

# 昼夜节律紊乱与心脑血管病的相关性研究进展

吴晓莉 王云雷 白帆 刘丽旭 张通

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)03-0362-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.03.024

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是动脉壁上沉积的一层包括胆固醇结晶在内的粥样物质,使动脉弹性降低、管腔变窄,导致心脑血管疾病的发生。AS的发病机理非常复杂,除高脂血症、高血压病、糖尿病、大量吸烟等动脉粥样硬化主要危险因素外,昼夜节律紊乱在动脉粥样硬化中的作用目前也被关注。昼夜节律主要受光线和摄食影响,视网膜神经节细胞含有感光色素蛋白接收光信号,视交叉上核(Suprachiasmatic nucleus, SCN)细胞会在白天根据视网膜的光线信号进行重置,夜间根据松果体(Pineal gland)分泌褪黑激素(Melatonin)的情况进行重置。就这样设置了我们的生物昼夜节律钟,一旦这种节律被打破如睡眠剥夺、昼夜倒班工作等会引起多种病理生理改变,如糖尿病、血脂代谢异常、高血压病等代谢性疾病和慢性炎症。本研究将综述近年来临床、动物研究来进一步阐述昼夜颠倒节律紊乱与心脑血管疾病之间的因果关系以及可能病理生理机制。

## 1 昼夜节律紊乱与心脑血管疾病的临床研究

昼夜倒班工作人群常因夜间清醒工作,白日睡眠,从而出现内外昼夜节律调控的不一致。有研究认为长期在异常的昼夜节律情况下睡眠和进食导致昼夜节律异常,对血压、血脂代谢、代谢综合征以及体重指数均会产生影响,被认为可导致多种慢性疾病,尤其是心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)<sup>[1-2]</sup>。1995年Kawachi等对女性护士人群进行了为期4年的随访调查研究,发现值夜班的女性护士相较于从未值班的护士在矫正年龄后其患冠心病的风险率高达1.38;进一步分析矫正了吸烟以及其他心血管病风险因素后发现值班年限>6年的女性护士患冠心病的风险更高,可高达1.51<sup>[3]</sup>。Kang等纳入110名男性化学工厂的工人,其中70例为白班工作,40例为夜班工作,对其进行冠状动脉计算机断层扫描血管造影(CT angiography, CTA)检查,在矫正了年龄、低密度脂蛋白水平、高血压病、糖尿病等心脑血管危险因素后同样发现夜班工作与冠脉动脉粥样硬化斑块发生有明显相关性,而且倒班工作的年限越长,其与冠脉动脉粥样硬化斑块相关性增加,但未发现倒班工作与冠脉的狭窄有相关性<sup>[4]</sup>。Farha等招募了140例成年受试者,通过诊断代

谢综合征(Metabolic syndrome, MetS),计算血浆致动脉粥样硬化指数(Atherogenic index of plasma, AIP)和 Framingham 危险评分(Framingham risk score, FRS),并比较白班常规工作与夜班倒班工作之间的差异,结果显示夜班倒班工作的年限越长以及每月夜班次数越多可明显增加30年-FRS,夜班工作者AIP明显增加,进一步证实倒班所致昼夜节律紊乱与CVD以及动脉粥样硬化风险相关<sup>[5]</sup>。此研究提供了一种新思路,即分析动脉粥样硬化的非症状临床前改变是评价夜班/轮班工作暴露与CVD的关系的一种方法。因此, Silva-Costa进一步通过测量颈动脉内膜厚度(Intima-media thickness, IMT)来评估夜班工作与亚临床动脉粥样硬化的关系,数据来源于1778名有夜班工作暴露经历人群,其中594名为目前夜班工作,1184例为既往有夜班工作,平均夜班工作时限为11.47年,平均年龄51.6岁,结果发现在男性受试者中夜班时间越长,其体重指数(Body mass index, BMI)以及颈动脉IMT明显增加,而在女性受试者中夜班暴露情况与颈动脉IMT无明显相关性<sup>[6]</sup>。除了性别存在可能差异,也有研究发现昼夜倒班工作者更易发生肥胖、心率变异,甚至胃部不适,但甘油三酯以及高密度脂蛋白水平并没有明显差异<sup>[7-8]</sup>。因此,脂质代谢途径是否并非昼夜节律的紊乱所致动脉粥样硬化的主要机制?是否存在炎症或其他代谢途径?以及累积倒班工作年限的长短是否会影响昼夜节律紊乱程度以及随之病理生理改变是否有所不同。

Jankowiak等为分别明确目前夜班工作以及累积夜班工作与亚临床动脉粥样硬化的关系,纳入15010例受试者,平均年龄35.64岁,通过询问详细工作经历、职业史、生活方式、性格特点等,并进一步观察动脉硬化指标、血管功能以及颈动脉IMT,结果显示夜班工作可导致动脉硬化增加,血流速度增加,IMT增厚;同时发现夜班工作的年限越久,发生动脉粥样硬化风险更大<sup>[9]</sup>。Skogstad等研究结果也显示倒班的年限越长,颈动脉IMT更为明显,且C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平相应增高<sup>[10]</sup>。Torquati通过纳入21项研究,可见夜班工作者相比于白班工作者,其CVD风险增加17%,冠心病的病死率增高26%,且在第1个5年夜班工作后每增加5年夜班工作暴露,其CVD的风险增加7.1%,因此认为倒班工作与CVD之间存在非线性相关性,并在第1个5年夜班工作暴露后更为明显<sup>[11]</sup>。

那么对于长期倒班工作者,经过长期规律的昼夜颠倒,是否机体已重新调置昼夜节律,从而机体发生适应呢?为了确定处于昼夜颠倒应激对24h超敏CRP以及血压的影响, Morris将慢性昼夜倒班工作者随机分为2组,1组模拟夜班

基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2019CZ-2)

作者单位:100068 北京博爱医院神经康复一科[吴晓莉 王云雷 白帆 刘丽旭 张通(通信作者)]

工作(夜间工作白日休息),另 1 组模拟正常白班工作,结果发现同样为慢性倒班人群,模拟夜班组 24 h 的 CRP 水平明显增高,且清醒期的收缩压和睡眠期的舒张压均明显增高。提示即使为长期倒班工作者,机体长期处于昼夜节律颠倒的时差中,仍会发生一系列机体的病理生理改变<sup>[12]</sup>。

## 2 模拟昼夜节律紊乱致动脉粥样硬化的基础研究

临床上心肌梗死和脑卒中多发生在凌晨 12 点以及早上 6 点,体现疾病也存在昼夜节律特点<sup>[13]</sup>。2008 年国内团队利用载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)基因敲除小鼠作为研究对象,分别给予正常饮食和高胆固醇饮食,并选取 C57BL/6J 小鼠作为对照,采用聚合酶链反应(Polymerase chain reaction, PCR)检测所有研究小鼠心脏中各个时间点的纤溶酶原激活物抑制物-1(Plasminogen activator inhibitor-1, Pai-1)、组织纤溶原激活剂(t-PA, Tissue-type plasminogen activator)、组织因子(Tissue factor, TF)和血浆内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)表达水平,正常对照组的 C57BL/6J 小鼠表达水平高峰在东八区的区时(Zone time, ZT)14 点和 ZT16 点,表达水平波谷在 ZT10,给予正常饮食的 APOE 基因敲除小鼠的表达水平节律波形特点消失,而高胆固醇饮食的 APOE 基因敲除小鼠反而在 ZT4 点出现高峰,与正常昼夜节律相反,提示了动脉粥样硬化血栓形成也具有昼夜节律特点,且受外界因素影响如饮食<sup>[14]</sup>。Earnest 等将大鼠分为 2 组,1 组所有雄性和雌性大鼠在暴露于 12 h:12 h 固定的明暗环境,为固定光照组;另一组所有雄性和雌性大鼠尽管也暴露于 12 h:12 h 光照中,但每 5 d 提前 12 h 光照,类似于人类轮班工作(轮替光照组),持续约 7 周后发现固定光照组昼夜节律稳定,但轮替光照组出现昼夜节律严重失调。不仅如此,接受轮替光照的雄性和雌性大鼠出现节律失调后脑卒中的预后恶化,且呈现出显著性别差异;轮班光照组的雄性大鼠病死率更高,而存活的雌性大鼠中节律失调导致脑卒中相关的梗死面积和感觉运动障碍也更为明显,且伴有血清胰岛素样生长因子-1(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平降低。这提示轮班工作或者日常工作的不规律可导致昼夜节律失调,而节律失调会恶化脑卒中的预后,且男性更为明显<sup>[15]</sup>。根据以上研究提示昼夜节律紊乱受饮食、光线的影响,不合理的饮食和异常节律点的光线照射均会导致昼夜节律紊乱,尤其模拟倒班的轮替光照可导致病灶部位面积的扩大,是否提示昼夜节律紊乱可加重动脉粥样硬化从而加重脑卒中的病情呢?我国商占仙等同样利用 ApoE 基因敲除小鼠,通过轮替改变光线和黑暗暴露的方法导致 ApoE 基因敲除小鼠出现昼夜节律紊乱,与正常光线照射和饮食的对照组比较,可见轮替光照的 APOE 基因敲除小鼠的主动脉弓出现动脉粥样硬化斑块,进一步明确轮替光照模拟的昼夜颠倒可加重动脉粥样斑块形成,并加重血清血脂水平以及脂质代谢时钟基因以及 Sirtuin 1 的紊乱<sup>[16]</sup>。因此,脑卒中等动脉粥样硬化性疾病存在昼夜节律性特点,而光线照射异常模拟的倒班可导致昼夜节律紊乱,从而促进动脉粥样硬化的发展,尤其对于具有动脉粥样硬化基础或高脂饮食的情况下脑卒中的发生率会更高,且出现脑卒中后神经功能障碍会

更重,预后更差。

## 3 倒班工作致动脉粥样硬化的可能机制

心脑血管疾病的发生主要分为 2 个过程,首先是缓慢的动脉粥样硬化过程,然后是血栓形成。我们需要在心脑血管病发生之前寻找动脉粥样硬化的亚临床指标,探索昼夜节律紊乱导致动脉粥样硬化的可能原因和潜在机制。日本研究团队纳入 641 名社区老年人参加了横断面研究(平均年龄 71.4 岁),分别测定了夜间尿中 6-磺胺基水杨酸排泄量(Urinary 6-sulfatoyxymelatonin excretion, UME)和心踝血管指数(Cardio ankle vascular index, CAVI)作为褪黑素分泌和动脉硬化的指标,结果发现在普通老年人群中尿中 6-磺胺基水杨酸排泄量(UME)与动脉硬化呈显著负相关,认为褪黑素分泌减少可能作为动脉硬化的独立危险因素<sup>[17]</sup>。该团队进一步探索温度与光照对患者的血压变异性以及动脉粥样硬化指标的影响,结果发现夜间光照增长、白天光照缩短会导致夜间褪黑素分泌减少,而低褪黑素水平与夜间高血压以及动脉粥样硬化相关<sup>[18]</sup>。中国解放军总医院研究提示褪黑素可通过吞噬细胞活化和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(Nod-like receptor protein3, NLRP3)炎症抑制改善动脉粥样硬化的进展<sup>[19]</sup>。更有研究提出褪黑素可抑制 ApoE 缺陷小鼠离体平滑肌细胞增殖及动脉粥样硬化<sup>[20]</sup>。Imenshahidi 综述了近年来褪黑素在心血管病的危险因素中的研究也证明褪黑素在预防和改善心血管病的危险因素方面有益<sup>[21]</sup>。因此,倒班工作由于存在夜间工作白日休息,出现夜间异常光照延长,白日照光缩短,导致夜间褪黑素的分泌减少,被认为是促进动脉粥样硬化的重要病理生理机制。

Steffens 认为心血管疾病的发病有昼夜节律特点,与激素和白细胞计数等血液指标昼夜振荡一致,因此综述了血液炎症因子振荡的临床数据,明确昼夜节律与动脉粥样硬化、心肌梗死后炎症反应具有明显的相关性<sup>[22]</sup>。Schilperoort 进一步将 ApoE \* 3-Leiden 高血脂症小鼠模型分为 3 组,分别暴露在常规的光线照射、每周 6 h 光照时间提前或延迟以及每周以 12 h 轮替改变光线照射;观察指标主要是测定主动脉根部的氧化应激和炎症因子;结果发现每周以 12 h 轮替改变光线照射后尽管并未发现血浆血脂水平的明显改变,但可加重动脉粥样硬化进展,病灶部位的面积和严重程度均明显加重,提示可能涉及到免疫系统的参与;进一步研究发现血液的单核细胞和其他免疫系统并未见数目改变或激活,但血管壁上炎症因子、氧化应激因子以及趋化因子 CCL2(C-C motif ligand 2, CCL2)却有显著增加<sup>[23]</sup>。因此,认为光线照射轮替改变可通过炎症反应直接加重动脉粥样硬化的进展。Matejovic 等针对 13 名健康重症医师在 24 h 轮班之前和之后评估其炎症因子、凝血反应以及舌下微血管情况,结果发现 24 h 轮班工作并未导致白细胞介素-2、白细胞介素-6、白细胞介素-10、 $\alpha$  肿瘤坏死因子、基质金属蛋白酶 9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和脂联素等炎症因子和细胞间粘附分子-1(Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)水平发生变化,舌下微血管也未发现应激导致灌注异常,但血浆中组织因子水平明显增高,认为组织因子水

平增高为工作应激导致动脉粥样硬化发生的潜在机制,值得针对大样本的长期倒班人群进行进一步评估<sup>[24]</sup>。一项关于过劳死的综述研究中也提及到加班、长时间工作、倒班工作等均可明显增加心脑血管病的风险,认为工作应激导致儿茶酚胺、皮质醇类激素分泌增加,促进动脉粥样硬化的进展<sup>[25]</sup>。2019 年最新的一项针对医院护士人群的研究,分析倒班如何导致基因节律调节异常,尽管只有 9 例夜班护士和 9 例对照的白班护士,但研究中持续监测自主活动和核心体温,测定外周血中皮质醇类激素和褪黑素水平,通过下班后每隔 3 h 采集外周血单个核细胞(Peripheral blood mononuclear cell, PBMCs)并进行 RNA 提取,结果发现夜班受试者的核心体温、皮质醇峰值和暗光褪黑素出现的时间相位与白

班护士是不同步的,且夜班轮班工作模式影响外周血单个核细胞(PBMCs)的昼夜节律排列和基因表达。因此,在探讨动脉粥样硬化的发生机制时可以进一步探讨基因表达和转录等途径<sup>[26]</sup>。

Boggild 最早提出倒班工作导致 CVD 的可能机制为睡眠-昼夜节律失调、社交方式和社会支持障碍、进食、生活习惯等行为的改变以及随之病理生理改变如炎症反应、凝血功能障碍、心脏自主神经功能紊乱、下丘脑-垂体激素分泌轴、血压等病理生理的改变<sup>[27]</sup>。

综上所述,倒班工作等所致昼夜节律紊乱与心脑血管疾病发生有明显相关性,且可能涉及到炎症反应、激素水平、凝血-纤溶系统以及脂质-糖代谢机制的参与(图 1)。

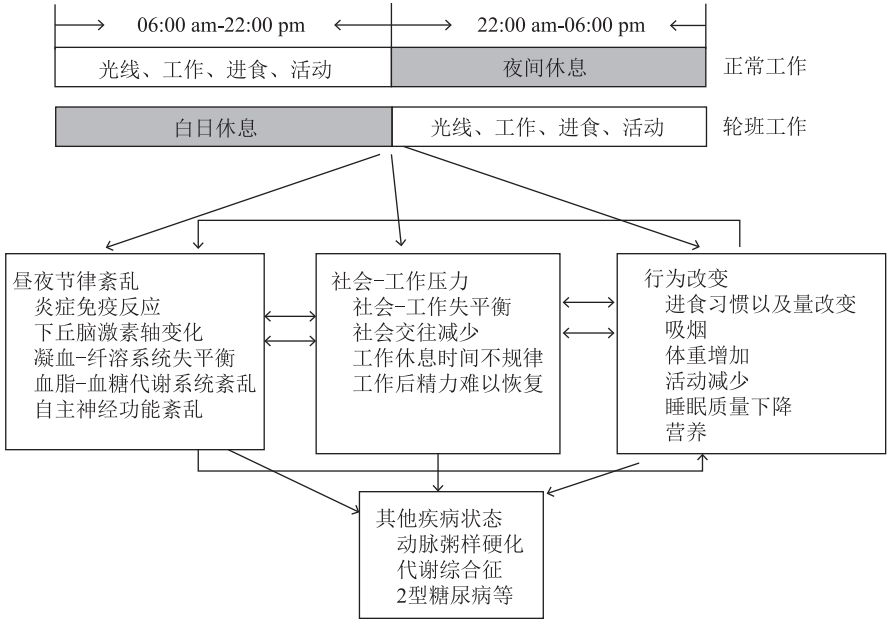


图 1 昼夜节律颠倒与心血管疾病的关系

4 总结与展望

随着工业化的进程、电子化和网络的普及以及夜生活娱乐丰富、熬夜以及倒班工作人群越来越多,同时心脑血管疾病的危险因素如高血压病、高脂血症、糖尿病等患病率增高,研究探索昼夜节律紊乱与动脉粥样硬化之间的关系,为干预心脑血管疾病提供新的治疗思路。在机制探索方面可从代谢系统方面研究昼夜节律紊乱后糖化血红蛋白、胆固醇、甘油三酯、载脂蛋白 A 和 B、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白水平及其脂质代谢基因的昼夜节律改变情况;从凝血纤溶系统方面探索昼夜节律紊乱后血小板、纤维蛋白原(Fibrinogen)、组织纤溶原激活剂(Tissue plasminogen activator)、凝血因子 VII(Coagulation factor VII, VIIC),纤溶酶原(Plasminogen)等指标水平变化;第 3 个就是观察倒班工作人群血压变化、心电变异、BMI 指数、颈动脉内膜厚度等临床指标进行研究,分析倒班后昼夜节律紊乱所致动脉粥样硬化的病理生理过程;同时可从睡眠行为方面、焦虑抑郁状态、工作压力应激状态以及进食、运动等生活习惯方面采集数据,进一步明确比

较倒班工作对睡眠、社会行为等的影响。正如 McAlpine 综述所说,更好地了解动脉粥样硬化的局部和全身昼夜节律特点有助于临床管理、治疗和公共卫生政策的制定<sup>[28]</sup>。

参 考 文 献

[1] Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, et al. Obesity and shift work: chronobiological aspects[J]. Nutr Res Rev, 2010, 23(1): 155-168.

[2] Esquirol Y, Perret B, Ruidavets JB, et al. Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2011, 104(12): 636-668.

[3] 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.

[4] Kang W, Park WJ, Jang KH, et al. Coronary artery atherosclerosis associated with shift work in chemical plant workers by using coronary CT angiography[J]. Occup Environ Med, 2016, 73(8): 501-505.

[5] Abu FR, Alefishat E. Shift work and the risk of cardiovascular diseases and metabolic syndrome among jordanian employees

- [J]. *Oman Med J*, 2018, 33(3): 235-242.
- [6] Silva-Costa A, Guimarães J, Chor D, et al. Time of exposure to night work and carotid atherosclerosis: a structural equation modeling approach using baseline data from ELSA-Brasil[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2018, 91(5): 591-600.
- [7] Chen JD, Yc L, Hsiao ST. Obesity and high blood pressure of 12-hour night shift female clean-room workers[J]. *Chronobiol Int*, 2010, 27(2): 334-344.
- [8] Kantermann T, Duboutay F, Haubruge D, et al. Atherosclerotic risk and social jetlag in rotating shift-workers: first evidence from a pilot study[J]. *Work*, 2013, 46(3): 273-282.
- [9] Jankowiak S, Backé E, Liebers F, et al. Current and cumulative night shift work and subclinical atherosclerosis: results of the Gutenberg Health Study [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2016, 89(8): 1169-1182.
- [10] Skogstad M, Mamen A, Lunde LK, et al. Shift work including night work and long working hours in industrial plants increases the risk of atherosclerosis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(3): 521.
- [11] Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, et al. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2018, 44(3): 229-238.
- [12] Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, et al. Circadian misalignment increases C-Reactive protein and blood pressure in chronic shift workers[J]. *J Biol Rhythms*, 2017, 32(2): 154-164.
- [13] Uddin MS, Hoque M, Uddin MK, et al. Circadian rhythm of onset of stroke - in 50 cases of ischemic stroke [J]. *Myensingh Med J*, 2015, 24(1): 121-126.
- [14] Zhang X, Zhao F, Xu C, et al. Circadian rhythm disorder of thrombosis and thrombolysis-related gene expression in apolipoprotein E knock-out mice[J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(2): 149-153.
- [15] Earnest DJ, Neuendorff N, Coffman J, et al. Sex differences in the impact of shift work schedules on pathological outcomes in an animal model of ischemic stroke [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(7): 2836-2843.
- [16] Zhu Z, Hua B, Shang Z, et al. Altered clock and lipid Metabolism-Related genes in atherosclerotic mice kept with abnormal lighting condition[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5438589. Doi: 10.1155/2016/5438589.
- [17] Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Association between urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and arterial stiffness in the general elderly population; the HEIJO-KYO cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): 3233-3239.
- [18] Obayashi K, Saeki K. [thermal and lighting housing environments and circadian blood pressure variability: findings from the HEIJO-KYO cohort][J]. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 2018, 73(2): 138-142.
- [19] Ma S, Chen J, Feng J, et al. Melatonin ameliorates the progression of atherosclerosis via mitophagy activation and NLRP3 inflammasome inhibition[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9286458.
- [20] Li HY, Leu YL, Yc W, et al. Melatonin inhibits in vitro smooth muscle cell inflammation and proliferation and atherosclerosis in apolipoprotein E-Deficient mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(7): 1889-1901.
- [21] Imenshahidi M, Karimi G, Hosseinzadeh H. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(4): 521-536.
- [22] Steffens S, Winter C, Schloss MJ, et al. Circadian control of inflammatory processes in atherosclerosis and its complications [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1022-1028.
- [23] Schilperoort M, Van Den Berg R, Bosmans LA, et al. Disruption of circadian rhythm by alternating light-dark cycles aggravates atherosclerosis development in APOE \* 3-Leiden. CETP mice[J]. *J Pineal Res*, 2020, 68(1): e12614.
- [24] Matejovic M, Chvojka J, Sykora R, et al. A 24-h work shift in intensive care personnel: biological pathways between work stress and ill health[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(2): 629-636.
- [25] Der-Shin KO, Stroke. And karoshi-death from overwork[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2012, 21(2): 54-59.
- [26] Resuehr D, Wu G, Johnson RJ, et al. Shift work disrupts circadian regulation of the transcriptome in hospital nurses[J]. *J Biol Rhythms*, 2019, 34(2): 167-177.
- [27] Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease[J]. *Scand J Work Environ Health*, 1999, 25(2): 85-99.
- [28] Mcalpine CS, Swirski FK. Circadian influence on metabolism and inflammation in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 131-141.

(2020-08-24 收稿)