

• 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、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.20220819

生物钟与肠道微生态间的双向调控

王帆, 杨光锐, 黄文, 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] 生物钟是将个体生理节律与外部时间联系起来的重要机制,能预测并响应时间变化,决定睡眠-觉醒周期,参与调节摄食、体内激素平衡等多种生理行为的昼夜节律。哺乳动物体内中枢生物钟能够调节肠道、肝脏、胰腺等外周生物钟,维持各器官稳态并同步运行,并能通过调控进食和睡眠等诱导肠道微生物结构、数量和定植行为的昼夜改变。肠道微生物是肠道微生态的核心部分,能够对包括大脑在内的多器官、多系统发挥调节作用,并被证明是宿主生物钟分子节律性表达和多种昼夜节律活动的驱动因素。研究已经部分揭示了哺乳动物肠道微生态和生物钟之间的关联,以及它们对疾病的影响,但仍需进一步探究它们在不同疾病背景下相互作用的具体机制。本文综述了目前有关哺乳动物生物钟与肠道微生态间的双向调控关系及可能机制的研究进展,以期为疾病治疗提供新的干预措施和治疗靶点。

[关键词] 生物钟; 肠道微生态; 动态变化; 双向调节

[引用本文] 王帆, 杨光锐, 黄文, 等. 生物钟与肠道微生态间的双向调控[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(8): 889-896. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220819.

Bidirectional regulation between circadian clock and intestinal microecology

WANG Fan, YANG Guangrui, HUANG Wen, LI Zhaoshen*

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

[Abstract] The circadian clock is an important mechanism that links individual rhythm with external time. It can predict and respond to time, determine sleep-wake cycle, and participate in the regulation of circadian rhythms of various physiological behavior changes, including food intake and hormone balance in the body. The central circadian clock in mammals can regulate the peripheral circadian clocks of the gut, liver, and pancreas and other organs to maintain homeostasis and synchronize the operation of each organ, which can induce circadian changes in the structure, number, and colonization behavior of gut microbes by regulating feeding and sleep. Gut microbiota are the core part of intestinal microecology, which can regulate the physiology and functions of multiple organs and systems, including the brain, and have been proved to be the driving factors of the rhythmic expression of host clock molecules and a variety of circadian rhythm activities. In the past few years, the relationship between mammalian gut microbiota and circadian clock and their impact on diseases have been

[收稿日期] 2022-10-23

[接受日期] 2023-02-23

[基金项目] 军队后勤科研计划课题(ALB19J003). Supported by Program of Logistical Scientific Research of PLA (ALB19J003).

[作者简介] 王帆, 博士生. E-mail: wf2021@smmu.edu.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161335, E-mail: zhsl@vip.163.com

partially revealed, but further research is still needed to explore the specific mechanism of their cooperation in the context of human diseases. This paper reviews the current research progress on the bidirectional regulation between mammalian circadian clock and gut microbiota and the specific molecular mechanisms involved, hoping to provide new interventions and therapeutic targets for the treatment of diseases.

[Key words] circadian clock; intestinal microecology; dynamic change; bidirectional regulation

[Citation] WANG F, YANG G, HUANG W, et al. Bidirectional regulation between circadian clock and intestinal microecology[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(8): 889-896. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220819.

生物钟 (circadian clock) 是将个体生理节律与外部时间联系起来的重要机制, 大量研究表明生物钟对包括人类在内哺乳动物的各项行为活动和生理功能都有重要影响, 其能够调控血压、血糖、体内激素等的波动, 并通过调控摄食与睡眠行为影响肠道微生物的昼夜节律^[1]。轮班、睡眠障碍或长途飞行等导致的人体昼夜节律失衡被认为与代谢性疾病、心血管疾病、神经精神疾病及肠道疾病有关^[2]。肠道微生态由肠道微生物和其所在的宿主环境共同构成, 通过“微生物-肠-脑轴”调控体内多种生理过程, 同时肠道微生物存在自身昼夜节律, 并发挥着调控肠道、肝脏、胰腺等外周生物钟的作用。生物钟与肠道微生态之间的相互作用可能在哺乳动物的生命周期和疾病发生中具有重要意义, 但其中所涉及的具体机制目前仍未明确。本文将重点阐述哺乳动物生物钟与肠道微生态间的双向调控关系及所涉及的可能机制, 以期为疾病的治疗提供新的干预措施和治疗靶点。

1 生物钟

生物钟是生物体普遍具有的对光敏感的时间响应系统, 其通过主动响应内外环境变化调节生物体的各项生理及行为活动^[3]。“circadian”一词最早由美国明尼苏达大学弗朗兹·哈伯格 (Franz Halberg) 教授提出, “circa”表示“大约”, “dies”表示“1 d 或 24 h”。1977年国际时间生物学学会国际命名委员会正式通过了生物钟的定义, 认为昼夜节律与生物以 (24±4) h 为循环的周期性波动变化有关。

1.1 生物钟的分子环路 生物钟是驱动昼夜节律的核心机制, 通过外界给予的各类时间信号, 如光照、温度、进食时间、食物类型、运动等, 使生物行为与环境时间同步。在哺乳动物中, 生物钟由位于下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus) 的中枢生物钟和存在于心脏、肝脏、胰腺、肠道等器

官组织的外周生物钟组成^[4]。视交叉上核作为生物钟的主要起搏器, 能够感知来自环境的光信号, 并向松果体和其他下丘脑核团发出信号, 调节体温和激素如皮质醇、褪黑激素等的产生, 这些激素进入循环系统, 同步机体外周器官的生物钟节律, 对人体各种生理功能和行为活动的节律, 如睡眠、运动、消化和免疫功能等发挥协调控制作用^[5]。

哺乳动物时钟基因的转录调控是细胞自主昼夜节律振荡器的核心, 目前研究发现的哺乳动物生物钟基因至少有数十种, 如脑肌类芳烃受体核转位样蛋白 1 (brain and muscle ARNT-like protein 1, *Bmal1*)、昼夜运动输出周期蛋白 (circadian locomotor output cycles kaput, *Clock*)、隐花色素生物钟蛋白 (cryptochrome circadian protein, *Cry*) 1、*Cry*2、周期生物钟蛋白 (period circadian protein, *Per*) 1、*Per*2、*Per*3、维甲酸相关孤儿受体 (retinoic acid-related orphan receptor, *Ror*)、核受体亚家族 1D 组成员 (nuclear receptor subfamily 1 group D member, *Nr1d*; 又称 *Rev-erb*)。在细胞和分子水平对生物钟元件及机制的研究显示, 哺乳动物生物钟机制源于具有自主调节的生物钟基因转录-翻译反馈环路 (transcription-translation feedback loop, TTFL)^[6]。*Bmal1* 基因和 *Clock* 基因在负反馈环路中发挥关键作用, 两者转录产物构成的异二聚体 CLOCK-BMAL1 共同启动激活哺乳动物的生物钟节律^[7]。CLOCK-BMAL1 在周期起始正向调控 *Per* 基因和 *Cry* 基因的表达, 通过与启动子区 E 盒基序 (enhancer box, E-box) 结合启动上述基因转录^[8]。*Per* 和 *Cry* 基因的转录产物在细胞质中逐渐累积, 当在夜晚 2 种产物累积达一定水平会发生二聚化形成复合物 PER-CRY, 并转移到细胞核内与 CLOCK-BMAL1 异二聚体结合, 抑制其介导的转录活性, 从而抑制自身的转录。这个反馈周期大概需要 24 h, 形成生物钟分子的昼夜节律表达^[4]。此外, 还有多条反馈环路与 CLOCK-

BMAL1/PER-CRY 环路耦合,其中 *Rora* 和 *Rev-erba* 基因是涉及 *Bmal1* 基因转录的重要环路。CLOCK-BMAL1 能够与 *Rora* 和 *Rev-erba* 基因启动子区 E-box 结合启动转录,而 ROR α 和 REV-ERB α 与 *Bmal1* 启动子 RORE 区域竞争结合。ROR α 蛋白激活 *Bmal1* 基因的转录,REV-ERB α 抑制 *Bmal1* 基因的转录,两者确保 BMAL1 的节律性表达^[9]。

1.2 生物钟紊乱与疾病的关联 临床中观察到某些疾病或症状的发生表现出昼夜节律偏好,如心肌梗死和脑卒中常在清晨高发,而哮喘等炎症性疾病常在夜间恶化,某些人群头痛的发作也呈现出昼夜节律^[2]。当外部因素(人工照明、轮班、乘坐飞机等)或内部因素(核心生物钟基因突变、精神压力等)扰乱机体自身的昼夜节律时会促发多种疾病,如神经精神疾病、代谢性疾病、心血管疾病及癌症等^[2]。

1.2.1 生物钟与神经退行性疾病 已有临床和实验研究表明,昼夜节律紊乱可能在神经退行性疾病的发生与发展中发挥重要作用,而且两者间存在双向影响。昼夜节律紊乱与神经毒性蛋白的蓄积存在关联,一天中不适宜的光照时间会改变中枢起搏神经元生物钟和外周生物钟时相,导致体内昼夜节律周期与环境明暗不同步,引起睡眠障碍并可能对认知功能产生损害^[10]。在有帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病或额颞叶痴呆症等神经退行性疾病的患者中往往表现出昼夜节律的改变,常会出现睡眠-觉醒周期改变、过度嗜睡和褪黑素水平降低,并且研究发现帕金森病患者会出现 *Bmal1* 基因的正常昼夜振荡消失^[11]。星形胶质细胞和小胶质细胞功能的生物钟紊乱是神经退行性疾病发生的可能诱因之一,星形胶质细胞中细胞因子的表达受生物钟影响而存在波动,*Per1* 基因敲除大鼠中脊髓星形胶质细胞趋化因子配体 2 和 IL-6 表达明显增加,参与神经退行性病变的炎症反应^[12]。

1.2.2 生物钟与代谢性疾病 不规律饮食、睡眠不足、轮班等会导致发挥代谢功能器官的生物钟失调,从而引起代谢功能紊乱,与肥胖、糖尿病、代谢综合征和胰岛素抵抗等高发病率有关^[13]。研究表明生物钟可以通过参与如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖 III 类组蛋白脱乙酰酶信号转导、脂肪酸生物合成、葡萄糖代谢和胰岛素释放的周期性振荡,使之

与觉醒同步,并维持能量稳态。动物实验表明,通过操纵光-暗周期诱导的昼夜节律紊乱使大鼠易患葡萄糖不耐受、胰岛素敏感性降低和胰腺 β 细胞功能障碍^[14]。*Bmal1*、*Clock* 基因敲除的小鼠表现为糖耐量受损、胰岛素分泌减少,且胰岛大小和增殖缺陷随着鼠龄的增长而恶化^[15]。小鼠肝脏特异性 *Bmal1* 基因缺失会使肝脏葡萄糖代谢调节所必需的基因(如葡萄糖转运蛋白 2)昼夜节律丧失,导致全身血糖和葡萄糖耐量失调^[16]。在人群中,轮班工作人员因不可避免的昼夜节律紊乱,机体营养代谢等常处于失调状态,如血脂异常(低密度脂蛋白和胆固醇水平升高),并出现餐后血脂、葡萄糖和胰岛素水平升高,因此轮班工作人员罹患 2 型糖尿病的风险增加^[17-18]。

1.2.3 生物钟与癌症 生物钟紊乱与癌症的关系目前也受到广泛关注。多项流行病学研究显示昼夜节律紊乱与特定癌症的发病率增加有关。美国一项护士健康研究(Nurses' Health Study)发现,上班的护士罹患结直肠癌、乳腺癌的风险增加^[19]。一项对法国 NutriNet-Santé 队列中 41 398 名日间工作成年人的前瞻性研究发现,“晚食者”(晚上 9:30 后进食的人群)患乳腺癌和前列腺癌的风险增加^[20]。细胞水平的研究证明致癌性转录因子 MYC 原癌基因和 CLOCK 之间的相互作用可辅助调节糖酵解基因,而这一相互作用在神经母细胞瘤等 MYC 原癌基因驱动的癌症中可能促进癌症进展^[21]。昼夜节律蛋白与 CRY 形成复合物,而且被认为是细胞周期和肿瘤抑制因子 p53 的调节因子,而后者在肺癌中有重要意义^[22]。

2 肠道微生态

肠道微生态系统是人体最复杂、最庞大的微生态系统,其中肠道微生物是肠道微生态的核心部分。肠道微生物、营养及代谢产物、宿主黏膜屏障等相互作用共同维持肠道稳态(gut homeostasis),一旦失衡将引起一系列疾病的发生。

2.1 肠道微生态组成及功能 生活在肠道内的各种细菌、病毒、真菌等微生物共同构成了人体肠道微生物群,其中大多数是细菌,数量可达 $10^{13} \sim 10^{14}$ 个,包含 1 000 多种微生物,总质量达 1~1.5 kg,肠道微生物和其所在的宿主环境共同构成了肠道微生态。健康成人的肠道微生物区系以拟

杆菌和厚壁菌为主,也包含较低比例的放线菌、变形菌、疣微菌以及产甲烷古菌、真核生物和多种噬菌体^[23]。这些肠道微生物所携带的巨大的遗传信息称为微生物组(microbiome),也被称为人体的“第二基因组”^[24]。

肠道微生物除在维持肠道稳态中发挥重要作用,也影响包括大脑在内的多器官、多系统的生理及功能。肠道一直被称为人类的“第二大脑”,“肠-脑轴(gut-brain axis)”是将肠道与大脑联系起来的双向通讯机制。越来越多的证据表明,肠道微生物可以参与影响肠道和大脑间的交流,因此“肠-脑轴”被进一步延伸为“微生物-肠-脑轴(microbiota-gut-brain axis)”。肠道微生物和大脑通过自主神经、肠神经、肠内分泌信号、神经递质(如 γ -氨基丁酸、去甲肾上腺素和多巴胺)、代谢产物(如短链脂肪酸、支链氨基酸、肽聚糖和胆汁酸)、免疫系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴等多种通路和媒介进行双向沟通。

2.2 肠道微生物的动态变化和 Related 疾病 肠道微生物在宿主的生命周期中一直发生着动态变化。胎儿分娩时的分娩方式会影响产后微生物暴露,阴道分娩的新生儿肠道微生物区系往往与母亲肠道和阴道微生物区系更相近^[25]。婴儿期可以观察到细菌多样性快速增加,幼儿期(1~5岁)增速减缓。儿童期肠道微生物构成逐渐稳定,进入青春期前(7~12岁)的健康儿童肠道微生物分类单元的数量与成人数量相似,但其组成仍存在显著差异,儿童富含双歧杆菌属、粪杆菌属和毛螺菌属,而成年人则富含拟杆菌属^[23]。成年后肠道微生物细微的多样性变化一直持续到中年(大约40岁)。随着年龄增加,老年人中肠道微生物区系多样性减少、稳定性下降^[26]。

肠道微生物与健康的相关性可能因人群而异,但鉴于肠道微生物的多种功能,它们已经成为多种疾病尤其是慢性疾病研究的重点。越来越多的临床和临床前证据表明,肠道微生物可能是包括阿尔茨海默病、自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)、帕金森病等在内的多种神经系统疾病的关键易感因素^[27]。对ASD患者的横断面调查研究显示,ASD患者的肠道微生物中厚壁菌丰度显著降低,酸杆菌、肠杆菌、假单胞菌等显著增加,而用益生菌治疗对改善ASD患者症状可

能有益^[28]。肠道微生态组成的改变也与多种代谢性疾病和胃肠道疾病的发展有关,包括炎症性肠病、肠易激综合征、肥胖和糖尿病等^[29]。此外肠道微生物失衡对宿主免疫系统的破坏及引发的炎症可能与多种癌症发生有关,如口腔癌、胃癌、胰腺癌和结直肠癌等^[30]。胃癌最重要且已知的风险因素是幽门螺杆菌感染。结直肠癌患者具有独特的黏膜相关微生物群,并且常以微生物多样性的增加为特征^[31]。

3 生物钟与肠道微生态的双向调控

生物钟与肠道微生态密切关联,两者昼夜波动在健康及疾病状态下都表现出相关性。尽管肠道微生物不受光照直接影响,但生物钟通过调节进食规律、睡眠周期诱导肠道微生物数量、功能、定植行为等的昼夜节律变化。同时,肠道微生物通过代谢产物、微生物衍生成分和神经内分泌途径、迷走神经等对宿主外周生物钟甚至是中枢生物钟产生调节作用,研究表明肠道微生物群也可以调节外周组织和大脑中各种转录物的昼夜节律变化^[32-33]。宿主昼夜节律和肠道微生物间的双向交流及营养代谢、免疫等信号间的多向相互作用形成了一个复杂的网络,共同调节宿主体内的代谢稳态^[34]。

3.1 生物钟对肠道微生态的影响 肠道微生态存在昼夜节律,研究表明超过20%的小鼠肠道共生菌群和10%的人类肠道菌群受生物钟影响表现出昼夜节律性改变,并与宿主的行为活动保持一致性^[32-33]。有研究者发现,随意获取食物的小鼠具有周期性进食模式,即在夜间活动期摄入大部分食物,在白天不活动期摄入较少食物;进一步观察到小鼠肠道微生物也表现出周期性节律,厚壁菌门数量在夜间进食期间达到峰值,在白天禁食期间减少,峰谷比为3:1;而拟杆菌门和疣微菌门在白天禁食期间达到峰值^[35]。褪黑素是生物钟的重要效应器,研究表明褪黑素可以激活部分肠道菌群的昼夜波动,如对褪黑素敏感的产气肠杆菌的节律性群集活动^[36]。此外,一些宿主衍生物如抗菌肽、糖皮质激素、肠黏液分泌物等被证明可能是昼夜节律影响肠道微生物的中间介质^[37]。研究表明多种抗菌肽表达具有昼夜节律,抗菌肽的节律性表达导致小鼠对鼠伤寒沙门菌感染的抗性呈现出昼夜节律,这对于控制微生物群的过度生长和防止易感微生物的感染可能十分重要^[38]。

各種擾亂生物鐘的遺傳或環境因素均會干擾腸道微生物的節律性波動。與野生型小鼠相比,生物鐘基因變異小鼠的腸道微生物發生顯著變化。*Bmall* 基因敲除小鼠腸道微生物的豐度和組成發生改變,微生物區系結構向促炎表型轉變^[39]。在 *Per1* 和 *Per2* 雙敲除 (*Per1/2^{-/-}*) 小鼠中,腸道菌群幾乎完全失去節律性波動,菌群大部分功能失去原有晝夜變化,並伴有肥胖和葡萄糖不耐受等代謝功能紊亂,然而隨意進食的 *Per1/2^{-/-}* 小鼠經規律餵養後表現出腸道微生物晝夜波動恢復^[40]。

輪班、睡眠障礙等引起睡眠不足或高脂飲食、夜晚進食等不健康飲食方式造成的晝夜節律紊亂往往會使多種疾病高發,其中可能的機制就是紊亂的晝夜節律使腸道微生態失衡,腸道微生物組成、功能等發生變化^[41-42]。在一項對 9 名健康男性進行部分睡眠剝奪的試驗中觀察到,睡眠剝奪後腸道微生物中厚壁菌/擬桿菌比例增加,紅蝸菌科和丹毒絲菌科豐度也有所增加,這些變化均被證明與肥胖等代謝紊亂有關^[43]。在實驗中發現 24 h 持續光照條件下餵養的小鼠,腸道微生物中瘤胃球菌(厚壁菌門)增加,約氏乳桿菌減少,同時小鼠出現腸道屏障功能障礙^[44];而 24 h 持續黑暗條件下餵養的小鼠,小腸梭菌屬的豐度明顯增加^[45]。進食受生物鐘的調控,而進食行為也是外周生物鐘的重要校準因子,進食規律也將會影響腸道菌群的晝夜波動。在小鼠定點餵食實驗中,與隨意進食的正常小鼠腸道菌群相比,只在夜晚餵食的小鼠 2 周後腸道菌群未發生明顯變化,而只在白天餵食的小鼠腸道微生物周期性波動發生明顯相移,峰值期和低值期幾乎都偏移 12 h^[40]。高脂飲食也會改變腸道微生物群的組成,並導致微生物晝夜節律減弱,而高脂飲食的小鼠限時餵養後則恢復了腸道微生物的晝夜節律,並能夠防止飲食引起的肥胖和代謝疾病。

3.2 腸道微生態對生物鐘的影響 腸道微生態已被證明是宿主分子節律性表達和多種晝夜節律活動的驅動因素之一^[46]。在啮齒動物、非人類靈長類動物和人類腸上皮中存在多種具有節律性附着變化的分段絲狀細菌,而通過這些分段絲狀細菌的節律性附着到小腸上皮可以驅動抗菌蛋白表達的晝夜節律^[47]。生物鐘系統在基因表達中產生節律,部分是通過改變染色質修飾的調節來實現的,腸道微

生物可能利用這一機制來控制宿主的機能^[32]。缺乏腸道微生物會改變宿主基因的轉錄和表觀遺傳狀態,研究表明,在沒有腸道微生物的無菌小鼠中,視交叉上核和肝臟中的生物鐘基因如 *Bmall*、*Per1*、*Per2* 與 *Cry1* 和代謝相關基因的轉錄均發生顯著變化,基因表達的晝夜節律幅度減小^[48-49]。在抗生素治療或無菌小鼠的腸上皮細胞中也觀察到了類似現象,生物鐘基因和代謝相關基因表達降低,並由於缺乏組蛋白脫乙酰酶 3,組蛋白晝夜節律被顯著抑制^[50]。但也有研究表明,抗生素誘導腸道微生物變化並未引起生物鐘基因轉錄的晝夜節律改變^[42,51]。這些研究結果的差異可能是因實驗方法如抗生素使用類型、處理時間、腸道製備方法的不同所致。

在腸道微生物對宿主生物鐘的調節機制中,“微生物-腸-腦軸”發揮重要作用,具體涉及各種代謝產物、微生物衍生成分及神經內分泌途徑、迷走神經等。腸道微生物的各種代謝產物如短鏈脂肪酸(丙酸、丁酸、乙酸)和胆汁酸的晝夜振盪能夠影響宿主對代謝的晝夜調控。口服短鏈脂肪酸和乳酸引起抗生素處理小鼠的外周 *PER2* 節律發生暫時改變,體外將丁酸鹽或乙酸鹽等短鏈脂肪酸加入肝類器官能夠增強 *PER2* 和 *BMAL1* 節律振盪,使振盪的相位關係更為顯著^[48,52]。此外,腸道微生物產生的神經毒性代謝物,如 *D*-乳酸和氨可能通過迷走神經進入中樞神經系統,從而影響大腦功能和宿主睡眠結構^[53]。菌群組分如鞭毛蛋白和脂多糖能夠通過調控轉錄因子如核因子白細胞介素 3 的晝夜節律幅度,參與小鼠體重的晝夜波動^[50]。*5*-羥色胺是腸道與大腦信息交流的重要信號分子,腸道微生物群通過調控 *5*-羥色胺的合成與分解導致晝夜睡眠-覺醒節律喪失。在使用抗生素導致腸道微生物耗竭的小鼠中觀察到腸道中 *5*-羥色胺明顯減少,並引起睡眠結構改變,非快速眼動睡眠碎片化,睡眠質量下降^[54]。

4 結語

綜上所述,生物鐘和腸道微生態之間不僅存在關聯,而且具有雙向調控作用,但所涉及的具体機制尚待明確。已有大量的研究數據支持生物鐘和腸道微生態在人體多系統中發揮重要作用,在內分泌、代謝、免疫、神經等方面存在交叉,但這類研

究目前多为以生物钟或肠道微生态一方独立改变的动物实验,在疾病背景下两者如何共同产生影响及相互作用需要更深入的实验支撑。未来随着对生物钟和肠道微生态关联分子机制的深入理解,将为通过干预肠道微生态或昼夜节律治疗多种疾病开辟新的领域。

[参考文献]

- [1] RIJO-FERREIRA F, TAKAHASHI J S. Genomics of circadian rhythms in health and disease[J]. *Genome Med*, 2019, 11(1): 82. DOI: 10.1186/s13073-019-0704-0.
- [2] ALLADA R, BASS J. Circadian mechanisms in medicine[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(6): 550-561. DOI: 10.1056/NEJMr1802337.
- [3] HURD M W, RALPH M R. The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster[J]. *J Biol Rhythms*, 1998, 13(5): 430-436. DOI: 10.1177/074873098129000255.
- [4] MOHAWK J A, GREEN C B, TAKAHASHI J S. Central and peripheral circadian clocks in mammals[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 445-462. DOI: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128.
- [5] WELSH D K, TAKAHASHI J S, KAY S A. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties[J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 551-577. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919.
- [6] 俞强. 生物钟的研究、功能和机理: 2017年度诺贝尔生理学或医学奖成果简析[J]. *科技导报*, 2017, 35(23): 33-38. DOI: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.23.005.
- [7] PATKE A, YOUNG M W, AXELROD S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 67-84. DOI: 10.1038/s41580-019-0179-2.
- [8] DEBRUYNE J P, WEAVER D R, REPPERT S M. CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(5): 543-545. DOI: 10.1038/nn1884.
- [9] PREITNER N, DAMIOLA F, LOPEZ-MOLINA L, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator[J]. *Cell*, 2002, 110(2): 251-260. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00825-5.
- [10] LEGATES T A, ALTIMUS C M, WANG H, et al. Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons[J]. *Nature*, 2012, 491(7425): 594-598. DOI: 10.1038/nature11673.
- [11] BREEN D P, VUONO R, NAWARATHNA U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(5): 589-595. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.65.
- [12] MCKEE C A, LANANNA B V, MUSIEK E S. Circadian regulation of astrocyte function: implications for Alzheimer's disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(6): 1049-1058. DOI: 10.1007/s00018-019-03314-y.
- [13] ARBLE D M, BASS J, LAPOSKY A D, et al. Circadian timing of food intake contributes to weight gain[J]. *Obesity*, 2009, 17(11): 2100-2102. DOI: 10.1038/oby.2009.264.
- [14] QIAN J, BLOCK G D, COLWELL C S, et al. Consequences of exposure to light at night on the pancreatic islet circadian clock and function in rats[J]. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3469-3478. DOI: 10.2337/db12-1543.
- [15] MARCHEVA B, RAMSEY K M, BUHR E D, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes[J]. *Nature*, 2010, 466(7306): 627-631. DOI: 10.1038/nature09253.
- [16] LAMIA K A, STORCH K F, WEITZ C J. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(39): 15172-15177. DOI: 10.1073/pnas.0806717105.
- [17] PAN A, SCHERNHAMMER E S, SUN Q, et al. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women[J]. *PLoS Med*, 2011, 8(12): e1001141. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001141.
- [18] REINKE H, ASHER G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 227-241. DOI: 10.1038/s41580-018-0096-9.
- [19] WEGRZYN L R, TAMIMI R M, ROSNER B A, et al. Rotating night-shift work and the risk of breast cancer in the Nurses' Health Studies[J]. *Am J Epidemiol*, 2017, 186(5): 532-540. DOI: 10.1093/aje/kwx140.
- [20] SROUR B, PLANCOULAIN S, ANDREEVA V A, et al. Circadian nutritional behaviours and cancer risk: new insights from the NutriNet-Santé prospective cohort study: disclaimers[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(10): 2369-2379. DOI: 10.1002/ijc.31584.
- [21] ALTMAN B J, HSIEH A L, SENGUPTA A, et al. MYC disrupts the circadian clock and metabolism in cancer cells[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(6): 1009-1019. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.09.003.
- [22] PAPAGIANNAKOPOULOS T, BAUER M R, DAVIDSON S M, et al. Circadian rhythm disruption promotes lung tumorigenesis[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(2): 324-331. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.001.
- [23] HOLLISTER E B, RIEHLE K, LUNA R A, et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome[J]. *Microbiome*, 2015, 3: 36.

- DOI: 10.1186/s40168-015-0101-x.
- [24] LI J, JIA H, CAI X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(8): 834-841. DOI: 10.1038/nbt.2942.
- [25] BÄCKHED F, ROSWALL J, PENG Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(6): 852. DOI: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
- [26] CLAESSESON M J, JEFFERY I B, CONDE S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly[J]. *Nature*, 2012, 488(7410): 178-184. DOI: 10.1038/nature11319.
- [27] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, SANDHU K, et al. The gut microbiome in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 179-194. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30356-4.
- [28] LIU S, LI E, SUN Z, et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 287. DOI: 10.1038/s41598-018-36430-z.
- [29] CLEMENTE J C, URSELL L K, PARFREY L W, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view[J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1258-1270. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
- [30] CAMMAROTA G, IANIRO G, AHERN A, et al. Gut microbiome, big data and machine learning to promote precision medicine for cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(10): 635-648. DOI: 10.1038/s41575-020-0327-3.
- [31] APRILE F, BRUNO G, PALMA R, et al. Microbiota alterations in precancerous colon lesions: a systematic review[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 3061. DOI: 10.3390/cancers13123061.
- [32] GUTIERREZ LOPEZ D E, LASHINGER L M, WEINSTOCK G M, et al. Circadian rhythms and the gut microbiome synchronize the host's metabolic response to diet[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 873-887. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.03.015.
- [33] 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.
- [34] BISHEHSARI F, VOIGT R M, KESHAVARZIAN A. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(12): 731-739. DOI: 10.1038/s41574-020-00427-4.
- [35] 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.
- [36] PAULOSE J K, WRIGHT J M, PATEL A G, et al. Human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146643. DOI: 10.1371/journal.pone.0146643.
- [37] SEGERS A, DEPOORTERE I. Circadian clocks in the digestive system[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(4): 239-251. DOI: 10.1038/s41575-020-00401-5.
- [38] BELLET M M, DERIU E, LIU J Z, et al. Circadian clock regulates the host response to *Salmonella*[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(24): 9897-9902. DOI: 10.1073/pnas.1120636110.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] PARKAR S G, KALSBECK A, CHEESEMAN J F. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(2): 41. DOI: 10.3390/microorganisms7020041.
- [42] MUKHERJI A, KOBIITA A, YE T, et al. Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs[J]. *Cell*, 2013, 153(4): 812-827. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.020.
- [43] BENEDICT C, VOGEL H, JONAS W, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(12): 1175-1186. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.10.003.
- [44] DEEVER J A, EUM S Y, TOBOREK M. Circadian disruption changes gut microbiome taxa and functional gene composition[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 737. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00737.
- [45] WU G, TANG W, HE Y, et al. Light exposure influences the diurnal oscillation of gut microbiota in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(1): 16-23. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.095.
- [46] FRAZIER K, CHANG E B. Intersection of the gut microbiome and circadian rhythms in metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(1): 25-36. DOI:

- 10.1016/j.tem.2019.08.013.
- [47] BROOKS J F 2nd, BEHRENDT C L, RUHN K A, et al. The microbiota coordinates diurnal rhythms in innate immunity with the circadian clock[J]. *Cell*, 2021, 184(16): 4154-4167.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.001.
- [48] 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.
- [49] MONTAGNER A, KORECKA A, POLIZZI A, et al. Hepatic circadian clock oscillators and nuclear receptors integrate microbiome-derived signals[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20127. DOI: 10.1038/srep20127.
- [50] WANG Y, KUANG Z, YU X, et al. The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock[J]. *Science*, 2017, 357(6354): 912-916. DOI: 10.1126/science.aan0677.
- [51] THAISS C A, LEVY M, KOREM T, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations[J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1495-1510.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.003.
- [52] TAHARA Y, YAMAZAKI M, SUKIGARA H, et al. Gut microbiota-derived short chain fatty acids induce circadian clock entrainment in mouse peripheral tissue[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1395. DOI: 10.1038/s41598-018-19836-7.
- [53] LI Y, HAO Y, FAN F, et al. The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 669. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00669.
- [54] OGAWA Y, MIYOSHI C, OBANA N, et al. Gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment alters the sleep/wake architecture and sleep EEG power spectra in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19554. DOI: 10.1038/s41598-020-76562-9.

[本文编辑] 杨亚红