

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.04.030

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.04.030

· 综述 ·

生物钟紊乱与相关疾病关系的研究进展

王春燕 综述 廖萍, 刘晓黎, 陈文俊, 何国平 审校

(中南大学湘雅护理学院, 长沙 410013)

[摘要] 生物钟又称生物节律, 是生物体内周期性波动的行为和生理现象, 近年来对生物钟产生和同步的分子机制的研究日益深入。研究表明, 生物钟的周期性变化与生物体的某些疾病(如失眠、癌症、抑郁症、阿尔茨海默氏病等)息息相关。所以, 对生物钟与相关疾病的关系的研究有重要的意义。本文就国内外有关生物钟的生理机制及生物钟相关疾病的研究综述如下, 以期为更好地研究生物钟的生理机制及防治相关疾病提供理论依据。

[关键词] 生物钟; 生物钟紊乱; 疾病

The research progress of circadian clock and related diseases

WANG Chunyan, LIAO Ping, LIU Xiaoli, CHEN Wenjun, HE Guoping

(Xiangya Nursing School of Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract Circadian clock, which is also known as circadian rhythm is the cyclical fluctuation of biological behavior and physiological phenomena in organism. Recently, studies on the molecular mechanism of circadian clock generation and synchronization were increasing. Results showed some diseases (e.g., insomnia, cancer, depression, Alzheimer's disease etc.) are related to the periodic variations of circadian clock. Therefore, the studies on the relationship between the periodic variations of circadian clock and some related diseases have important implication. In this article, the studies on the physiological mechanism of circadian clock and related diseases were summarized, which could provide theoretical basis for the researches on circadian clock and the controls of related diseases.

Keywords circadian clock; physiological mechanism; biological rhythm disorders; disease

自然界的大部分生物, 从简单的单细胞生物, 到复杂的哺乳动物, 都存在周期性波动的行为和生理现象, 称为生物节律, 又称生物钟。生物钟是生物体内在的时间控制系统, 是生物体内

多种生理学和生物化学过程波动的基础^[1]。生物钟系统在维持机体内在的生理功能(如睡眠觉醒系统、体温、代谢和器官功能等)方面扮演重要的角色^[2]。目前, 有关生物钟的生理机制的研究已经发

收稿日期 (Date of reception): 2014-12-17

通信作者 (Corresponding author): 何国平, Email: hgpcsu@aliyun.com

基金项目 (Foundation item): 澳大利亚中国理事会基金项目 (ACC00431), 美国中华医学基金会专项科研基金项目 (CMB08883)。This work was supported by Strengthening Professional Collaboration in Dementia Education and Research via the Provision and Evaluation of a Dementia Train the Trainer Program (ACC00431), the Development of the Chinese Innovative Practice Model of Community Health Nursing (CMB08883).

展到分子水平, 许多研究在基因水平上探讨生物节律改变与疾病的关系。相关研究发现生物节律紊乱与许多疾病(如睡眠障碍、抑郁症、肿瘤、阿尔茨海默氏病)关系密切。

1 生物节律的生理机制

1.1 生物节律调控系统组成及分子机制

人体昼夜节律调控系统主要由下丘脑前部的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)和松果体组成。SCN是位于下丘脑前部的一个小的起搏神经元聚集群, 它是人体内生物节律的起搏点, 也是生物节律信号产生和输送的源头。松果体在SCN支配下以分泌褪黑素(melatonin)的形式将时间信息传递至全身其他部位^[3]。一般来说, 高等生物的生物节律系统有3个组成部分: 生物节律输入系统、生物节律中枢和生物节律输出系统。生物体依靠输入系统将环境信息输入, 并通过生物节律中枢对输入信息进行整合, 同时生物体依靠输出系统, 使遍布于大脑和身体的细胞和器官保持与外界环境同步^[4]。关于生物钟的分子生物学机制, 最受认可的是昼夜节律生物钟运行的正、负反馈环路分子模型。主要的反馈环路包括8个核心生物钟基因: CLOCK, Casein kinase Iε (CKIE), Cryptochrome 1 (CRY1), Cryptochrome 2 (CRY2), Period 1 (PER1), Period 2 (PER2), Period3(PER3)和BMAL1。另一个环路包括两个维甲酸相关的孤儿核受体Rev-Erbα (RevErbA)和RORα (RORA)^[5]。作为复杂的转录-翻译反馈环路的一部分, 这些基因相互作用产生内部震荡驱动下游基因的节律性表达, 从而产生生理学过程^[6]。

主要的转录-翻译反馈环路的核心是两个转录因子CLOCK和BMAL1, CLOCK:BMAL1异二聚体通过捆绑到特定基因片段E-boxes (5'-CACGTG-3')和E'-boxes (5'-CACGTT-3')上启动PER和CRY基因的转录, CRY蛋白在胞浆中的积累一旦到达极限, 就约束PER蛋白, 产生稳定的复合物并重新进入胞核干扰CLOCK和BMAL1的异源二聚化, 抑制CLOCK和BMAL1的活动, 由此组成一个负反馈环路^[7-8]。CKIE能使PER磷酸化, PER蛋白在胞浆中积累被CKIE降解^[8]。另一条环路由Rev-Erb-α和RORA组成, 对主要的环路进行微调^[9]。CLOCK-BMAL1异源二聚体也可以驱动Rev-ErbA和RORA的转录, Rev-ErbA和RORA分别抑制和驱动BMAL1的转录^[7]。转录翻译反馈环路如图1所示。

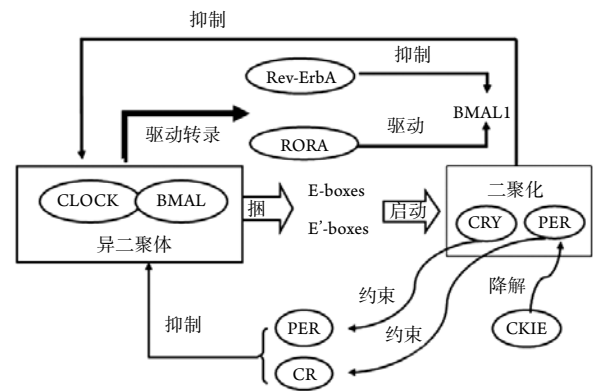


图1 转录翻译反馈环路示意图

Figure 1 The process of transcription and translation feedback loop

生物体依靠基因表达和生物钟转录因子联合作用形成生物节律。研究^[10]发现, 生物钟基因不仅存在于SCN, 也存在于中枢和外周组织(如SCN之外的脑区、眼睛、心脏、肾脏、肺、肝脏、骨骼肌、唾液和白细胞等)。在已经被研究的外周组织中, 几乎都出现了8个已知生物钟基因的表达^[11-12]。外周生物钟在各自的组织中扮演重要而独特的功能, 驱动涉及到许多生理功能的特定基因的节律性表达^[13]。许多数据^[14]有力地表明: 外周生物钟的节律性活动具有自主性同时也依赖于SCN输出的信号的调节。

1.2 生物节律中枢与环境相互作用

生物钟有自主性, 但同时也受外界环境因子的影响重新设置节律。中枢生物钟最主要的功能是协调外周组织的生理功能来适应外界环境的需要^[11]。SCN可能通过多种体液和神经信号使外周生物钟保持同步, 以产生节律性活动, 适应外界环境变化^[15]。

1.3 褪黑素与生物节律的关系

褪黑素与生物节律调节有密切关系。松果体分泌的褪黑素是机体生物钟的内源性同步因子, 褪黑素被输送到生物节律调节中枢SCN并与SCN上的受体结合, 将松果体感受的光—暗信号传递到SCN, 然后通过受体后机制发挥对生物节律的调节作用^[16]。褪黑素的产生率在白天很低, 夜间逐渐升高, 凌晨3点到4点达到高峰, 然后逐渐下降^[17]。

2 生物钟紊乱与疾病

生物模型、基因表达研究和临床试验的最新

研究数据^[9]表明, 年龄的增长和年龄相关的病理过程会导致生物钟系统的功能紊乱, 生物钟紊乱与脑部年龄相关退行性疾病有关。由于生活节奏的加快, 许多人长期夜间加班或倒夜班工作, 没有顺应生物节律进行工作和学习, 也会引起生物节律紊乱。破坏生物节律可能导致机体的许多病理变化, 增加许多疾病的危险(包括失眠、抑郁、葡萄糖耐受不良、心血管疾病和各种癌症)^[18-19]。

2.1 生物节律紊乱和睡眠觉醒节律紊乱

睡眠觉醒节律紊乱是一种没有确定的睡眠觉醒模式的生物节律紊乱。在发达国家, 约15%~30%的工人生活规律不规则, 出现睡眠觉醒节律紊乱^[20]。睡眠觉醒节律紊乱会导致一系列生理和神经行为性改变, 影响许多不同的认知领域(包括注意力、记忆力、抽象能力和决策能力)^[21-22]。代谢性疾病在倒夜班工作的人群中增加, 对动物模型和人类进行睡眠的研究^[23]表明: 睡眠减少会导致糖耐量降低、胰岛素不敏感和体重增加。一个瑞典的流行病学研究^[24]发现倒夜班工作和肥胖、甘油三脂升高、高密度脂蛋白降低有关。其他与倒夜班有关的医学问题包括消化性溃疡、心血管疾病、妊娠异常、子宫内膜异位、免疫功能异常、压力增加和某些种类的癌症^[20]。不规则的睡眠觉醒节律障碍可能是有很多原因引起的, 最可能的机制包括中枢性SCN神经元的退化、光暴露的减少或者外界同步刺激的输入, 如光和活动导致中枢节律震荡的变弱和暂时的生物节律紊乱^[25]。

2.2 生物节律紊乱与阿尔茨海默氏病 (Alzheimer disease, AD)

近期的研究^[3]发现阿尔茨海默氏病的发生与生物节律紊乱有密切关系。AD病人常伴有生物节律的紊乱, 如睡眠-觉醒节律的紊乱, 并且紊乱的昼夜节律与病人的认知功能损伤显著相关。睡眠觉醒节律的破坏在AD发生后逐渐变重, 并伴有睡眠效率的降低, 觉醒次数的增加, 总的睡眠时间的减少等现象^[26]。严重的昼夜节律紊乱, 加剧了AD的进展, 严重影响病人的生活质量^[3]。

AD对生物节律产生影响主要是通过SCN功能改变、褪黑素水平变化等多因素的相互作用^[27]。AD病人SCN的破坏引起血管加压素分泌降低, 可能是这些病人表现出睡眠觉醒节律紊乱的病理基础。而且, 相关研究^[26]显示循环系统中的褪黑素水平急剧下降, 其下降水平与精神损伤的严重程度相关。对AD病人脑组织中节律基因的研究发

现, Per1、Cry1及Bmal1的表达失去近日节律性, 这一系列基因和蛋白的异常是AD病人近日节律紊乱的分子基础^[27]。

2.3 生物节律紊乱与癌症

生物节律紊乱与许多病理情况有关, 包含肿瘤的发生和进展。研究^[17,28]表明生物节律紊乱与内分泌恶变密切相关, 倒夜班工作的人在激素相关性的乳腺癌和前列腺癌中发病率增加, 结肠癌的患病率也增加。流行病学研究^[5,29]发现生物节律紊乱与乳腺癌发生和预后差有关, 有转移性乳腺癌的病人如果存在生物节律的紊乱, 会比生物节律正常的病人更早的出现死亡。动物实验发现相对于正常动物, 节律受破坏的动物易发生某些类型的肿瘤^[30]。在小鼠模型研究中发现: 干扰生物钟基因表达和生物节律与癌症的发生和进展有关^[28]。

在外周组织, 分子生物钟通过控制细胞增殖、代谢、衰老和DNA损伤应答抑制肿瘤的生长^[31]。生物钟决定细胞对DNA损伤和DNA修复的反应能力, DNA修复维持基因的稳定性, 保护DNA免受内外因素的刺激^[28]。肿瘤细胞的增殖规律与正常组织不同, 遵循一个循环模式, 破坏生物节律与改变肿瘤细胞的增殖有关^[30]。研究表明许多发生癌症的个体都发生了生物钟基因的变化。病例分析^[17-18]表明在各类白血病和淋巴瘤中Per基因的表达是下降的, 在偶发的和家族聚集的乳腺癌中三个全部的Per基因的表达都出现异常。在甲状腺癌的滤泡癌和乳突状腺癌中, 出现Bmal1表达的上调和Cry2表达的下调^[32]。生物节律紊乱可能导致肿瘤的发生, 肿瘤的发生也可能影响生物钟基因的表达, 在结肠直肠恶性肿瘤中, 生物钟基因和蛋白易于改变, 二者的改变也会影响癌细胞的表型特征, 疾病进展, 病人存活及对化疗的反应^[28]。至今为止, 许多科学家发现了人体癌症细胞的生长存在每天的时间差异, 并且在每天的最优时间里给予任何以癌细胞增值为靶向的治疗会发挥更好的作用^[12], 这为科学家在生物节律的角度研究癌症的治疗提供了思路。

3 生物节律紊乱与抑郁

生物钟可能在抑郁的产生中扮演重要的角色, 改变光照条件和生活方式会使个体产生一系列情绪异常, 包括冲动、躁狂和抑郁^[33]。一项重要的实验性研究^[12]表明: 破坏生物节律或延迟开始睡觉时间会对情绪、认知功能、行为产生重要的影响。

生物钟紊乱会导致抑郁, 然而有些数据^[10]表明情绪紊乱也会影响中枢生物钟系统的功能。近日生物节律紊乱是抑郁症病人非常明显的特征, 主要表现为睡眠紊乱, 抑郁心境晨重夜轻等变化。抑郁症病人睡眠异常的主诉是晨间早醒, 这提示昼夜节律起搏点的时相发生了改变^[34]。生物节律紊乱与抑郁相伴存在, 但究竟哪个因素是病因目前还不明确。Bahk等一项关于自杀与抑郁症的生物型与季节分型的关系研究^[35]显示, 生物节律与抑郁症病人的自杀密切相关。晚间型抑郁症病人产生自杀念头多于晨间型患者, 季节性也是与抑郁症病人自杀相关的一个重要的独立变量。

对抑郁症病人监测发现失眠和入睡后快速动眼睡眠(rapid eye movement sleep, REM sleep)开始的短暂延迟经常发生, 与正常人相比, 有抑郁症病史的人生物钟基因表达模式发生变化: Clock, Bmal1和Period1的mRNA表达增高^[10]。近年来神经内分泌学的研究结果提示, 抑郁症发病常伴有内分泌功能的改变, 特别是褪黑素。现已有众多研究显示褪黑素与抑郁症密切相关。抑郁发作时会呈现褪黑素分泌量、分泌节律位相及幅度的异常^[36]。一些文献^[10]报道了与正常人相比, 抑郁症病人血液褪黑素含量的降低和分泌延迟。然而有研究采用放射免疫法对人血浆褪黑素进行测定, 结果发现无生物节律紊乱的老年抑郁症病人血浆褪黑素水平与正常对照组无明显差异, 但有睡眠节律紊乱的抑郁症病人血浆褪黑素水平明显低于对照组, 且睡眠节律紊乱的严重程度与血浆褪黑素呈负相关^[37-38], 这表明褪黑素水平降低可能是抑郁症病人睡眠节律紊乱产生的生理学基础。

4 小结

生物节律紊乱除了与睡眠障碍、神经退行性疾病、癌症、心境障碍等疾病相关外, 也与内分泌系统疾病、心脑血管疾病、免疫系统疾病、肺部疾病(肺纤维化等)等具有相关性。生物节律紊乱与疾病之间相互作用, 会导致疾病的发展和生物节律的进一步紊乱。近年来对生物钟及相关疾病的研究日益增多, 但是生物节律紊乱与这些疾病的关系仍不明确, 理解中枢和外周生物钟在紊乱状态下的调节机制可能为减少相关的健康问题提供依据。随着研究的进一步深入, 生物节律系统在相关疾病中的作用将会逐渐明了。充分了解生物钟与疾病之间的关系, 可能为克服相关疾病发病和治疗的研究瓶颈提供更广的思路。

参考文献

1. Huang XL, Fu CJ, Bu RF. Role of circadian clocks in the development and therapeutics of cancer[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(6): 2061-2066.
2. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 445-462.
3. 周江宁, 刘雅静. 松果体素的节律与阿尔茨海默病[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(8): 796-803.
4. ZHOU Jiangning, LIU Yajing. The relation between rhythm of the pineal gland and Alzheimer's disease[J]. *Biochemistry and biophysics*, 2012, 39(8): 796-803.
5. McClung CA. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21 Suppl 4: S683-S693.
6. Rossetti S, Esposito J, Corlazzoli F, et al. Entrainment of breast (cancer) epithelial cells detects distinct circadian oscillation patterns for clock and hormone receptor genes[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(2): 350-360.
7. Waddell BJ, Wharfe MD, Crew RC, et al. A rhythmic placenta? Circadian variation, clock genes and placental function[J]. *Placenta*, 2012, 33(7): 533-539.
8. Richards J, Gumz ML. Mechanism of the circadian clock in physiology[J]. *Am J Physiol Regul Integr, Comp Physiol*, 2013, 304(12): R1053-R1064.
9. Buhr ED, Takahashi JS. Molecular components of the Mammalian circadian clock[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2013, (217): 3-27.
10. Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(5): 325-335.
11. Gouin JP, Connors J, Kiecolt-Glaser JK, et al. Altered expression of circadian rhythm genes among individuals with a history of depression[J]. *J Affect Disord*, 2010, 126(1-2): 161-166.
12. Eismann EA, Lush E, Sephton SE. Circadian effects in cancer-relevant psychoneuroendocrine and immune pathways[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(7): 963-976.
13. You S, Wood PA, Xiong Y, et al. Daily coordination of cancer growth and circadian clock gene expression[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 91(1): 47-60.
14. Richards J, Gumz ML. Advances in understanding the peripheral circadian clocks[J]. *FASEB J*, 2012, 26(9): 3602-3613.
15. Canaple L, Kakizawa T, Laudet V. The days and nights of cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(22): 7545-7552.
16. Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from learned diverse organisms[J]. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(7): 544-556.
17. Zee PC, Attarian H, Videnovic A, et al. Circadian Rhythm Abnormalities[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2013, 19(1): 132-147.
18. Gery S, Koeffler HP. Circadian rhythms and cancer[J]. *Cell Cycle*,

- 2010, 9(6): 1097-1103.
18. Sahar S, Sassone-Corsi P. Circadian clock and breast cancer: a molecular link[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(11): 1329-1331.
 19. Uth K, Sleight R. Deregulation of the circadian clock constitutes a significant factor in tumorigenesis: a clockwork cancer. Part II. In vivo studies[J]. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2014, 28(3): 379-386.
 20. Cermakian N, Boivin DB. The regulation of central and peripheral circadian clocks in humans[J]. *Obes Rev*, 2009, 10 Suppl 2: 25-36.
 21. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(2): 114-126.
 22. Goel N, Rao H, Durmer JS, et al. Neurocognitive consequences of sleep deprivation[J]. *Semin Neurol*, 2009, 29(4): 320-339.
 23. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, et al. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(1): 142-151.
 24. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people[J]. *Occup Environ Med*, 2001, 58(11): 747-752.
 25. Zhou QP, Jung L, Richards KC. The management of sleep and circadian disturbance in patients with dementia[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(2): 193-204.
 26. Shechter A, Boivin DB. Sleep, Hormones, and Circadian Rhythms throughout the Menstrual Cycle in Healthy Women and Women with Premenstrual Dysphoric Disorder[J]. *Int J Endocrinol*, 2010, 2010: 259345.
 27. 方凌燕, 刘衍宇, 关俊文. 阿尔茨海默病与生物节律相互关系的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(8): 1486-1488.
FANG Lingyan, LIU Yanyu, GUAN Junwen. The research progress of relationship between Alzheimer's disease and biological rhythm[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2011, 31(8): 1486-1488.
 28. Mazzoccoli G, Vinciguerra M, Papa G, et al. Circadian clock circuitry in colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(15): 4197-4207.
 29. Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology[J]. *Mol Med*, 2012, 18: 1249-1260.
 30. 戴弘季, 陈可欣. 昼夜节律紊乱与乳腺癌关系的研究进展[J]. *国外医学卫生学分册*, 2008, 35(1): 36-40.
DAI Jihong, CHEN Kexin. The research progress of relationship between circadian rhythm disorders and breast cancer[J]. *Foreign medical hygiene booklet*, 2008, 35(1): 36-40.
 31. Fu L, Kettner NM. The circadian clock in cancer development and therapy[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013; 119: 221-282.
 32. Mannic T, Meyer P, Triponez F, et al. Circadian clock characteristics are altered in human thyroid malignant nodules[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11): 4446-4456.
 33. Salgado-Delgado R, Tapia Osorio A, Sadari N, et al. Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression[J]. *Depress Res Treat*, 2011, 2011: 839743.
 34. 黄耀伟, 于涟, 周继勇. 生物钟机制研究进展[J]. *生命科学*, 2000, 12(1): 10-13.
HUANG Yaowei, YU Lian, ZHOU Jiyong. The review of circadian clock mechanism[J]. *Bioscience*, 2000, 12(1): 10-13.
 35. Bahk YC, Han E, Lee SH. Biological rhythm differences and suicidal ideation in patients with major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2014, 168: 294-297.
 36. 王丝丝, 潘集阳, 王雀良. 抑郁症与近日节律紊乱研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(6): 865-867.
WANG Sisi, PAN Jiyang, WANG Queliang. The research progress of depression and circadian rhythm disorders[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2012, 28(6): 865-867.
 37. 李恒芬, 赵晓锋, 代娟, 等. 抑郁症睡眠节律紊乱与血浆褪黑素水平的关系[C]. 2008年中国睡眠研究会第五届学术年会论文摘要汇编, 2008.
LI Hengfen, ZHAO Xiaofeng, DAI Juan, et al. Depression, Sleep rhythm disorders and plasma levels of melatonin[C]. The fifth academic conference of Chinese society for the study of sleep, 2008.
 38. 代娟, 李恒芬, 曹素霞, 等. 老年抑郁症患者失眠与血浆褪黑素水平的关系[J]. *中国健康心理学杂志*, 2010, 18(11): 1285-1287.
DAI Juan, LI Hengfen, CAO Suxia, et al. The relationship between insomnia and the plasma levels of melatonin in elderly patients with depression[J]. *China Journal of Health Psychology*, 2010, 18(11): 1285-1287.

本文引用: 王春燕, 廖萍, 刘晓黎, 陈文俊, 何国平. 生物钟紊乱与相关疾病关系的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(4): 676-680. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.04.030

Cite this article as: WANG Chunyan, LIAO Ping, LIU Xiaoli, CHEN Wenjun, HE Guoping. The research progress of circadian clock and related diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(4): 676-680. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.04.030