

• 院士论坛 •



李兆申 海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院临床医学研究中心主任、消化内科主任，教授、主任医师、博士生导师。中国工程院院士，第十三届全国政协委员，中国医学科学院学部委员，国家消化系统疾病临床医学研究中心主任，国家消化内镜质控中心主任，上海市胰腺疾病研究所所长。兼任中国医师协会常务理事、内镜医师分会会长，《中华胰腺病杂志》总编辑。曾任国务院学位委员会学科评议组成员，中华医学会常务理事，第五、第六届中华医学会消化内镜学分会主任委员，中国医师协会胰腺病学专业委员会主任委员，《中华消化内镜杂志》总编辑。从事医教研一线工作 40 余年，在消化内镜和胰腺病诊治领域做出了系统性创新工作。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220759

特殊环境对生物钟和肠道菌群影响的研究进展

张 颂，李兆申*

海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院消化内科，上海 200433

〔摘要〕 生物活动随地球自转表现出的接近 24 h 的节律性波动被称为生物钟。肠道菌群为寄生于人体胃肠道的微生物群落，其平衡对维持机体稳态有重要作用。特殊环境包括外部环境的改变（如处于极地特殊昼夜光照、高原缺氧环境下）和生活方式发生改变（如轮班、失眠、跨时区飞行）等均会对生物钟产生不良影响，导致生物钟紊乱和肠道菌群失调。生物钟紊乱与菌群失调协同作用，进一步导致机体内环境稳态失衡，增加代谢性疾病的发生风险。阐明特殊环境下生物钟和肠道菌群的变化能够为特殊环境下作业人群生物钟和机体稳态的维持提供新思路。

〔关键词〕 生物钟；肠道菌群；生理学；特殊环境；代谢性疾病

〔引用本文〕 张颂, 李兆申. 特殊环境对生物钟和肠道菌群影响的研究进展 [J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(9): 1051-1058. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220759.

Effects of special environments on circadian clock and intestinal flora: research progress

ZHANG Song, LI Zhaoshen*

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

〔Abstract〕 The rhythmic fluctuations of biological activities with the rotation of the earth for nearly 24 h are called circadian clock. Intestinal flora is a community of microorganisms that live in the gastrointestinal tract of human body, and its balance plays an important role in maintaining homeostasis. Specific environment changes in the external environments (such as special circadian rhythms in the polar region and high-altitude hypoxia in the plateau region) and changes in lifestyle (such as shift work, insomnia, and flights across time zones) can adversely affect circadian rhythms and lead to disruption of the circadian clock and intestinal flora. The synergistic effects of circadian clock disruption and dysbiosis further lead to an imbalance of homeostasis of body internal environment, which increases the risk of metabolic disorders. Elucidating the changes of circadian clock and intestinal flora in special environments may provide new ideas for the maintenance of circadian rhythms and homeostasis in special environments.

〔Key words〕 circadian clock; intestinal flora; physiology; special environment; metabolic diseases

〔Citation〕 ZHANG S, LI Z. Effects of special environments on circadian clock and intestinal flora: research progress [J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(9): 1051-1058. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220759.

〔收稿日期〕 2022-09-27

〔接受日期〕 2023-04-25

〔作者简介〕 张 颂, 博士生. E-mail: drszhang@yeah.net

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161335, E-mail: li.zhaoshen@hotmail.com

无论是体内的细胞、生理参数还是行为学特征,都表现出与地球自转周期类似接近24 h循环的节律性波动,这种生物活动的节律性波动被称为生物钟^[1]。绝大多数微生物位于消化道(主要是结肠),其中绝大多数是细菌,数量多达 3×10^{13} 个,统称为肠道菌群^[2]。肠道菌群参与机体能量吸收和增强肠道防御功能,其某些成员在相对丰度和功能方面具有昼夜节律,这种节律依赖于宿主生物钟的正常运作^[3],是宿主生物钟和新陈代谢的非常典型驱动因素^[4]。人体所处外在环境变化或生活方式改变都会增加机体生物钟紊乱的风险,进而破坏肠道菌群、扰乱新陈代谢、诱发代谢综合征等疾病,对人体的健康产生较大威胁^[2]。本文对特殊环境下生物钟和肠道菌群的变化进行综述,为特殊环境下作业人员昼夜节律和机体稳态的维持提供新的思路。

1 生物钟与肠道菌群相互作用

Thaiss等^[3]研究表明肠道菌群在丰度和功能方面具有昼夜节律,而生物钟基因突变会对其节律造成较大影响。该研究发现敲除周期蛋白(period protein, *PER*)基因的小鼠会出现生物钟紊乱,共生细菌(如拟杆菌)丰度的节律性波动完全消失,并且参与微生物、核苷酸代谢的功能随之改变。敲除昼夜节律运动输出周期蛋白(circadian locomotor output cycles kaput, *CLOCK*)基因的小鼠出现了肠道菌群多样性降低和厚壁菌/拟杆菌比例的升高,而敲除脑肌类芳烃受体核转位样蛋白1(brain and muscle ARNT-like protein 1, *BMAL1*)基因的小鼠拟杆菌、厚壁菌及乳酸杆菌节律性波动完全消失^[5]。此外,中枢性或外周特异性敲除*BMAL1*基因也会导致肠道菌群多样性降低和节律性消失,脂肪和胆固醇代谢发生改变^[6-7]。总体来说,生物钟基因的敲除或修饰会对肠道菌群的组成及功能产生较大影响。肠道菌群也可通过代谢产物短链脂肪酸、非结合胆汁酸等反向调控宿主生物钟^[8-9]。

生物钟与肠道菌群具有交互作用,尤其体现在代谢性疾病中。昼夜节律紊乱和肠道菌群的变化都会促进机体代谢紊乱^[10]。代谢性疾病患者的肠道菌群较正常人群具有较高的激发炎症的潜力^[11],而昼夜节律紊乱如轮班工作等会增加代谢性疾病发生的风险^[12]。生物钟基因突变会导致小鼠肠道菌

群紊乱、超重和糖耐量降低^[4]。随后研究证实,胆盐水解酶是肠道中某些细菌进行脂质代谢的关键因素,并在肠道菌群对宿主生理过程如新陈代谢、昼夜节律的调节中起到关键作用,肥胖与肠道菌群及昼夜节律之间也存在密切联系^[13]。Liang等^[14]利用深度测序技术分析了小鼠粪便菌群的昼夜节律,发现小鼠粪便中细菌的绝对数量和拟杆菌的丰度具有昼夜节律性,其中雌性小鼠更为明显,同时*BMAL1*对粪便菌群的影响也存在性别差异,因此认为性别与生物钟有协同作用,共同塑造了小鼠昼夜节律和粪便微生物群的组成。总之,生物钟与肠道菌群相互作用、互相调节,任何一方的紊乱都会导致另一方功能受损。

2 外部环境改变对生物钟及肠道菌群的影响

2.1 外部环境改变对生物钟的影响

2.1.1 极地环境对生物钟的影响 高纬度地区极昼和极夜对人体的昼夜节律系统造成了特别的压力。清晨型-夜晚型量表(morningness-eveningness questionnaire, MEQ)为国际通行的睡眠-觉醒昼夜节律自然趋向的分型工具,有研究者采用MEQ测量个人的睡眠-觉醒分型,根据测试结果将被试者分为“晨型人”(morning chronotype)和“夜型人”(later chronotype)^[15]。简单来说,倾向于早睡早起并且在白天表现更为积极的人被认为是“晨型人”。Chen等^[16]对中国南极中山站工作和生活的人员进行研究,通过检测尿液中6-硫酸氧褪黑素(6-sulphatoxymelatonin)分析人员的昼夜节律,发现其在南极洲工作相较于在上海工作时出现了睡眠时间的相位延迟,在南极洲的冬季人员睡眠-觉醒分型向“夜型人”转变。Arendt等^[17]探索了人造光对生物节律失调人群的作用。结果显示,在极地工作的人员冬季出现了相位延迟和睡眠质量下降,但是在蓝光/人造全谱光照射后,睡眠时间的相位延迟得到控制,白天的工作表现也有了一定改善。Mottram等^[18]进一步研究了人造光对南极洲工作人员昼夜节律的改善作用,结果表明,相较于白光(5 000 K),使用蓝光灯(17 000 K)进行个人和公共空间照明使工作人员的睡眠时间提前,入睡潜伏期缩短,对昼夜节律的维持具有更积极的作用。该研究结果对南极洲工作和睡眠场所人造光的设置起到了一定的指导作用。

对北极地区工作人员生物节律和睡眠质量的研究也表明,在极昼6个月期间受试者睡眠质量降低、睡眠时间缩短^[19]。极地的极昼和极夜除了对工作人员的生物节律产生影响之外,还会影响出生儿童的生物节律和睡眠-觉醒分型。**Borisenkov**等^[20]使用慕尼黑时型问卷对受试青少年(11~18岁)的睡眠时长和时间型进行评估,结果表明,在极昼和极夜出生的青少年睡眠-觉醒时型显著晚于在其他季节出生的青少年,即其表型向“夜型人”转变。

2.1.2 高原环境对生物钟的影响 高原条件下低氧环境会对人体昼夜节律及内分泌环境产生影响,可能导致昼夜节律紊乱。高海拔地区(平均5 710 m)登山者的心率在白天和夜间均显著升高,在极高海拔(7 800 m)下心率甚至会消失^[21]。在缺氧环境下工作的人员体表温度也可能存在昼夜节律,**Bosco**等^[22]研究发现缺氧条件下人员鼓膜、小腿等处温度的昼夜节律波动幅度均出现了一定程度的降低;另外,氧耗量和肺通气的昼夜节律也出现了紊乱,且两者都出现了一定程度的上升。

在高原条件下,除了生理指标振荡幅度的变化外,人体的睡眠质量也会受到较大程度的影响,主要影响因素是缺氧。早在2002年即有研究发现高原环境下人体会出现非快速眼动睡眠时间缩短^[23]。随后的研究表明,对于处在高原环境的人群,富氧条件会改善其睡眠情况,而缺氧则会导致睡眠质量降低^[24]。褪黑素水平与个体睡眠质量密切相关,**Frisch**等^[25]研究发现,暴露于高海拔的人群白天的褪黑素排泄量不变,而夜间褪黑素排泄量相较于海平面人群显著增加。**Johnson**等^[26]对不同海拔地区被试的睡眠结构进行了更详细的分析,清晨的动脉血气分析和夜间的多导睡眠图监测结果表明,随着海拔高度的增加,被试的觉醒指数增加,慢波睡眠减少,睡眠结构逐渐受到干扰。非常有趣的是,长期在高海拔环境生活的人群睡眠-觉醒分型与在低海拔环境生活的人群存在差异,在高海拔环境生活的人群表型主要介于“晨型人”与“夜型人”之间,而在低海拔环境生活的人群表型多为“夜型人”^[27]。

2.2 外部环境改变对肠道菌群的影响

2.2.1 极地环境对肠道菌群的影响 目前针对极地环境下肠道菌群的研究较少,多为针对北极熊肠道

菌群测序的动物研究。**Glad**等^[28]采集了5只北极熊的直肠拭子和粪便样本并构建了16S rRNA基因克隆文库,发现其细菌生物多样性较低,其中161个序列属于厚壁菌,约99%属于梭菌目,70%属于梭菌属。随着近年海水的减少和陆上栖息地的增加,北极熊的肠道菌群生物多样性发生了较大变化。**Watson**等^[29]对居住在沿海地区的“陆上熊”和继续停留在冰上的“离岸熊”的肠道菌群组成进行对比,发现相较于“离岸熊”,“陆上熊”变形菌的丰度更高,厚壁菌的丰度更低。人群研究表明,在肥胖个体中厚壁菌门的比例相对增加,其可能在促进肥胖或能量吸收方面起到重要作用^[30]。居住在北极的北极熊厚壁菌丰度较高,可能与其所处环境密切相关,但具体作用机制仍需进一步研究。相似地,部分时间在陆上度过的波弗特海南部北极熊相较于东格陵兰岛的北极熊具有更高的肠道微生物多样性^[31]。这表明,环境对肠道菌群的组成具有显著的塑造作用。

2.2.2 高原环境对肠道菌群的影响 高原环境会对机体的肠道菌群组成产生显著影响。**Fan**等^[32]对青藏高原高(4 700 m)、中(3 700 m)、低海拔(2 800 m)生活的牦牛进行肠道菌群研究,发现高海拔地区的牦牛具有更强的草本发酵能力,其可能与高原更高的能量需求、面临的低温和缺氧风险相关。**Das**等^[33]通过对比生活在海平面(228 m)和高海拔(3 500 m)地区居民的肠道菌群组成发现,虽然两者主要肠道菌群均以厚壁菌为主(拟杆菌、放线菌等次之),但是生活在高海拔地区的居民厚壁菌与变形菌的比例更高,且具有微生物和外源生物物质降解途径,不过其肠道菌群多样性较低。不仅是长期暴露于高原环境对人体肠道微生态有影响,短期的高海拔急性暴露也会对肠道微生态产生影响。**Karl**等^[34]通过对急性暴露于4 300 m高海拔地区受试者的临床症状与粪便微生物群组成变化进行研究,发现超过半数受试者在48 h内会报告罹患急性高山病,且急性高山病的严重程度与肠道菌群的组成及胃肠道症状密切相关,回顾分析发现患病人群在海平面时普雷沃氏菌相对丰度较高,但目前尚且缺乏相关机制研究。**Li**等^[35]研究了遗传和环境2种因素对高海拔(平均高度超过4 500 m)人群肠道菌群组成和功能的影响,宏基因组分析显示本土藏族人群和在藏区生活的汉族人群肠道菌群

的组成和代谢途径均具有显著差异,并且藏族人群碳水化合物活性酶的活性较低,提示遗传因素和环境因素可能对肠道菌群的塑造均起到重要作用。

3 生活方式改变对生物钟及肠道菌群的影响

3.1 生活方式改变对生物钟的影响

3.1.1 轮班 (shift work) 对生物钟的影响 轮班是最常见的生活方式改变之一,一般是指工作时间不符合人体正常昼夜节律,其存在情形比较多,如固定的晚班(14:00到17:00开始上班)、夜班(22:00到午夜之间开始上班)或三班倒等。轮班工作会对人体昼夜节律产生不良影响。Pilcher等^[36]使用meta分析评估了长期轮班对睡眠时间的影响,发现长期夜班工作会导致工作人员睡眠时间减少,而长期晚班工作则会导致睡眠时间增加。相比较而言,晚班对睡眠时间的作用是积极的,而夜班则会对睡眠时间产生不利影响。除此之外,轮班的速度对睡眠时间也有影响,缓慢轮班对睡眠的影响较快速轮班更小。

Aslam等^[37]比较了轮班工人和非轮班工人的生物钟基因表达水平,结果发现与非轮班工人相比,轮班工人*CLOCK*、神经元PAS结构域蛋白2(neuronal PAS domain protein 2, *NPAS2*)、*PER1*、*PER3*、核受体亚家族1D组成员1(nuclear receptor subfamily 1 group D member 1, *NR1D1*; 又称*REV-ERB α*)基因表达水平更高,而*BMAL1*和隐花色素生物钟蛋白(cryptochrome circadian protein, *CRY*)1基因的表达水平较低,且这些基因表达水平的改变与餐后甘油三酯水平和胰岛素抵抗参数密切相关。轮班工作还会影响生物钟基因的化学修饰程度,如甲基化。一项横断面研究发现,轮班与核心时钟基因酪蛋白激酶1 ϵ (casein kinase 1 ϵ , *CSNK1E*)、*REV-ERB α* 和*BMAL1*甲基化水平的差异有关,这种差异也可能是轮班工作致癌作用的潜在机制^[38]。对轮班人群激素水平的研究表明,与正常早班工人比较,轮班工人6-硫酸氧褪黑素、睾酮和17 α -羟孕酮峰值延迟、部分肾上腺皮质激素产量降低,这提示轮班工作可能与某些激素依赖性癌症相关^[39]。

由于轮班对机体的多种负面作用,研究者尝试通过多种干预途径缓解轮班对人类健康的负面影响。如外源性给予褪黑素缓解轮班工人睡眠障碍^[40]

或间歇性强光干预以增强逆时针方向(早班→夜班→晚班)轮班工人对昼夜节律的适应性^[41]等。

3.1.2 失眠对生物钟的影响 失眠是全世界最普遍的睡眠障碍之一,其主要特征是开始睡眠或维持睡眠存在困难、睡眠质量差及日间功能损害^[42]。失眠患者会出现昼夜节律紊乱,在一项对注意力缺陷和多动障碍患者的研究中,合并失眠症的患者在休息模式中表现出减弱的24 h振幅,提示其存在昼夜节律的偏差^[43]。同时,失眠症状与生物钟基因*PER2*密切相关。Li等^[44]通过对失眠工人的横断面研究发现,*PER2*基因型AC或等位基因C对失眠的影响相对强于工作压力的影响,并且*PER2*基因型和工作压力在对失眠的影响中存在交互作用。这提示针对失眠患者进行时间疗法时要进一步考虑个体易感性。

目前治疗失眠症应用最为广泛的仍是药物治疗法。研究表明,外源性补充褪黑素对患者的急性失眠是有效、安全的^[45],在夜晚定时补充褪黑素缓释制剂能够使失眠患者长期获益,患者的睡眠质量和生活满意度均显著提升^[46]。最近一项探讨治疗失眠药物有效性和安全性的网状meta分析表明,右佐匹克隆和莱博雷生(lemboresxant,食欲素受体拮抗剂)总体疗效更优,但其安全性和长期疗效尚需进一步评估^[47]。

3.1.3 飞行时差综合征 飞行时差综合征是一种常见的昼夜节律睡眠障碍,其发生在跨时区旅行和飞行员跨时区长时程执行任务飞行的情景下。时差导致昼夜节律紊乱的机制主要为内源性昼夜节律与睡眠-觉醒周期不匹配,导致睡眠时间缩短和睡眠质量降低^[48]。在跨时区旅行或执行任务的过程中,睡眠中断会进一步增加昼夜节律的紊乱程度,使睡眠负债进一步增加。在这种情况下,个体即使获得了充足的睡眠也会出现嗜睡症状。另外,许多变量如跨越时区的数量、行进方向、行进时睡眠休息状况、到达地昼夜时间线索的可用性和个体差异都会影响飞行时差综合征的症状和严重程度^[49]。有研究者对老年飞行员和年轻飞行员跨时区飞行时6-硫酸氧褪黑素和皮质醇进行监测发现,50岁以上的飞行员皮质醇水平明显低于50岁以下的飞行员,提示年龄较大的人在跨时区旅行时的时差症状可能较轻^[50]。飞行时差综合征患者在时差条件下褪黑素水平较低,甲状腺激素水平较高,结

合MRI结果发现皮质醇水平与颞叶活动有关^[51]。未来还需要进一步开展前瞻性研究以探索时差作用于人脑的过程和具体影响,从而更好地揭示大脑变化、神经内分泌变化与时差症状之间的关系。

3.2 生活方式改变对肠道菌群的影响

3.2.1 轮班对肠道菌群的影响 轮班会使工人的昼夜节律发生紊乱,这种昼夜节律紊乱会对肠道微生物群的组成和功能造成不良影响^[52]。Mortas等^[53]进一步研究了这种昼夜节律紊乱对肠道代谢参数的影响,发现乙酸、丙酸与总短链脂肪酸水平与轮班工人肠道渗透性生物标志物的浓度相关,并且高糖饮食会进一步加剧轮班工人肠道微生态的变化。动物研究表明,除了改变肠道菌群及增加肠道通透性之外,轮班光-暗周期的暴露还会改变血浆外泌体携带的物质及机体的代谢功能,促使小鼠出现胰岛素抵抗,且时钟基因*BMAL1*、*CRY2*、*PER1*表达水平降低^[54]。Kim等^[55]对3种不同暴露条件下(连续光照、连续黑暗、正常光-暗周期)小鼠肠道菌群和血浆代谢组进行测定,结果表明连续黑暗暴露的小鼠血浆代谢组与其他2组不同,肠道菌群多样性分析显示连续黑暗暴露的小鼠理研菌科(*Rikenellaceae*)丰度较高,而连续光照暴露的小鼠拟杆菌目S24-7组相对丰度较高。将来还需要进一步研究肠道菌群在光-暗刺激条件下对宿主的具体作用机制。

3.2.2 失眠对肠道菌群的影响 失眠会使肠道菌群的组成和功能发生变化。Liu等^[56]使用16S rDNA测序和其他生物信息学技术对失眠患者与健康对照者的肠道微生物群进行对比,结果发现,失眠会导致肠道微生物群组成和功能、肠道菌群相互作用网络发生显著变化,且失眠相关的临床睡眠参数直接导致了肠道菌群的改变;随后建立了一个基于肠道菌群相对丰度的预测与睡眠相关生理参数的深度学习模型(对抗神经网络),其预测效果较好。Li等^[57]探究了急慢性失眠相关的肠道菌群变化及炎症细胞因子水平改变,发现慢性失眠患者肠道菌群 α 多样性降低,急性失眠患者 α 多样性的趋势与正常对照相似。与正常对照相比,急慢性失眠患者放线菌丰度显著降低。对与失眠炎症细胞因子有关的特征性细菌进行探究发现,慢性失眠患者较低的普拉梭菌丰度与较高的血浆IL-1 β 水平和较高的匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)

评分显著相关,急性失眠患者较低的毛螺菌属丰度与较高的PSQI评分显著相关。这些结果提示,肠道菌群可以作为失眠症诊断的重要指标和失眠症治疗的潜在靶点。

3.2.3 飞行时差综合征对肠道菌群的影响 目前探讨飞行时差综合征和肠道菌群关系的临床研究较少。Thaiss等^[3]研究发现,性成熟小鼠在诱发时差后产生了明显不同的摄食节律,肠道微生物群昼夜振荡消失,且振荡的细菌分类单位数量减少;而后研究者对2个跨时区分型的人在离开当地、到达目的地后1d、到达目的地后2周3个时间点的粪便样本进行分析,发现在有时差反应时,粪便样本中厚壁菌门的丰度较高,这类细菌与肥胖及代谢性疾病的发生密切相关,提示飞行时差综合征与昼夜节律紊乱及紊乱后肥胖、代谢性疾病的发生密切相关。Li等^[58]对慢性时差条件下肠道菌群的变化进行了探讨,结果显示暴露于慢性时差的小鼠粪便和空肠内容物的微生物丰度和多样性降低,其结肠内拟杆菌门丰度降低,而放线菌门丰度升高;此外,这种慢性时差还使厚壁菌门与拟杆菌门的比例上升。最近的动物研究表明,时差会导致小鼠小肠屏障功能受损,肠道菌群多样性下降,厚壁菌门的比例下降而变形菌门的比例上升,次级代谢物、脂类和脂多糖明显富集^[59]。总体而言,时差导致的昼夜节律紊乱可能引起肠道菌群和粪便代谢物的组成发生变化。更好、更细致地把握这些变化可能有助于找到治疗昼夜节律紊乱所致一系列疾病的作用靶点。

4 小 结

无论是外界极端环境的暴露还是某些特殊生活方式的改变,都有可能改变机体的昼夜节律,造成生物钟紊乱和肠道菌群失调,从而对人体的新陈代谢和内环境稳态产生不良影响。然而,目前特殊环境下生物钟和肠道菌群的相关研究还存在许多不足。首先,相关研究较少、层次较浅,极地环境对生物钟和肠道菌群影响的研究仍局限于对人体的简单观察性研究和对动物的基因测序研究,且样本量小。其次,对特殊环境下肠道菌群的研究还局限于对微生物群相对丰度的探讨。未来需要进一步探究特殊环境下生物钟紊乱的代谢组学变化和肠道菌群失调的内在机制及其与疾病发生的关系。

[参考文献]

- [1] RANA S, MAHMOOD S. Circadian rhythm and its role in malignancy[J]. *J Circadian Rhythms*, 2010, 8: 3. DOI: 10.1186/1740-3391-8-3.
- [2] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
- [3] THAISS C A, ZEEVI D, LEVY M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 514-529. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.048.
- [4] CHOI H, RAO M C, CHANG E B. Gut microbiota as a transducer of dietary cues to regulate host circadian rhythms and metabolism[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(10): 679-689. DOI: 10.1038/s41575-021-00452-2.
- [5] VOIGT R M, FORSYTH C B, GREEN S J, et al. Circadian rhythm and the gut microbiome[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2016, 131: 193-205. DOI: 10.1016/bs.irn.2016.07.002.
- [6] ALTAHA B, HEDDES M, PILORZ V, et al. Genetic and environmental circadian disruption induce weight gain through changes in the gut microbiome[J]. *Mol Metab*, 2022, 66: 101628. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101628.
- [7] HEDDES M, ALTAHA B, NIU Y, et al. The intestinal clock drives the microbiome to maintain gastrointestinal homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6068. DOI: 10.1038/s41467-022-33609-x.
- [8] LEONE V, GIBBONS S M, MARTINEZ K, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 681-689. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.006.
- [9] GOVINDARAJAN K, MACSHARRY J, CASEY P G, et al. Unconjugated bile acids influence expression of circadian genes: a potential mechanism for microbe-host crosstalk[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167319. DOI: 10.1371/journal.pone.0167319.
- [10] TEICHMAN E M, O'RIORDAN K J, GAHAN C G M, et al. When rhythms meet the blues: circadian interactions with the microbiota-gut-brain axis[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3): 448-471. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.02.008.
- [11] JIE Z, XIA H, ZHONG S L, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 845. DOI: 10.1038/s41467-017-00900-1.
- [12] VETTER C, DEVORE E E, WEGRZYN L R, et al. Association between rotating night shift work and risk of coronary heart disease among women[J]. *JAMA*, 2016, 315(16): 1726-1734. DOI: 10.1001/jama.2016.4454.
- [13] YAO L, SEATON S C, NDOUSSE-FETTER S, et al. A selective gut bacterial bile salt hydrolase alters host metabolism[J]. *eLife*, 2018, 7: e37182. DOI: 10.7554/eLife.37182.
- [14] LIANG X, BUSHMAN F D, FITZGERALD G A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(33): 10479-10484. DOI: 10.1073/pnas.1501305112.
- [15] LI S X, LI Q Q, WANG X F, et al. Preliminary test for the Chinese version of the morningness-eveningness questionnaire[J]. *Sleep Biol Rhythms*, 2011, 9(1): 19-23. DOI: 10.1111/j.1479-8425.2010.00480.x.
- [16] CHEN N, WU Q, XIONG Y, et al. Circadian rhythm and sleep during prolonged Antarctic residence at Chinese Zhongshan Station[J]. *Wilderness Environ Med*, 2016, 27(4): 458-467. DOI: 10.1016/j.wem.2016.07.004.
- [17] ARENDT J, MIDDLETON B. Human seasonal and circadian studies in Antarctica (Halley, 75°S)[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2018, 258: 250-258. DOI: 10.1016/j.yggen.2017.05.010.
- [18] MOTTRAM V, MIDDLETON B, WILLIAMS P, et al. The impact of bright artificial white and 'blue-enriched' light on sleep and circadian phase during the polar winter[J]. *J Sleep Res*, 2011, 20(1 Pt 2): 154-161. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2010.00875.x.
- [19] PAUL M A, LOVE R J, HAWTON A, et al. Sleep and the endogenous melatonin rhythm of high Arctic residents during the summer and winter[J]. *Physiol Behav*, 2015, 141: 199-206. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.01.021.
- [20] BORISENKOV M F, KOSOVA A L, KASYANOVA O N. Impact of perinatal photoperiod on the chronotype of 11- to 18-year-olds in northern European Russia[J]. *Chronobiol Int*, 2012, 29(3): 305-310. DOI: 10.3109/07420528.2011.653612.
- [21] HORII M, TAKASAKI I, OHTSUKA K, et al. Changes of heart rate and QT interval at high altitude in alpinists: analysis by Holter ambulatory electrocardiogram[J]. *Clin Cardiol*, 1987, 10(4): 238-242. DOI: 10.1002/clc.4960100406.
- [22] BOSCO G, IONADI A, PANICO S, et al. Effects of hypoxia on the circadian patterns in men[J]. *High Alt Med Biol*, 2003, 4(3): 305-318. DOI: 10.1089/152702903769192269.
- [23] HIMASHREE G, BANERJEE P K, SELVAMURTHY W. Sleep and performance: recent trends[J]. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2002, 46(1): 6-24.
- [24] BARASH I A, BEATTY C, POWELL F L, et al. Nocturnal oxygen enrichment of room air at 3 800 meter altitude improves sleep architecture[J]. *High*

- Alt Med Biol, 2001, 2(4): 525-533. DOI: 10.1089/152702901753397090.
- [25] FRISCH H, WALDHAUSER F, WALDHÖR T, et al. Increase in 6-hydroxymelatonin excretion in humans during ascent to high altitudes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(9): 4388-4390. DOI: 10.1210/jc.2003-032214.
- [26] JOHNSON P L, EDWARDS N, BURGESS K R, et al. Sleep architecture changes during a trek from 1 400 to 5 000 m in the Nepal Himalaya[J]. J Sleep Res, 2010, 19(1 Pt 2): 148-156. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2009.00745.x.
- [27] KENTIBA E, MONDAL S, MATHIVANAN D, et al. Chronotype preferences of college students from varied altitude backgrounds in Ethiopia[J]. Chronobiol Int, 2018, 35(12): 1742-1747. DOI: 10.1080/07420528.2018.1501054.
- [28] GLAD T, BERNHARDSEN P, NIELSEN K M, et al. Bacterial diversity in faeces from polar bear (*Ursus maritimus*) in Arctic Svalbard[J]. BMC Microbiol, 2010, 10: 10. DOI: 10.1186/1471-2180-10-10.
- [29] WATSON S E, HAUFFE H C, BULL M J, et al. Global change-driven use of onshore habitat impacts polar bear faecal microbiota[J]. ISME J, 2019, 13(12): 2916-2926. DOI: 10.1038/s41396-019-0480-2.
- [30] LEY R E, TURNBAUGH P J, KLEIN S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. Nature, 2006, 444(7122): 1022-1023. DOI: 10.1038/4441022a.
- [31] FRANZ M, WHYTE L, ATWOOD T C, et al. Distinct gut microbiomes in two polar bear subpopulations inhabiting different sea ice ecoregions[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 522. DOI: 10.1038/s41598-021-04340-2.
- [32] FAN Q, WANAPAT M, YAN T, et al. Altitude influences microbial diversity and herbage fermentation in the rumen of yaks[J]. BMC Microbiol, 2020, 20(1): 370. DOI: 10.1186/s12866-020-02054-5.
- [33] DAS B, GHOSH T S, KEDIA S, et al. Analysis of the gut microbiome of rural and urban healthy indians living in sea level and high altitude areas[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10104. DOI: 10.1038/s41598-018-28550-3.
- [34] KARL J P, BERRYMAN C E, YOUNG A J, et al. Associations between the gut microbiota and host responses to high altitude[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 315(6): G1003-G1015. DOI: 10.1152/ajpgi.00253.2018.
- [35] LI K, PENG W, ZHOU Y, et al. Host genetic and environmental factors shape the composition and function of gut microbiota in populations living at high altitude[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1482109. DOI: 10.1155/2020/1482109.
- [36] PILCHER J J, LAMBERT B J, HUFFCUTT A I. Differential effects of permanent and rotating shifts on self-report sleep length: a meta-analytic review[J]. Sleep, 2000, 23(2): 155-163.
- [37] ASLAM M, MADHU S V, KEITHELLAKPAM K, et al. Longterm effects of rotational night shift work on expression of circadian genes and its association with postprandial triglyceride levels—a pilot study[J]. Chronobiol Int, 2021, 38(5): 629-637. DOI: 10.1080/07420528.2021.1881108.
- [38] RITONJA J A, ARONSON K J, FLATEN L, et al. Exploring the impact of night shift work on methylation of circadian genes[J]. Epigenetics, 2022, 17(10): 1259-1268. DOI: 10.1080/15592294.2021.2009997.
- [39] HARDING B N, CASTAÑO-VINYALS G, PALOMAR-CROS A, et al. Changes in melatonin and sex steroid hormone production among men as a result of rotating night shift work—the HORMONIT study[J]. Scand J Work Environ Health, 2022, 48(1): 41-51. DOI: 10.5271/sjweh.3991.
- [40] CARRIEDO-DIEZ B, TOSORATTO-VENTURI J L, CANTÓN-MANZANO C, et al. The effects of the exogenous melatonin on shift work sleep disorder in health personnel: a systematic review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(16): 10199. DOI: 10.3390/ijerph191610199.
- [41] LAMMERS-VAN DER HOLST H M, WYATT J K, HOROWITZ T S, et al. Efficacy of intermittent exposure to bright light for treating maladaptation to night work on a counterclockwise shift work rotation[J]. Scand J Work Environ Health, 2021, 47(5): 356-366. DOI: 10.5271/sjweh.3953.
- [42] ZISAPEL N. Current phase II investigational therapies for insomnia[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015, 24(3): 401-411. DOI: 10.1517/13543784.2015.987340.
- [43] VAN VEEN M M, KOIJ J J, BOONSTRA A M, et al. Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia[J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(11): 1091-1096. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.12.032.
- [44] LI J, HUANG C, LAN Y, et al. A cross-sectional study on the relationships among the polymorphism of period2 gene, work stress, and insomnia[J]. Sleep Breath, 2015, 19(4): 1399-1406. DOI: 10.1007/s11325-015-1229-4.
- [45] XU H, ZHANG C, QIAN Y, et al. Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia: a double-blind, randomised clinical trial[J]. Sleep Med, 2020, 76: 113-119. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.10.018.
- [46] MALOW B A, FINDLING R L, SCHRODER C M, et al. Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism

- spectrum disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2021, 60(2): 252-261.e3. DOI: 10.1016/j.jaac.2019.12.007.
- [47] DE CRESCENZO F, D'ALÒ G L, OSTINELLI E G, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2022, 400(10347): 170-184. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9.
- [48] SACK R L. The pathophysiology of jet lag[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2009, 7(2): 102-110. DOI: 10.1016/j.tmaid.2009.01.006.
- [49] SACK R L, AUCKLEY D, AUGER R R, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review[J]. *Sleep*, 2007, 30(11): 1460-1483. DOI: 10.1093/sleep/30.11.1460.
- [50] TRESGUERRES J A, ARIZNAVARRETA C, GRANADOS B, et al. Circadian urinary 6-sulphatoxymelatonin, cortisol excretion and locomotor activity in airline pilots during transmeridian flights[J]. *J Pineal Res*, 2001, 31(1): 16-22. DOI: 10.1034/j.1600-079x.2001.310103.x.
- [51] ZHANG F, LI W, LI H, et al. The effect of jet lag on the human brain: a neuroimaging study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(9): 2281-2291. DOI: 10.1002/hbm.24945.
- [52] MASHAQI S, GOZAL D. "Circadian misalignment and the gut microbiome. A bidirectional relationship triggering inflammation and metabolic disorders"—a literature review[J]. *Sleep Med*, 2020, 72: 93-108. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.03.020.
- [53] MORTAŞ H, BILICI S, ÖZTÜRK H, et al. Changes in intestinal parameters and their association with dietary patterns in rotational shift workers[J]. *Chronobiol Int*, 2022, 39(6): 872-885. DOI: 10.1080/07420528.2022.2044349.
- [54] KHALYFA A, POROYKO V A, QIAO Z, et al. Exosomes and metabolic function in mice exposed to alternating dark-light cycles mimicking night shift work schedules[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 882. DOI: 10.3389/fphys.2017.00882.
- [55] KIM Y M, SNIJDERS A M, BRISLAWN C J, et al. Light-stress influences the composition of the murine gut microbiome, memory function, and plasma metabolome[J]. *Front Mol Biosci*, 2019, 6: 108. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00108.
- [56] LIU B, LIN W, CHEN S, et al. Gut microbiota as an objective measurement for auxiliary diagnosis of insomnia disorder[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1770. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01770.
- [57] LI Y, ZHANG B, ZHOU Y, et al. Gut microbiota changes and their relationship with inflammation in patients with acute and chronic insomnia[J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 895-905. DOI: 10.2147/NSS.S271927.
- [58] LI Q, WANG B, QIU H Y, et al. Chronic jet lag exacerbates jejunal and colonic microenvironment in mice[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 648175. DOI: 10.3389/fcimb.2021.648175.
- [59] HU L, LI G, SHU Y, et al. Circadian dysregulation induces alterations of visceral sensitivity and the gut microbiota in Light/Dark phase shift mice[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 935919. DOI: 10.3389/fmicb.2022.935919.

[本文编辑] 杨亚红