经炎症反应[4]。

既往综述多分别描述 PD 的睡眠障碍类型或昼夜节律异常, 对二者之间的机制联系缺乏系统整合。

本文尝试从临床特征、分子机制、双向病理关系及神经环路层面,系统梳理昼夜节律紊乱在 PD 睡眠障碍发生发展中的作用,并在此基础上归纳一个整合性的机制框架,以期为后续研究和临床干预提供理论参考。

2. PD 睡眠障碍与昼夜节律紊乱的临床特征

2.1. 静息 - 活动节律紊乱

PD 患者普遍存在静息 - 活动节律的显著改变。体动记录仪研究显示,PD 患者的昼夜活动振幅下降,活动高峰延迟或前移,夜间活动量异常增加,表现为活动节律的“碎片化”[8]。这种节律紊乱与疾病严重程度、认知功能下降及睡眠质量差显著相关[9]。部分早期 PD 患者甚至在运动症状出现前就已表现活动节律异常,提示节律紊乱可能是 PD 的早期标志[10]。

2.2. 核心体温与褪黑素节律异常

核心体温节律是昼夜节律的重要输出信号。PD 患者的核心体温昼夜振幅明显降低,相位出现前移或紊乱[11]。褪黑素节律受损尤为突出:一项 2025 年的系统评价与 Meta 分析显示,PD 患者褪黑素昼夜节律振幅显著下降(RoM=0.76),但 24 小时曲线下面积反而增加(RoM=1.06),表明褪黑素分泌的节律性丧失而非总量下降是关键特征,睡眠障碍组的 PD 患者褪黑素浓度显著高于非睡眠障碍组,进一步支持节律紊乱而非简单缺乏的作用[12]。

2.3. 皮质醇节律及其他内分泌异常

PD 患者还存在典型的皮质醇节律平坦化:夜间皮质醇水平升高,清晨峰值降低,导致睡眠 - 觉醒周期的内分泌驱动力减弱[13]。下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴的过度激活与神经炎症、抑郁症状及睡眠障碍相互关联[14]。此外,食欲素、生长激素等节律相关激素在 PD 中也表现出异常,共同构成多维度的内分泌节律失调[15][16]。

3. PD 昼夜节律紊乱的分子机制

3.1. 核心时钟基因表达异常

昼夜节律的分子基础由核心时钟基因构成的转录 - 翻译反馈环路驱动,包括正向调节因子 Bmal1、Clock 和负向调节因子 Per、Cry 等[17]。在 PD 患者中,Bmal1 和 Clock 表达下调,Per1/2 表达水平亦显著降低[18]。一项针对 326 例 PD 患者和 314 例健康对照的大样本病例对照研究显示,PD 患者外周血单核细胞(PBMCs)中 BMAL1、CLOCK、CRY1、PER1 和 PER2 五个核心时钟基因的表达水平均显著低于健康对照组($P < 0.05$);进一步分析发现,上述时钟基因的表达水平与 PD 患者睡眠障碍的严重程度显著负相关($r = -0.344 \sim -0.789, P < 0.01$)。PD 患者成纤维细胞中 Bmal1 的昼夜振荡幅度亦显著降低($p = 0.01$),且 Bmal1 表达的平坦化与细胞增殖能力下降和形态异常密切相关[19]。动物实验进一步表明,Bmal1 表达的平坦化可激活小胶质细胞介导的神经炎症,加重神经元损伤[20]。

3.2. Bmal1 缺失与多巴胺能神经元节律丧失

黑质致密部多巴胺神经元自身具有内源性的昼夜节律性,其放电率呈现显著的昼夜波动。研究发现,Bmal1 在中脑的特异性缺失可完全消除多巴胺能神经元放电率的节律性,表明分子时钟是多巴胺能神经元节律性活动所必需的[21]。Bmal1 基因敲除还会加重小胶质细胞介导的神经炎症,加速多巴胺神经元的死亡和 PD 进展[20]。

3.3. 时钟基因遗传变异与 PD 风险

CLOCK 基因 rs1801260 多态性可使 PD 患病风险增加约 2 倍, 提示时钟基因遗传变异可能在 PD 发病中扮演易感因素的角色, 其他时钟基因如 Per2、Cry1 的变异也与 PD 睡眠障碍的严重程度相关[22]。这些发现支持昼夜节律系统在 PD 发生发展中的内在作用, 而非仅仅继发于神经退行性改变[23]。

3.4. 外周组织与中枢的节律失同步

除了中枢 SCN 的节律紊乱, PD 患者外周组织(如皮肤成纤维细胞、血细胞)的时钟基因表达也出现异常。在携带 parkin 突变的遗传性 PD 患者成纤维细胞中, 核心时钟基因的表达模式出现调控紊乱, 且在由此诱导的多能干细胞(iPSCs)和神经干细胞(iNSCs)中得到了验证, 表明时钟异常是 PD 细胞层面固有的、可遗传的分子表型[24]。取自 PD 患者的成纤维细胞还显示出 BMAL1 循环的受损, BMAL1 昼夜振荡幅度显著降低($P = 0.01$), 且平坦的 BMAL1 表达谱与最低的细胞增殖能力和最大的细胞形态学改变相关联[19]。此外, PD 患者不仅存在外周时钟基因表达的紊乱, 还表现出中枢与外周时钟之间的相位失同步(peripheral clock desynchronization)。这种“内部失同步”可能进一步加剧睡眠-觉醒周期的紊乱, 并通过代谢-免疫交互作用影响药物代谢、免疫功能和能量代谢等多系统功能[14]。

4. 昼夜节律紊乱与 α -syn 病理的双向关系

4.1. 节律紊乱促进 α -syn 聚集与传播

从昼夜节律系统的角度看, 其功能退化不仅仅是睡眠-觉醒周期的紊乱, 还通过多条下游通路直接加速 α -syn 的病理进程。动物实验表明, 人为破坏昼夜节律(如慢性光照周期颠倒、SCN 电损毁)可显著加剧 MPTP 或 α -syn 预形成纤维(PFF)诱导的 α -syn 在海马、皮层及黑质-纹状体系统的聚集[25]。Fifel 和 Videnovic 系统综述了该领域的证据, 指出节律紊乱通过以下机制促进 α -syn 病理: ① 硝化应激增强——Bmal1 下调导致抗氧化酶(如 SOD、GPx)的节律性表达丧失, 自由基清除能力下降; ② 线粒体功能障碍——时钟基因异常影响线粒体动力学和能量代谢, 增加 α -syn 寡聚体的形成; ③ 自噬-溶酶体通路受损——节律紊乱降低自噬流效率, 使错误折叠的 α -syn 清除受阻[26]。换言之, 昼夜节律系统的崩溃为 α -syn 的聚集创造了“允许性环境”。此外, Gros 和 Videnovic 指出, SCN 本身即可检测到 α -syn 的异常沉积, 且沉积程度与节律紊乱的严重度相关, 提示 SCN 既是节律紊乱的发生地, 也是 α -syn 攻击的靶区[27]。

4.2. α -syn 沉积反向损伤 SCN 及节律调控脑区

相反方向, α -syn 作为病理产物, 反过来攻击昼夜节律系统的核心结构。一项针对 28 例 PD 患者尸检的神经病理学研究发现, 69.2% (9/13) 的 PD 患者 SCN 中存在 α -syn 免疫阳性的路易病理沉积, 而松果体中仅有 11.8% 的病例检出少量病变, 提示 SCN 是 PD 中 α -syn 攻击的核心靶区之一[28]。 α -syn 通过激活 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体等炎症通路, 诱导 SCN 局部的小胶质细胞增生和炎症因子释放, 进而导致 SCN 神经元的节律性放电模式破坏[29]。此外, α -syn 还可通过激活 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体等炎症通路[30], 诱导 SCN 局部的小胶质细胞增生和炎症因子释放, 进而导致 SCN 神经元的节律性放电模式破坏[7]。实验证实, 在细胞或动物模型中过表达 α -syn 可显著抑制 Bmal1 的表达水平, 同时导致 Per2 和 Rev-erb α 等负调节因子的节律性表达异常[31]。

4.3. 氧化应激与神经炎症: 连接节律与 α -syn 的共同通路

在昼夜节律与 α -syn 的双向关系中, 氧化应激与神经炎症是两条相互交织的核心中介通路。

从氧化应激角度看, 时钟基因的下调直接影响神经元的抗氧化防御能力。研究发现, 在 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的 PD 模型中, 昼夜节律紊乱通过 SIRT1-BMAL1 通路的调控异常导致抗氧化活性降低, 具体表现为 6-OHDA 处理后 SIRT1 水平下降、BMAL1 乙酰化比例升高, 从而削弱细胞的自由基清除能力[32]。作为核心时钟转录因子, BMAL1 调控多种抗氧化酶(如 SOD、GPx)的节律性表达; 当 Bmal1 表达下调时, 神经元对氧化应激的易感性显著增加, 线粒体功能障碍和脂质过氧化随之加剧[33]。氧化应激产物反过来可通过损害时钟基因的 DNA 结合活性进一步抑制 Bmal1/Clock 表达, 形成“时钟基因下调→氧化防御减弱→氧化应激增强→时钟功能进一步受损”的自我强化循环。

从神经炎症角度看, 时钟基因表达异常同样通过多条途径驱动炎症反应。Bmal1/Clock 的下调导致 NF- κ B 通路去抑制, 使小胶质细胞更易被激活并释放 IL-1 β 、TNF- α 等促炎细胞因子[33]。这些炎症因子一方面直接损伤多巴胺能神经元, 另一方面可通过促进 α -syn 的聚集和病理传播形成正反馈。Li 等综述指出, α -syn 通过与 TLRs 相互作用激活 NF- κ B, 进而促使 NLRP3 炎症小体组装和活化, 释放大量促炎因子并导致线粒体功能障碍[30]。在 PD 动物模型中, 通过选择性抑制 TLR2/MyD88/NF- κ B 通路能够显著减少 α -syn 的传播、减轻神经炎症并保护多巴胺能神经元[34]。更为重要的是, 昼夜节律系统与 NLRP3 炎症小体信号通路之间存在直接的分子对话。一项系统综述详细梳理了该领域证据, 指出节律基因(尤其是 Bmal1 和 Rev-erba)与 NLRP3 炎症小体的激活状态密切相关, 调整异常的生物钟可能成为抑制 NLRP3 介导的神经炎症、治疗 PD 的有效策略[35]。

在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中, Kou 等进一步证实, SN 中核心时钟基因 Rev-erba 的昼夜振荡消失, 小胶质细胞形态的昼夜变化亦消失; Rev-erba 通过 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体通路调节小胶质细胞活化与极化, 而使用 Rev-erba 激动剂可部分逆转 MPTP 诱导的多巴胺能神经元丢失[31]。炎症环境下的活性氧和活性氮产物可进一步损害时钟基因的 DNA 结合活性, 形成“炎症→节律紊乱→更多 α -syn 聚集→加剧炎症”的恶性循环。因此, 氧化应激和神经炎症既是节律紊乱的后果, 也是 α -syn 病理的驱动因素, 构成了二者之间双向强化的“共同土壤”。

5. 节律紊乱影响睡眠 - 觉醒通路的神经环路机制

5.1. SCN→下丘脑→脑干的睡眠调控网络

SCN 作为哺乳动物内源性昼夜节律的“主起搏器”, 通过直接和间接投射调控多个睡眠 - 觉醒相关核团, 包括腹外侧视前区(ventrolateral preoptic area, VLPO, 促眠)、下丘脑外侧区(lateral hypothalamic area, LH, 含食欲素/orexin 神经元)、结节乳头核(tuberomammillary nucleus, TMN, 组胺能)、蓝斑(locus coeruleus, LC, 去甲肾上腺素能)以及中缝核(raphe nuclei, 5-羟色胺能)等[36]。解剖学研究表明, SCN 主要通过对下丘脑背内侧核(dorsomedial hypothalamus, DMH)的投射实现其调控功能, DMH 既接受 SCN 的直接和间接输入, 又向多个睡眠 - 觉醒核团发送下行投射。具体而言, 来自 DMH 的投射具有明确的功能分化——DMH 通过 GABA 能投射抑制 VLPO 的促眠活性, 同时通过谷氨酸 - 促甲状腺激素释放激素(glutamate-TRH)能投射兴奋 LH 中的 orexin 神经元, 从而在光照期促进觉醒[37]。

在帕金森病(PD)病理背景下, SCN 的功能退化具有双重负面影响。PD 患者不仅存在 SCN 自身的病理改变(α -syn 沉积和神经元丢失), 还由于多巴胺能系统受损导致 SCN 的节律性输入进一步减弱。PD 中 SCN 功能退化导致下游核团的节律性输入减弱, 进而引起睡眠 - 觉醒转换障碍[38]。例如, SCN 对 VLPO 的兴奋性输入下降, 导致夜间促眠信号不足; 而对觉醒系统(LH/TMN/LC)的抑制作用减弱, 导致夜间过度觉醒[14]。这种“促眠不足”与“促醒过度”并存的局面, 共同构成了 PD 患者睡眠结构破坏、夜间频繁觉醒的神经环路基础。

5.2. 多巴胺能系统对节律输出的调制

黑质-纹状体通路和中脑边缘通路不仅调控运动功能,还直接参与 SCN 的节律信号输出。多巴胺 D1 和 D2 受体在 SCN 中均有表达,功能研究表明 D1 受体信号传导在 SCN 内对于活动节律在光暗周期相位偏移后的正确再同步至关重要[38]。在灵长类动物中,功能性 D1 和 D5 多巴胺受体在 SCN 中表达,其活化可急剧影响 SCN 的电活动[32]。动物实验证实,D1 激动剂可显著改变 SCN 中 Per1、Per2、CLOCK 和 Bmal1 的表达水平,且这一效应具有昼夜时间依赖性[39]。此外,中脑腹侧被盖区(VTA)的多巴胺能神经元存在向 SCN 的直接投射,选择性激活这些神经元可加速光夹带的昼夜节律重置过程[38]。多巴胺能输入可调节 SCN 对光信号的响应时相[40]。在 PD 中,多巴胺能神经元进行性丢失导致 SCN 接收到的节律性多巴胺输入减弱,进一步损害 SCN 自身的节律振荡[14]。临床观察发现,多巴胺替代治疗(如左旋多巴)可在部分 PD 患者中改善睡眠质量和静息-活动节律,但该效应存在个体差异,且长期用药后可能出现波动。因此,该机制部分解释了为什么在 PD 早期,多巴胺治疗有时能部分改善患者的睡眠节律。

5.3. 褪黑素信号通路的中断

褪黑素是 SCN 输出节律信号至外周的核心激素。SCN 通过多突触通路(室旁核-颈上神经节-松果体)控制褪黑素的夜间合成与释放,将昼夜节律信息传递至全身多个组织器官[41]。在 PD 患者中,SCN 的病理性改变(α -syn 沉积和神经元丢失)直接导致褪黑素节律的严重受损[28]。研究显示,在恒定常规方案下,PD 患者褪黑素分泌振幅显著降低 4 倍;在有 EDS 的患者中,这一降低更为显著,达到 2.5 倍[42]。此外,一项系统综述进一步量化指出,SCN 的退化及相关神经炎症可诱导褪黑素分泌节律失调,且低褪黑素水平反映 PD 严重程度[7]。褪黑素节律的振幅下降和相位紊乱进而影响全身多个组织器官的时钟同步[14]。外源性褪黑素补充在 PD 睡眠障碍患者中显示出一定疗效,每日睡前服用 3~12 mg 褪黑素可有效治疗 RBD,并可能延缓神经退行性进展[43],间接支持了内源性节律通路受损的假说。然而,目前关于褪黑素治疗的临床研究数量有限,双盲安慰剂对照试验仍有待进一步开展。

6. 昼夜节律紊乱驱动 PD 睡眠障碍的机制整合

6.1. 时钟基因表达异常与 SCN 功能退化

Bmal1/Clock 等核心时钟基因的下调导致转录-翻译反馈环路失稳[19],SCN 神经元的节律性放电减弱[21]。SCN 作为中枢起搏器的功能退化,直接削弱了对下游睡眠-觉醒核团的时序驱动能力[28]。这一层面是节律紊乱的“源头”缺陷。

6.2. 神经内分泌节律紊乱与睡眠结构破坏

SCN 输出信号的减弱导致褪黑素、皮质醇、食欲素等激素的节律性分泌异常[44]。褪黑素夜间峰值降低削弱了促眠信号,皮质醇节律平坦化导致夜间觉醒倾向增加[12],共同表现为入睡困难、睡眠碎片化、深睡眠减少及睡眠异常等临床睡眠障碍[45]。

6.3. 节律紊乱与 α -syn 病理的相互放大

上述节律缺陷通过氧化应激、神经炎症和自噬障碍等通路促进 α -syn 的聚集与传播[19];而 α -syn 沉积反过来进一步损伤 SCN 及节律相关脑区,形成自我强化的正反馈循环[26]。这一多层面、相互关联的病理过程,可能是 PD 睡眠障碍持续进展且难以逆转的核心机制。需要强调的是,上述归纳主要基于现有横断面和动物实验证据,其中的因果关系尚需纵向研究和干预试验进一步验证。

7. 讨论

本文系统梳理了昼夜节律紊乱在帕金森病睡眠障碍中的作用, 整合出基因/细胞、系统/行为、病理正反馈三个层面的机制框架, 强调节律紊乱与 α -syn 病理的双向强化关系。综上, 本节批判性评估现有时间疗法临床试验, 提出基于可穿戴生物标志物的个性化治疗验证框架, 并系统分析当前研究局限与未来方向。

7.1. 现有时间疗法临床试验的证据与批判性分析

时间疗法(chronotherapy)旨在通过重置或强化内源性昼夜节律来改善睡眠-觉醒周期, 主要包括外源性褪黑素补充、亮光治疗以及行为时间疗法(如定时起床、定时运动、定时进食)[46]。尽管该策略在理论上具有良好前景, 但现有临床试验的证据级别总体较低, 且存在明显的阳性-阴性结果并存现象。

褪黑素是目前研究最广泛的时间疗法。一项系统综述指出, 每日睡前服用 3~12 mg 褪黑素可有效减少 PD 患者快速眼动期睡眠行为障碍(RBD)相关梦境演绎行为及睡眠效率的主观改善[43]。然而, 两项随机双盲安慰剂对照试验(样本量分别为 30 例和 40 例)未发现褪黑素对 PD 日间过度嗜睡或 Epworth 嗜睡量表评分有显著改善[47][48]。此外, 针对 PD 失眠的褪黑素研究同样存在矛盾: 一项小样本交叉研究显示褪黑素可延长总睡眠时间, 但另两项研究未观察到对体动记录仪测得的睡眠效率或入睡潜伏期的显著影响[49]。批判性分析指出: ① 多数褪黑素试验未测量患者基线内源性褪黑素水平, 也未根据个体的节律相位调整给药时间, 导致部分患者可能在不合适的时间窗服药; ② 样本量过小多导致检验效能不足, 无法检测中等效应量; ③ 结局指标以主观量表为主, 缺乏体动记录仪或核心体温等客观节律终点; ④ 随访期普遍短于 3 个月, 无法评价疗效的持久性及对疾病长期进展的修饰作用[50][51]。

亮光治疗的临床试验结果同样不一致[52]。一项为期 4 周的晨间亮光治疗(~10,000 lux, 30 分钟)显著改善了 PD 患者的静息-活动节律振幅(相对振幅增加 23%)和 ESS 评分[53]。但随后一项交叉设计研究(16 例)未发现亮光治疗对体动记录仪睡眠效率或睡眠日记参数的显著改善, 仅观察到对抑郁评分的微弱效应[54]。设计缺陷包括: ① 干预时长、光强、光照时间点(固定时间 vs 基于个体 M10)高度异质; ② 多数研究未控制环境光照暴露(如使用光照记录仪), 无法排除自然光或室内光混杂; ③ 缺乏活性对照(如暗红光或低强度光), 难以控制安慰剂效应; ④ 未分层分析, 而理论上亮光治疗可能仅对“相位延迟型”或“低振幅型”患者有效[55]-[57]。

行为时间疗法(如定时运动、限制卧床时间、定时进食)的研究更为稀缺, 目前仅有少数单臂或准实验研究。例如, 有研究指出, 规律体育锻炼可改善 PD 患者的静息-活动节律参数(如 IS 和 IV), 但相关原始研究多为小样本或非对照设计, 缺乏严格对照组[58]。

总体而言, 现有时间疗法临床试验的主要缺陷可归纳为: (1) 样本量小且异质性高, 缺乏多中心、大样本验证; (2) 干预方案缺乏个体化基础, 未依据患者的昼夜节律内表型调整治疗时机和剂量; (3) 结局指标主观化, 体动记录仪、DLMO、核心体温等客观节律参数作为主要结局的研究极少; (4) 未控制多巴胺能药物的节律修饰作用, 左旋多巴和多巴胺激动剂本身可影响 SCN 及外周时钟基因表达, 但几乎所有试验均未将其作为协变量或分层因素; (5) 随访时长不足, 无法评估时间疗法是否能够打破“节律紊乱- α -syn”正反馈循环并延缓神经退行性进展。

7.2. 面向个性化时间疗法的生物标志物开发与验证

要克服上述设计缺陷并推动时间疗法向临床转化, 关键在于开发能够量化患者节律紊乱特征并预测治疗反应的生物标志物, 从而实现个体化干预。

候选生物标志物主要来源于可穿戴设备(体动记录仪、皮肤温度传感器、心率监测器)连续监测衍生的节律参数, 具体包括: 日内稳定性(IS), 反映节律与外界授时因子的耦合强度(0~1, 健康人 >0.5), 降低提示失同步; 日内变异性(IV), 表征活动-休息碎片化程度, >1.0 提示节律破碎, 常见于 PD; 相对振幅(RA), 计算为 $(M10 - L5)/(M10 + L5)$, <0.8 视为节律减弱[59]; M10 起止时间与 L5 中点, 用于识别相位延迟(M10 onset 后移 >1.5 h)或前移型; 核心体温节律参数, 包括振幅(<0.2°C 为异常)和相位[11]; 以及心率变异性(HRV)昼夜功率谱, 其低频/高频比值异常可反映自主神经节律失调。

验证框架应采用分层医学范式[60]: 开展多中心前瞻性队列研究, 入组 200~300 例早期 PD 或前驱期(孤立性 RBD)患者, 连续 14 天体动记录仪及光照传感器监测, 同时采集基线 DLMO 及外周血核心时钟基因表达节律。基于上述参数进行无监督聚类, 分为 3~4 种节律内表型(如相位延迟型、振幅降低型、严重碎片化型、混合型)[61]。各内表型亚组内随机分配至个体化时间疗法或固定方案时间疗法, 如统一晨间亮光 + 睡前褪黑素。主要结局为 8 周后体动记录仪睡眠效率变化, 次要结局包括 RA、IS 及临床量表[53]。若个体化组显著优于固定方案组, 且基线节律参数或内表型类别与治疗反应存在显著交互作用, 则可验证其预测性生物标志物价值。进一步利用机器学习整合多模态参数构建预测模型, 并通过交叉验证或外部验证评估泛化能力。

7.3. 当前研究局限性与未来方向

当前研究在方法学上存在若干亟待突破的局限。首先, 关于节律紊乱与 α -syn 病理的双向关系, 现有证据多来自横断面研究和急性动物模型。人为破坏节律(如光照颠倒、SCN 损毁或时钟基因敲除)虽可加剧 α -syn 聚集, 但这些操作可能通过应激、代谢紊乱等非特异性途径发挥作用; 同时, MPTP、6-OHDA 等急性模型无法模拟人类 PD 长达 10~20 年的前驱期[62]。因此, 节律紊乱究竟是 PD 的驱动因素、早期伴随现象还是继发性改变, 尚无定论[33]。解决这一问题, 需要在时钟基因缺陷小鼠中开展长期纵向观察(2~18 月龄), 评估内源性 α -syn 聚集及神经退行性改变, 并结合条件性敲除技术(仅在中脑多巴胺能神经元或 SCN 中敲除), 以区分不同部位时钟缺陷的作用[21]。

其次, 节律紊乱能否作为 PD 前驱期的预测标志尚不明确[63]。仅有少数回顾性研究提示静息-活动节律碎片化升高与未来 PD 风险相关, 但这些研究未系统排除前驱症状的混杂[10]。因此, 有必要开展大规模、多中心的前瞻性队列研究, 入组 50~70 岁伴至少一项前驱标志的高危人群, 基线评估体动记录仪参数、DLMO、核心体温及时钟基因表达, 每 2 年随访一次共 10 年, 终点为确诊 PD, 以验证节律参数能否独立预测 PD 转化风险。若得到证实, 这些参数即可作为低成本无创筛查工具及预防性时间疗法的干预窗口。

第三, 外周-中枢节律失同步的临床意义尚未阐明。如前文所述, PD 患者存在中枢与外周时钟的相位失同步, 但现有研究多为静态、单时间点比较, 缺乏动态追踪[24]。未来需开展纵向配对研究, 在同一 PD 患者中同时采集 SCN 功能指标(功能 MRI 昼夜扫描或瞳孔光反射节律)和外周标志物(皮肤成纤维细胞时钟基因、PBMCs 时钟基因、唾液中褪黑素代谢产物), 每 6~12 个月重复一次, 以明确失同步是进行性加重还是稳定存在的个体特质, 进而判断针对外周时钟的干预(如定时进食)是否足以影响中枢节律[5]。

另外, 多巴胺能药物对节律的修饰作用在现有研究中被严重忽视。左旋多巴和多巴胺激动剂可直接调节 SCN 多巴胺受体活性, 改变光夹带效率和节律输出, 但几乎所有临床时间疗法研究均未将药物剂量、给药时间及血药浓度波动作为协变量分析[64]。未来应在标准化治疗方案下, 采用药物时间生物学分析, 通过频繁采样(每 2 小时一次)评估药物对体动、体温、褪黑素节律参数的即时与累积效应, 并探索调整给药时间(如夜间避免使用长效激动剂)能否减轻对睡眠节律的干扰[65]。

最后, 现有研究缺乏评估时间疗法对疾病修饰作用的长期试验。几乎所有时间疗法试验的随访期均

不超过 6 个月, 远不足以评估其能否打断“节律- α -syn”正反馈循环[66]。为此, 需要设计至少为期 2 年的多中心随机对照试验, 以脑脊液或皮肤神经突中的 α -syn 低聚体水平、DAT-SPECT 成像的年度变化率为主要终点, 同时纳入节律参数(RA、IS)及运动/非运动评定量表[67]。每组的样本量需 150~200 例样本, 这是验证时间疗法是否真正具有疾病修饰作用的必要条件[68]。

综上所述, 昼夜节律紊乱在 PD 睡眠障碍中处于核心但尚未被充分解析的病理位置。现有证据在因果方向、模型适配、药物修饰及长期干预等方面存在明显缺口。未来研究亟需从描述性、横断面设计转向机制驱动的纵向队列、基于节律内表型的分层随机对照试验, 以及融合可穿戴设备的实时个体化干预。唯有通过这一方法学升级, 昼夜节律调控才能真正转化为 PD 睡眠障碍乃至疾病修饰治疗的可行策略。

参考文献

- [1] Liu, J., Tong, Y., Qu, X., Liu, Y., Liu, X. and Zheng, J. (2025) Evaluation of Disease Burden in Parkinson's Disease for Individuals Aged 60 and Older. *Neuroepidemiology*. <https://doi.org/10.1159/000549622>
- [2] Maggi, G., Vitale, C., Cerciello, F. and Santangelo, G. (2023) Sleep and Wakefulness Disturbances in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis on Prevalence and Clinical Aspects of REM Sleep Behavior Disorder, Excessive Daytime Sleepiness and Insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, **68**, Article ID: 101759. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101759>
- [3] Duan, X., Liu, H., Hu, X., Yu, Q., Kuang, G., Liu, L., et al. (2024) Insomnia in Parkinson's Disease: Causes, Consequences, and Therapeutic Approaches. *Molecular Neurobiology*, **62**, 2292-2313. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04400-4>
- [4] Wang, S., Yuan, R., Wang, W., Peng, Y., Hu, K., He, W., et al. (2026) Spike RBD Drives Sustained Parkinson's Disease Progression via Microglia-Neuron Crosstalk-Mediated RTP801 Upregulation. *Journal of Advanced Research*, **83**, 315-332. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.07.060>
- [5] Breen, D.P., Vuono, R., Nawarathna, U., Fisher, K., Shneerson, J.M., Reddy, A.B., et al. (2014) Sleep and Circadian Rhythm Regulation in Early Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, **71**, 589-595. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.65>
- [6] Chaurasia, R.N., Ohia, S. and Bagchi, D. (2024) A Review on Diverse Neurological Disorders. Elsevier.
- [7] Turkistani, A., Al-kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., Negm, W.A., Bahaa, M.M., Metawee, M.E., et al. (2024) Blunted Melatonin Circadian Rhythm in Parkinson's Disease: Express Bewilderment. *Neurotoxicity Research*, **42**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1007/s12640-024-00716-0>
- [8] Niwa, F., Kuriyama, N., Nakagawa, M. and Imanishi, J. (2011) Circadian Rhythm of Rest Activity and Autonomic Nervous System Activity at Different Stages in Parkinson's Disease. *Autonomic Neuroscience*, **165**, 195-200. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2011.07.010>
- [9] Wu, J.Q., Li, P., Stavitsky Gilbert, K., Hu, K. and Cronin-Golomb, A. (2018) Circadian Rest-Activity Rhythms Predict Cognitive Function in Early Parkinson's Disease Independently of Sleep. *Movement Disorders Clinical Practice*, **5**, 614-619. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12692>
- [10] Leng, Y., Blackwell, T., Cawthon, P.M., Ancoli-Israel, S., Stone, K.L. and Yaffe, K. (2020) Association of Circadian Abnormalities in Older Adults with an Increased Risk of Developing Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, **77**, 1270-1278. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1623>
- [11] Raupach, A.K., Ehgoetz Martens, K.A., Memarian, N., Zhong, G., Matar, E., Halliday, G.M., et al. (2019) Assessing the Role of Nocturnal Core Body Temperature Dysregulation as a Biomarker of Neurodegeneration. *Journal of Sleep Research*, **29**, e12939. <https://doi.org/10.1111/jsr.12939>
- [12] Suram, R.P., Fatima, R., Madhuvilakku, R., Jung, J.H., Kim, S.J. and Hong, Y. (2025) Dysregulation of Melatonin Rhythm in Parkinson's and Huntington's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **17**, Article 1637881. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1637881>
- [13] Hartmann, A., Veldhuis, J.D., Deuschle, M., et al. (1997) Twenty-Four Hour Cortisol Release Profiles in Patients with Alzheimer's and Parkinson's Disease Compared to Normal Controls. *Neuroendocrinology*, **66**, 296-305.
- [14] Feng, L.W., Jia, M.X., Liu, T.T., Cheng, X.S. and Wei, J.S. (2026) Parkinson's Disease: When the Gears of Time Stiffen—The Life-and-Death Game of Circadian Rhythms, Sleep Disorders, and Neurodegeneration. *Genes & Diseases*.
- [15] Guillot, S.J., Luppi, P., Dupuis, L. and Bolborea, M. (2025) Sleep in Neurodegenerative Diseases: A Focus on Melatonin, Melanin-Concentrating Hormone and Orexin. *Journal of Neuroendocrinology*, **37**, e70085. <https://doi.org/10.1111/jne.70085>

- [16] 刘春风, 王亚丽. 帕金森病患者生物节律紊乱的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(7): 481-483.
- [17] Takahashi, J.S. (2016) Transcriptional Architecture of the Mammalian Circadian Clock. *Nature Reviews Genetics*, **18**, 164-179. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.150>
- [18] Li, T., Cheng, C., Jia, C., Leng, Y., Qian, J., Yu, H., *et al.* (2021) Peripheral Clock System Abnormalities in Patients with Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article 736026. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.736026>
- [19] Marano, M., Rosati, J., Maglioni, A., Casamassa, A., Rappa, A., Sergi, G., *et al.* (2023) Circadian Profile, Daytime Activity, and the Parkinson's Phenotype: A Motion Sensor Pilot Study with Neurobiological Underpinnings. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, **14**, Article ID: 100094. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2023.100094>
- [20] Liu, W., Wei, S., Huang, G., Liu, L., Gu, C., Shen, Y., *et al.* (2020) BMAL1 Regulation of Microglia-Mediated Neuroinflammation in MPTP-Induced Parkinson's Disease Mouse Model. *The FASEB Journal*, **34**, 6570-6581. <https://doi.org/10.1096/fj.201901565rr>
- [21] Swaroop, A., Paul, J.R., McMeekin, L.J., Barnett, A.M., Colafrancesco, A.M., Russell, D.L., *et al.* (2025) The Molecular Clock Drives Motivated Locomotion and Time-of-Day-Dependent Firing Patterns in Mouse Dopaminergic Neurons. *npj Biological Timing and Sleep*, **2**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1038/s44323-025-00044-2>
- [22] Lou, F., Li, M., Ren, Y., Luo, X., Liu, N. and Li, X. (2017) CLOCK Rs1801260 Polymorphism Is Associated with Susceptibility to Parkinson's Disease in a Chinese Population. *Neuroscience Bulletin*, **33**, 734-736. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0167-5>
- [23] Kalinderi, K., Papaliagkas, V. and Fidani, L. (2024) The Genetic Landscape of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Diagnostics*, **14**, Article 106. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14010106>
- [24] Pacelli, C., Rotundo, G., Lecce, L., Menga, M., Bidollari, E., Scrima, R., *et al.* (2019) Parkin Mutation Affects Clock Gene-Dependent Energy Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2772. <https://doi.org/10.3390/ijms20112772>
- [25] Deng, R., Liu, C., Jin, H., Cao, Y., Wang, L., Zhang, Y., *et al.* (2025) Circadian Disruption Exacerbates Cognitive Impairment via an Intense Neuroinflammatory Reaction and Alpha-Synuclein Deposition in a Parkinson's Disease Mouse Model. *NeuroReport*, **36**, 640-650. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000002182>
- [26] Yalçın, M., Grande, V., Outeiro, T.F. and Relógio, A. (2025) Circadian Clock Dysfunction in Parkinson's Disease: Mechanisms, Consequences, and Therapeutic Strategy. *npj Parkinson's Disease*, **11**, Article No. 213. <https://doi.org/10.1038/s41531-025-01009-9>
- [27] Ukraintseva, Y.V. and Kovalzon, V.M. (2016) Circadian Regulation and Its Disorders in Parkinson's Disease Patients. Part 2: Experimental Models, α -Synuclein, and Melatonin. *Human Physiology*, **42**, 559-570. <https://doi.org/10.1134/s0362119716050170>
- [28] De Pablo-Fernández, E., Courtney, R., Warner, T.T. and Holton, J.L. (2018) A Histologic Study of the Circadian System in Parkinson Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA Neurology*, **75**, 1008-1012. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0640>
- [29] Kudo, T., Loh, D.H., Truong, D., Wu, Y. and Colwell, C.S. (2011) Circadian Dysfunction in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Experimental Neurology*, **232**, 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.08.003>
- [30] Li, Y., Xia, Y., Yin, S., Wan, F., Hu, J., Kou, L., *et al.* (2021) Targeting Microglial α -Synuclein/TLRs/NF- κ B/NLRP3 Inflammasome Axis in Parkinson's Disease. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 719807. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.719807>
- [31] Kou, L., Chi, X., Sun, Y., Han, C., Wan, F., Hu, J., *et al.* (2022) The Circadian Clock Protein Rev-Erba Provides Neuroprotection and Attenuates Neuroinflammation against Parkinson's Disease via the Microglial NLRP3 Inflammasome. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 133. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02494-y>
- [32] Wang, Y., Lv, D., Liu, W., Li, S., Chen, J., Shen, Y., *et al.* (2018) Disruption of the Circadian Clock Alters Antioxidative Defense via the SIRT1-BMAL1 Pathway in 6-OHDA-Induced Models of Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 4854732. <https://doi.org/10.1155/2018/4854732>
- [33] Namgyal, D. and Lim, C. (2025) Circadian Rhythm Dysfunction in Neurodegenerative Diseases: A Bidirectional Perspective and Therapeutic Potential. *Nature and Science of Sleep*, **17**, 2969-2989. <https://doi.org/10.2147/nss.s561326>
- [34] Dutta, D., Jana, M., Majumder, M., Mondal, S., Roy, A. and Pahan, K. (2021) Selective Targeting of the TLR2/MyD88/NF- κ B Pathway Reduces A-Synuclein Spreading *In Vitro* and *In Vivo*. *Nature Communications*, **12**, Article No. 5382. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25767-1>
- [35] Huang, J. and Li, W. (2024) Molecular Crosstalk between Circadian Clock and NLRP3 Inflammasome Signaling in Parkinson's Disease. *Heliyon*, **10**, e24752. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24752>
- [36] Iovino, M., Messina, T., De Pergola, G., Iovino, E., Guastamacchia, E., Giagulli, V.A., *et al.* (2019) Vigilance States:

- Central Neural Pathways, Neurotransmitters and Neurohormones. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **19**, 26-37. <https://doi.org/10.2174/1871530318666180816115720>
- [37] Saper, C.B. and Fuller, P.M. (2017) Wake-Sleep Circuitry: An Overview. *Current Opinion in Neurobiology*, **44**, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.03.021>
- [38] Grippo, R.M., Purohit, A.M., Zhang, Q., Zweifel, L.S. and Güler, A.D. (2017) Direct Midbrain Dopamine Input to the Suprachiasmatic Nucleus Accelerates Circadian Entrainment. *Current Biology*, **27**, 2465-2475.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.084>
- [39] Mesgar, S., Jameie, S.B., Aliaghaei, A., Parvardeh, S., Torabi, A. and Haghparast, A. (2021) Dopamine D1 Receptor-Mediated Regulation of Per1, Per2, CLOCK, and BMAL1 Expression in the Suprachiasmatic Nucleus in Adult Male Rats. *Journal of Molecular Neuroscience*, **72**, 618-625. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01923-6>
- [40] Grippo, R.M. and Güler, A.D. (2019) Dopamine Signaling in Circadian Photoentrainment: Consequences of Desynchrony. *Yale Journal of Biology and Medicine*, **92**, 271-281.
- [41] Arendt, J. (2005) Melatonin: Characteristics, Concerns, and Prospects. *Journal of Biological Rhythms*, **20**, 291-303. <https://doi.org/10.1177/0748730405277492>
- [42] Fifel, K. and DeBoer, T. (2015) The Central Clock in Patients with Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, **71**, 1456-1457.
- [43] Pérez-Lloret, S. and Cardinali, D.P. (2021) Melatonin as a Chronobiotic and Cytoprotective Agent in Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 650597. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.650597>
- [44] Videnovic, A., Noble, C., Reid, K.J., Peng, J., Turek, F.W., Marconi, A., *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>
- [45] Gros, P. and Videnovic, A. (2020) Overview of Sleep and Circadian Rhythm Disorders in Parkinson Disease. *Clinics in Geriatric Medicine*, **36**, 119-130. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.005>
- [46] Cardinali, D.P., Brown, G.M. and Pandi-Perumal, S.R. (2021) Chronotherapy. In: Swaab, D.F., Kreier, F., Lucassen, P.J., *et al.*, Eds., *The Human Hypothalamus: Anterior Region*, Elsevier, 357-369.
- [47] Gilat, M., Coeytaux Jackson, A., Marshall, N.S., Hammond, D., Mullins, A.E., Hall, J.M., *et al.* (2019) Melatonin for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease: A Randomised Controlled Trial. *Movement Disorders*, **35**, 344-349. <https://doi.org/10.1002/mds.27886>
- [48] Ahn, J.H., Kim, M., Park, S., Jang, W., Park, J., Oh, E., *et al.* (2020) Prolonged-Release Melatonin in Parkinson's Disease Patients with a Poor Sleep Quality: A Randomized Trial. *Parkinsonism & Related Disorders*, **75**, 50-54. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.03.029>
- [49] Dowling, G.A., Mastick, J., Colling, E., *et al.* (2005) Melatonin for Sleep Disturbances in Parkinson's Disease. *Sleep Medicine*, **6**, 459-466.
- [50] Zrineh, A., Akwan, R., Elsharkawy, M.M., Douden, B., Sleibi, W. and Eldesouki, M. (2025) The Effect of Melatonin on Sleep Quality and Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Sleep Medicine*, **131**, 106540. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2025.106540>
- [51] Yousef, O., Abouelmagd, M., Khaddam, H., Shbani, A., Yousef, R., Meshref, M., *et al.* (2026) Efficacy of Melatonin for Sleep Disturbances in Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. (p6-17.005). *Neurology*, **106**, Article No. 1205. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000212939>
- [52] Huang, H., Huang, T. and Hong, C. (2021) Bright Light Therapy for Parkinson Disease: A Literature Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biology*, **10**, Article 1205. <https://doi.org/10.3390/biology10111205>
- [53] Videnovic, A., Klerman, E.B., Wang, W., Marconi, A., Kuhta, T. and Zee, P.C. (2017) Timed Light Therapy for Sleep and Daytime Sleepiness Associated with Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **74**, 411-418. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5192>
- [54] Paus, S., Schmitz-Hübsch, T., Wüllner, U., Vogel, A., Klockgether, T. and Abele, M. (2007) Bright Light Therapy in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Movement Disorders*, **22**, 1495-1498. <https://doi.org/10.1002/mds.21542>
- [55] Willis, G.L. and Armstrong, S.M. (2023) Fine-Tuning the Circadian System with Light Treatment for Parkinson's Disease: An In-Depth, Critical Review. *Reviews in the Neurosciences*, **35**, 57-84. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2023-0026>
- [56] Obayashi, K., Saeki, K., Tai, Y., Yamagami, Y., Esaki, Y., Yoshikawa, T., *et al.* (2024) Daily Light Exposure Profiles and the Association with Objective Sleep Quality in Patients with Parkinson's Disease: The PHASE Study. *SLEEP*, **47**, zsae036. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsae036>
- [57] Feigl, B., Lewis, S.J.G., Burr, L.D., Schweitzer, D., Gnyawali, S., Vagenas, D., *et al.* (2024) Efficacy of Biologically-Directed Daylight Therapy on Sleep and Circadian Rhythm in Parkinson's Disease: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Active-Controlled, Phase 2 Clinical Trial. *eClinicalMedicine*, **69**, Article ID: 102474.

- <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102474>
- [58] Fifel, K. and Videnovic, A. (2019) Chronotherapies for Parkinson's Disease. *Progress in Neurobiology*, **174**, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.01.002>
 - [59] Gonçalves, B.S.B., Cavalcanti, P.R.A., Tavares, G.R., Campos, T.F. and Araujo, J.F. (2014) Nonparametric Methods in Actigraphy: An Update. *Sleep Science*, **07**, 158-164. <https://doi.org/10.1055/s-0046-1824502>
 - [60] Collins, F.S. and Varmus, H. (2015) A New Initiative on Precision Medicine. *New England Journal of Medicine*, **372**, 793-795. <https://doi.org/10.1056/nejmp1500523>
 - [61] Yalçın, M., Peralta, A.R., Bentes, C., Silva, C., Guerreiro, T., Ferreira, J.J., *et al.* (2024) Molecular Characterization of the Circadian Clock in Patients with Parkinson's Disease—clock4pd Study Protocol. *PLOS ONE*, **19**, e0305712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305712>
 - [62] Okyere, S.K., Zeng, C., Yue, D. and Hu, Y. (2021) Neurotoxic Mechanism and Shortcomings of MPTP, 6-OHDA, Rotenone and Paraquat-Induced Parkinson's Disease Animal Models. *Venoms and Toxins*, **1**, 27-40. <https://doi.org/10.2174/2666121701999201104163407>
 - [63] Carpi, M. and Liguori, C. (2025) Circadian and Sleep-Wake Rhythm Alterations in Isolated REM Sleep Behavior Disorder: Biomarkers of Prodromal α -Synucleinopathy. *Frontiers in Neuroscience*, **19**, Article 1727683. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1727683>
 - [64] Kataoka, H., Saeki, K., Sugie, K. and Obayashi, K. (2026) Circadian Disruption and Its Clinical Implications in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Sleep Medicine*, **143**, Article ID: 108928. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2026.108928>
 - [65] Yao, T. and Kim, R. (2025) Mathematical Modeling of Dopamine Rhythms and Timing of Dopamine Reuptake Inhibitors. *PLOS Computational Biology*, **21**, e1013508. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1013508>
 - [66] Foltynie, T., Gandhi, S. and Carroll, C. (2026) Evolution of Disease Modifying Therapy Clinical Trial Design and Therapeutic Endpoints for Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.1177/1877718x261420002>
 - [67] Majbour, N.K., Vaikath, N.N., Eusebi, P., Chiasserini, D., Ardah, M., Varghese, S., *et al.* (2016) Longitudinal Changes in CSF α -Synuclein Species Reflect Parkinson's Disease Progression. *Movement Disorders*, **31**, 1535-1542. <https://doi.org/10.1002/mds.26754>
 - [68] Lenka, A. and Jankovic, J. (2023) How Should Future Clinical Trials Be Designed in the Search for Disease-Modifying Therapies for Parkinson's Disease? *Expert Review of Neurotherapeutics*, **23**, 107-122. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2177535>