

DOI: 10.13376/j.cblls/2022044

文章编号: 1004-0374(2022)04-0376-09

## 限时进食与代谢综合征的研究进展

张 慧, 宋明明, 张雯翔, 陈思禹, 刘 畅\*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198)

**摘 要:** 代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是全球关注的公共健康问题之一, 其高发病率和高死亡率给各个国家带来了巨大的社会经济损失。研究发现, 机体生物钟紊乱是导致 MS 发生的关键因素之一。机体生物钟来自于内源性生物钟与外部环境周期性变化的相互作用, 它通过调控基因表达、激素释放、体温、活动模式、能量消耗等协调多种代谢过程。在众多外界环境授时因子中, 食物信号被认为是一个重要的外周生物钟系统重设因子, 并深度影响代谢进程的节律性。限时进食 (time-restricted feeding, TRF) 作为一种新的饮食干预策略, 已成为当前研究的热点。它主要通过驱动时钟基因和营养感知通路的节律性振荡来预防和控制 MS。该文将从时间生物学的角度讨论 TRF 对 MS 的影响并对其进行展望。

**关键词:** 限时进食; 代谢综合征; 生物钟; 昼夜节律; 能量代谢

**中图分类号:** Q591; R589 **文献标志码:** A

## Research progress on time-restricted feeding and metabolic syndrome

ZHANG Hui, SONG Ming-Ming, ZHANG Wen-Xiang, CHEN Si-Yu, LIU Chang\*

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**Abstract:** Metabolic syndrome (MS) is one of the major public health problems of global concern. Its high morbidity and mortality cause significant socio-economic loss in various countries. Of note, circadian disruption has been documented to be one of the risk factors for MS. Circadian clock emerges from interactions between endogenous circadian clocks and periodic changes of external environment. It coordinates a variety of metabolic processes by regulating gene expression, hormonal secretion, body temperature, activity mode, and energy expenditure. Among external *Zeitgebers*, food is known to be an important factor to reset the peripheral circadian system and affect the metabolic rhythmicity. Recently, time-restricted feeding (TRF), as a new dietary intervention strategy, has become the focus of current research. TRF orchestrates the rhythmicity of both circadian clock genes and nutrition-sensing pathways to prevent and improve MS. In this paper, the impact of TRF on MS from a chronobiological sight is reviewed and the future perspective in the clinic is discussed.

**Key words:** time-restricted feeding; metabolic syndrome; circadian clock; circadian rhythms; energy metabolism

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一组代谢成分紊乱集聚的症候群, 其主要临床表现包括腹部肥胖、高血糖、胰岛素抵抗、血脂异常和高血压<sup>[1-2]</sup>。在流行病学研究中, MS 的发病率约占人口总量的 20%~45%, 且平均患病率为 31%; 据估计到 2035 年, MS 发病率会增加到 53% 左右<sup>[3]</sup>。因此, MS 已成为严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题之一。最近的研究发现, 限时进食 (time-restricted feeding, TRF) 可以影响机体体重变化、血糖稳态、

脂质平衡、高血压和炎症反应<sup>[4]</sup>。它将有可能成为一种新的控制代谢性疾病的非药理学策略。本综述将从时间生物学的角度讨论 TRF 对 MS 的影响并对

收稿日期: 2021-07-16; 修回日期: 2021-10-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(31771298、31800992、81800512); 江苏省自然科学基金项目(BK20180554、BK20180577)

\*通信作者: E-mail: changliu@cpu.edu.cn; Tel: 86-025-86185443

其进行展望。

## 1 限时进食与生物时钟

### 1.1 限时进食

TRF 是一种新的饮食模式, 是间歇性禁食 (intermittent fasting, IF) 中的一种<sup>[5]</sup>。它是指将一天中的食物摄取集中在数小时内 (一般为 8~12 h) 且不限热量摄入数量, 它只控制饮食的“窗口”, 而不改变饮食中食物的组成。与其他饮食干预模式相比, TRF 强调的是特定时间的进食而不是热量摄入的数量或饮食结构 (图 1)<sup>[6]</sup>。

这一概念来源于对机体昼夜节律的研究, 最早主要用于研究食物摄取的时间对生物时钟系统的影响<sup>[7]</sup>。早期 TRF 实验揭示, 将小鼠置于正常光暗周期的环境下, 仅白天进食会改变小鼠肝脏中时钟基因表达的相位<sup>[8]</sup>。因此, 食物摄取的时间可以改变肝脏生物时钟的节律<sup>[9]</sup>。近些年来, 长期高脂饮食会扰乱机体的进食节律, 造成器官代谢节律紊乱, 进而导致代谢性疾病的发生<sup>[10]</sup>。有趣的是, 在不涉及每日热量摄入减少的前提下, 与自由进食组相比, 8~12 h 的限时进食可以预防和控制饮食引起的包括肥胖、2 型糖尿病、MS 在内的相关疾病<sup>[4,6-7]</sup>。

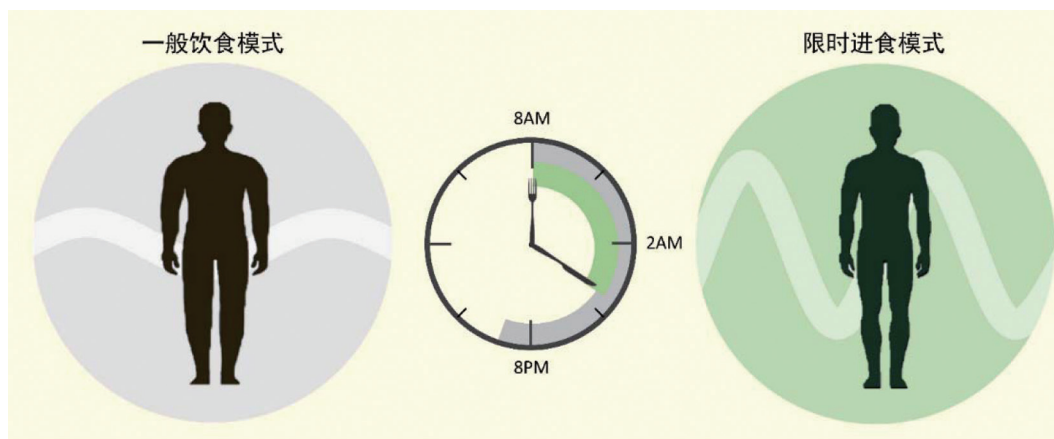
### 1.2 生物时钟及其机制

生物时钟 (circadian clock) 是一个高度专业化、层次分明的内源性起搏器, 它能响应外界环境的周期性变化, 特别是明暗交替以及节律性进食<sup>[11]</sup>。在哺乳动物体内, 生物时钟由位于下丘脑视交叉上核

(hypothalamus suprachiasmatic nucleus, SCN) 的主时钟以及位于外周组织的子时钟所构成。SCN 能感受外界光线刺激, 产生主时钟信号, 通过体液和神经内分泌通路传递到肝脏、胰腺等外周组织, 协调外周生物时钟, 使得机体的多种生理进程产生昼夜节律性变化<sup>[12-13]</sup>。

哺乳动物的生物钟节律是由一个转录 - 翻译的自我调节反馈环路所产生, 且环路的循环周期约为 24 h。具体来讲, 核心时钟因子 CLOCK (circadian locomotor output kaput) 和 BMAL1 (brain and muscle ARNT-like 1) 结合形成异源二聚体 CLOCK:BMAL1 入核, 激活 Per (period) 与 Cry (cryptochrome) 家族蛋白的表达<sup>[14-15]</sup>。当胞质内的 PER 和 CRY 蛋白累积达到临界值时, 它们通过二聚化进入细胞核内抑制 CLOCK:BMAL1 复合物的活性, 最终降低其自身的转录表达。然而, PER 和 CRY 蛋白的半衰期相对较短, 它们会被特异性 E3 连接酶泛素化后被蛋白酶体降解, 从而为新的循环清除障碍<sup>[14-15]</sup>。除此之外, 核激素受体 (nuclear hormone receptors, NHRs) 中的视黄酸相关的孤儿受体 REV-ERBa/β 和 RORα/β/γ 可通过竞争性结合 *Bmal1* 启动子区域的 RORE 元件分别抑制和增强 *Bmal1* 的转录<sup>[16]</sup>。总之, 以上转录反馈环路相互作用构成了一个复杂的调控网络, 调节下游基因的转录周期, 进而调控哺乳动物的生理代谢进程以及行为活动。

1998 年, 研究人员在体外培养的成纤维细胞系中发现了时钟基因的节律振荡<sup>[17]</sup>。这使人们逐渐认识到, 哺乳动物的分子节律不仅存在于 SCN 中,



在日常生活中, 长时程的进食窗口以及不规律的进食方式会引起机体代谢节律紊乱, 导致肥胖、代谢综合征等疾病的发生; 而每天固定时间点的 8~12 h 的限时进食会增强机体核心时钟基因的节律性表达, 恢复机体代谢平衡, 预防和控制代谢综合征。

图1 限时进食与生物时钟

机体几乎所有的组织和细胞中都存在着昼夜节律。迄今为止,我们已经在肝脏、肌肉、脂肪等许多组织中发现了外周生物时钟<sup>[14]</sup>。

在主时钟的调控下,外周生物时钟能够预测机体每日进食节律,优化机体食物消化、能量储存、利用等代谢进程<sup>[18]</sup>。肝脏作为机体最重要的代谢器官之一,其中丙酮酸激酶、脂肪酸合酶与糖原代谢相关酶的表达或活性都受到核心时钟元件的控制<sup>[13,19]</sup>。研究表明,在小鼠活动期早期,葡萄糖转运体和胰高血糖素受体的表达水平达到峰值<sup>[18]</sup>。在休息期,糖皮质激素促进糖异生,这一过程通过CRY以蛋白质间相互作用的方式抑制糖皮质激素受体的表达来实现<sup>[18]</sup>。同时,CRY还可以调控糖异生进程的节律性,主要机制为CRY与G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)相互作用,抑制cAMP的积累以及CREB(cAMP-response element binding protein)调控的糖异生基因*Pcx*(pyruvate carboxylase)的转录激活,进而调节肝脏糖异生进程<sup>[19]</sup>。在胰腺中,胰岛素和胰高血糖素的分泌表现出昼夜节律性,胰岛素分泌量在小鼠的活动期达到峰值以增加机体的能量储存及利用;相反,休息期的胰岛素分泌量减少而胰高血糖素增加,从而激活机体糖异生、糖原分解进程以维持机体血糖稳定<sup>[20-21]</sup>。Marcheva等<sup>[22]</sup>研究发现,胰腺特异性*Bmal1* KO小鼠会出现高血糖、低胰岛素血症以及葡萄糖耐受不良的症状。对小鼠肌肉组织的研究表明,肌肉中胰岛素敏感性呈现昼夜节律性变化,活动期早期的胰岛素敏感性高于末期<sup>[21,23]</sup>。另外,肌肉中线粒体的氧化能力也受外周生物时钟的调控且在休息期达到峰值<sup>[21]</sup>。在一项有关脂肪组织的临床研究中,通过记录脂肪组织中AKT磷酸化水平来监测胰岛素信号通路的节律性,发现脂肪组织中胰岛素的敏感性在中午达到峰值<sup>[24]</sup>。综上所述,受主时钟调控,外周生物时钟以组织特异性的方式控制着代谢进程中的限速酶、主要调控因子的节律性表达,使得机体能量利用达到最优状态。

### 1.3 生物时钟与摄食信号

众所周知,食物是机体生物时钟的关键授时因子之一,它可以重设外周生物时钟<sup>[25]</sup>。而特定时间的食物摄入已被证明会对机体的生理过程产生深远影响<sup>[8,26]</sup>。研究表明,如果仅在白天给予小鼠食物,可以将外周生物时钟基因与中枢生物时钟基因解偶联,彻底翻转小鼠肝脏中时钟基因的表达相位<sup>[8]</sup>。这很好地提示我们,调整食物摄入的时间可以改变

时钟基因以及由其所调控的代谢相关基因的表达节律。有研究显示,进食-禁食周期通过营养感知通路和转录因子协调机体的代谢过程,包括AMPK(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase)、CREB和PPAR $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ )等。在禁食状态下,胰高血糖素通过GPCRs和蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)促进糖原分解和糖异生来供应机体所需的葡萄糖<sup>[27-28]</sup>。PKA磷酸化并激活CREB,进而与*Per1*以及糖异生基因启动子的CRE位点结合刺激转录<sup>[27-28]</sup>。此外,禁食也会增加AMP/ATP的比例,从而激活AMPK,AMPK通过磷酸化乙酰辅酶A羧化酶 $\alpha$ (acetyl-CoA carboxylase  $\alpha$ , ACACA)抑制脂肪酸的合成,同时也可以磷酸化CRY并降解CRY<sup>[29]</sup>。随着进食-禁食周期的交替,AMPK和CREB呈现出节律性表达,更好地协调合成代谢和分解代谢过程。本课题组研究发现,肝脏因子Angptl8(angiopoietin like 8)介导由食物信号所驱动的小鼠肝脏生物时钟节律的重置。具体来讲,Angptl8的重置功能主要依赖于膜受体PirB(paired immunoglobulin-like receptor)的信号传递以及激酶、转录因子的磷酸化,进而瞬时激活时钟基因*Per1*<sup>[30]</sup>。

综上所述,摄食信号可以重设外周生物时钟以及营养感知通路的节律性,干预代谢进程。因此,通过调整一天中食物摄取的时间改善MS是一种有效的干预策略。

### 1.4 生物时钟与高脂饮食

在动物研究中,TRF与高脂饮食(high-fat diet, HFD)结合常用于阐述饮食模式对代谢性疾病的影响<sup>[31]</sup>。众所周知,饮食诱导肥胖(diet induced obesity, DIO)是一种广泛使用的肥胖、糖尿病等代谢性疾病的动物模型,但HFD对机体生物时钟的影响却鲜有报道。早在2007年,Kohsaka等发现,与正常饮食(normal diet, ND)小鼠相比,DIO小鼠食物摄取与运动活动的日节律明显减弱,在光照期(或休息期)的食物消耗量和活动量增加<sup>[10,32-33]</sup>。连续16周的HFD对小鼠SCN中大多数时钟基因(*Clock*、*Per1/2*、*Cry1*、*Rev-erb  $\alpha/\beta$* )的节律表达没有显著影响,但是*Bmal1*表达的整体水平显著降低<sup>[33-34]</sup>。2020年,Tognini等<sup>[35]</sup>研究发现,连续10周HFD会导致小鼠SCN以及内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)代谢节律性的重塑,影响节律性代谢物的数量、相位和振幅,而且SCN和mPFC中代谢物节律表达的相位、振幅有很大的不同。因此,

HFD 对 SCN 以及其他脑区域内代谢通路的影响具有明显的区域依赖性<sup>[35]</sup>。同时, HFD 会扰乱小鼠外周组织中分子生物钟的节律表达, 其对时钟基因的改变具有组织特异性。例如, 与 ND 小鼠相比, 肌肉中 *Bmal1*、*Rev-erba* 节律表达的振幅显著降低; 而肝脏和肾上腺中大部分时钟基因节律表达的相位发生显著变化, 提前约 2 h<sup>[33]</sup>。除此之外, HFD 还破坏了小鼠正常的代谢节律, 包括激素水平的节律性变化<sup>[36]</sup>、核激素受体转录网络的节律性<sup>[10]</sup>。通过对 DIO 小鼠肝脏转录组学和代谢组学的联合分析发现, HFD 会诱导代谢通路的重组, 导致肝脏生物钟广泛重塑<sup>[37]</sup>, 这主要是 HFD 抑制了 CLOCK:BMAL1 复合物对时钟控制基因启动子的招募以及转录调节因子 PPAR $\gamma$  的节律性激活<sup>[37-38]</sup>。有报道, HFD 与炎症的发生有着密不可分的联系, 这可能涉及到 NF- $\kappa$ B 的激活、促炎细胞因子释放的增加<sup>[39]</sup>。综上所述, HFD 会影响核心时钟元件的表达节律, 重塑机体代谢通路的节律性, 干扰机体能量代谢平衡, 最终导致肥胖、糖尿病等代谢性疾病的发生。

## 2 限时进食与代谢综合征

2017 年诺贝尔生理学或医学奖——控制昼夜节律的分子机制——引起了大家对生物时钟的广泛关注。研究发现, 机体昼夜节律的紊乱会引起代谢异常, 导致 MS 的发生, 增加人体患癌的风险<sup>[2,40]</sup>。

对 TRF 的多年研究发现, TRF 可以恢复机体的代谢节律性, 从而在预防和控制慢性代谢性疾病方面表现出强大的益处。早在 2012 年, Panda 课题组的研究显示, TRF 可减缓高脂喂养小鼠体重的增加, 并改善其血糖与脂质稳态、胰岛素抵抗, 降低炎症, 甚至逆转肥胖等代谢性疾病<sup>[41-47]</sup>。他们进一步对小鼠肝脏转录组学与代谢组学分析发现, TRF 强制性的进食-禁食摄食节律可恢复小鼠肝脏中代谢相关基因以及营养信号分子的节律振荡, 最终抵消内源性生物时钟受损所带来的代谢节律紊乱<sup>[42]</sup>。在临床试验中, TRF 可以降低糖尿病患者的血糖水平, 增加机体胰岛素敏感性, 降低血压等<sup>[48-49]</sup>。同时, 在对肥胖患者的研究中, TRF 可以增加脂肪酸 $\beta$ 氧化、自噬及抗衰老基因的表达, 增强时钟基因的节律表达, 进而改善机体新陈代谢<sup>[50]</sup>。

下面将从血糖稳态、脂质代谢、胰岛素抵抗、炎症反应、高血压 5 个方面阐述 TRF 对机体代谢进程的影响(图 2)。

### 2.1 限时进食与血糖稳态

维持血糖稳态是机体进行正常生命活动的基础。血糖稳态受到激素以及众多酶的调节, 包括胰岛素、G6pase、G6pd (glucose-6-phosphate dehydrogenase) 等, 而后者又受营养信号及生物时钟所调控。

研究显示, 长期的高脂饮食会削弱机体食物摄入的节律, 减弱 CREB 磷酸化的昼夜节律, 导致肝脏 pCREB 持续高水平表达, 进而激活下游靶基因



限时进食可以影响机体血糖稳态、胰岛素抵抗、脂质平衡、高血压和炎症反应。

图2 限时进食对代谢综合征的影响

*Pcx* 和 *G6pase* 的转录, 增加糖异生, 破坏机体葡萄糖稳态。在动物模型研究中, TRF 能够给自由进食高脂 (*ad libitum*: high fat diet, ALF) 的小鼠施加一个强有力的食物摄入节律, 恢复肝脏 pCREB 的节律变化, 改善高脂饮食所导致的糖异生过度活化。随着糖异生进程被抑制, 丙酮酸等前体物质进入三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)<sup>[44]</sup>。除此之外, TRF 可以启动磷酸戊糖途径 (phosphate pentose pathway, PPP) 的几个关键组件, 包括减少葡萄糖-6-磷酸 (glucose-6-phosphate, G6-P) 脱磷酸化、G6PD 的表达<sup>[44]</sup>。由此, PPP 以及 TCA 循环的中间代谢产物协同激活核苷酸的生物合成。总之, TRF 可以抑制糖异生的过度活化、激活核苷酸的生物合成、增强时钟基因的节律表达、重编程葡萄糖代谢、恢复机体血糖稳态。TRF 重编程肝脏糖代谢的机制可以为预防和控制高血糖等疾病提供新的思路。

在临床试验中, 通过对人体空腹血糖甚至全天血糖的监测, 发现 TRF 可以降低机体的平均血糖水平<sup>[51-53]</sup>, 尤其是肥胖人群<sup>[50]</sup> 以及糖尿病患者<sup>[49]</sup>。

## 2.2 限时进食与胰岛素抵抗

肝脏、肌肉和脂肪组织的胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发生发展的关键病理过程。胰岛素抵抗的产生与机体昼夜节律紊乱息息相关<sup>[21]</sup>。有研究表明, ALF 组小鼠的空腹及餐后血清胰岛素水平都相对较高, TRF 可以逆转这一趋势, 显著降低小鼠血清胰岛素水平<sup>[54]</sup>。胰岛素可以激活 mTOR (mammalian target of rapamycin), 进而使 S6 磷酸化, pS6 水平通常在进食状态或夜间较高。然而, ALF 小鼠表现出相反的 pS6 节律, 白天的水平更高<sup>[4]</sup>。有研究表明, TRF 能够让肝脏和肌肉中 pS6 的节律恢复正常, 在进食期间出现峰值, 禁食期间出现谷值<sup>[41]</sup>。因此, TRF 很有可能是通过恢复 S6 磷酸化的节律来改善胰岛素抵抗。

Das 等<sup>[55]</sup> 研究发现, TRF 可以增强小鼠全身胰岛素敏感性、改善高胰岛素血症, 但其中的具体机制并不是很清楚。研究显示, 肌肉、肝脏以及白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 等外周组织都具有自主的生物时钟。它们调节着本组织中胰岛素敏感性的变化。在肌肉中, CLOCK 和 BMAL1 能改变葡萄糖转运蛋白 GLUT4 (glucose transporter type 4) 的表达量和膜转位, 调节肌肉胰岛素敏感性; 也可以改变去乙酰化酶 SIRT1 的表达, 调节胰岛素信号通路<sup>[56]</sup>。在 WAT 中, 胰岛素敏感性的节律变化离不开 holo-RBP/STRA6 信号通路的调节, 而

STRA6 (retinoic acid 6) 的昼夜节律受 REV-ERB $\alpha$  调控<sup>[57]</sup>。在肝脏中, 进食期间糖异生抑制是通过 CRY、糖皮质激素受体以及 GPCRs 之间的相互作用实现的<sup>[58]</sup>。此外, 胰岛素介导的糖异生抑制作用部分依赖于 CRY 介导的 FOXO1 (forkhead box O1) 降解<sup>[59]</sup>。TRF 是否通过以上途径发挥改善机体胰岛素抵抗的作用, 仍需要进一步验证。

在临床试验中, TRF 可以降低人体空腹胰岛素水平, 同时改善胰岛素敏感性和胰岛  $\beta$  细胞反应性<sup>[48,50,60]</sup>, 这可能与 AKT2 转录增加有关。众所周知, AKT2 是胰岛素信号传递的下游靶点, 在胰岛素介导的葡萄糖摄取中起关键作用。TRF 可能是通过增加 AKT2 的表达来改善胰岛素信号的转导<sup>[50]</sup>。

## 2.3 限时进食与脂质代谢

脂肪是机体重要的供能和储能物质。极大多数代谢紊乱和疾病的发生都与脂质代谢异常有着十分密切的联系。同样, 脂质代谢也受到生物时钟和营养感知通路的调控。

近些年来, 的研究显示, 与 ALF 组小鼠相比, TRF 可以显著减缓小鼠体重增加, 降低肝脏脂肪含量以及血浆中脂肪酸、胆固醇含量<sup>[41-42,44,61]</sup>。在肝脏中, 通过对小鼠转录组学的分析发现, TRF 参与调控脂质代谢相关基因的转录, 包括脂肪酸合成基因 (*Fasn*、*Scd3*、*Elovl3/5*、*Acaca*)、TG 合成基因 (*Mogat1*、*Gpam*、*Gpat12*)、TG 储存以及脂肪细胞分化基因 (*Plin2*、*Cidec*、*Pcx*)、脂肪酸  $\beta$  氧化基因 (*Acox1*、*Acad10*、*Pgcl1*) 等<sup>[41-42,62]</sup>。研究发现, TRF 抑制脂肪酸合成的机制主要表现为两方面: 一方面, TRF 可轻度提高小鼠肝脏内 AMP 水平, 进而激活细胞信号分子 AMPK, 促使乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 磷酸化, 抑制脂肪酸的合成<sup>[44]</sup>; 另一方面, TRF 可以增强生物时钟抑制元件 REV-ERB 表达的节律性, 增加 REV-ERB 表达的峰谷比, 使其靶基因 *Fasn* (fatty acid synthase) 表达减少, 从而抑制脂肪酸合成<sup>[44]</sup>。除此之外, 转录调节因子的节律性也受到 TRF 的调节, 比如 PPAR $\alpha/\gamma$ 、SREBP1/2 (sterol regulatory element binding protein 1/2)<sup>[42-43]</sup>。PPAR $\gamma$  因其促进脂肪酸生成、延长而被我们所熟知。在 TRF 组小鼠中, PPAR $\gamma$  的转录被时钟蛋白 PER 所抑制, 其靶基因 *Scd1* (stearoyl-CoA desaturase-1)、*Elovl5* (fatty acid elongase 5) 表达减少, 棕榈油酸、油酸等不饱和脂肪酸的生成减少<sup>[44]</sup>。同时, PPAR $\gamma$  表达的振幅、相位相较于 ALF 小鼠有所差异: ALF 组小鼠中 PPAR $\gamma$  在白天达到峰值

且有较高的振幅; TRF 组小鼠则相反, 峰值在夜间, 且振幅只有 ALF 小鼠的四分之一<sup>[41]</sup>。总的来说, TRF 通过调节时钟基因、营养感知通路和转录因子的昼夜节律, 降低肝脏中脂肪酸的合成、延长和去饱和。

在临床试验中, TRF 主要降低人体血清中 TG 以及游离脂肪酸含量, 减少身体总脂肪含量, 以上在肥胖人群中尤为明显<sup>[50,63]</sup>。与小鼠研究中能量消耗的增加不同, TRF 主要通过增加人体脂肪酸的氧化以及降低食欲来减少脂肪量<sup>[64-65]</sup>。

众所周知, 胆固醇和胆汁酸的代谢平衡受到时钟基因 *Rev-erba* 和食物日摄取节律的共同调节, 其调节机制与脂质稳态调节因子 SREBP1/2 以及限速酶 CYP7A1 (cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase) 节律表达有关。研究发现, TRF 主要是增加 *Cyp7a1* 的 mRNA 峰值水平, 从而增加胆固醇向胆汁酸的转化, 最终降低血清中胆固醇含量<sup>[44]</sup>。另外, SREBP2 作为胆固醇代谢的关键调节因子, 其 mRNA 水平在 ALF 和 TRF 小鼠中相似, 并且均无节律性。但是, 在进食期间, TRF 小鼠肝脏中 SREBP2 不仅在蛋白质水平表达升高, 而且其活性切割形式表现出节律性, 且活性相对较高, 进而改善胆固醇代谢<sup>[41]</sup>。总的来说, TRF 增加小鼠肝脏中胆汁酸的生成, 最终减少血清胆固醇的含量。

在临床试验中, 大多数研究都进行了血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的监测。Jamshed 等<sup>[50]</sup> 研究显示, TRF 可以增加清晨机体血清中 LDL-C 和 HDL-C 含量; 但是也有实验显示两者并无显著变化<sup>[48,51,66]</sup>。然而, 2020 年, Wilkinson 等<sup>[67]</sup> 研究发现, TRF 可以显著降低 MS 患者血清中 TC (下降  $(13.16 \pm 24.29)$  mg/dL)、LDL-C (下降  $(11.94 \pm 19.01)$  mg/dL) 的含量, 且与患者体重下降无关。因此, 在未来的研究中有必要进一步考察 TRF 对胆固醇代谢的影响。

#### 2.4 限时进食与炎症反应

慢性低烈度炎症虽然不是定义 MS 的指标, 但它却是高血压、2 型糖尿病、高胰岛素血症等多种疾病发病机制中的关键因素。代谢性炎症不同于既往我们所认识的典型炎症, 它并不存在红、肿、热、痛和功能障碍的症状, 它是由机体代谢紊乱导致炎症因子释放所引起的慢性低度的全身性炎症<sup>[68]</sup>。

研究显示, TRF 可以降低高脂/高糖饮食小鼠

脂肪组织中炎症相关细胞因子 TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ )、IL-1/6 (interleukin-1/6) 及趋化因子 CCL8 (chemokine (C-C motif) ligand 8)、CXCL2 (CXC motif chemokine ligand 2) 的 mRNA 水平<sup>[41,44]</sup>。众所周知, 生物时钟在调节机体炎症发生的过程中扮演着重要的角色, 长期的节律紊乱会导致机体炎症的增加。Sherman 等<sup>[69]</sup> 在正常饮食下进行了 TRF 实验, 发现 TRF 虽然没有影响小鼠 WAT 中 CRP (C-reactive protein) 的总量, 却增加了夜间 CRP 表达的振幅, 可能是对活动-休息免疫功能有更好的适应。同时, TRF 使得小鼠 WAT 中 IL-1 $\alpha/\beta$  在夜晚期间的表达峰值发生前移, IL-6 的 mRNA 水平表现出节律性并且降低了 NF- $\kappa$ B 表达的振幅<sup>[69]</sup>。因此, TRF 可能是通调节炎症因子的节律表达进而改善机体慢性低烈度炎症。

#### 2.5 限时进食与高血压

MS 的诊断标准 (国际糖尿病联盟 2005 版) 包括对血压的要求, 即收缩压  $\geq 130$  mmHg 或舒张压  $\geq 85$  mmHg。同时, 高血压也是造成心血管疾病发生的风险因素之一。许多临床试验已证实, 降低血压有益于降低心血管疾病风险。

临床研究发现, 仅 5 周的 TRF 饮食干预就可以显著降低糖尿病前期患者的收缩压和舒张压, 干预效果与血管紧张素转化酶抑制剂类药物的疗效相当<sup>[48]</sup>。另外, MS 患者 (正在服用他汀类药物治疗) 也表现出了同样的效果, 12 周的 TRF 降低了患者约 4% 的收缩压和 8% 的舒张压。因此, TRF 可作为抗高血压类药物的附加治疗手段<sup>[67]</sup>。然而, TRF 降血压的作用机制尚不明确, 现有两种推测: (1) 因为胰岛素水平升高可直接导致血压升高, 所以推测血压的改善与胰岛素水平的降低有关; (2) TRF 通过对生物时钟系统的改善来促进钠的排泄<sup>[48]</sup>。

### 3 总结与展望

大量研究证明, TRF 在预防和控制 MS 方面表现出强大益处, 其机制主要是通过调整食物摄取的时间优化机体合成代谢和分解代谢, 进而维持体内平衡。在临床研究中, TRF 在改善患者血糖稳态、脂质平衡、胰岛素抵抗、高血压和炎症反应方面均展现出不可忽视的治疗效果。因此, TRF 作为 MS 的一种潜在的饮食干预策略, 应考虑将其添加到 MS 的临床实践标准中去。

尽管 TRF 对 MS 的作用效果很理想, 但其具体机制尚未完全明确。另外, 大多数 TRF 实验并

未考虑不同进食时间点对代谢性疾病的影响。因此, 需要进一步调整进食的时间窗口, 提出最佳的 TRF 干预方案, 为从时间生物学的角度对代谢性疾病进行精准治疗提供实质性的指导方针。

随着对生物时钟系统研究的不断深入, 生物时钟疗法 (chronotherapy) 这一概念逐渐流行起来<sup>[70]</sup>, 靶向生物时钟药物的开发受到关注。鉴于 TRF 的进食窗口设置在白天的一定时间内, 由于大多数人的工作模式是朝九晚五, 其依从性难以保证。因此, 可以通过开发 TRF 模拟药物, 采用药理学的方式达到 TRF 的效果, 同时也可避免 TRF 给人们带来的主观不适性。

### [参 考 文 献]

- [1] Nilsson PM, Tuomilehto J, Ryden L. The metabolic syndrome - what is it and how should it be managed? *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26: 33-46
- [2] Bishehsari F, Voigt RM, Keshavarzian A. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16: 731-9
- [3] Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 1-17
- [4] Chaix A, Manoogian ENC, Melkani GC, et al. Time-restricted eating to prevent and manage chronic metabolic diseases. *Annu Rev Nutr*, 2019, 39: 291-315
- [5] Rajpal A, Ismail-Beigi F. Intermittent fasting and 'metabolic switch': effects on metabolic syndrome, prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22: 1496-510
- [6] Longo VD, Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab*, 2016, 23: 1048-59
- [7] Manoogian ENC, Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Res Rev*, 2017, 39: 59-67
- [8] Damiola F, Le Minh N, Preitner N, et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*, 2000, 14: 2950-61
- [9] Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 2001, 291: 490-3
- [10] Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab*, 2007, 6: 414-21
- [11] Begemann K, Neumann AM, Oster H. Regulation and function of extra-SCN circadian oscillators in the brain. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229: e13446
- [12] Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 517-49
- [13] Mukherji A, Bailey SM, Staels B, et al. The circadian clock and liver function in health and disease. *J Hepatol*, 2019, 71: 200-11
- [14] Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 67-84
- [15] Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*, 2017, 18: 164-79
- [16] Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- $\alpha$  and REV-ERB- $\beta$ . *Nature*, 2012, 485: 123-7
- [17] Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*, 1998, 93: 929-37
- [18] Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 227-41
- [19] Tahara Y, Shibata S. Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13: 217-26
- [20] Vieira E, Burriss TP, Quesada I. Clock genes, pancreatic function, and diabetes. *Trends Mol Med*, 2014, 20: 685-93
- [21] Stenvers DJ, Scheer F, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15: 75-89
- [22] Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*, 2010, 466: 627-31
- [23] Hong S, Zhou W, Fang B, et al. Dissociation of muscle insulin sensitivity from exercise endurance in mice by HDAC3 depletion. *Nat Med*, 2017, 23: 223-34
- [24] Carrasco-Benso MP, Rivero-Gutierrez B, Lopez-Minguez J, et al. Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. *FASEB J*, 2016, 30: 3117-23
- [25] 陈思禹, 钱近春. 代谢生物钟研究进展. *生命科学*, 2015, 27: 1409-17
- [26] Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, et al. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 21453-8
- [27] Schwartz WJ, Aronin N, Sassone-Corsi P. Photoinducible and rhythmic ICER-CREM immunoreactivity in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett*, 2005, 385: 87-91
- [28] Mayr B, Montminy M. Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2: 599-609
- [29] Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*, 2009, 326: 437-40
- [30] Chen S, Feng M, Zhang S, et al. Angptl8 mediates food-driven resetting of hepatic circadian clock in mice. *Nat Commun*, 2019, 10: 3518
- [31] Paschos GK, FitzGerald GA. Circadian clocks and metabolism: implications for microbiome and aging. *Trends Genet*, 2017, 33: 760-9
- [32] Yokoyama Y, Nakamura TJ, Yoshimoto K, et al. A high-salt/high fat diet alters circadian locomotor activity and glucocorticoid synthesis in mice. *PLoS One*, 2020, 15: e0233386

- [33] Cunningham PS, Ahern SA, Smith LC, et al. Targeting of the circadian clock via CK1 $\delta/\epsilon$  to improve glucose homeostasis in obesity. *Sci Rep*, 2016, 6: 29983
- [34] Kim ER, Xu Y, Cassidy RM, et al. Paraventricular hypothalamus mediates diurnal rhythm of metabolism. *Nat Commun*, 2020, 11: 37947
- [35] Tognini P, Samad M, Kinouchi K, et al. Reshaping circadian metabolism in the suprachiasmatic nucleus and prefrontal cortex by nutritional challenge. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 29904-13
- [36] Honma K, Hikosaka M, Mochizuki K, et al. Loss of circadian rhythm of circulating insulin concentration induced by high-fat diet intake is associated with disrupted rhythmic expression of circadian clock genes in the liver. *Metabolism*, 2016, 65: 482-91
- [37] Eckel-Mahan KL, Patel VR, de Mateo S, et al. Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell*, 2013, 155: 1464-78
- [38] Maury E. Off the clock: from circadian disruption to metabolic disease. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1597
- [39] Gachon F, Yeung J, Naef F. Cross-regulatory circuits linking inflammation, high-fat diet, and the circadian clock. *Genes Dev*, 2018, 32: 1359-60
- [40] Sancar A, Van Gelder RN. Clocks, cancer, and chronotherapy. *Science*, 2021, 371: eabb0738
- [41] Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, et al. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab*, 2014, 20: 991-1005
- [42] Chaix A, Lin T, Le HD, et al. Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock. *Cell Metab*, 2019, 29: 303-19.e304
- [43] Woodie LN, Luo Y, Wayne MJ, et al. Restricted feeding for 9 h in the active period partially abrogates the detrimental metabolic effects of a western diet with liquid sugar consumption in mice. *Metabolism*, 2018, 82: 1-13
- [44] Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*, 2012, 15: 848-60
- [45] Chung H, Chou W, Sears DD, et al. Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity. *Metabolism*, 2016, 65: 1743-54
- [46] Antoni R, Johnston KL, Collins AL, et al. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proc Nutr Soc*, 2017, 76: 361-8
- [47] Sundaram S, Yan L. Time-restricted feeding reduces adiposity in mice fed a high-fat diet. *Nutr Res*, 2016, 36: 603-11
- [48] Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab*, 2018, 27: 1212-21.e1213
- [49] Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in men at risk for type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Obesity (Silver Spring)*, 2019, 27: 724-32
- [50] Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, et al. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients*, 2019, 11: 1234
- [51] Moro T, Tinsley G, Bianco A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med*, 2016, 14: 290
- [52] Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, et al. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutr Rev*, 2014, 72: 308-18
- [53] Pureza I, Macena ML, da Silva Junior AE, et al. Effect of early time-restricted feeding on the metabolic profile of adults with excess weight: a systematic review with meta-analysis. *Clin Nutr*, 2021, 40: 1788-99
- [54] de Goede P, Foppen E, Ritsema W, et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in rats, but only when in line with the circadian timing system. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 554
- [55] Das M, Ellies LG, Kumar D, et al. Time-restricted feeding normalizes hyperinsulinemia to inhibit breast cancer in obese postmenopausal mouse models. *Nat Commun*, 2021, 12: 565
- [56] Dyar KA, Ciciliot S, Wright LE, et al. Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock. *Mol Metab*, 2014, 3: 29-41
- [57] Gliniak CM, Brown JM, Noy N. The retinol-binding protein receptor STRA6 regulates diurnal insulin responses. *J Biol Chem*, 2017, 292: 15080-93
- [58] Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, et al. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature*, 2011, 480: 552-6
- [59] Jang H, Lee GY, Selby CP, et al. SREBP1c-CRY1 signalling represses hepatic glucose production by promoting foxo1 degradation during refeeding. *Nat Commun*, 2016, 7: 12180
- [60] Li C, Xing C, Zhang J, et al. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *J Transl Med*, 2021, 19: 148
- [61] Mehus AA, Rust B, Idso JP, et al. Time-restricted feeding mice a high-fat diet induces a unique lipidomic profile. *J Nutr Biochem*, 2021, 88: 108531
- [62] Wang W, Huang Z, Huang L, et al. Time-restricted feeding restored insulin-growth hormone balance and improved substrate and energy metabolism in mc4rko obese mice. *Neuroendocrinology*, 2021, 112: 174-85
- [63] Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, et al. The effects of time restricted feeding on overweight, older adults: a pilot study. *Nutrients*, 2019, 11: 1500
- [64] Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, et al. Early time-restricted feeding reduces appetite and increases fat oxidation but does not affect energy expenditure in humans. *Obesity (Silver Spring)*, 2019, 27: 1244-54
- [65] Kelly KP, McGuinness OP, Buchowski M, et al. Eating



- breakfast and avoiding late-evening snacking sustains lipid oxidation. *PLoS Biol*, 2020, 18: e3000622
- [66] Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: a pilot study. *Nutr Healthy Aging*, 2018, 4: 345-53
- [67] Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, et al. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. *Cell Metab*, 2020, 31: 92-104.e105
- [68] 那瑛, 兰丽珍. 炎症因子与代谢综合征相关性研究的进展. *中华临床医师杂志*, 2017, 11: 1200-3
- [69] Sherman H, Frumin I, Gutman R, et al. Long-term restricted feeding alters circadian expression and reduces the level of inflammatory and disease markers. *J Cell Mol Med*, 2011, 15: 2745-59
- [70] Ruan W, Yuan X, Eltzschig HK. Circadian rhythm as a therapeutic target. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 287-307