

# 昼夜节律紊乱与心脑血管疾病

袁艳鹏综述 柴玉鑫 蔡彦宁审校

**【摘要】** 昼夜节律参与调节多种生理、心理和行为变化,是生命活动的本质特性之一。昼夜节律的产生和维持依赖于多种时钟基因。研究表明,昼夜节律紊乱与心脑血管疾病的发生、发展存在密切的联系,表现在:(1)时钟基因广泛表达于心脑血管系统,并发挥重要的调节功能;(2)心率、血压、血儿茶酚胺水平等心脑血管系统核心指标均表现出昼夜节律变化;(3)心脑血管疾病的发病频率随时间昼夜波动;(4)肥胖、糖尿病、代谢综合征等心脑血管疾病相关病症与时钟基因多态性密切相关;(5)时钟基因对于血管内皮的再生和功能至关重要。该文结合最新研究进展阐述昼夜节律紊乱与心脑血管疾病的相关性,并探讨其可能的机制。

**【关键词】** 昼夜节律; 时钟基因; 心脑血管疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.05.011

## 1 背景

随着人口老龄化,心脑血管疾病已成为威胁我国人民健康的头号杀手。调查显示,我国每年有 300 多万人死于心脑血管疾病,占每年总死亡人数的 50%,而幸存者中有 75% 不同程度丧失劳动能力<sup>[1]</sup>。心脑血管病以其高发病、高致残、高死亡、高复发的特点严重威胁着人类健康,并给国家和家庭带来沉重负担<sup>[2]</sup>。值得注意的是,无论是心率、血压等基本生理指标还是心脑血管疾病的发生频率都随时间昼夜波动,提示昼夜节律紊乱在心脑血管疾病的发生、发展中发挥着作用。

## 2 昼夜节律及其分子机制

昼夜节律广泛存在于人类和其他哺乳动物中,参与调节多种生理、心理和行为变化,是生命活动的本质特性。就整体而言,昼夜节律系统具有自上而下的级联结构。这一级联结构的核心(又称中枢振荡器)位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)。SCN 以外的组织和细胞中存在的外周节律振荡器均受中枢振荡器调控,从而形成一个完整系统,产生并维持以 24 h 为周期的昼夜波动<sup>[3]</sup>。中枢和外周振荡器非常相似,都依赖时钟基因间在“转录-翻译-翻译后加工”水平相互作用而形成的反馈环路,驱动表达水平乃至生理水平的昼夜

变化<sup>[4]</sup>。研究表明,核心反馈调节环路涉及 CLOCK、NPAS2、BMAL1、PER1、PER2、PER3、CRY1、CRY2 等多种时钟基因。转录因子 CLOCK (或 NPAS2) 和 BMAL1 能够形成异源二聚体,结合于其他时钟基因,如 PER (Per1、Per2 和 Per3) 和 CRY (Cry1 和 Cry2) 的启动子,激活其转录。转录后的 PER 和 CRY 在细胞质中被翻译,继而形成复合体返回细胞核,通过直接相互作用,干扰 CLOCK/BMAL1 二聚体的转录活性,从而抑制 PER 和 CRY 的转录,由此形成反馈调节<sup>[5]</sup>。除核心反馈调节环路外,多种其他环路也相继被发现,它们在维持昼夜节律波动的精确性上都发挥着不可替代的作用。需要指出的是,这些时钟基因的突变和敲除会导致整个昼夜节律系统和多种生理功能的紊乱。

## 3 心脑血管系统中时钟基因的表达和功能

时钟基因广泛表达于心脑血管相关的组织和器官中。心脏、肾脏、中枢神经系统、血管内皮中都存在时钟基因的表达,并且其丰度昼夜波动。此外,时钟基因还直接参与调控心肌的代谢、生长和损伤修复<sup>[6,7]</sup>。各种组织和器官中至少有 10% 左右的基因直接或间接受时钟基因的调控,而表现出表达水平的昼夜震荡。这些基因参与了多种生理功能,从而使血压、心率、交感神经活动、基础血管张力、外周血管阻力、去甲肾上腺素水平、肾素水平、儿茶酚胺水平等均表现出 24 h 节律性波动<sup>[8,9]</sup>。每天上午血压处于高峰,血管紧张度处于低谷,凝血

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经生物学研究室,教育部神经变性病重点实验室

通信作者:蔡彦宁, Email: yanningcai@hotmail.com

活性处于高峰,儿茶酚胺水平处于高峰,由此造成心脑血管系统处于脆弱状态。与此相吻合,卒中、心肌梗死等心脑血管疾病的发生频率具有昼夜波动的特征,其发病高峰出现于每天晨间至上午<sup>[10,11]</sup>。

#### 4 昼夜节律紊乱与心脑血管疾病的相关性

##### 4.1 流行病学证据

流行病学调查显示,轮班和夜班导致的人体昼夜节律紊乱增加罹患心脑血管疾病的风险。一项包括 79 109 名女护士的研究显示,从事夜班工作 6 年以上的妇女与从未上过夜班的妇女相比,患冠心病的风险高达 1.51 倍。在对吸烟、饮酒、高血压史、糖尿病、高胆固醇症、绝经、激素替代疗法、阿司匹林治疗、心肌梗死家族史等影响因素矫正后,风险依然显著<sup>[12]</sup>。另一项对 80 108 名女护士的前瞻性研究显示,夜班、轮班破坏昼夜节律并和缺血性卒中密切相关,轮班时间每增加 5 年,患缺血性卒中的风险上升 4%<sup>[13]</sup>。多项大样本的前瞻性研究同样证明,轮班和夜班工人患心脑血管疾病、高血压、肥胖、糖尿病的风险显著增高<sup>[14-16]</sup>。睡眠障碍也使心脑血管事件发生率显著升高<sup>[17]</sup>。

##### 4.2 关联研究证据

基因多态性研究也提示昼夜节律和心脑血管疾病间的密切关系。来自于 424 个家族和 1304 例糖尿病病人的对照研究显示:BMAL1 的单倍型与高血压和 2 型糖尿病相关,为代谢综合症的病因<sup>[18]</sup>。NPAS2 和 PER2 的多态性分别与高血压、血糖水平及代谢综合征相关<sup>[19]</sup>,而代谢综合征正是心脑血管疾病的前奏<sup>[20]</sup>。

##### 4.3 动物实验证据

昼夜节律紊乱可能导致心脑血管疾病更直接的证据来自动物实验。Martino 等<sup>[21]</sup>发现,将心肌肥大的小鼠置于 10 h 光照、10 h 黑暗的环境中,其病理改变更趋严重、心脏收缩力下降、血压升高;而将小鼠重新置于 12 h 光照、12 h 黑暗的环境中,其症状得到缓解。这一研究首次证明了干扰昼夜节律能够导致心血管疾病的恶化。

近年来,随着昼夜节律分子机制的阐明,多种时钟基因敲除或突变小鼠相继问世。这些内源的干扰昼夜节律的动物模型,为揭示昼夜节律与心脑血管疾病间的密切关系提供了最为有力的证据。Viswambharan 等<sup>[22]</sup>发现,时钟基因 Per2 对于维持正常心血管功能至关重要,其突变能够导致动脉内

皮所释放或合成的 NO 和前列环素(PGI)的降低,增加收缩血管物质前列腺素(PG)的释放,使血管内皮功能紊乱,从而易化血栓的形成和心脑血管疾病的发生。Anea 等<sup>[23]</sup>发现时钟基因 BMAL1 和 CLOCK 也直接参与心脑血管疾病发生发展。敲除 BMAL1 或突变 CLOCK 的小鼠,其动脉内皮舒缩功能紊乱,发生病理重构时其血管损伤也更为严重。Turek 等<sup>[24]</sup>报道,CLOCK 突变能导致小鼠肥胖和出现代谢综合征,而这两者均为心脑血管疾病的主要危险因素。

##### 4.4 可能的机制

昼夜节律系统与心脑血管疾病的关联是近年来的研究热点之一,但具体关联机制目前仍在探讨之中。(1)时钟基因通过影响丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)和 NO 信号通路,影响内皮功能。Akt 能够保护细胞远离凋亡,并增加 NO 的产生从而调节血管内皮功能。敲除 BMAL1 或突变 CLOCK 的小鼠,磷酸肌醇脂依赖性蛋白激酶(PDK)蛋白表达下降,Akt 磷酸化水平降低,NO 合成减少,血管舒缩失调,血管内皮细胞功能受损,导致血管的病理重构、血栓易于形成并引起心脑血管疾病的发生<sup>[22,23]</sup>。(2)时钟基因能够调控内皮祖细胞功能,影响内皮再生及内皮老化。这一结论主要来源于对 PER2 突变小鼠的研究,其机制涉及 PDK/Akt 信号通路,以及多种调节细胞周期的基因,如 c-myc、p27、cyclin D1、cyclin A 等<sup>[25]</sup>。(3)时钟基因 Rev-erb  $\alpha$  等能够激活炎症因子白细胞介素(IL)-6、环氧化酶(COX)-2 的表达,而炎症反应在内皮细胞损伤中至关重要<sup>[26]</sup>;(4)时钟基因参与调控纤溶酶系统的活性。研究发现 Rev-erb  $\alpha$  能够结合于纤溶酶原激活物抑制因子 1(PAI-1)启动子区,抑制其表达<sup>[27]</sup>。

总之,时钟基因广泛表达于心脑血管系统,具有重要的功能。昼夜节律紊乱能够干扰时钟基因的表达,并通过多种机制引发心脑血管疾病的发生。对于时钟基因与心脑血管疾病的相关性的研究,将了解疾病提供新的视角,为治疗提供新的靶点。

#### 参 考 文 献

- [1] Fuster V, Bansilal S. Promoting cardiovascular and cerebrovascular health [J]. Stroke, 2010, 41(6): 1079-1083.
- [2] 高欢鸣,王文. 高血压及心脑血管疾病流行病学的最新数据:美国心脏病和卒中年报 2008 [J]. 中华高血压杂志,

- 2009,17(6):494-495.
- [ 3 ] Hastings MH, Herzog ED. Clock genes, oscillators, and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei [J]. *J Biol Rhythms*, 2004, 19(5): 400-413.
- [ 4 ] Hardin PE. Transcription regulation within the circadian clock; the E-box and beyond [J]. *J Biol Rhythms*, 2004, 19(5): 348-360.
- [ 5 ] Young ME. The circadian clock within the heart: potential influence on myocardial gene expression, metabolism, and function [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(1): H1-H16.
- [ 6 ] Durgan DJ, Young ME. The cardiomyocyte circadian clock; emerging roles in health and disease [J]. *Circ Res*, 2010, 106(4): 647-658.
- [ 7 ] Takeda N, Maemura K. Cardiovascular disease, chronopharmacotherapy, and the molecular clock [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, May 6. [Epub ahead of print]
- [ 8 ] Duguay D, Cermakian N. The crosstalk between physiology and circadian clock proteins [J]. *Chronobiol Int*, 2009, 26(8): 1479-1513.
- [ 9 ] Paschos GK, FitzGerald GA. Circadian clocks and vascular function [J]. *Circ Res*, 2010, 106(5): 833-841.
- [10] Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, et al. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening [J]. *Am J Cardiol*, 1992, 70(1): 65-68.
- [11] Rudic RD. Time is of the essence; vascular implications of the circadian clock [J]. *Circulation*, 2009, 120(17): 1714-1721.
- [12] Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women [J]. *Circulation*, 1995, 92(11): 3178-3182.
- [13] Brown DL, Feskanich D, Sánchez BN, et al. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke [J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(11): 1370-1377.
- [14] Krlsson B, Alfredsson L, Knutsson A, et al. Total mortality and cause-specific mortality of Swedish shift- and dayworkers in the pulp and paper industry in 1952-2001 [J]. *Scand J Work Environ Health*, 2005, 31(1): 30-35.
- [15] Kitamura T, Onishi K, Dohi K, et al. Circadian rhythm of blood pressure is transformed from a dipper to a non-dipper pattern in shift workers with hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2002, 16(3): 193-197.
- [16] Oberlinner C, Ott MG, Nasterlack M, et al. Medical program for shift workers—impacts on chronic disease and mortality outcomes [J]. *Scand J Work Environ Health*, 2009, 35(4): 309-318.
- [17] Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea [J]. *Circulation*, 2003, 107(13): 1822-1826.
- [18] Woon PY, Kaisaki PJ, Braganca J, et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(36): 14412-14417.
- [19] Englund A, Kovanen L, Saarikoski ST, et al. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome [J]. *J Circadian Rhythms*, 2009, 7:5.
- [20] Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome; from experimental genetics to human disease [J]. *Circ Res*, 2010, 106(3): 447-462.
- [21] Martino TA, Tata N, Belsham DD, et al. Disturbed diurnal rhythm alters gene expression and exacerbates cardiovascular disease with rescue by resynchronization [J]. *Hypertension*, 2007, 49(5): 1104-1113.
- [22] Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, et al. Mutation of the circadian clock gene Per2 alters vascular endothelial function [J]. *Circulation*, 2007, 115(16): 2188-2195.
- [23] Anea CB, Zhang M, Stepp DW, et al. Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock [J]. *Circulation*, 2009, 119(11): 1510-1517.
- [24] Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice [J]. *Science*, 2005, 308(5724): 1043-1045.
- [25] Wang CY, Wen MS, Wang HW, et al. Increased vascular senescence and impaired endothelial progenitor cell function mediated by mutation of circadian gene Per2 [J]. *Circulation*, 2008, 118(21): 2166-2173.
- [26] Migita H, Morser J, Kawai K. Rev-erbalpha upregulates NF-kappaB-responsive genes in vascular smooth muscle cells [J]. *FEBS Lett*, 2004, 561(1-3): 69-74.
- [27] Wang J, Yin L, Lazar MA. The orphan nuclear receptor Rev-erb alpha regulates circadian expression of plasminogen activator inhibitor type 1 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(45): 33842-33848.

(收稿:2010-06-07 修回:2010-06-24)

(本文编辑:丁媛媛)