

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.01.032

生物节律的研究进展*

马倩雯¹综述,谈 勇^{2△}审校

(1. 南京中医药大学镇江附属医院/镇江市中医院妇科,江苏镇江 212000;2. 南京中医药大学附属医院生殖医学科,南京 210000)

[摘要] 生物节律是指从单细胞到动植物再到人类,所有生命活动均按一定时间顺序、周而复始的规律性发生变化的节律。人体正常的生理功能与生物节律密切相关,如果正常的生物节律被打乱,会导致机体心理和生理功能的异常,同时会引起机体各系统的功能紊乱。现有研究结果证明,生物节律的紊乱可导致多种疾病的发生,如心血管疾病、高血压、糖尿病、肿瘤、肥胖、抑郁症等。多项研究结果表明,生物节律与疾病发生、发展、疾病发作时间及药物应用时间具有密切的联系。近年来国内外对生物节律研究已然成为热点领域。本文就生物节律相关研究成果进行综述。

[关键词] 生物节律;生命活动;综述

[中图分类号] R852.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)01-0129-02

生物节律是指所有生命活动均按一定时间顺序、周而复始地发生变化的节律。人体正常的生理功能与生物节律密切相关,生物节律现象表现在很多方面,如睡眠与觉醒周期、免疫力、行为学、体温、血压、哺乳动物的发情、分娩等^[1]。

1 生物节律的分类及作用

根据变化周期的时间不同,生物节律可以分为日节律、月节律和年节律。日节律,包括睡眠觉醒周期、血压的变化等很多生理活动;月节律,包括以月为单位的月经周期;年节律,包括植物的发芽、开花、结果等现象。

生物节律对人的身体机能、精神活动及体温、脉搏、激素等生理反应都发挥重要的调节作用。生物节律的平衡稳定能够保证人体健康的生命活动,生物节律发生紊乱时则会导致人体各种生理及心理功能的异常。

2 生物节律与疾病及药物运用的关系

2.1 生物节律与疾病发生、发展的关系 生物节律理论的研究表明,中枢生物节律及外周生物节律的表达异常可引起循环、神经、免疫、内分泌系统等方面疾病的发生、发展。

2.1.1 生物节律与循环系统的关系 CHE 等^[2]经临床研究证实在慢性肾衰竭患者中,异常生理节律即非杓型节律的发生率较高,且发生率越高者,肾功能水平越差。孙琪等^[3]研究证明血压昼夜节律变化对颈动脉内中膜厚度有明显影响。MARCH 等^[4]比较正常血压者非杓型血压与杓型血压颈动脉内中膜厚度的差异,结果表明非杓型血压者的颈动脉内中膜增厚的发生率明显高于杓型者。多项研究可以说明生物节律紊乱对机体循环系统具有显著的影响。

2.1.2 生物节律与神经系统的关系 BAHK 等^[5]通过调查研究显示生物节律与抑郁症患者的自杀意念密切相关,晨间型抑郁症患者产生自杀念头明显少于夜间型患者。LA 等^[6]研究发现生物节律紊乱与阿尔茨海默病的发生、发展具有密切的关系。多项研究可以表明生物节律紊乱会使机体神经系统发生功能障碍,可引起多种神经系统性疾病的发生、发展。

2.1.3 生物节律与内分泌、免疫系统等其他系统的关系 另有研究表明生物节律紊乱会引起免疫功能低下、失眠、癌症、消化性溃疡、糖耐量降低等疾病^[7]。TAI 等^[8]对加班和夜班工作与护士月经情况之间的关系进行了研究,结果显示,高频率的加班和夜班工作会导致护士月经周期紊乱,影响其生殖功能。KORMI 等^[9]认为失眠可能引起各种疾病的发生、发展,包括一些内分泌疾病及癌症。生物节律紊乱对于人体内分泌、免疫等其他系统的影响较大,因此合理规避不良生活作息是重要的解决方法。

2.2 生物节律与疾病发作时间的关系 RALLIDIS 等^[10]对希腊地区小于 36 岁的急性 ST 段抬高型患者进行分析,发现其高发时间段为 06:01-12:00。另有研究结果表明,脑出血、冠状动脉粥样硬化性心脏病、哮喘、脑血栓等疾病的发作时间也表现出生物节律的特点^[11-12]。因此可以认为许多疾病的发作时间与生物节律具有一定的相关性,这可为疾病的发病诊断及治疗提供相关的理论依据。

2.3 生物节律与药物应用时间的关系 BONTEN 等^[13]通过对受试者进行随机开放式试验,得出夜间摄入阿司匹林与白天相比,可以更好地使血小板活性降低,由此说明阿司匹林的摄入时间对血小板的活性具有一定的影响作用。还有研究表明,降血压药物、糖

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81373683);江苏省镇江市卫生和计划生育科技重点专项项目(SHW2017016)。 作者简介:马倩雯(1989-),住院医师,博士,主要从事中医妇科研究。 △ 通信作者,E-mail:nzszy@163.com。

皮质激素、抗肿瘤药物等具有显著的昼夜节律性^[14]。在临床的应用过程中,顺应药物的日节律性能够更好地发挥药物的作用。

3 生物节律的生理机制

生物节律调控系统主要是由生物节律输入系统、生物节律输出系统及生物节律中枢 3 个部分组成。人类的中枢节律起搏点位于视交叉上核上,在生物节律的产生和运行中起到非常重要的调控作用。生物节律系统是由自我调节的转录反馈机制作用,约 24 h 为一个振荡周期。人类的生物钟主钟位于下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nuclei, SCN)^[15],如果 SCN 被破坏,机体正常的生物节律因此会消失。

生物钟的分子机制,目前最受认可的是生物节律运行的正、负反馈环路机制。目前已知的生物钟基因包括 Clock、Bmal1、Cry(Cry1、Cry2)、Per(Per1、Per2、Per3)、Rev-Erb α 、CKI ϵ 、ROR α 等。主要的反馈环路包括 Clock、Bmal1、Cry(Cry1、Cry2)、Per(Per1、Per2、Per3)、CKI ϵ 这 8 个核心生物钟基因,另 1 个环路由 Rev-Erb α 和 ROR α 基因组成。该正负反馈环路的主要核心生物钟基因为 Clock、Bmal1、Per 和 Cry 基因,其中正向环路主要由 Clock 和 Bmal1 两种转录因子组成,而负向环路主要由 Per 和 Cry 因子组成。Clock 和 Bmal1 这两个转录因子组成异二聚体,与其他生物钟基因及钟控基因上游的启动子结合,促进其转录,同时 Per 和 Cry 因子合成后在细胞质内结合成异二聚体,转运到细胞核内,负反馈抑制 Clock/Bmal1 的转录作用,从而实现了生物节律正负反馈的调控机制^[16]。

4 展 望

随着科学技术的迅速发展,人类对生物节律不断的深入研究,已经认识到生物节律的调节对人体的生理功能具有明显的作用及生物节律紊乱会引起机体多种疾病的发生。因此,人类,特别是心血管、神经系统疾病患者及熬夜、作息不规律等人群应尽可能规避不良作息习惯,恢复规律的生活作息方式,保证良好的睡眠状态,避免生物节律紊乱的发生。随着人类对生物节律的认知加深,今后生物节律在与人类多种疾病发生、发展中的作用及细胞和分子机制将会备受关注,从而进一步指导临床工作,为患者规避不良作息习惯导致的疾病提供依据。

参考文献

[1] THOMPSON L J, BROWN M, DOWNS C T. Circannual rhythm of resting metabolic rate of a small afro-tropical bird[J]. *J Therm Biol*, 2015, 51: 119-125.

[2] CHE X, MOU S, ZHANG W, et al. The impact of non-dipper circadian rhythm of blood pressure on left ventricular hypertrophy in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. *Acta Cardio*, 2017, 72(2): 149-155.

[3] 孙琪,刘卓. 血压昼夜节律变化对颈动脉内中膜厚度的影响[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(A2): 115-118.

[4] MARCH M R, MAGGIORE C, SALERNO G, et al. Circadian blood pressure rhythm and intimal media thickness changes in non-dipper normotensives patients[J]. *Ital J Med*, 2017, 11(4): 360-363.

[5] BAHK Y C, HAN E, LEE S H. Biological rhythm differences and suicidal ideation in patients with major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2014, 168: 294-297.

[6] LA M C, ROSS-CISNEROS F N, SADUN A A, et al. Retinal ganglion cells and circadian rhythms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and beyond[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 162.

[7] SIMONNEAUX V, BAHOUAGNE T. A multi-oscillatory circadian system times female reproduction[J]. *Front Endocrinol*, 2015, 6: 157.

[8] TAI S Y, LIN P C, CHEN Y M, et al. Effects of marital status and shift work on family function among registered nurses[J]. *Ind Health*, 2014, 52(4): 296-303.

[9] KORMI S M A, MOTALLEB G, KERACHIAN M A. The effect of biological clock & molecular clock in cancer [J]. *J Cell Immunother*, 2017, 3(1): 27.

[10] RALLIDIS L S, TRIANTAFYLLIS A S, SAKADAKIS E A, et al. Circadian pattern of symptoms onset in patients ≤ 35 years presenting with ST-segment elevation acute myocardial infarction[J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(8): 607.

[11] MOTLOCH L J, REDA S, LARBIG R, et al. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2017, 58(3): 204-212.

[12] GUAN J W, CHEN M J, LI H, et al. Characteristics of circadian rhythm in patients with intracerebral hemorrhage before death. [J]. *Neurosci*, 2011, 16(4): 340-346.

[13] BONTEN T N, SARIS A, VAN OOSTROM M J, et al. Effect of aspirin intake at bedtime versus on awakening on circadian rhythm of platelet reactivity. A randomised cross-over trial[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(6): 1209-1218.

[14] CHUNG S, SON G H, KIM K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(5): 581-591.

[15] DESTICI E, JACOBS E H, TAMANINI F, et al. Altered phase-relationship between peripheral oscillators and environmental time in Cry1 or Cry2 deficient mouse models for early and late chronotypes [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83602.

[16] REIS F M, PESTANA-OLIVEIRA N, LEITE C M, et al. Hormonal changes and increased anxiety-like behavior in a perimenopause-animal model induced by 4-vinylcyclohexene diepoxide (VCD) in female rats[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 49(6): 130-140.