

光照对昼夜节律与警觉度的影响

董栩然, 王旻舒, 刘梦媛, 王薇*

北京大学第三医院, 北京 100191

* 联系人, E-mail: puh3_ww@bjmu.edu.cn

2014-02-26 收稿, 2014-05-06 接受, 2014-07-08 网络版发表

摘要 近年研究发现, 光照可以显著影响人类健康. 光敏感视网膜神经节细胞的发现将研究者的关注点从传统的视觉信息传导通路转移至非自觉视觉信息传导通路——即将光照信息传递到非形觉相关的大脑功能区, 如下丘脑视交叉上核, 进而调解昼夜节律、神经内分泌等生理功能. 这条通路生理功能的发挥与光照强度、性质、时间等有着密切联系. 年龄相关性因素对实际入眼光照产生各方面的影响. 随着不断深入研究光照对下丘脑视交叉上核昼夜节律调节作用, 学者开始关注光照对警觉度的影响. 我们根据国内外最新研究进展及课题组的研究成果: (1) 对比了传统的自觉视觉信息传导通路与非自觉视觉信息传导通路, 总结了下丘脑视交叉上核在哺乳类动物生理及行为节律调控中的重要作用; (2) 汇总了光照强度、作用时间、波段等因素对非自觉视觉信息传导通路功能的影响——调解昼夜节律、认知功能、警觉度; (3) 分析了老龄化群体入眼光照减少的原因、产生的后果、以及白内障摘除手术的益处; (4) 总结了脑电图技术作为一种评价警觉度的指标如何客观地反映光照对非自觉视觉信息传导通路的调解作用.

关键词

光照
昼夜节律
老龄化
白内障
脑电图
警觉度

昼夜节律(circadian rhythms), 即生物体各种生理机能适应外界环境的昼夜变化而建立起的规律周期. 自然界、生物界都有它本身特有的严谨节律. 人体的昼夜节律与自然节律相适应, 人类才得以生存下来. 地球每 24 小时自转一周, 因此生物体内各种功能都有明显的昼夜节律. 睡眠与觉醒周期、体温周期、激素周期等许多生理及行为节律周期都大约为 24 h. 在长期生物进化过程中, 生物体内发育分化出一个特殊的“器官”——生物钟来协调各种不同组织与器官的昼夜节律. 哺乳类动物调控昼夜节律的中枢位于下丘脑的视交叉上核(suprachiasmatic nuclei, SCN)^[1], 紧贴于视交叉上方中线两侧. 就像钟表需要间断调弦一样, 内源性的调节中枢也需不断由“调钟师”进行调控, 这个“调钟师”正是自然界必不可少的光照. 昼夜节律的光协同过程使得生物体的昼夜节律与自然节律同步, 并不断调整生理及行为周期^[2].

1 光敏感视网膜神经节细胞与非自觉视觉信息通路

视觉系统中, 视网膜是完成视功能的重要组织. 它包含 3 个神经单元, 即光感受器、双极细胞和神经节细胞. 光感受器存于外层视网膜的视杆细胞与视锥细胞. 传统光感受理论及模型认为, 视觉信息的传导主要依靠光感受器, 它直接接受光刺激, 捕获光子后将之转换为电刺激, 将神经冲动经双极细胞传至视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs), RGCs 发出的神经纤维向外侧膝状体(lateral geniculate nucleus, LGN)投射, 最终到达视皮质. 神经节细胞的数量只有光感受器总数的 1%, 因此每个神经节细胞都要综合来自光感受器的信息, 完成空间、时间视觉信息加工任务. 此传统光感受通路即自觉视觉信息通路, 主要与形觉加工过程有关.

引用格式: 董栩然, 王旻舒, 刘梦媛, 等. 光照对昼夜节律与警觉度的影响. 科学通报, 2014, 59: 2253–2259

Dong X R, Wang M S, Liu M Y, et al. Influence of light on circadian rhythm and alertness (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2014, 59: 2253–2259, doi: 10.1360/N972014-00104

不可否认,光感受器在传统光感受通路中占有重要地位,但是否没有光感受器,视网膜就无法接受光刺激呢?人们发现,一些外层视网膜损伤,比如光感受器损伤的患者仍可保留一定的光敏感性和瞳孔对光反射,同时保持正常的昼夜节律^[3].也有基础研究证明,缺少光感受器的小鼠仍旧可以保持正常的昼夜生活节律,并随外界光条件的改变进行调节^[4].然而,眼球摘除后小鼠则丧失了昼夜节律.上述现象提示视网膜内可能存在另外一条光感受通路.

多年来,全世界研究者通过各种实验探讨哺乳类动物是如何经视网膜传递神经信号调节昼夜节律的.光敏感视网膜神经节细胞(photosensitive RGCs, pRGCs)的发现成为了打开这扇神秘大门的金钥匙.1998年,Provencio等人^[5]在非洲爪蟾的表皮黑色素细胞中发现了一种新的视蛋白,并将之命名为黑视素(melanopsin).随后,科学家们在哺乳类动物的一部分RGCs中也发现了这一蛋白的存在^[6].黑视素是一种感光色素,能够表达这类蛋白的细胞也具有光敏感性.2002年,Berson等人^[7]发现在缺少光感受器突触传入的前提下,表达黑视素的视网膜神经节细胞在光刺激时发生去极化,说明此类神经节细胞具有独立的光感受功能,因而称之为pRGCs.

每只人眼平均含有3000个pRGCs,不到RGCs总数量的1%^[8],但是其生理作用至关重要.pRGCs主要由胞体及广泛延伸的树突构成,环绕黄斑中心凹分布至内丛状层的内侧及外侧,在视网膜中形成双层的感光网络^[9].有别于传统光感受器的是:pRGCs表达的黑视素对蓝光敏感^[7],主要吸收波段为480 nm,即可见光的短波蓝光波段.而传统光感受器对长波波段敏感.比如,视杆细胞感受暗光,对506 nm的绿光敏感;视锥细胞感受中等或明亮光线,对555 nm的黄绿光波段敏感.由此可见,pRGCs参与的感光通路与传统光感受器参与的自觉视觉信息通路有很大差别.这条通路称为非自觉视觉信息通路,主要感知环境光亮度,被认为与生物节律的调控有关.

pRGC通过单突触神经通路视网膜下丘脑纤维束(retinal-hypothalamic tract, RHT)投射到SCN^[10],同时还投射到外侧膝状体的膝间小叶、下丘脑的亚室旁核腹侧带,以及腹外侧室前核等大脑核团^[11],与SCN一起参与调控生物节律.此外,还可投射到中脑背侧橄榄顶盖前核(olivary pretectal nucleus, OPN)^[12],参与形成瞳孔对光反射的传入支.所以即使光感受器受

损的患者仍旧可以保留完好的瞳孔对光反射和昼夜节律.

1.1 下丘脑视交叉上核(SCN)对生理节律的调节

SCN对哺乳类动物生理、行为节律的调控发挥重要作用,其主要生理功能包括调节睡眠-觉醒周期、激素水平以及新陈代谢水平,使生物体内在节律与自然界外在节律相适应,从而保持体内各个系统之间的平衡,最终统一为一个整体^[13].

SCN参与启动生命的代谢、生化及物理过程.在清醒之前,SCN激活皮质醇大量分泌,同时启动其他影响觉醒的重要环节.通常,晨起当机体接受日光照射后,中心体温^[14]、警觉程度^[15]、认知水平均提高^[16],同时激发大脑产生更多5-羟色胺^[17],提高情绪及机体活动力.到了夜间,SCN抑制皮质醇的分泌,促使松果体分泌褪黑素,降低机体的警觉度及反应能力,降低中心体温.SCN功能的正常发挥至关重要,如若不稳定,会导致机体的各种生理性节律紊乱,无法形成节律性进而增加罹患疾病的风险.

由于现阶段没有有效的手段直接检测SCN的功能及其在不同光源的作用下所发生的变化,研究人员只能通过间接指标来推断其功能,并且判断机体的生理、激素水平变化及行为改变等.由松果体产生的褪黑素(melatonin)是反映SCN功能最主要的激素^[18].SCN在不同情况下通过多突触交感神经通路抑制或激活褪黑素的合成.在正常的昼夜生理周期中,褪黑素主要在夜间分泌,日间水平较低^[19].但即使在夜间,若光照够强、照射时间充足、同时褪黑素也对该波段光敏感,那么进入眼内的光照将信号传递到SCN时,仍可抑制褪黑素合成过程中的限速酶——N-乙酰转移酶的上调机制,进而抑制褪黑素的合成.褪黑素不仅在昼夜节律的形成中起重要作用,还有许多其他功能.多项研究证明褪黑素是一种非常强效的抗氧化剂.每个褪黑素分子可以清除多达10个自由基,并可以在其二级、三级和四级代谢过程中得到递增.血清褪黑素水平的高低显著影响总血浆抗氧化能力^[20].除此之外,褪黑素在神经保护、抗衰老、免疫调节及心血管系统等方面也发挥积极作用.

1.2 年龄相关性因素对人群昼夜节律的影响

人眼晶状体的老化过程具有很强的年龄相关性.随着年龄增长,晶状体对光的透过率逐渐减少,尤其

是对昼夜节律起关键调节作用的蓝光波段减少更为显著^[21]。除此之外,瞳孔面积也随着机体的衰老逐渐缩小,进一步减少了入眼光量^[22]。有研究显示:有晶体眼正常人的昼夜感光量(circadian photoreception)随年龄变化而不同。研究中用不同年龄段人眼晶状体的透光率与相应瞳孔面积相乘所得的数值反映年龄相关因素对入眼光照的影响^[22]。综合晶状体透光率和瞳孔面积的影响,研究认为整个人类寿命中 10 岁时视网膜感光量最大,故数据以 10 岁人眼作为标准参考并将各年龄段与之进行比较。表 1 显示了不同年龄段之间获得相同昼夜感光量所形成的倍率关系^[23]。从横向参考年龄中选择一个年龄,可与纵向年龄中的任意年龄进行比较。举例来讲:45 岁与 10 岁的人相比,只能达到其昼夜感光量的一半。也就是说,45 岁的成年人需要 2 倍于 10 岁儿童的昼夜光照度才能获得相同的昼夜感光量。而 95 岁的老人需要将近 10 倍 10 岁儿童的昼夜光照度才能获得相同的昼夜感光量。可见随着年龄的增长,老龄化人群若想拥有和年轻人一样的昼夜节律状态需要获得更多、更有效的光照以增加视网膜感光量。图 1 显示了相对于 10 岁有晶体眼儿童其他年龄段昼夜感光量的改变。从图中分析可见,未行白内障摘除的人群因年龄相关性因素的影响随年龄增长昼夜感光量逐渐下降。各年龄段在摘除了晶状体、植入人工晶体后情况均得到改善,这其中以植入非蓝光滤过型人工晶体改善最为显著。

白内障是造成老年人视力下降最主要的原因。白内障摘除手术摘除老化混浊的晶状体,在手术同时植入人工晶体可以有效改善术后视力,恢复视功能。自然状态下,人类的晶状体能够有效滤过紫外线

及短波光,保护视网膜不受高能光子的损伤。自 20 世纪 80 年代起,透明紫外线滤过型人工晶体已被广泛使用。之后不久,一种既可滤过紫外线又可滤过蓝光的蓝光滤过型人工晶体问世。多年来,研究者对蓝光滤过型人工晶体的优点及缺点争论不休。从理论的角度来讲,部分研究者认为蓝光滤过型人工晶体可以改善明视觉、减缓老年性黄斑变性的发生发展^[24]。但也有研究者认为由于减少了入眼的蓝光量,造成使用者的昼夜节律光协同作用减弱,进而造成睡眠障碍^[25]等一系列生理功能紊乱。

目前临床上传统紫外线滤过型人工晶体使用较为广泛,可以吸收大部分的紫外线并最大程度的透过蓝光。Asplund 和 Lindblad^[26]的研究证明行白内障手术后植入非蓝光滤过型人工晶体可以有效改善夜间睡眠并减少日间困倦感,双眼手术者改善效果更显著。

多种研究证明蓝光对人机体内环境稳态和心理健康发挥积极作用。由于年龄等因素影响,老年人群易出现褪黑素水平下降、睡眠节律异常、情绪障碍、抑郁、警觉度下降、认知障碍。增加老年人 pRGCs 介导的光感受作用对改善这类人群的身心健康颇为重要。白内障摘除不仅可以改善老年人视功能,也可以作为一种治疗方法帮助改善因衰老或疾病引起 pRGCs 减少而造成的生理节律紊乱。

2 光照对非自觉视觉信息传导通路生理功能的影响

2.1 光照对昼夜节律的影响

pRGCs 所介导的非自觉视觉信息通路需要获得比传统视觉信息通路更多的光照以发挥其生理功能,

表 1 各年龄段有晶体眼人群昼夜感光量对比^[23]

	10 岁	15 岁	25 岁	35 岁	45 岁	55 岁	65 岁	75 岁	85 岁	95 岁
10 岁	1.00	0.92	0.82	0.64	0.50	0.36	0.26	0.16	0.12	0.10
15 岁	1.08	1.00	0.89	0.69	0.54	0.39	0.28	0.18	0.13	0.11
25 岁	1.22	1.12	1.00	0.77	0.61	0.44	0.32	0.20	0.15	0.12
35 岁	1.57	1.45	1.29	1.00	0.79	0.57	0.41	0.26	0.19	0.16
45 岁	2.00	1.85	1.64	1.27	1.00	0.73	0.52	0.33	0.24	0.20
55 岁	2.75	2.54	2.26	1.75	1.38	1.00	0.72	0.45	0.34	0.28
65 岁	3.84	3.55	3.15	2.44	1.92	1.40	1.00	0.63	0.47	0.38
75 岁	6.08	5.61	4.99	3.87	3.04	2.21	1.58	1.00	0.74	0.61
85 岁	8.21	7.58	6.74	5.22	4.10	2.98	2.14	1.35	1.00	0.82
95 岁	9.99	9.22	8.20	6.35	4.99	3.63	2.60	1.64	1.22	1.00

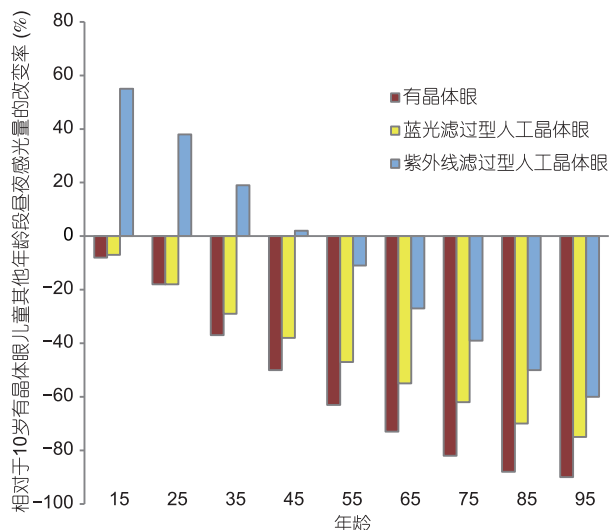


图1 有晶体眼、紫外线滤过型人工晶体眼、蓝光滤过型人工晶体眼昼夜感光量对比

红色、黄色和蓝色分别代表有晶体眼、植入蓝光滤过型人工晶体 (Alcon, Fort Worth, TX, USA) 和植入单紫外线滤过(非蓝光滤过)型人工晶体 (Tecnis, Abbott Medical Optics, Santa Ana, CA, USA)

并受光照强度、作用时间、波段等多方面影响^[27]。自然光是调控人类昼夜节律最重要的同步因素。日光的成分主要以 477 nm 的蓝光为主, 与 pRGC 的敏感波长相符。户外照明的光强度可高达 100000 lux, 而普通室内光线(人工照明)最多只能提供自然光照强度的 5%^[23], 其中又是以长波长的红光为主, 能够有效刺激 pRGCs 的光少之又少。只有在 pRGCs 接受强度更高、作用时间更长、含有更多蓝光成分的光照刺激时方能充分发挥非自觉视觉信息通路的生理功能, 包括调节褪黑素^[18]、体温^[14], 增加光协同作用^[28], 改善季节性及非季节性抑郁^[29], 改善情绪^[30]、认知^[16]、警觉程度^[16]及反应能力等。

倘若无法满足上述条件, SCN 则因不能获得足够强的光照信息而自行启动内源性调节。这种自主进行的内源性调节可以称为“自由节律”(free-running)。“自由节律”与正常自然界的昼夜节律不一定一致。有研究发现大部分全盲的患者可以出现异常的昼夜节律即“自由节律”^[31]。而光感受器损伤的患者因保留了 pRGCs 的功能仍能发挥非自觉视觉信息通路介导的各种生理功能。

通常室内照明平均为 100~200 lux^[18], 与外界约 100000 lux 的自然光照相比相差甚远。而启动昼夜节律的光阈值远高于正常室内的照明水平。正常情况

下, 年龄越高, 启动昼夜节律所需的光阈值越高。但是, 这一阈值也受个体的健康状况等因素的影响而存在个体差异。有研究表明, 20 岁左右的年轻人处于 80 甚至 200 lux 光照水平以下的环境时会出现“自由节律”^[32]。另一研究则显示, 宇航员(37~46 岁)在太空舱中接受小于 80 lux 的照明则出现“自由节律”, 进而发生睡眠障碍、昼夜节律异常以及行为表现异常等症状^[33]。35 岁以下成人接受 3 h 200 lux 的光照并不能抑制褪黑素分泌^[34]。上述结果说明, 25~35 岁的健康人在 200 lux 的辐照度下是无法正常发挥非自觉视觉信息传导通路的节律调节功能的。随着机体老龄化, 晶状体透光率下降且瞳孔面积减小, 老年人群所需的最低辐照度不断升高。表 1 的数据表明即使给予 45 岁、55 岁、65 岁、75 岁、85 岁和 95 岁成人分别为 128~320, 184~460, 250~640, 400~1000, 536~1340, 656~1640 lux 的照明也不足以完成正常的昼夜节律调节。而上述光照强度已远远超出正常室内光照强度。

Herljevic 等人^[35]对比研究了夜间蓝光对 24 岁和 57 岁两组女性褪黑素的抑制作用。在实验中, 两组受试者均被散瞳以去除瞳孔面积的影响。结果显示, 能够有效抑制年轻组褪黑素分泌的蓝光辐照度并不能对年长组产生影响; 年轻组日分泌褪黑素量是年长组的 2 倍。另一研究则对比了年轻男性(平均 23 岁)和年长男性(平均 66 岁)在这方面的差异^[36], 得出相似结论。这两项研究说明: 老龄化晶状体透光率下降, 蓝光入眼量减少, 削弱了其调节非自觉视觉信息通路的作用, 减弱了 SCN 介导的睡眠调节、情绪调节等各项生理功能。

正常情况下, 年轻人平均一天接受大约 20~120 min 1000 lux 以上的日光照射^[37]。老龄人群接收日光的时间只有年轻人的 1/3~2/3, 而老年女性又只有老年男性的 1/4~1/2^[38]。因为年龄相关性因素的影响, 本应增加有效光照量的老年人群, 由于生活习惯、生理状况、环境等多方面的改变反而减少了有效光照时间。既没有足够的光照强度, 又没有足够的光照时间, 老年人群很难正常发挥 pRGC 介导的非自觉视觉信息通路的生理功能。

2.2 光照对认知功能的影响

光照度与光照时间是影响人类 SCN 功能的关键因素。倘若这两者作用不足, SCN 功能将会失去其强

节律性,造成生理节律紊乱和精神状态改变.牵一发而动全身,一种节律的紊乱往往伴随其他节律的改变,进而增加发生各种疾病的风险.增加光照度及作用时间可以有效改善因光照缺乏造成的功能紊乱.

认知(cognition)是指人获得知识、认识外界事物的过程,或者说是作用于人感觉器官的外界事物进行信息加工的过程.它包括感觉、知觉、记忆、思维等.强光根据强度和波幅的不同,可以显著影响认知过程.470 nm 的蓝光相较于 550 nm 的绿光可以有效改善复杂任务的认知过程.实验表明,同样完成一份试卷,学生在充满阳光的教室内取得的成绩比在只有人工照明的教室内得分高出 5%~14%^[39].相较于有窗的办公室,员工在无窗环境中的工作生产力水平低且易出现缺勤.工作环境中充满蓝光可以有效地改善困倦及疲劳、增加警觉度、提高工作效率^[27].

结合上述研究以及年龄相关性因素对非自觉视觉信息通路的影响,老龄化晶状体因透光率降低可能会增加年龄相关性的认知障碍.而替换老化的晶状体或许可以有效改善老年人的认知功能.

2.3 光照对警觉度的影响及其评价

随着光照对 SCN 昼夜节律调节作用的深入研究,研究者开始将目光转向光照对警觉度的影响^[40].警觉度(alertness or vigilance)指人在完成任务时保持注意力或警惕程度的水平.在研究警觉度的早期阶段,眨眼频率、皮肤阻抗、体温以及血压等生理信号都曾用来评估警觉度^[41].目前一些研究结果认为,机体警觉度增高的同时伴随有主观清醒度增加、疲劳度降低、反应速度增快,以及脑电图(electroencephalogram, EEG)的改变^[42].

EEG 和警觉度任务测试(如模拟驾驶、心理学测试等)的结果是密切相关的^[43].当被试者执行任务表现较差(警觉度低下)时,EEG 表现为 β 节律削弱而 θ 节律增强.研究还发现,实验设计越复杂,这种关联度越大. Makeig 等人^[44]设计实验让受试者接受听觉和视觉 2 种刺激,只记录一处中央(C_2)和一处枕部(P_2/O_2)的电极信号.受试者在进行警觉度测试时,随着测试错误率的提高,EEG 的高频成分减少,低频成分增加. Badia 及同事分别在日间、夜间 2 个时间段,给予受试者 90 min 的强白光(5000~10000 lux 角膜水平)以及 90 min 弱白光(50 lux 角膜水平)的照射,并分别测量体温、警觉度.结果显示夜间强白光下大脑的

β 活动、机体体温均高于弱白光下的值,而在日间却无此特点,提示警觉度受昼夜调节系统的调控^[45]. Cajochen 等人^[14]发现照射 40 min 弱蓝光(峰值 460 nm, 5 lux 角膜水平)可以增加受试者的夜间心率、警觉度水平(Karolinska sleepiness scale, KSS, 卡罗林斯卡睡眠评分),并降低褪黑素水平. Figueiro 等人^[46]则发现夜间随着蓝光(峰值 470 nm)强度的增加(5, 10, 20, 40 lux 角膜水平),警觉度测试值升高(Norris scale).基于种种研究和理论依据,学者们进一步认可了蓝光在调节夜间警觉度的重要作用^[47].

3 总结

现阶段的研究认为,光照是生物生长和发育的必要条件之一.对于人类,光照是调控机体健康的一双“无形手”.人体的昼夜节律与自然节律相适应,人类才得以生存下来.眼中 pRGCs 充分发挥媒介作用,将光照信息通过非形觉视觉信息通路传到 SCN 及其他参与调控生物节律的大脑核团. SCN 可以调节机体多种生理过程、生物节律及精神心理状态,但前提是要接收特定频段的光照以及充足的光照强度和时间.光照可通过 SCN 调控人的警觉度水平,而 EEG 信号与警觉度密切相关. EEG 具有无创性,相对于其他生理信号更能直接地反映大脑本身的活动.目前基于 EEG 的警觉度研究已经成为重要研究方法之一.

老年人由于年龄相关性因素使得有效入眼光量减少,再加上多种因素造成的户外活动时间缩短,更进一步减少了机体接受到的有效光照量.长期缺乏则会扰乱机体正常的生理和心理稳态,增加罹患疾病的风险,发生睡眠障碍、认知与警觉度下降、抑郁等等.通过白内障摘除手术植入人工晶体、增加日常户外活动时间、增加室内自然光照量等方法可有效增加老年人群的入眼光照,增加机体的反应能力、警觉度和认知能力,改善紊乱的生物节律.

未来将有更多的基础研究和临床研究关注光照对生命体的多方面作用:比如,研究光照是如何影响人类睡眠及警觉度,进而影响认知和情绪的机制;研究白内障摘除术对非自觉信息传导通路的作用;研究是否摘除晶状体能够影响老年痴呆症的发生发展及严重程度;研究 pRGC 的自然凋亡进程及影响因素;研究工业环境中光照条件的设定范围及对生产生活的影响等等.对这些问题的深入研究将会使我们受益匪浅.

参考文献

- 1 Ralph M R, Foster R G, Davis F C, et al. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 1990, 247: 975–978
- 2 Roenneberg T, Foster R G. Twilight times: Light and the circadian system. *Photochem Photobiol*, 1997, 66: 549–561
- 3 La Morgia C, Ross-Cisneros F N, Hannibal J, et al. Melanopsin-expressing retinal ganglion cells: Implications for human diseases. *Vision Res*, 2011, 51: 296–302
- 4 Foster R G, Provencio I, Hudson D, et al. Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd). *J Comp Physiol*, 1991, 169: 39–50
- 5 Provencio I, Jiang G, De Grip W J, et al. Melanopsin: An opsin in melanophores, brain and eye. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1998, 95: 340–345
- 6 Hannibal J, Hinderer P, Knudson S M, et al. The photopigment melanopsin is exclusively present in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-containing retinal ganglion cells of the retinohypothalamic tract. *J Neurosci*, 2002, 22: RC191
- 7 Berson D M, Dunn F A, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 2002, 295: 1070–1073
- 8 Dacey D M, Liao H W, Peterson B B, et al. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*, 2005, 433: 749–754
- 9 Berson D M. Strange vision: Ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci*, 2003, 26: 314–320
- 10 Hannibal J. Neurotransmitters of the retino-hypothalamic tract. *Cell Tissue Res*, 2002, 309: 73–88
- 11 Gooley J J, Lu J, Fischer D, et al. A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *J Neurosci*, 2003, 23: 7093–7106
- 12 Hattar S, Liao H W, Takao M, et al. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 2002, 295: 1065–1070
- 13 Buijs R M, Scheer F A, Kreier F, et al. Chapter 20: Organization of circadian functions: Interaction with the body. *Prog Brain Res*, 2006, 153: 341–360
- 14 Cajochen C, Munch M, Kobialka S, et al. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 1311–1316
- 15 Lockley S W, Evans E E, Scheer F A, et al. Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep*, 2006, 29: 161–168
- 16 Vandewalle G, Gais S, Schabus M, et al. Wavelength-dependent modulation of brain responses to a working memory task by daytime light exposure. *Cereb Cortex*, 2007, 17: 2788–2795
- 17 Lambert G W, Reid C, Kaye D M, et al. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet*, 2002, 360: 1840–1842
- 18 St Hilaire M A, Gronfier C, Zeitzer J M, et al. A physiologically based mathematical model of melatonin including ocular light suppression and interactions with the circadian pacemaker. *J Pineal Res*, 2007, 43: 294–304
- 19 Czeisler C A, Klerman E B. Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Prog Horm Res*, 1999, 54: 97–130
- 20 Terman M, Lewy A J, Dijk D J, et al. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. IV. Sleep phase and duration disturbances. *J Biol Rhythms*, 1995, 10: 135–147
- 21 Barker F M, Brainard G C. The Direct Spectral Transmittance of the Excised Human Lens as a Function of Age, (FDA 785345 0090 RA). Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration, 1991
- 22 Yang Y, Thompson K, Burns S A. Pupil location under mesopic, photopic, and pharmacologically dilated conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43: 2508–2512
- 23 Turner P L, Mainster M A. Circadian photoreception: Aging and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92: 1439–1444
- 24 Mainster M A, Turner P L. Blue-blocking IOLs decrease photoreception without providing significant photoprotection(epub). *Surv Ophthalmol*, 2009, 55: 272–289
- 25 Mainster M A, Turner P L. Blue-blocking intraocular lenses: Visual and nonvisual photoreception. *Retina*, 2009, 29: 417–420
- 26 Asplund R, Lindblad B E. Sleep and sleepiness 1 and 9 months after cataract surgery. *Arch Gerontol Geriatr*, 2004, 38: 69–75
- 27 Brainard G C, Hanifin J P, Greeson J M, et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: Evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci*, 2001, 21: 6405–6412
- 28 Lack L C, Wright H R. Shorter wavelength light is more effective for changing melatonin phase. *Chronobiol Int*, 2003, 20: 1179–1181
- 29 Golden R N, Gaynes B N, Ekstrom R D, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: A review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psych*, 2005, 162: 656–662
- 30 Mills P R, Tomkins S C, Schlangen L J. The effect of high correlated colour temperature office lighting on employee wellbeing and work performance. *J Circadian Rhythms*, 2007, 5: 2

- 31 Lockley S W, Skene D J, Arendt J, et al. Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 3763–3770
- 32 Middleton B, Stone B M, Arendt J. Human circadian phase in 12:12 h, 200:<8 lux and 1000:<8 lux light-dark cycles, without scheduled sleep or activity. *Neurosci Lett*, 2002, 329: 41–44
- 33 Dijk D J, Neri D F, Wyatt J K, et al. Sleep, performance, circadian rhythms, and light-dark cycles during two space shuttle flights. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 281: R1647–R1664
- 34 McIntyre I M, Norman T R, Burrows G D, et al. Quantal melatonin suppression by exposure to low intensity light in man. *Life Sci*, 1989, 45: 327–332
- 35 Herljevic M, Middleton B, Thapan K, et al. Light-induced melatonin suppression: Age-related reduction in response to short wavelength light. *Exp Gerontol*, 2005, 40: 237–242
- 36 Sletten T L, Revell V L, Middleton B, et al. Age-related changes in acute and phase-advancing responses to monochromatic light. *J Biol Rhythms*, 2009, 24: 73–84
- 37 Savides T J, Messin S, Senger C, et al. Natural light exposure of young adults. *Physiol Behav*, 1986, 38: 571–574
- 38 Campbell S S, Kripke D F, Gillin J C, et al. Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiol Behav*, 1988, 42: 141–144
- 39 Nicklas M H, Bailey G B. Analysis of the Performance of Students of Daylit Schools. Washington, DC: Education Resources Information Center, US Department of Education, 1996
- 40 Vandewalle G, Collignon O, Hull J T, et al. Blue light stimulates cognitive brain activity in visually blind individuals. *J Cogn Neurosci*, 2013, 25: 2072–2085
- 41 Cajochen C, Khalsa S B S, Wyatt J K, et al. EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *Am J Physiol*, 1999, 277: 640–649
- 42 Chang A M, Scheer F A, Czeisler C A, et al. Direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans depend on prior light history. *Sleep*, 2013, 36: 1239–1246
- 43 Belyavin A, Wright N A. Changes in electrical activity of the brain with vigilance. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol*, 1987, 66: 137–144
- 44 Makeig S, Inlow M. Lapses in alertness: coherence of fluctuations in performance and EEG spectrum. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993, 86: 23–25
- 45 Badia P, Myers B, Moecker M, et al. Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiol Behav*, 1991, 50: 583–588
- 46 Figueiro M G, Bullough J D, Bierman A, et al. Rea MS: On light as an alerting stimulus at night. *Acta Neurobiol Exp(Wars)*, 2007, 67: 171–178
- 47 Sahin L, Figueiro M G. Alerting effects of short-wavelength (blue) and long-wavelength (red) lights in the afternoon. *Physiol Behav*, 2013, 27: 116–117

Influence of light on circadian rhythm and alertness

DONG XuRan, WANG MinShu, LIU MengYuan & WANG Wei

Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

In addition to the role in vision, light also strongly affect human health and well-being. The recent discovery of photoreceptive retinal ganglion cells (pRGCs) provides information on how the non-visual brain centers exert functional control over the circadian and neuroendocrine responses. It is found that light exposure could influence the signals' timing and amplitude. Aging limits the photoreception of pRGCs due to age-related influences, which may aggravate variety of common age-associated problems. Extensive research has not only been focused on the effects of light on circadian rhythms but also the subsequent interaction with alertness. In this review, (1) the visual and non-visual pathways were compared and the suprachiasmatic nuclei (SCN)'s control over physiological rhythms are summarized; (2) the mechanisms on how circadian rhythms, cognition and alertness influenced by the amplitude, timing and duration of light are analyzed; (3) the effects of ocular aging and cataract surgery on circadian photoreception are summarized; (4) the application of electroencephalogram as an effective way to evaluate alertness are also reviewed.

light, circadian rhythms, aging, cataract, electroencephalogram, alertness

doi: 10.1360/N972014-00104