

· 前沿进展 ·

## 光疗在昼夜节律睡眠 - 觉醒障碍中的应用进展

陈凤<sup>1</sup>, 樊梅<sup>2</sup>, 向婷<sup>2</sup>, 潘集阳<sup>2\*</sup>



扫描二维码  
查看原文

**【摘要】** 昼夜节律睡眠-觉醒障碍影响着人们的健康和幸福。而目前的治疗主要包括外源性褪黑素治疗和光疗,其中光疗作为非药物治疗方法在昼夜节律睡眠-觉醒障碍的治疗中有着举足轻重的地位。本文将通过分析近年来光疗治疗昼夜节律睡眠-觉醒障碍的文献,对昼夜节律睡眠-觉醒障碍的发病机制、光疗机制以及疗效进行详细阐述,以期在临床上对昼夜节律睡眠-觉醒障碍的治疗提供新的思路。

**【关键词】** 睡眠障碍; 昼夜节律性; 昼夜节律; 光疗法; 综述

**【中图分类号】** R 749.79 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.030

陈凤, 樊梅, 向婷, 等. 光疗在昼夜节律睡眠-觉醒障碍中的应用进展 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (2): 248-253. [www.chinagp.net]

CHEN F, FAN M, XIANG T, et al. Role of light therapy in circadian rhythm sleep-wake disorders [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (2): 248-253.

**Role of Light Therapy in Circadian Rhythm Sleep-wake Disorders** CHEN Feng<sup>1</sup>, FAN Mei<sup>2</sup>, XIANG Ting<sup>2</sup>, PAN Jiyang<sup>2\*</sup>

1.School of Management, Jinan University, Guangzhou 510632, China

2.Department of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China

\*Corresponding author: PAN Jiyang, Professor, Chief physician; E-mail: jiypan@163.com

**【Abstract】** Circadian rhythm sleep-wake disorder (CRSWD) affects people's health and well-being. Current treatments mainly include exogenous melatonin therapy and light therapy, among which light therapy plays an important role in the treatment of CRSWD as a non-drug treatment. We conducted a review on recent studies about CRSWD, covering the pathogenesis of CRSWD, principle and efficacy of light therapy in CRSWD, aiming to offer new ideas for clinical treatment of CRSWD.

**【Key words】** Sleep disorders; circadian rhythm; Circadian rhythm; Phototherapy; Review

昼夜节律睡眠-觉醒障碍 (circadian rhythm sleep-wake disorder, CRSWD) 是由于人体的内源性昼夜节律系统与外部的 24 h 昼夜周期失调所致的一类睡眠疾病, 以失眠和/或日间嗜睡为主要临床表现。研究表明, 昼夜节律失调不仅对生活、职业和社会参与<sup>[1]</sup>以及认知功能有负面影响<sup>[2]</sup>, 还与各种慢性疾病 (包括心血管疾病、代谢性疾病和癌症等)<sup>[3-5]</sup>有关, 且长期睡眠不足还会增加抑郁症、焦虑症等精神疾病的发病风险<sup>[6-7]</sup>。目前, CRSWD 的治疗方法主要为外源性褪黑素治疗和光疗, 前者起效快, 但可能会引发血压升高、头痛、头晕、恶心和嗜睡等不良反应<sup>[8]</sup>; 光疗起效虽慢, 但没有药物治疗相关的耐药或依赖等反应, 是一种兼顾疗效、耐受性和安全性的治疗手段<sup>[9]</sup>。目前国内关于光疗对 CRSWD 治疗效果的研究并不多。本文主要对 CRSWD 的发病机制、光疗机制和疗效进行综述和分析。

### 1 CRSWD 分类

根据国际睡眠障碍分类第三版<sup>[10]</sup> (international

1.510632 广东省广州市, 暨南大学管理学院

2.510632 广东省广州市, 暨南大学附属第一医院精神医学科

\*通信作者: 潘集阳, 教授, 主任医师;

E-mail: jiypan@163.com

本文数字出版日期: 2021-11-25

### 本文文献检索策略:

以“Light therapy, Phototherapy, Circadian rhythm, Circadian rhythm sleep-wake disorder”为英文关键词, 检索 PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、中国知网数据库中的相关文献, 检索时间为建库至 2021 年 6 月, 纳入标准为已发表的文献且可阅读该文献的全部正文内容; 排除标准为与研究问题无关、无法找到摘要和全文信息或重复的文献。

classification of sleep disorders, ICSID-3) CRSWD 大致可分为 3 类: (1) 由于内源性昼夜节律改变引起的睡眠障碍, 包括睡眠时相后移综合征 (delayed sleep-wake phase disorder, DSWPD)、睡眠时相前移综合征 (advanced sleep-wake phase disorder, ASWPD) 和非 24 h 睡眠觉醒节律障碍 (non-24-hour sleep-wake rhythm disorder, N24SWD)。(2) 由于外源性环境改变导致觉醒时间与内在的昼夜节律不匹配而引起的睡眠障碍 [倒班综合征 (Shift work disorder) 以及时差综合征 (Jet lag disorder)]。(3) 生物钟机制的异常 [不规则睡眠节律障碍 (irregular sleep-wake rhythm disorder, ISWRD)]。

### 2 CRSWD 发病机制

2.1 DSWPD DSWPD 的确切病因目前尚未明确。研究发现,

DSWPD 主要与昼夜节律的显著延迟、较慢的睡眠稳态驱动力积累有关<sup>[11]</sup>。研究表明 tau 蛋白的异常也可能是其发病机制之一, tau 蛋白越多, 昼夜节律延迟的趋势就会增加, 患者的睡眠时间也随之延迟; 并且研究发现, 某些特定的基因型差异与 tau 蛋白和昼夜节律有关, 其中最主要的是 hPer3 基因多态性, 此外, hPer1、hPer2 和 hCLOCK 基因多态性也与 DSWPD 有关<sup>[12-13]</sup>。

**2.2 ASWPD** 由于 ASWPD 导致的社会损害较少, 就诊率较低, 临床诊断为 ASWPD 比 DSWPD 的患者较少, 相关研究也较少, 其发病机制目前尚不清楚。但有研究表明, ASWPD 具有家族性常染色体显性遗传特点, 可能与决定昼夜节律周期的核心时钟基因 hPer2(一种对光线重置效果至关重要的基因)有关<sup>[14-15]</sup>。

**2.3 N24SWD** N24SWD 在临床上比较少见, 且大部分患者为盲人, 这可能是因为盲人对昼夜节律的敏感性低或缺乏光暴露, 使睡眠-觉醒周期遵循个体自身的大约 24.2 h 的内源性周期长度, 导致与 24 h 的昼夜节律相位不同步, 从而出现睡眠-觉醒周期紊乱<sup>[16]</sup>。

**2.4 倒班综合征和时差综合征** 倒班综合征主要是由睡眠-觉醒周期的昼夜节律与需要的睡眠时间之间的失调导致<sup>[17]</sup>。时差综合征是一种与跨时区旅行有关的暂时性昼夜节律紊乱, 即由内源性生物钟产生的睡眠-觉醒周期的时间和新时区所需的时间不一致, 相关症状在旅行后 1~2 d 出现<sup>[18]</sup>。一般认为向东飞行比向西飞行更容易出现睡眠问题(因为从东向西飞行需要睡眠提前而不是睡眠延迟), 也可能会因此进一步影响旅行过程中的睡眠质量和睡眠时间<sup>[19]</sup>。这主要是由于内部生物钟的时间相对于新时区的光照和黑暗模式暂时错位造成的, 包括跨越的时区数、旅行方向、相对于当地时间的昼夜节律基线阶段、光线暴露史以及个体的敏感性等<sup>[20-21]</sup>。

**2.5 ISWRD** ISWRD 是一种无明显睡眠-觉醒模式的昼夜节律障碍, 最常见于神经发育迟缓儿童和神经退行性疾病成人, 其特征是睡眠-觉醒周期的昼夜节律模式相对缺乏。在极端的情况下, 睡眠时间几乎在白天和晚上随机分布。ISWRD 患者的昼夜节律无法明确界定, 病因可能包括昼夜节律调节功能障碍和环境因素两个方面<sup>[22]</sup>: (1) 可能是视网膜或视神经功能障碍导致的光通路受损; (2) 可能是褪黑激素分泌异常导致的。此外, 社会环境的改变也可能是其发病机制, ISWRD 患者常被认为是由于神经功能障碍(如痴呆、智力迟缓或脑损伤)或由于周期性同步暴露不足(如光照、体育活动或社会互动)所致, 而这又会进一步导致疾病进展<sup>[23]</sup>; 而在其他方面均健康的人群中, ISWRD 可能是由于睡眠卫生不良导致。

### 3 光疗的机制

光疗的机制主要是通过光照影响下丘脑前部的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)从而影响褪黑素的分泌。对人类来说, 睡眠主要是由内稳态过程(清醒时睡眠压力上升/睡觉时下降)和昼夜节律起搏器之间的相互作用调节的。

SCN 承载着主要的昼夜节律起搏器, 在不受时间线索的影响下, 人类的内源性昼夜节律长于 24 h, 约为 24.2 h<sup>[24]</sup>。因此, 为了与外部的昼夜周期(24 h)同步, SCN 需要每天携

带信号使昼夜节律前移或后移, 这些信号被称为“授时因子”, 其中光线是最强大的授时因子<sup>[25]</sup>。而 SCN 对光高度敏感, 不仅能够接受视网膜感光细胞的直接投射, 产生褪黑素及调节昼夜节律, 还可以增强人体警觉性, 通过对光照的反应使昼夜节律与外部环境保持同步<sup>[26]</sup>, 并调节个体的心律、核心体温、内分泌功能、警觉性等多种生理功能<sup>[27]</sup>。而身体其他的组织和器官均与 SCN 的节律信号保持同步。

机体内源性褪黑素的分泌具有昼夜节律性, 一般傍晚褪黑素开始分泌, 午夜分泌水平达到峰值, 后半夜开始逐渐下降。体温也有类似特点, 傍晚或夜间达到高峰, 清晨达到最低点, 当处于核心体温变化曲线的下降支时睡眠发生, 并结束于最低点后 2 h<sup>[28]</sup>。所以, 通过持续常规监测方案来测量核心体温最低值和通过测量体内褪黑素水平来描记褪黑素释放曲线能很好地评价昼夜节律时相<sup>[29]</sup>。由于褪黑素分泌受光照抑制, 所以褪黑素水平的监测在暗光条件下进行。目前用于评估机体昼夜节律时相的标志物包括暗光褪黑素初始释放时间(dim light melatonin onset, DLMO)和最低核心体温(core body temperature minimum, CBTmin)<sup>[30]</sup>。

首先, 光线通过眼睛和视网膜下丘脑束影响 SCN, 而 SCN 是下丘脑中控制昼夜节律的区域, 控制生物钟的定时和人体分泌褪黑素的松果体合成<sup>[31]</sup>。其次, SCN 又反过来抑制松果体分泌褪黑素。褪黑素是一种促进睡眠的激素, 而夜间的光线会严重抑制褪黑素的分泌, 褪黑素的抑制会促进觉醒<sup>[32]</sup>, 虽然褪黑素的产生受 SCN 调节, 但是 SCN 对光照的敏感度是不一致的, 褪黑素释放的时间、相位和幅度取决于光照的时间、强度、光谱特性和光照持续时间<sup>[33-35]</sup>。光线对昼夜节律的调节遵循相位反应曲线(phase response curve, PRC)<sup>[36]</sup>。研究发现, 给予光照的时间会影响 CBTmin 和 DLMO<sup>[37]</sup>, 在 CBTmin 之前暴露在光照下可使昼夜节律时相延迟, 而在 CBTmin 之后暴露在光照下可使昼夜节律时相提前; 另外, CBTmin 一般在 2:00~4:00, 所以傍晚的光线通常会导致昼夜节律延迟, 而早晨的光线则会导致昼夜节律提前<sup>[36, 38]</sup>。而且接触光照时间越接近 CBTmin 时刻, 光照持续时间越长, 光照强度越大, 时相转移程度越大<sup>[39]</sup>。当光线的影响减弱后, 褪黑素水平上升, 有助于维持睡眠, 其中短波蓝光(420~480 nm)相比其他可见光对褪黑素产生的抑制作用最显著<sup>[40]</sup>。

因此, SCN 通过接收光线信息的变化, 从而使得松果体节律性地分泌褪黑素, 且影响核心体温的昼夜节律, 进而调节生物昼夜节律。

### 4 光疗在 CRSWD 中的疗效

一项关于光疗治疗睡眠问题的元分析中纳入了 53 项研究共 1 154 名被试者, 结果发现光疗对睡眠问题是有效的, 如困倦、疲劳、昼夜节律、失眠症状等的改善, 其中对 CRSWD 和失眠的疗效效应量最大<sup>[41]</sup>。为确保光照接近 CBTmin, 达到最大的相位改变, 针对不同类型的 CRSWD, 光疗一般在不同的时间使用, 包括照度、持续时间等, 治疗 DSWPD 患者一般在上午进行。研究发现, 在核心体温达到最低水平后一段时间暴露在强光下会提前昼夜节律<sup>[37]</sup>。DSWPD 患者清晨也就是 CBTmin 之后暴露于 2 500 lux 的白光下 2 h, 并在 16:00

后限制光线（佩戴深色护目镜）可有效改善 DSWPD 症状，使睡眠时相提前，且可使患者的 CBTmin 提前近 1.5 h<sup>[42-43]</sup>。在早晨醒后予以蓝光治疗，也可使夜间 DLMO 提前 2.5 h<sup>[44]</sup>。夜间光疗法（在 CBTmin 之前）可以延迟晚期睡眠期综合征（ASPS）患者的睡眠时间<sup>[45]</sup>，患者连续使用 12 d 光疗（4 000 lux，2 h，20:00~23:00）后，睡眠时间发生延迟（29 min），睡眠效率增加约 13%，睡眠警觉性降低，睡眠结构变化，第一阶段非快速眼动睡眠百分比减少，第二阶段非快速眼动睡眠百分比增加<sup>[46]</sup>。但有研究通过晚上对老年 ASWPD 患者进行强光治疗，结果发现强光治疗效果并不理想<sup>[47]</sup>。

对睡眠不足的倒班工作者，在夜班开始时暴露在明亮的傍晚光线（大约 3 000 lux，6 h）下，在夜班结束后佩戴有色护目镜遮挡早晨的明亮户外光线，可使患者核心体温昼夜节律系统的相位和褪黑素分泌周期显著延迟<sup>[48]</sup>。一项纳入大量夜班工作者的荟萃分析发现，光疗不仅可以改善夜班工作人员的睡眠质量，还可以改善夜班工作者的焦虑和抑郁<sup>[49]</sup>。这表明光疗可适用于夜班工作者，在工作场所通过光照治疗夜班工作者这一群体似乎是可行的。对于有时差综合征的患者，根据美国医学学会建议，在向东旅行的前 3 d，早晨暴露在明亮的光线下，每天将睡眠时间提前 1 h，可以减轻时差反应的症状<sup>[18]</sup>。如有研究发现，在向东飞行前调整昼夜节律（每天早晨暴露明亮的光线 1 h）可逐渐提前睡眠时间，减少或防止随后的时差反应<sup>[50]</sup>。

光疗既可以单独使用，也可以与其他疗法结合使用<sup>[51]</sup>。GRADISAR 等<sup>[52]</sup>通过认知行为疗法联合强光疗法治疗青少年 DSWPD 的一项随机对照试验显示，治疗组经过认知行为疗法联合早晨强光疗法治疗 8 周后，与等待控制组相比，治疗组青少年的睡眠潜伏期、睡眠起始时间、总睡眠时间（上学的晚上）、白天嗜睡和疲劳均得到了改善，并且治疗组在 6 个月后的随访中符合 DSWPD 诊断标准的青少年减少至 13%，明显低于未经过认知行为疗法联合晨光疗法的对照组的 82%。通过将光疗和睡眠时间表相结合，也可有效改善夜班工作者和 DSWPD 患者的睡眠效率。如在 DANIELSSON 等<sup>[53]</sup>的研究中，参与研究的 DSWPD 患者除了每天在家中接受 30~45 min 的 10 000 lux 的光疗以外，还结合睡眠时间表规范起床时间和入睡时间，经过 14 d 的干预，患者的睡眠-觉醒节律、日间功能得到改善。对于夜班工作者，上夜班时接受光照 2 500 lux 或 150 lux（房间灯光），白天休息时在黑暗环境下固定睡眠时间，结果显示光疗和固定睡眠时间表均显著延迟了 DLMO，但不能将褪黑素的节律完全移动到睡眠阶段<sup>[54]</sup>。

常与光疗联合治疗 CRSWD 的药物主要为外源性褪黑素。研究表明，褪黑素联合光疗（在 50 cm 距离上约为 10 000 lux）可以使 DSWPD 患者的睡眠时相提前，治疗 3 个月其效果仍可以维持<sup>[55]</sup>。一项纳入了 28 例 DSWPD 患者的研究指出，患者在 6:00~8:00 至少照射 30 min 强光（5 000 lux），并在预期睡眠开始时口服 3 mg 褪黑素，可以改变患者的睡眠模式、增加主观睡眠时间<sup>[56]</sup>。最近也有研究者提出，早晨 30 min 的强光联合午后外源性褪黑素治疗，可有效提前人体昼夜节律、减少昼夜失调<sup>[57]</sup>。经过定期的光疗，

不仅促进了睡眠-觉醒节律，也改善了日间功能<sup>[58]</sup>。

## 5 光疗在 CRSWD 共病中的疗效

5.1 光疗在 CRSWD 共病精神疾病中的疗效 尽管精神疾病患者常伴随着睡眠紊乱，但现有的关于光疗对这类共病患者的疗效研究较少。大部分研究只关注精神症状层面，较少关注患者的睡眠症状。有证据表明，昼夜节律失调和睡眠不良会加剧精神症状<sup>[59-60]</sup>。所以，治疗昼夜节律失调和减少睡眠障碍有望改善 CRSWD 共病精神疾病的某些症状。一项关于光疗改善精神疾病患者睡眠的荟萃分析中，纳入对象为内源性 CRSWD 共病其他神经精神障碍（情感和精神障碍）的患者结果显示，进行光疗的患者的睡眠连续性、主观睡眠质量、睡眠时间延迟得到改善<sup>[61]</sup>。

在昼夜节律得到改善的同时，光疗能否进一步改善精神症状以及昼夜节律和精神症状两者之间是否存在联系？针对这一问题，有研究通过对由抑郁障碍导致的失眠患者进行光疗发现，患者的情绪低落、入睡困难及睡眠质量等症状均得到改善；此外，成人多动症常与睡眠-觉醒周期延迟、夜晚褪黑素分泌延迟有关，使用光疗在促进褪黑素分泌的同时也可以改善成人多动症状<sup>[62]</sup>。研究发现，在进行了为期 2 周、30 min/d（10 000 lux）的光照治疗后，DLMO 显著提前 31 min，褪黑素分泌增加、主观困倦感减少、主观睡眠质量得到提高<sup>[63]</sup>，多动症状有所改善<sup>[64]</sup>。在一项针对女性边缘型人格障碍的睡眠-觉醒周期的光疗中，研究者发现光疗可以使患者在睡觉时更加放松，日间困倦得到缓解并且非典型抑郁症状也得到改善（嗜睡和缺乏精力），这可能与光疗导致警觉性水平提高有关<sup>[65]</sup>。这些研究加深了研究者对精神疾病和 CRSWD 的理解，提示在精神疾病患者中进行睡眠问题干预非常重要，需要进一步完善和测试光疗改善睡眠问题。

5.2 光疗在 CRSWD 伴躯体疾病中的疗效 在治疗阿尔茨海默症等与痴呆有关的 CRSWD 中，光疗是调节老年人昼夜节律的有效方法。光疗不仅可以提高患者睡眠质量、睡眠稳定性和睡眠效率，还可以降低夜间觉醒和日间嗜睡的频率。此外，光疗还可以改善患者情绪症状和认知功能，减少躁动和幻觉<sup>[66-69]</sup>。一项对睡眠不规律的阿尔茨海默症患者进行光疗的研究发现，与基线相比，强光照（2 500 lux）可增加夜间总睡眠时间并增强昼夜节律<sup>[66]</sup>。对于 ISWRD 的阿尔茨海默症患者，MCCURRY 等<sup>[70]</sup>研究发现，联合治疗（行为管理培训、每天步行、睡眠卫生计划和光疗）可使患者夜间觉醒次数和夜间觉醒总时间显著减少。

对患有帕金森病的 CRSWD 患者进行研究发现，光疗对帕金森病的运动症状和非运动症状均有积极影响，如可以改善患者的过度嗜睡、减少夜间觉醒时间、提高睡眠质量等<sup>[71-72]</sup>。在一项对 14 例重度智力发育迟滞的 ISWRD 患儿进行治疗的研究中发现，在接受催眠药物和行为治疗失败后，患儿在 8 个月里每天早晨接受 45 min 的强光（4 000 lux）治疗，其中 5 例患儿产生了反应，不仅如此，光疗还可以改善昼夜节律紊乱的癌症患者的睡眠情况<sup>[73]</sup>。

但是光疗对 CRSWD 疗效的研究并不是均报告了积极影响。ANCOLI-ISRAEL 等<sup>[74]</sup>对居家的痴呆患者进行研究，分别给予 4 种治疗方法：晚上强光治疗、早上强光治疗、白天

限制睡眠、晚上暗红光治疗,结果发现,在所有的治疗组中,夜间睡眠和日间警觉性均没有改善,唯有晨光治疗在治疗期间对患者的活动节律有所改善,并且在这项研究中,早晨明亮的光线不仅没有使昼夜节律提前,还延迟了昼夜节律。亦有荟萃分析表明,光疗对痴呆患者的认知功能、睡眠、激越行为或与之相关的精神症状均没有影响<sup>[75]</sup>。这可能是因为治疗效果容易受到患者群体异质性的限制,以及昼夜节律相位标记物的不同使用、光照强度和时间以及治疗的依从性的影响。临床医生应该根据最佳判断来决定每个患者合适的光照强度和时间。

因此,在实践中推荐光疗还为时尚早,需要进一步研究确定适当的光照强度、频率、间隔,以及针对不同类型和严重程度患者的干预时间。

## 6 结语

光疗作为治疗 CRSWD 的一种有效的非药物治疗方法,不仅能够改善 CRSWD 患者的睡眠问题,还能改善患者精神疾病以及有关躯体疾病的相关症状,且疗效可长期维持。同时也需要重视其不足之处:(1)光疗的不良反应虽然比较轻微和短暂,如头痛、眼疲劳、恶心、呕吐和轻度躁狂等。但是对于有眼科疾病,如视网膜病变、偏头痛、躁狂症的患者,光疗不是一种好的方法。(2)光疗疗程较长,需要花费一定的时间和精力。但因为很多躯体和精神疾病均伴随着 CRSWD,其中的因果关系尚不明确,相对于高成本、不良反应多的药物治疗和其他非药物治疗的高复杂性,光疗作为一种简单、有效的干预措施值得优先考虑。目前光疗采用的光强、照射时间及照射时长存在明显的异质性,光疗的量效关系也有待进一步研究。同时,在光疗时如何结合患者的兴趣爱好及生活方式进行治疗,提高患者依从性等问题均值得深入探讨。

作者贡献:陈凤负责文章的构思与设计、资料收集与整理,撰写并进行中英文修订,文献整理;樊梅负责论文审校,对文章整体负责、监督管理;向婷、潘集阳负责论文的质量控制。本文无利益冲突。

## 参考文献

[1] LEUFSTADIUS C, ERLANDSSON L K, EKLUND M. Time use and daily activities in people with persistent mental illness [J]. *Occup Ther Int*, 2006, 13 (3): 123-141. DOI: 10.1002/oti.207.

[2] BENCA R, DUNCAN M J, FRANK E, et al. Biological rhythms, higher brain function, and behavior: Gaps, opportunities, and challenges [J]. *Brain Res Rev*, 2009, 62 (1): 57-70.

[3] ERRENT C, LEWIS P. Hypothesis: ubiquitous circadian disruption can cause cancer [J]. *Eur J Epidemiol*, 2019, 34 (1): 1-4.

[4] GARAULET M, MARTINEZ-NICOLAS A, RUIZ J R, et al. Fragmentation of daily rhythms associates with obesity and cardiorespiratory fitness in adolescents: the HELENA study [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36 (6): 1558-1566.

[5] MCHILL A W, WRIGHT K P Jr. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease [J]. *Obes Rev*, 2017, 18 (Suppl 1): 15-24. DOI: 10.1111/obr.12503.

[6] LI Y, VGONIZAS A N, FERNANDEZ-MENDOZA J, et al. Insomnia with physiological hyperarousal is associated with hypertension [J].

*Hypertension*, 2015, 65 (3): 644-650.

[7] XIANG Y T, MA X, CAI Z J, et al. The prevalence of insomnia, its sociodemographic and clinical correlates, and treatment in rural and urban regions of Beijing, China: a general population-based survey [J]. *Sleep*, 2008, 31 (12): 1655-1662. DOI: 10.1093/sleep/31.12.1655.

[8] BUSCEMI N, VANDERMEER B, HOOTON N, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis [J]. *BMJ*, 2006, 332 (7538): 385-393.

[9] TERMAN M, TERMAN J S. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects [J]. *CNS Spectr*, 2005, 10 (8): 647-663; quiz672. DOI: 10.1017/s1092852900019611.

[10] SATEIA M J. International classification of sleep disorders—third edition: highlights and modifications [J]. *Chest*, 2014, 146 (5): 1387-1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970.

[11] SACK R L, AUCKLEY D, AUGER R R, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review [J]. *Sleep*, 2007, 30 (11): 1484-1501.

[12] ARCHER S N, CARPEN J D, GIBSON M, et al. Polymorphism in the PER3 promoter associates with diurnal preference and delayed sleep phase disorder [J]. *Sleep*, 2010, 33 (5): 695-701. DOI: 10.1093/sleep/33.5.695.

[13] MICIC G, LOVATO N, GRADISAR M, et al. The etiology of delayed sleep phase disorder [J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 27: 29-38. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.06.004.

[14] SATOH K, MISHIMA K, INOUE Y, et al. Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan [J]. *Sleep*, 2003, 26 (4): 416-417. DOI: 10.1093/sleep/26.4.416.

[15] TOH K L, JONES C R, HE Y, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome [J]. *Science*, 2001, 291 (5506): 1040-1043.

[16] UCHIYAMA M, LOCKLEY S W. Non-24-hour sleep-wake rhythm disorder in sighted and blind patients [J]. *Sleep Med Clin*, 2015, 10 (4): 495-516. DOI: 10.1016/j.jsmc.2015.07.006.

[17] CAMPBELL S S, DIJK D J, BOULOS Z, et al. Light treatment for sleep disorders: consensus report. III. Alerting and activating effects [J]. *J Biol Rhythms*, 1995, 10 (2): 129-132.

[18] MORGENTHALER T I, LEE-CHIONG T, ALESSI C, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report [J]. *Sleep*, 2007, 30 (11): 1445-1459. DOI: 10.1093/sleep/30.11.1445.

[19] AUGER R R, MORGENTHALER T I. Jet lag and other sleep disorders relevant to the traveler [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2009, 7 (2): 60-68. DOI: 10.1016/j.tmaid.2008.08.003.

[20] SAMEL A, WEGMANN H M. Bright light: a countermeasure for jet lag? [J]. *Chronobiol Int*, 1997, 14 (2): 173-183. DOI: 10.3109/07420529709001154.

[21] BOIVIN D B, JAMES F O. Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure [J]. *J Biol Rhythms*, 2002, 17 (6): 556-567. DOI: 10.1177/0748730402238238.

- [22] ZISAPEL N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management [J]. *CNS Drugs*, 2001, 15 (4): 311–328. DOI: 10.2165/00023210-200115040-00005.
- [23] ABBOTT S M, ZEE P C. Irregular sleep-wake rhythm disorder [J]. *Sleep Med Clin*, 2015, 10 (4): 517–522. DOI: 10.1016/j.jsmc.2015.08.005.
- [24] CZEISLER C A, DUFFY J F, SHANAHAN T L, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker [J]. *Science*, 1999, 284 (5423): 2177–2181. DOI: 10.1126/science.284.5423.2177.
- [25] MASRI S, SASSONE-CORSI P. The circadian clock: a framework linking metabolism, epigenetics and neuronal function [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14 (1): 69–75. DOI: 10.1038/nrn3393.
- [26] ARENDT J. Melatonin, circadian rhythms, and sleep [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343 (15): 1114–1116.
- [27] DIJK D J, VON SCHANTZ M. Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators [J]. *J Biol Rhythms*, 2005, 20 (4): 279–290. DOI: 10.1177/0748730405278292.
- [28] LOVATO N, LACK L. The role of bright light therapy in managing insomnia [J]. *Sleep Med Clin*, 2013, 8 (3): 351–359. DOI: 10.1016/j.jsmc.2013.06.003.
- [29] SACK R L, AUCKLEY D, AUGER R R, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders [J]. *Sleep*, 2007, 30 (11): 1460–1483. DOI: 10.1093/sleep/30.11.1460.
- [30] REID K J. Assessment of circadian rhythms [J]. *Neurol Clin*, 2019, 37 (3): 505–526. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.05.001.
- [31] YOSHIMURA T, YASUO S, SUZUKI Y, et al. Identification of the suprachiasmatic nucleus in birds [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 280 (4): R1185–1189. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.280.4.R1185.
- [32] LUCAS R J, PEIRSON S N, BERSON D M, et al. Measuring and using light in the melanopsin age [J]. *Trends Neurosci*, 2014, 37 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.tins.2013.10.004.
- [33] CHANG A M, SANTHI N, ST HILAIRE M, et al. Human responses to bright light of different durations [J]. *J Physiol*, 2012, 590 (13): 3103–3112. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.226555.
- [34] SANTHI N, THORNE H C, VAN DER VEEN D R, et al. The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans [J]. *J Pineal Res*, 2012, 53 (1): 47–59. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00970.x.
- [35] GOOLEY J J, RAJARATNAM S M, BRAINARD G C, et al. Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2 (31): 31ra33. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000741.
- [36] KHALSA S B S, JEWETT M E, CAJOCHEN C, et al. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects [J]. *J Physiol*, 2003, 549 (3): 945–952. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.040477.
- [37] REITER A M, SARGENT C, ROACH G D. Finding DLMO: estimating dim light melatonin onset from sleep markers derived from questionnaires, diaries and actigraphy [J]. *Chronobiol Int*, 2020, 37 (9/10): 1412–1424. DOI: 10.1080/07420528.2020.1809443.
- [38] MINORS D S, WATERHOUSE J M, WIRZ-JUSTICE A. A human phase-response curve to light [J]. *Neurosci Lett*, 1991, 133 (1): 36–40. DOI: 10.1016/0304-3940(91)90051-t.
- [39] ZEITZER J M, DIJK D J, KRONAUER R E, et al. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression [J]. *J Physiol*, 2000, 526 (3): 695–702. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.00695.x.
- [40] HANKINS M W, PEIRSON S N, FOSTER R G. Melanopsin: an exciting photopigment [J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31 (1): 27–36. DOI: 10.1016/j.tins.2007.11.002.
- [41] VAN MAANEN A, MEIJER A M, VAN DER HEIJDEN K B, et al. The effects of light therapy on sleep problems: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 29: 52–62. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.08.009.
- [42] ROSENTHAL N E, JOSEPH-VANDERPOOL J R, LEVENDOSKY A A, et al. Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome [J]. *Sleep*, 1990, 13 (4): 354–361.
- [43] COLE R J, SMITH J S, ALCALÁ Y C, et al. Bright-light mask treatment of delayed sleep phase syndrome [J]. *J Biol Rhythms*, 2002, 17 (1): 89–101. DOI: 10.1177/0748730002129002366.
- [44] LACK L, BRAMWELL T, WRIGHT H, et al. Morning blue light can advance the melatonin rhythm in mild delayed sleep phase syndrome [J]. *Sleep Biol Rhythm*, 2007, 5 (1): 78–80. DOI: 10.1111/j.1479-8425.2006.00250.x.
- [45] OBAYASHI K, SAEKI K, KURUMATANI N. Association between light exposure at night and insomnia in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort [J]. *Chronobiol Int*, 2014, 31 (9): 976–982. DOI: 10.3109/07420528.2014.937491.
- [46] CAMPBELL S S, DAWSON D, ANDERSON M W. Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1993, 41 (8): 829–836. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb06179.x.
- [47] PALMER C R, KRIPKE D F, SAVAGE H C Jr, et al. Efficacy of enhanced evening light for advanced sleep phase syndrome [J]. *Behav Sleep Med*, 2003, 1 (4): 213–226. DOI: 10.1207/S15402010BSM0104\_4.
- [48] BOIVIN D B, JAMES F O. Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure [J]. *J Biol Rhythms*, 2002, 17 (6): 556–567. DOI: 10.1177/0748730402238238.
- [49] HUANG L B, TSAI M C, CHEN C Y, et al. The effectiveness of light/dark exposure to treat insomnia in female nurses undertaking shift work during the evening/night shift [J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9 (7): 641–646. DOI: 10.5664/jcsm.2824.
- [50] EASTMAN C I, GAZDA C J, BURGESS H J, et al. Advancing circadian rhythms before eastward flight: a strategy to prevent or reduce jet lag [J]. *Sleep*, 2005, 28 (1): 33–44. DOI: 10.1093/sleep/28.1.33.
- [51] DANIELSSON K, JANSSON-FRÖJMARK M, BROMAN J E, et al. Cognitive behavioral therapy as an adjunct treatment to light therapy for delayed sleep phase disorder in young adults: a randomized controlled feasibility study [J]. *Behav Sleep Med*, 2016, 14 (2): 212–232. DOI: 10.1080/15402002.2014.981817.

- [ 52 ] GRADISAR M, DOHNT H, GARDNER G, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy plus bright light therapy for adolescent delayed sleep phase disorder [ J ]. *Sleep*, 2011, 34 ( 12 ) : 1671-1680. DOI: 10.5665/sleep.1432.
- [ 53 ] DANIELSSON K, JANSSON-FRÖJMARK M, BROMAN J E, et al. Light therapy with scheduled rise times in young adults with delayed sleep phase disorder: therapeutic outcomes and possible predictors [ J ]. *Behav Sleep Med*, 2018, 16 ( 4 ) : 325-336. DOI: 10.1080/15402002.2016.1210150.
- [ 54 ] HOROWITZ T S, CADE B E, WOLFE J M, et al. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work [ J ]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281 ( 2 ) : E384-391. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.281.2E384.
- [ 55 ] SAXVIG I W, WILHELMSSEN-LANGELAND A, PALLESEN S, et al. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep [ J ]. *Chronobiol Int*, 2014, 31 ( 1 ) : 72-86. DOI: 10.3109/07420528.2013.823200.
- [ 56 ] MUNDEY K, BENLOUCIF S, HARSANYI K, et al. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin [ J ]. *Sleep*, 2005, 28 ( 10 ) : 1271-1278. DOI: 10.1093/sleep/28.10.1271.
- [ 57 ] CROWLEY S J, EASTMAN C I. Phase advancing human circadian rhythms with morning bright light, afternoon melatonin, and gradually shifted sleep: can we reduce morning bright-light duration? [ J ]. *Sleep Med*, 2015, 16 ( 2 ) : 288-297. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.12.004.
- [ 58 ] WILHELMSSEN-LANGELAND A, SAXVIG I W, PALLESEN S, et al. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleepiness and cognitive function [ J ]. *J Biol Rhythms*, 2013, 28 ( 5 ) : 306-321. DOI: 10.1177/0748730413500126.
- [ 59 ] WULFF K, GATTI S, WETTSTEIN J G, et al. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease [ J ]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11 ( 8 ) : 589-599. DOI: 10.1038/nrn2868.
- [ 60 ] SHORT M A, LOUC A. Sleep deprivation leads to mood deficits in healthy adolescents [ J ]. *Sleep Med*, 2015, 16 ( 8 ) : 987-993. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.03.007.
- [ 61 ] FAULKNER S M, BEE P E, MEYER N, et al. Light therapies to improve sleep in intrinsic circadian rhythm sleep disorders and neuro-psychiatric illness: a systematic review and meta-analysis [ J ]. *Sleep Med Rev*, 2019, 46: 108-123. DOI: 10.1016/j.smrv.2019.04.012.
- [ 62 ] KIRSCHBAUM I, STRAUB J, GEST S, et al. Short-term effects of wake- and bright light therapy on sleep in depressed youth [ J ]. *Chronobiol Int*, 2018, 35 ( 1 ) : 101-110. DOI: 10.1080/07420528.2017.1388251.
- [ 63 ] FARGASON R E, FOBIAN A D, HABLITZ L M, et al. Correcting delayed circadian phase with bright light therapy predicts improvement in ADHD symptoms: a pilot study [ J ]. *J Psychiatr Res*, 2017, 91: 105-110. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.03.004.
- [ 64 ] SNITSELAAR M A, SMITS M G, VAN DER HEIJDEN K B, et al. Sleep and circadian rhythmicity in adult ADHD and the effect of stimulants [ J ]. *J Atten Disord*, 2017, 21 ( 1 ) : 14-26. DOI: 10.1177/1087054713479663.
- [ 65 ] BROMUNDT V, WIRZ-JUSTICE A, KYBURZ S, et al. Circadian sleep-wake cycles, well-being, and light therapy in borderline personality disorder [ J ]. *J Pers Disord*, 2013, 27 ( 5 ) : 680-696. DOI: 10.1521/pedi\_2012\_26\_057.
- [ 66 ] ANCOLI-ISRAEL S, GEHRMAN P, MARTIN J L, et al. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients [ J ]. *Behav Sleep Med*, 2003, 1 ( 1 ) : 22-36. DOI: 10.1207/S15402010BSM0101\_4.
- [ 67 ] DOWLING G A, BURR R L, VAN SOMEREN E J, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease [ J ]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56 ( 2 ) : 239-246. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01543.x.
- [ 68 ] RIEMERSMA-VAN DER LEK R F, SWAAB D F, TWISK J, et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial [ J ]. *JAMA*, 2008, 299 ( 22 ) : 2642-2655. DOI: 10.1001/jama.299.22.2642.
- [ 69 ] RUBIÑO J A, GAMUNDÍ A, AKAARIR M, et al. Bright light therapy and circadian cycles in institutionalized Elders [ J ]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 359. DOI: 10.3389/fnins.2020.00359.
- [ 70 ] MCCURRY S M, GIBBONS L E, LOGSDON R G, et al. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial [ J ]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53 ( 5 ) : 793-802. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53252.x.
- [ 71 ] WILLIS G L, TURNER E J D. Primary and secondary features of Parkinson's disease improve with strategic exposure to bright light: a case series study [ J ]. *Chronobiol Int*, 2007, 24 ( 3 ) : 521-537. DOI: 10.1080/07420520701420717.
- [ 72 ] WILLIS G L, MOORE C, ARMSTRONG S M. A historical justification for and retrospective analysis of the systematic application of light therapy in Parkinson's disease [ J ]. *Rev Neurosci*, 2012, 23 ( 2 ) : 199-226. DOI: 10.1515/revneuro-2011-0072.
- [ 73 ] ROGERS V E, MOWBRAY C, RAHMATY Z, et al. A morning bright light therapy intervention to improve circadian health in adolescent cancer survivors: methods and preliminary feasibility [ J ]. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2021, 38 ( 2 ) : 70-81. DOI: 10.1177/1043454220975457.
- [ 74 ] ANCOLI-ISRAEL S, MARTIN J L, KRIPKE D F, et al. Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients [ J ]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50 ( 2 ) : 282-289. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50060.x.
- [ 75 ] FORBES D, BLAKE C M, THIESSEN E J, et al. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia [ J ]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 ( 2 ) : CD003946. DOI: 10.1002/14651858.CD003946.pub4.

( 收稿日期: 2021-06-12; 修回日期: 2021-09-15 )

( 本文编辑: 崔莎 )