

生物钟与衰老的相关研究进展^{*}

顾佳黎¹ 吴涛² 童红飞² 盛丽娟¹ 胡丽影¹ 许扬² 傅正伟^{2,△}
(浙江工业大学¹ 健行学院² 生物与环境工程学院, 杭州 310032)

摘要 众所周知,从单细胞生物到人,几乎所有生物体在生理和行为上都表现出昼夜节律。内源性生物钟是产生昼夜节律的物质基础,由母钟和子钟组成,母钟位于下丘脑视交叉上核(SCN),子钟位于各个外周组织(肝脏、心脏等)。随着机体的逐渐衰老,反应生物钟输出信号的生理昼夜节律在振荡幅度、振荡周期和表达时相等方面发生了相应的变化。另一方面,生物钟控制的生理昼夜节律影响衰老的进程,生物钟功能紊乱会严重加速机体的衰老。本文概述了衰老与生物钟之间的相关研究进展,为进一步认识衰老机制及其对机体的影响提供了线索。

关键词 生物钟;衰老;生物节律

中图分类号 Q419 Q493

The Interactions between the Circadian Clock and Aging GU JiaLi, WU Tao, TONG HongFei, SHENG LiJuan, HU LiYing, XU Yang, FU ZhengWei (1 College of Jian Xing, Zhejiang University of Technology Hangzhou 310032 China, 2 College of Biological and Environmental Engineering, Zhejiang University of Technology Hangzhou 310032 China)

Abstract It is well known that almost all organisms ranging from single cell creatures to human beings exhibit circadian rhythms in physiology and behavior under the control of the internal circadian clock. The internal circadian clock is composed of a master clock which is localized in the suprachiasmatic nucleus and the peripheral clocks located in peripheral tissues such as the liver and heart. Along with aging, the circadian rhythm alters in many aspects including the amplitude, free running period and the expression phase. On the other hand, the circadian clock also influences the process of aging. The disorganized circadian rhythm accelerates the aging process. This article briefly reviews the recent progress in the interactions between the circadian clock and aging, and provides evidence to further understand the mechanism of aging and the impact of aging on the organisms.

Key words circadian clock; aging; biological rhythm

地球自转与公转使地球上的生物表现出相应的周期变化,昼夜节律就是其中一种生物体适应环境的方式。生物钟是产生昼夜节律的基础,由母钟与子钟组成。研究表明,生物钟与衰老关系密切。生物钟功能紊乱加速机体衰老进程,同时,衰老改变昼夜节律,使各种生物钟基因表达失常。本文简述生物钟与衰老之间的相互影响,为进一步研究衰老进程提供参考信息。

一、生物钟

昼夜节律是自然界最普遍的一种现象,它的存在使生物体的生理、生化、行为等生命现象发生周而复始的节律性变化。昼夜节律是由内部生物钟控制的,具有内源性和自我维持运转的特点。无外界环

境信号作用时,依然以近于24小时周期自激(free running)进行。在自然状态下,生物钟接受外界光-暗和温度等周期信号,调整自身的时相,与外界环境保持同步。

(一)生物钟的组成 哺乳动物生物钟由母钟和子钟组成,以维持机体不同组织的生理周期。母钟位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN),是昼夜节律的主要起搏器。它控制机体的行为和生理节律,包括运动、睡眠、体温和内分泌等过程,SCN切除后生理的昼夜节律消失。SCN自身节

^{*} 浙江省新苗人才计划项目(2007R40G2020043)资助课题
[△] 通讯作者

律具有内在的遗传基础,同时又受到环境信号(主要是光信号)的调控。外界光信号首先投射到视网膜上,然后再由视网膜神经节细胞(非视细胞或视色素)将信息通过视网膜下丘脑束传递至 SCN。子钟位于外周组织(肝脏、心脏等)调控外周组织的生物钟节律。正常情况下,子钟受母钟 SCN发出的各种神经、体液信号因子直接或间接地调控,使其自身时相与外界环境保持一致,即母钟与子钟时间是偶联的。子钟对光信号不敏感,我们研究发现,在单独光周期颠倒 7 天后,限制性饮食的大鼠的肝脏和心脏生物钟基因表达节律未发生显著变化^[1]。但食物信号对子钟是一个有效授时因子,当食物信号发生异常改变时,子钟将会被诱导与母钟发生解偶联,研究表明肝脏和胃经食物的摄入刺激后,其各自的振荡节律马上发生明显改变。

(二)生物钟的运行机制 生物钟子钟与母钟的运行机制类似,均由相互作用的转录-翻译反馈回路通过各种钟基因 mRNA和产物蛋白的表达实现调控。钟基因启动后,经转录、翻译生成相应的蛋白质,当此蛋白质达到一定浓度,反馈作用于自身基因的启动部位,抑制该基因的表达,使其浓度高低以 24 小时周期进行振荡。在反馈回路中,正性成分(positive element)主要包括 CLOCK和 BMAL1 等蛋白因子,启动生物钟基因,使之进行表达;负性成分(negative element)主要包括三种 PER和两种 CRY蛋白因子,阻断正性成分的作用,使表达减弱或停止。如图 1 所示。由于基因转录和蛋白转运入核需一定时间,生物节律分子振荡的周期正好维持在 24 小时左右。这种分子振荡不但使 CLOCK和 BMAL1 等正性成分的转录表达呈现生物节律,而且许多负性成分的生物钟基因如 *Per1-3* 和 *Cry-2* 等的表达也具有生物节律的特征。哺乳动物生物钟主要由两个相互作用的正负反馈回路进行调控:(1)转录因子 CLOCK和 BMAL1 通过 bHLH-PAS 结构域形成异二聚体,结合到钟基因 *Per1-3* 和 *Cry-2* 上游启动子的 E 盒,从而激活基因转录,其表达产物 PER和 CRY系列蛋白从胞浆转移至核内,PER和 CRY蛋白可作为负性元件与 CLOCK和/或 BMAL1 直接作用,抑制 CLOCK-BMAL1 的活性,从而抑制 *Per1-3* 和 *Cry-2* 的转录;(2)CLOCK-BMAL1 异二聚体同时也激活孤儿核受体 *Rev-Erb α* 基因转录,其表达蛋白 REV-ERB α 可与 *Bmal1* 启动子结合,阻遏 *Bmal1* 的转录。同时,CLOCK-BMAL1 异二聚体还可调控下游的钟控基因(clock controlled genes

CCGs),使其呈节律性表达,从而使生物钟的节律信号得以输出。

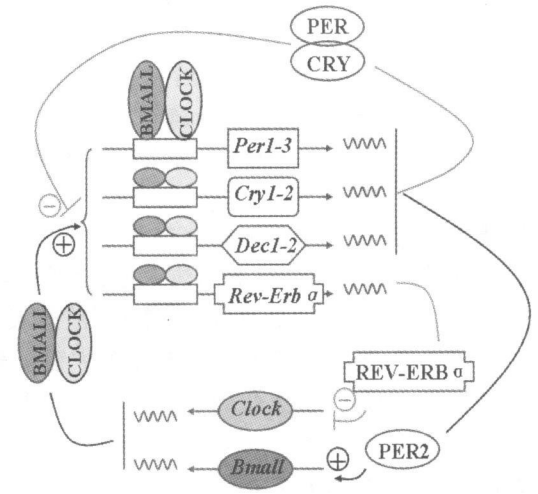


图 1 生物钟负反馈调控机制

二、衰老

衰老 (aging, senescence, senility) 又称老化,通常是指在正常状况下生物发育成熟后,随年龄增加,自身机能减退,内环境稳定能力与应激能力下降,结构、组分逐步退化,趋向死亡,不可逆转的现象。衰老时细胞增殖能力下降,功能细胞数逐渐减少,蛋白酶活性降低,胶原蛋白、弹力蛋白、结缔组织充斥其间,互相交联,使脏器萎缩,功能下降。衰老是生命的基本现象,单细胞生物,如酵母亦出现衰老倾向^[2]。疾病或异常因素可引起病理性衰老,使衰老提早出现。衰老过程发生在生物界的整体水平、种群水平、个体水平、细胞水平以及分子水平等不同的层次。近年来,随着现代遗传学、分子生物学、细胞生物学和分子免疫学等学科的飞速发展,人们对衰老提出了许多学说,诸如自由基学说、遗传程序学说、内分泌功能减退学说等,其中自由基学说是最有说服力的衰老学说之一。

自由基学说认为体内产生的自由基极易侵害细胞膜中的不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化反应,形成过氧化脂质。脂质过氧化反应对生物膜类脂结构的破坏极大,生物膜上不饱和脂肪酸过氧化后,双层结构破坏,膜功能受损,导致细胞器功能障碍。脂质过氧化物降解产物丙二醛可与氨基酸、核酸、蛋白质和磷脂等的游离氨基反应形成脂褐素,使生物分子内部或生物分子之间发生交联,DNA 的双螺旋链出现复制错误或无法分裂,蛋白质交联形成无定型沉淀物,蓄积于细胞浆中,导致膜结构和功能损伤。此外,自由基尚可对核酸和蛋白质产生直接的氧化破

坏作用。随着年龄增长,一方面机体清除自由基的能力越来越低,另一方面机体对 DNA损伤的修复能力越来越弱,致使 DNA的损伤越来越严重,最终使得细胞转录能力、基因表达能力、蛋白质和酶的合成能力相继下降,于是产生衰老和死亡。

三、衰老对生物昼夜节律的影响

随着衰老,生物体出现了一系列明显变化,器官萎缩、新陈代谢下降、记忆衰退,许多生理和行为节律(包括运动、睡眠、体温节律等)也发生不同程度的改变,生物钟时相移动,生物钟时相重设能力下降。此外,最新研究表明生物钟受 D半乳糖诱导的衰老进程影响极大,连续 7周每日对 CR雌性小鼠进行 D半乳糖注射,结果 6周龄小鼠只有 *Ca* 基因的转录水平降低,12周龄小鼠 *Ca* 和 *So₁* 水平降低,而 22周龄小鼠 *Ca₁*、*Gpx₁*、*So₁*、*So₂* 水平均减少^[3]。可见,衰老对生物钟具有深远影响。

(一)衰老对生物钟输出信号的影响

1. 衰老对生理和行为节律的振幅及稳定性的影响:衰老使生物体内各种生理和行为节律的振幅减弱,并使其稳定性下降。L等(1995)利用遥感勘测技术记录年老大鼠的体温和睡眠节律,发现老年大鼠日平均体温低,体温节律不稳定,振荡幅度降低,同时慢波睡眠时期和快速眼动时期振荡幅度也降低。此外,在人类的激素水平节律、睡眠-觉醒节律、体温节律中也出现振幅减弱现象^[4,5]。

2. 衰老对生理和行为节律的运转周期的影响:衰老影响生物体行为节律的自由运转周期。Weiner等(2000)研究发现,年老的大鼠和仓鼠行为节律自由运转周期缩短,但 Fred等(1998)的研究揭示老年仓鼠行为节律的自由运转周期不受年龄影响。此外,有关衰老对小鼠行为节律自由运转周期影响的报道也不一致。Maveda等(1997)的研究表明 DBA/2 和 C57BL/6 老年小鼠的行为活动节律的自由运转周期延长,而 Pittendrigh等(1976)在持续黑暗条件下研究发现 C57BL/6 老年小鼠和 DBA老年小鼠行为节律周期缩短,因此衰老对小鼠行为节律自由运转周期的影响可能与实验所采用的光条件以及实验小鼠年龄和品系有关。

3. 衰老对生理和行为节律生物钟时相及同步速率的影响:老年动物行为和生理上许多生物节律时相发生前移。在大鼠体温和行为节律的研究中发现,在 LD12:12 光暗周期下老年大鼠体温和行为节律生物钟时相前移,当光暗周期从 LD12:12 变为 LD6:18 即光照时间缩短 6 个小时后,老年大

鼠体温和行为节律生物钟时相后移了 5 小时。同时, Benstaal等(2002)的研究表明,与正常光暗周期(LD12:12)相比,老年大鼠夜间开始活动时间和体温开始升高时间推迟。此外,在老年人睡眠-觉醒节律中时相前移也是一种普遍现象^[6]。

(二)衰老对 SCN 的影响 SCN 控制着生物体的生理和行为节律,老年动物内源节律的变化很有可能是由 SCN 变化引起的。事实上,许多研究揭示 SCN 受衰老的影响。Yamazaki等(2002)运用 *Per₁-luc* (荧光素酶报告基因) 技术检测老年大鼠 SCN 内 *Per₁* (*Period1*) 基因表达节律,发现在超过 7 周的时间内 SCN 培养物振荡节律虽然不变,但其自由运转周期缩短。在 Ca 等(1997)的研究中,将大鼠的胚胎 SCN 组织移植入雌性中年大鼠,雌性中年大鼠 SCN 恢复昼夜振荡能力。以上研究揭示衰老对 SCN 产生了不可忽视的影响。

1. 衰老对 SCN 神经递质及其自发放电节律的影响:对老年大鼠 SCN 内部结构的研究发现,老年大鼠 SCN 分泌的神经递质数量发生变化。Duncan等(2001)发现雄性老年仓鼠血管活性肠多肽(VIP) mRNA 表达量明显降低。在 Krajanak等(1998)的研究中,雌性大鼠年轻时 SCN 中 VIP mRNA 含量表现出昼夜节律,到中年后 VIP 表达节律消失,同时研究发现年轻雌性大鼠白天 VIP mRNA 和黄体生成素含量(LH)几乎同时达到峰值,如果用 VIP 反义核苷酸或 VIP 抗体抑制年轻雌性大鼠体内 VIP 表达, LH 峰值出现的时间将延迟,同时振荡幅度也被削弱。因此中年雌性大鼠 VIP mRNA 白天峰值的缺失与 LH 峰值出现时间延迟和振荡幅度削弱有关。衰老对 SCN 内精氨酸加压素(AVP)也有影响。Duncan等(2001)报道雄性老年仓鼠和大鼠 SCN 内 AVP mRNA 振荡节律不受年龄影响,并认为这与老年动物室旁核(PVN)内促肾上腺皮质激素释放激素节律消失而肾上腺皮质酮仍有昼夜振荡能力现象有关,因为 AVP 作为 SCN 的一个输出信号,其作用靶区包括皮质类固醇生成区。但对灵长类的研究表明老年动物 SCN 内 VIP 和 AVP 数目增加,自由运转周期缩短^[7]。因此衰老对 SCN 分泌的神经递质的影响仍待研究。

此外,衰老还改变 SCN 电活动节律。印其章等(2000)在记录大鼠离体下丘脑 SCN 切片神经元自发放电节律的过程中发现年轻大鼠和老年大鼠 SCN 神经元自发放电频率均呈现白昼高、夜间低的节律,其高峰出现在 CT6-8 青年大鼠频率为 $8.30 \pm$

1. 12Hz老年大鼠为 6.52 ± 1.05 Hz老年大鼠 SCN 神经元自发电昼夜节律的振荡幅度明显降低。此外, Aujaer等(2001)在年老的仓鼠和小鼠离体下丘脑 SCN切片中也同样观察到 SCN放电节律振荡幅度降低现象。

2 衰老改变 SCN钟基因表达: 近年来, 哺乳动物生物钟基因的发现为研究衰老对钟基因的影响奠定了基础。Per₁和 Cry₂作为分子振荡机制负反馈回路的主要成分, 对生物钟调节起着重要作用。Asa等(2001)对年轻和老年大鼠 SCN中 rPer₁、rPer₂、Cry₁ mRNA昼夜节律进行检测, 发现除了 rCry₁ mRNA的振荡幅度有轻微下降外, rPer₁、rPer₂、Cry₁的表达并不受衰老影响。衰老对 Bmal1和 Clock基因的影响较大。Kolke等(2003)利用原位杂交技术发现老年仓鼠 SCN中 Per₁和 Per₂表达节律不变, Bmal1和 Clock基因表达减少。因此, 衰老对生物钟的影响可能正是通过 Bmal1和 Clock基因表达的变化实现的。

研究表明, 光信号对生物钟基因的诱导表达效果受年龄影响。Kolke等(2003)对年老的仓鼠和大鼠进行研究发现光信号引起的 SCN内 Per₂快速表达不变, 但 Per₁的诱导表达量减少。众所周知, Per₁基因启动区存在环腺苷酸反应元件(CRE), 环腺苷酸反应元件结合蛋白(CREB)对 Per₁的启动表达十分重要, 老年动物光诱导的 Per₁表达量减少可能与光对 CREB磷酸化作用减弱有关。同时, Zhang等(1998)的研究表明老年仓鼠由视网膜传送的光信号减少了 10%~20%, 因此衰老对视网膜信号传输的影响也可能导致光诱导的 Per₁表达量减少。此外, Per₁和 Per₂表达量的增加对光诱导的生物钟时相移动十分重要。Wakamatsu等(2001)研究发现, 在小鼠体内注入 Per₁和 Per₂的反义核苷酸链能明显削弱生物钟时相移动能力。Sheaman等(1997)对小鼠的研究发现在光诱导的行为节律生物钟时相前移和后移中, SCN中 Per₁ mRNA均快速表达, Per₂只有在时相后移中才强烈表达。因此, Per₁被认为是光诱导的时相前移一个调控因子, 老年动物行为节律生物钟时相移动能力的减弱可能与光诱导的 SCN内 Per₁基因表达能力下降有关。

(三)衰老对外周生物钟的影响 研究发现衰老对外周组织的影响程度具有组织差异性。通过体外组织培养发现, 与年轻大鼠相比, 老年大鼠角膜、垂体、肾脏、松果体、室旁核(PVN)、肝脏、弓状核昼

夜节律变化较小, 但右冠状动脉(RCA)和肺振荡节律消失, 用腺苷酸环化酶激活剂(Forskolin)刺激可诱导其重新产生节律, 表明这些组织仍有振荡能力, 但体内不能被 SCN有效驱动, 这可能与老年动物 SCN输出电信号和神经递质的变化有关。衰老对外周组织生物钟时相及其重设速度也有影响。研究发现, 老年大鼠 PVN松果体和肾脏生物钟时相明显前移, 光周期变化后, 肝脏生物钟同步作用被严重打乱, 生物钟时相重设速度十分缓慢, 而弓状核和松果体生物钟时相重设速度反而变快^[8]。研究认为老年动物 SCN自身变化后, 对外周组织的调控作用减弱, 导致一些外周组织振荡快速削减, 生物钟时相及其重设速度发生改变。此外研究表明外周组织钟基因表达也受衰老影响。老年大鼠下丘脑室旁核(PVN)和松果体组织中 rPer₁、rPer₂表达不受年龄影响, 但对老年大鼠肝脏和心脏进行研究发现, 老年大鼠肝脏和心脏中 Per₁基因表达水平低于中年大鼠, 心脏中 Bmal1基因含量高于中年大鼠^[9]。

此外, 衰老对松果体功能及 MT水平影响较大。研究表明, 随着年龄增长 Shihill雄性野兔体内松果体退化, 松果体细胞数目逐渐减少, 这可能是由于其细胞凋亡造成^[10]。同时, 由松果体分泌的 MT含量及 MT生物钟振荡幅度明显下降, 对人类的研究发现, 老年人和阿尔采末病(AD)患者体内 MT水平被严重扰乱^[11], 这可能与松果体细胞数减少及分泌功能降低有关。研究表明老年动物 MT受体也发生改变, 与 C3H/HeN年轻小鼠相比, 老年小鼠体内 MT受体数目明显减少。此外, 当小鼠离体 SCN切片用垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)处理后, 年轻和老年小鼠体内转录因子 CREB的磷酸化水平并没有显著性差异, 当再用 MT处理后发现年轻小鼠体内 MT能有效减少 CREB的磷酸化水平, 而老年小鼠体内观察不到此现象^[12]。CREB与 Per₁基因启动区 CRE的结合能启动 Per₁基因的转录, 因此老年动物某些反应中 Per₁基因表达量的变化可能与 MT受体对 CREB磷酸化的抑制作用减弱有关。

四、生物钟对衰老的影响

随着年龄的增长, 生物体的主要器官和组织发生变化, 与年轻动物相比, 老年动物更容易患一系列疾病, 包括心血管疾病(心肌梗死、高血压等)、肾脏疾病(慢性肾小球肾炎)、肿瘤、骨质疏松、骨关节炎等。研究表明生物钟功能紊乱会严重影响生物体生理和行为节律, 导致免疫能力下降、内分泌失调, 内

环境紊乱等一系列症状,并使机体更易患上上述疾病,加速衰老的进程。

(一) Bmal1基因对衰老的影响 近年来的研究表明,生物钟系统中最重要钟基因之一 Bmal1基因可能同衰老有直接的联系。在研究过程中研究者发现 Bmal1基因缺失(Bmal1^{-/-})的实验鼠与正常小鼠相比寿命明显要短^[13]。Bmal1基因敲除(Bmal1-KO)小鼠大多数在 26至 52周死亡(平均寿命 37.0 ± 12.1周)而且小鼠死亡率无性别差异,而同窝出生的野生型和杂合型小鼠在此期间无一死亡,平均寿命超过 2年,是 Bmal1-KO小鼠寿命的 2倍多。此外, Bmal1^{-/-}小鼠还表现出一系列早衰的症状。Bmal1^{-/-}小鼠在 16至 18周龄时,就出现生长发育迟缓,表现为体重明显减轻;40周龄时腹部和皮下脂肪组织显著减少,心脏、脾脏、肾脏、肺和睾丸的重量显著减轻,肝脏重量无明显变化;52周龄时,体重只有野生型小鼠体重的一半^[14]。此外, Bmal1^{-/-}小鼠关节韧带、肌腱的钙化时间前移,在 35周龄时基本上都患有非炎性关节病,所有负重、非负重关节(含滑液的关节除外)僵直,而正常小鼠此时韧带、肌腱极少钙化,到了 2年后才出现更多的钙化^[15]。

(二) Clock基因对衰老的影响 Clock基因作为另一个生物钟核心基因具有重要作用。Oishi等(2002)研究表明持续黑暗条件下, Clock基因突变的纯合子大鼠生物钟自由运转周期延长了 4个小时,行为活动节律,体温和睡眠/觉醒节律均发生时相移动。同时, Clock基因还对许多影响新陈代谢的酶具有调控作用。Oishi等(2003)发现, Clock基因突变的大鼠肝脏内脂肪酸、酰基辅酶 A合酶等消化酶表达减少,乙酰辅酶 A羧化酶、ATP柠檬酸裂解酶等一些关键酶的昼夜节律减弱。此外, Clock基因还影响生物体的体重和脂肪代谢。研究表明, Clock基因突变的纯合子大鼠饮食节律明显减弱,食欲过盛、体型肥胖, Clock基因突变的大鼠和同窝出生的大鼠相比,6周后体重便开始高于正常大鼠,继续正常饮食 10周,基因突变大鼠体重明显高于野生型。同时, Clock基因突变的纯合子大鼠还表现出一系列代谢综合征,包括高瘦素血症、高血脂、肝脂肪变性、高血糖、低胰岛素血症等^[16]。但另有不同研究报道, Clock基因突变的大鼠脂肪消化和吸收能力明显减弱,并认为 Clock基因突变的大鼠脂肪吸收量降低与胰液肠促胰肽酶 A受体和脂肪酸 mRNA昼夜节律水平减弱有关^[17]。

(三) Per基因对衰老的影响 目前,关于 Per基因的报道较少,但研究表明 Per基因对细胞周期起着重要的调控作用。Tampellini等(1998)研究发现,小鼠 SCN和外周组织 Per基因表达发生时相移动可以引起肠道、骨髓等细胞周期时相移动。此外, Per基因还能调控原癌基因和抑癌基因的表达,抑制肿瘤形成。对 Per2基因突变小鼠进行研究发现, Per2基因突变小鼠肝脏中原癌基因 c-myc表达过度,抑癌基因 Gadd45表达受抑制,细胞持续异常增殖,形成肿瘤。Per2^{-/-}小鼠与野生鼠比较,经 γ 射线处理后肿瘤发生率明显增高^[18],正常情况下受辐射后损伤的细胞会发生凋亡,以防止肿瘤的发生,但 Per2^{-/-}小鼠胸腺细胞受到辐射后仍可以存活,并导致细胞周期基因 Cyclin D1和 Cyclin A表达失去调控,从而引发肿瘤产生。因此, Per基因对细胞增殖和凋亡起重要调控作用, Per基因突变生物体极易出现早衰现象。

(四) MT对衰老的影响 褪黑素(melatonin, MT)是吲哚类物质,主要由松果体分泌。研究证明, SCN控制 MT分泌的昼夜节律,在黑暗条件下, SCN发出冲动传到颈上交感神经节,其节后纤维末梢释放去甲肾上腺素,与松果体细胞膜上的 β 肾上腺素受体结合,激活腺苷酸环化酶,通过 cAMP - PK系统,增强褪黑激素合成酶系的活性,从而增加 MT合成。因此,哺乳动物血中 MT浓度呈昼夜节律性变化,夜晚达到峰值,白天降至谷值,这种规律性波动与环境的光照条件十分相关,光刺激下,视网膜的传入冲动可抑制交感神经的活动,使 MT合成减少。李秋霞等(2004)研究发现, MT作为生物钟的一种主要输出信号除了参与性腺、昼夜节律、肾上腺功能调节外,还具有抗氧化作用,在机体抗氧化防御系统中占有重要地位。其抗氧化作用主要表现为:直接清除自由基;提高抗氧化酶的活性;减少自由基的生成。众所周知,体内自由基增多是导致衰老的主要原因, MT作为一种理想的自由基清除剂,具有明显的抗衰老作用。MT能清除自由基,抗氧化,保护细胞膜、细胞质、细胞核的完整性;抑制神经细胞内超载,清除体内过多的自由基,减少突触体谷氨酸释放,抑制大脑皮质 NO含量升高,提高神经营养因子表达水平,对神经细胞起保护作用。此外, MT还能显著降低与衰老有关的脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量,同时提高抗衰老物质谷胱甘肽(GSH)含量,并抑制环磷酰胺诱导的染色体损害和 H₂O₂诱导的染色体畸变,从而保护 DNA。研究表明在小

鼠侧脑室注射谷氨酸前预防性给予 MT 可显著抑制脑组织 MDA 的生成,同时 MT 可使侧脑室注射谷氨酸所致的脑内 GSH 含量恢复正常并显著提高谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX) 的活性,既抑制了谷氨酸对脑内 GSH 的耗竭,又增强了机体对脑内自由基的清除作用和抗氧化能力^[19]。因此,MT 分泌的正常与否将显著影响机体的衰老进程。

五、结语与展望

随着现代生物技术的发展,人们对生物钟分子作用机制和衰老产生的机制已经取得了一定的认识,并对两者之间的关系做了初步的研究。生物钟功能障碍会引起机体一系列生理和行为节律发生变化,并可能导致早衰现象。与此同时,衰老也对昼夜节律组织产生影响,它使机体 SCN 和外周组织振荡幅度、振荡周期和表达时相等发生不同程度的变化,其影响机制极其复杂,至今仍不很清楚。例如衰老对外周组织的影响究竟是因外周组织自身变化引起,还是 SCN 输出信号变化或其他授时因子作用引起仍不清楚。因此,关于生物钟与衰老的相互影响机制仍有待进一步研究。本文初步概述了生物钟与衰老的相互影响,为进一步认识衰老机制及其对机体的影响提供了重要线索,同时也为降低衰老对机体的不利影响及对老年疾病的治疗方面提供一定的参考。

参 考 文 献

- 1 Wu T, Jin YX, Ni YH, et al. Effects of light cues on re-entrainment of the food-dominated peripheral clocks in mammals. *Genes* 2008; 419: 27~34.
- 2 Sinclair DA, Lin SJ, Guarente L. Life span extension in yeast. *Science* 2006; 311: 195~196.
- 3 Yang Xu, Tao Wu, Yuanxiang Jin, et al. Effects of age and jet lag on D-galactose induced aging process. *Bogerontology* 2009; 10: 153~161.
- 4 Hofman MA, Swaab DF. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing Res Rev* 2006; 5: 33~51.
- 5 Gubin DG, Gubin GD, Waterhouse J, et al. The circadian body temperature rhythm in the elderly: effect of single daily melatonin dosing. *Chronobiol Int* 2006; 23: 639~658.
- 6 Avidan AY. Sleep in the geriatric patient population. *Semin Neurol* 2005; 25: 52~63.
- 7 Aujard F, Cayeianot F, Bentivoglio M, et al. Age-related effects on the biological clock and its behavioral output in a primate. *Chronobiol Int* 2006; 23: 451~460.
- 8 Davidson AJ, Yamazaki S, Areble DM, et al. Resetting of central and peripheral circadian oscillators in aged rats. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 471~477.
- 9 Claustat F, Fournier J, Geejen G, et al. Aging and circadian clock gene expression in peripheral tissues in rats. *Pathol Biol* 2005; 53: 257~260.
- 10 Gubina-Vakulik GI, Bondarenko LA, Sonnik NN. Long round-the-clock illumination as a factor of accelerated ageing of pineal gland. *Adv Gerontol* 2007; 20: 92~95.
- 11 Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res* 2005; 38: 145~152.
- 12 von Gall C, Weaver DR. Loss of responsiveness to melatonin in the aging mouse suprachiasmatic nucleus. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 464~470.
- 13 Shimba S, Ishii N, Ohta Y, et al. Brain and muscle Arntl-like protein 1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 12071~12076.
- 14 Nsion NL. Exploiting the rodent model for studies on the pharmacology of lifespan extension. *Ageing Cell* 2006; 5: 9~15.
- 15 Bunker MK, Walisser JA, Sullivan R, et al. Progressive arthropathy in mice with a targeted disruption of the MOP3/Bmal1 locus. *Genesis* 2005; 41: 122~132.
- 16 Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science* 2005; 308: 1043~1045.
- 17 Oishi K, Atsumi G, Sugiyama S, et al. Disrupted fat absorption attenuates obesity induced by a high-fat diet in Clock mutant mice. *FEBS Letters* 2006; 580: 127~130.
- 18 Lee CC. The circadian clock and tumor suppression by mammalian period genes. *Methods Enzymol* 2005; 393: 852~861.
- 19 贾孟良, 李经才, 董淳. 褪黑素对脑组织氧化损伤模型小鼠的抗氧化作用研究. *中国药房*, 2005; 16: 499~501.