

DOI: 10.3724/cbls.2026105

CSTR: 32203.14.cbls.2026105

文章编号: 1004-0374(2026)06-1095-19



卜军,上海交通大学医学院附属仁济医院副院长、心内科主任医师、教授、博士生导师,国家自然科学基金创新研究群体负责人、国家杰出青年科学基金获得者、教育部长江学者特聘教授、国家万人计划领军人才。从事缺血性心血管病早期防控和精准诊治临床与研究工作30年,研究成果被写入国际内科学教科书、WHO卫生纲领性文件、12项国际临床指南标准等。获授权发明专利16项,国际专利5项,研发系列中国原创技术和创新器械并成功转化。受邀在美国心脏病学会年会、美国心脏病协会年会、欧洲心脏病学会年会等国际心血管会议上作原创性大会报告23次,先后获教育部科技进步奖一等奖、中华医学科技奖一等奖、上海市科技进步奖一等奖、上海市医学科技奖一等奖、日内瓦国际发明展金奖等。入选全球前2%顶尖科学家、科技部中青年科技创新领军人才、教育部新世纪优秀人才、国务院特殊津贴专家、中国产学研合作创新人物奖、全国宝钢教育优秀教师特等奖、吴阶平医药创新奖、吴阶平-保罗·杨森医学药学奖、树兰医学青年奖、吴孟超医学青年奖等。培养本科生获宝钢教育优秀学生奖特等奖、全国大学生生命科学竞赛特等奖等,培养研究生获国家青年拔尖人才、国家博新计划等,为我国心血管诊疗创新发展作出了积极贡献。

昼夜节律在衰老及相关疾病中的作用机制研究进展

李恩泽,陈一凡*,卜 军*

(上海交通大学医学院附属仁济医院心内科,上海 200127)

摘 要: 昼夜节律作为内源性计时系统,通过多层级调控网络协调机体生理、代谢与行为,对维持健康稳态具有关键作用。衰老过程常伴随昼夜节律紊乱,表现为视交叉上核功能失调、节律振幅减弱及外周时钟失同步等特征;同时,节律紊乱也可加速衰老进程,并促进神经退行性疾病、心血管与代谢性疾病、呼吸系统疾病等多种衰老相关疾病的发展。本文综述昼夜节律的分子调控机制、在衰老过程中的变化特征及其与相关疾病的作用联系,旨在为揭示生物钟在衰老及相关疾病中的调控规律、开发基于节律调节的干预策略提供理论依据。

关键词: 衰老;昼夜节律;生物钟;视交叉上核;神经退行性疾病

中图分类号: Q419; R339.3 **文献标识码:** A

Research advances on the mechanisms of circadian rhythms in aging and age-related diseases

LI En-Ze, CHEN Yi-Fan*, PU Jun*

(Department of Cardiology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

Abstract: Circadian rhythms function as the body's endogenous timing system, coordinating physiology, metabolism, and

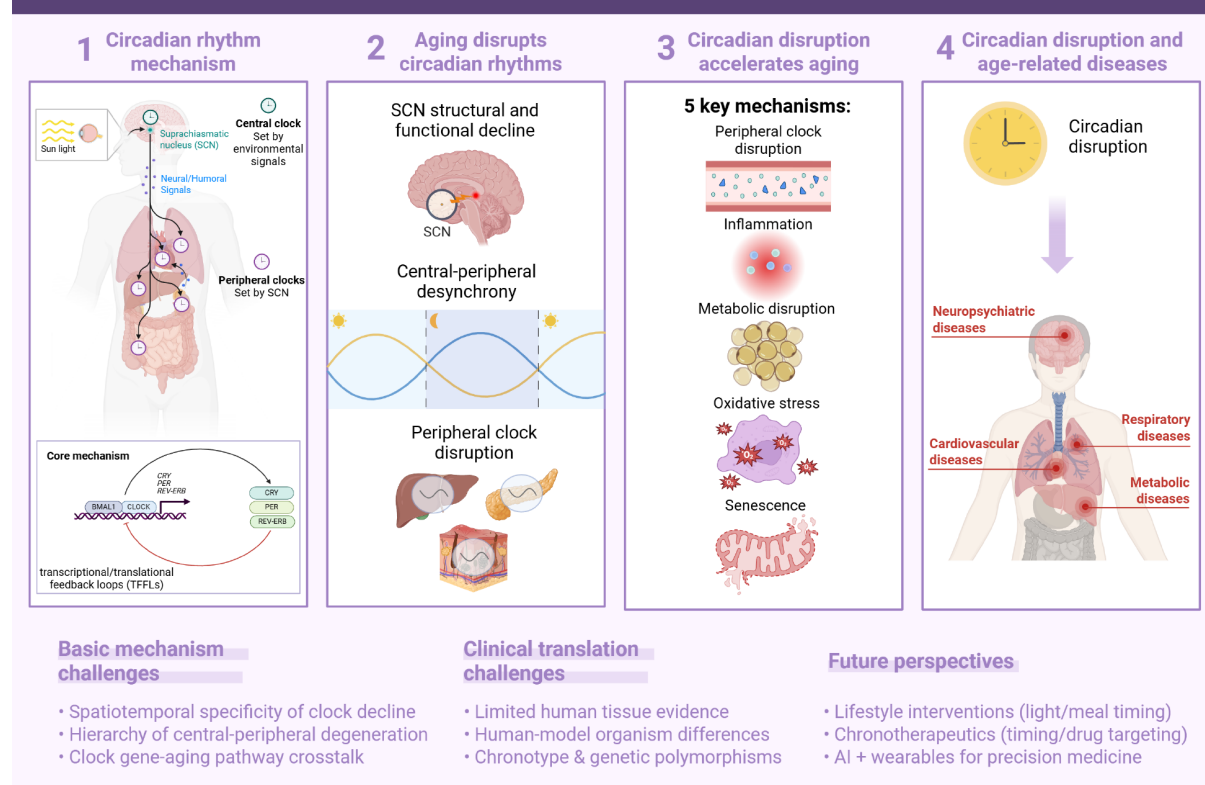
收稿日期: 2026-01-04; 修回日期: 2026-02-24

基金项目: 国家卫健委科技创新2030“癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究”重大项目(2023ZD0503200, 2026ZD0557100); 国家自然科学基金项目(82421001, 82230014, 823B200543); 上海市卫健委重中之重研究中心项目(2023ZZ02021)

*通信作者: E-mail: pujun310@hotmail.com(卜军); yifanchen@sjtu.edu.cn(陈一凡)

behavior through a multi-level regulatory network to maintain health and homeostasis. Aging is typically accompanied by progressive deterioration of this circadian system, characterized by functional decline of the suprachiasmatic nucleus (SCN) and disrupted clock synchrony across tissues. A key insight is the bidirectional nature of this relationship—circadian disruption not only results from aging but also actively accelerates it while promoting the development of multiple age-related diseases, including neurodegenerative, cardiovascular, metabolic, and respiratory disorders. This review examines the molecular regulatory mechanisms of circadian rhythms, their characteristic alterations during aging, and their functional links to age-related pathologies. The circadian system operates hierarchically: the SCN serves as the master pacemaker, integrating environmental light signals and synchronizing peripheral oscillators primarily through neural and humoral pathways. At the cellular level, oscillations arise from transcriptional/translational feedback loops (TTFLs) involving core clock genes (*BMAL1*, *CLOCK*, *PER*, *CRY*) and auxiliary loops (REV-ERBs, RORs), with post-translational modifications ensuring precise 24-hour timing. Aging significantly compromises this architecture: the SCN undergoes neuronal loss, reduced firing amplitude, impaired intercellular coupling, and diminished light sensitivity. These changes collectively weaken behavioral rhythms while disrupting signaling to peripheral tissues, with disruption of behavioral rhythms and autonomic function further exacerbating central-peripheral desynchronization. Circadian disruption accelerates aging through interconnected mechanisms, including hormonal imbalances, chronic inflammation, metabolic disturbances, and oxidative stress. These processes collectively drive cellular senescence and DNA damage, forming a vicious cycle that progressively erodes tissue homeostasis. Accumulating evidence links these mechanisms to major age-related diseases. In neurodegenerative disorders, clock dysfunction exacerbates protein aggregation, neuroinflammation, and impaired waste clearance. In cardiovascular and metabolic diseases, circadian misalignment disrupts blood pressure rhythms, platelet aggregation, ion channel expression, and hepatic metabolism. Respiratory conditions similarly exhibit circadian vulnerability due to clock-controlled inflammation and tissue remodeling. Understanding these interactions provides a rationale for chronotherapeutic interventions—including timed light exposure, consistent sleep-wake schedules, time-restricted eating, and optimized drug timing—which may mitigate age-related decline. Future research should elucidate the spatiotemporal progression of clock disruption during aging and its interplay with key aging pathways, while leveraging artificial intelligence and wearable technologies to advance personalized chronotherapy and extend healthspan.

Research advances on the mechanisms of circadian rhythms in aging and age-related diseases



Key words: aging; circadian rhythms; biological clock; suprachiasmatic nucleus; neurodegenerative diseases

随着老龄化加剧,心血管疾病(如动脉粥样硬化)、神经退行性疾病(如阿尔茨海默病)、代谢性疾病(如糖尿病)等衰老相关疾病发病率显著上升,给社会造成沉重负担。近年研究揭示,昼夜节律在维持机体正常生理功能及健康状态中起关键作用,在分子层面调控约5%~20%的基因的节律性表达,并影响几乎所有的基因表达调控阶段^[1];在组织层面,外周时钟能独立协调局部代谢,实现精准时间管理^[2];在系统层面,神经环路整合内在节律与外界光信号,驱动睡眠、进食等行为与环境同步^[3],从而协调能量代谢、免疫应答及细胞修复等生理活动。昼夜节律紊乱普遍存在于衰老及相关疾病过程中。

大量研究表明,多种与衰老密切相关的生理与病理因素(如慢性炎症、代谢失衡及神经功能退化)均与昼夜节律紊乱相互促进,形成恶性循环,导致机体稳态调控能力持续下降。老年人常出现振幅降低、相位前移、稳定性下降以及对光敏感性降低等特征性改变,进而影响睡眠、激素分泌及代谢等生理功能的稳定性,增加衰老相关疾病易感性。外源性昼夜节律紊乱同样加速衰老进程。英国生物样本库研究显示,长期轮班工作与表观遗传年龄加速显著相关,为“社会性节律紊乱”直接促进生物学衰老提供了有力证据^[4]。基础实验进一步揭示了昼夜节律紊乱与衰老相关疾病之间的因果联系:核心时钟基因*Bmal1*缺陷会导致早衰表型^[5];核心时钟蛋白(如Cry)表达下降亦可加速衰老^[6],并与神经退行性改变相关;特异性敲除肝脏等外周组织的时钟基因可破坏局部代谢节律,进而诱发胰岛素抵抗和糖尿病症状,加速机体代谢衰老进程^[7]。

因此,深入探究昼夜节律在衰老及相关疾病中的作用机制,对理解衰老进程、防治衰老相关疾病具有重要意义。

1 昼夜节律的调节机制

1.1 昼夜节律的组成

昼夜节律是生物体内源性的、周期约24小时的生理与行为振荡,可在恒定环境中持续,并被外界环境线索,即授时因子(zeitgeber)主动校准,实现与外部环境同步。这一计时系统广泛存在于从原核生物到人类的各类生物中,驱动行为、代谢、免疫与激素分泌等多种生理过程的日常变化,对维持机体稳态至关重要。现代生活方式(如夜间光照、轮班工作)常导致内源性节律与环境周期错位,已被证实与代

谢性疾病、心血管疾病和肿瘤等多种疾病有关^[8-10]。

1.1.1 昼夜节律的主时钟

哺乳动物的昼夜节律系统是以下丘脑前部的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)为中央起搏器的层级化调控网络。SCN作为“主时钟”,整合环境信号(尤其是光照),并通过神经与体液等途径同步全身外周生物钟,使生理功能与昼夜周期保持同步。

SCN通过视网膜下丘脑束(retinohypothalamic tract, RHT)、膝下丘脑束(geniculohypothalamic tract, GHT)和中缝核的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能通路接收信息,实现对光信号与非光信号的全面感知与整合^[11]。SCN神经元具备细胞自主的节律振荡能力,并通过神经肽释放与突触耦合实现网络同步,从而产生稳健的整体时钟输出^[12],在协调睡眠、代谢等生理过程中发挥核心计时作用。

光是校准SCN相位的主要授时因子,通过RHT直接投射到SCN,调整其放电节律,使之与环境光暗周期同步。SCN接受并整合时间信号后,通过神经投射和体液信号释放^[13],将统一的“时间信息”传递至全身,协调各组织器官生理活动,优化整体生理功能。

1.1.2 核心生物钟蛋白

昼夜节律的核心调控机制是转录-翻译反馈环(transcriptional/translational feedback loops, TTFLs)。正向调节因子BMAL1(brain and muscle ARNT-like protein 1)和CLOCK(circadian locomotor output cycles kaput)形成异二聚体,结合基因启动子区的E-box顺式作用元件,激活包括*PER*(period)和*CRY*(cryptochrome)基因在内的多种时钟控制基因的转录^[1]。负向调节因子PER和CRY蛋白在细胞质中积累并被磷酸化修饰,进入细胞核抑制BMAL1/CLOCK的转录活性,构成负反馈环。随后PER/CRY降解^[14],解除抑制,开启新一轮循环。

该核心环路由辅助反馈环路进一步加固和调谐。例如,REV-ERB α/β 与ROR α/β 通过竞争性结合*BMAL1*启动子区的RORE元件,分别抑制或促进*BMAL1*的转录,精细调节振荡的振幅与相位^[15]。此外,磷酸化、泛素化等翻译后修饰对时钟蛋白的稳定性、定位及降解进行精密时空调控,是维持时钟运行精确性的关键环节^[16]。这种从基因转录到蛋白质翻译和降解,再到非转录层面的生物化学过程的多

层次分子时钟调控机制,共同构建了一个高度精密的计时系统,使每个细胞都能独立地感知并响应时间信息,进而协调全身活动。

1.2 昼夜节律的调节机制(图1)

1.2.1 昼夜节律的神经递质

SCN 的功能受到多种神经递质的调节,其中 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)在SCN中广

泛存在,对SCN中昼夜节律的同步具有状态依赖性:当腹侧和背侧节律异相6~12小时时,信号转导促进重新同步;但在稳态条件下,则反对网络同步^[17]。血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)是SCN腹侧核心区重要的神经肽,在协调神经元电活动和分子时钟方面发挥作用,增强节律的鲁棒性^[18]。单胺类神经递质去甲肾上腺素

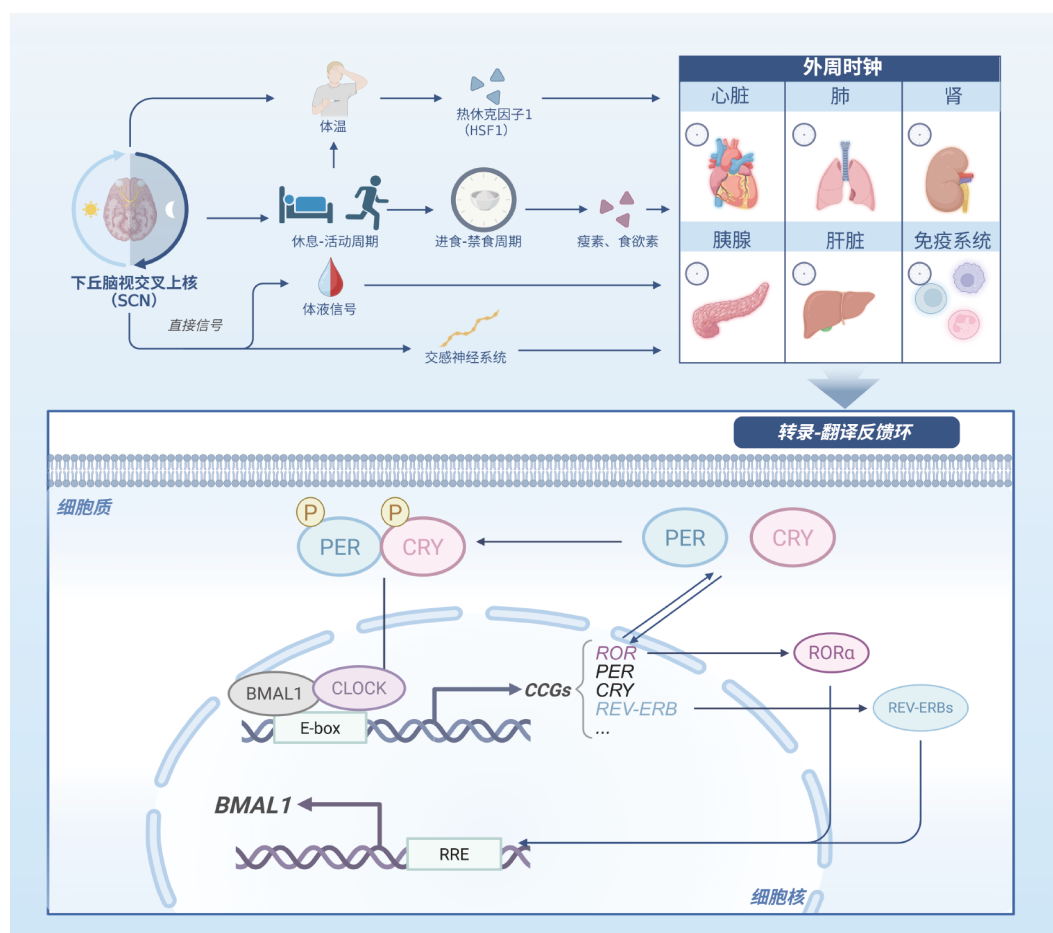


图1 昼夜节律系统的多层级调控网络

本图概括了昼夜节律系统的核心调控架构。SCN作为中枢起搏器接收环境信号,主要通过神经和体液两种直接途径同步外周时钟,此外还通过体温节律、休息-活动周期和进食-禁食周期校准时钟。细胞依赖转录-翻译反馈环(TTFLs)产生分子振荡,其核心为BMAL1/CLOCK异二聚体激活 PER 、 CRY 转录, PER / CRY 复合物入核抑制BMAL1/CLOCK,构成负反馈。 REV -ERBs和RORs构成的辅助环路进一步稳定振荡。因此,昼夜节律系统是一个由中枢起搏器主导、多系统耦合授时、以细胞分子振荡为执行单元的精密网络,共同维持机体生理活动与环境周期的动态同步。

Figure 1 Multi-level regulatory network of the circadian system

This figure outlines the core regulatory architecture of the circadian system. The SCN, as the central pacemaker, receives environmental signals and synchronizes peripheral clocks primarily through two direct pathways: neural and humoral. Additionally, circadian rhythms are calibrated by body temperature cycles, rest-activity cycles, and feeding-fasting cycles. Cells rely on transcriptional/translational feedback loops (TTFLs) to generate molecular oscillations, with the core mechanism involving the BMAL1/CLOCK heterodimer activating the transcription of PER and CRY . The PER / CRY complex then translocates to the nucleus to inhibit BMAL1/CLOCK activity, forming a negative feedback loop. Auxiliary loops involving REV -ERBs and RORs further stabilize the oscillation. Thus, the circadian system is a precisely regulated network, orchestrated by a central pacemaker, synchronized through multi-system entrainment pathways, and executed at the cellular level via molecular oscillators. This integrated network ensures the dynamic alignment of physiological activities with the environmental cycle.

(norepinephrine, NE)和5-HT在SCN下游的睡眠-觉醒周期调控中起关键作用。NE活性受SCN的节律性调控:清醒时水平最高,睡眠期降低,促进睡眠-觉醒与环境光-暗周期同步^[19]。5-HT活性在快速眼动睡眠(rapid-eye-movement, REM)前降至最低,促进睡眠阶段转换^[20]。

1.2.2 调节昼夜节律的激素

多种激素作为SCN下游信号或反馈调节因子,参与全身节律的同步。皮质醇分泌由SCN通过下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)共同调控,在活跃期达到峰值。皮质醇通过激活糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR),直接调控核心时钟基因(如PER、ROR)的表达,从而校准外周时钟^[21]。研究表明,长期昼夜节律紊乱破坏皮质醇分泌模式,可能通过影响脂代谢等通路,增加代谢性疾病患病风险。

褪黑素由位于间脑背侧、第三脑室后上方的松果体分泌,其合成与释放受到SCN精确调控。褪黑素不仅可以促进睡眠,还可通过激活G蛋白偶联褪黑素受体MT1和MT2,反馈调节SCN相位,并同步外周振荡器^[22]。因此,褪黑素兼具节律输出与授时因子的双重功能,夜间光照暴露抑制其分泌是导致其节律与昼夜光-暗循环脱钩的关键环节^[23]。

瘦素(Leptin)和食欲素(Orexin)是连接能量稳态与昼夜节律的重要激素。瘦素水平呈现昼夜波动,其基因转录受时钟蛋白BMAL1直接调控,将进食-禁食周期与代谢节律相耦合。食欲素神经元活动受代谢信号(如血糖、瘦素)与昼夜节律共同调节,在能量不足时增强觉醒及觅食行为,协调行为节律与能量稳态^[24]。

1.2.3 调节昼夜节律的外界环境因素

光照是哺乳动物最重要的环境授时因子。非视觉光信息主要通过表达黑视蛋白(melanopsin)的内源性光敏视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs)进行探测,通过RHT直接传递到SCN^[25]。虽然温度对哺乳动物SCN直接同步作用较弱,但体温受SCN调控表现出的日周期性波动变化是校准外周生物钟的重要信号^[26]。外周组织可感知生理范围的温度波动,并通过热休克因子1(heat shock factor 1, HSF1)、冷诱导RNA结合蛋白(cold-inducible RNA-binding

protein, CIRBP)等,调节时钟蛋白(如CRY1)的稳定性,从而将体温节律转化为分子时钟的调谐信号。

1.2.4 外周时钟的调节与通讯

外周时钟指存在于肝脏、心脏、脂肪组织等外周器官和细胞中的自主分子振荡器,其节律依赖于中枢同步信号和局部环境因子的共同塑造。进食行为是最强大的授时因子之一,其对肝脏、肠道等代谢器官的时钟调控作用尤为显著^[3]。不规律的进食模式可导致外周时钟与SCN主时钟发生解耦联,成为代谢紊乱的始动环节。此外,不同组织间通过代谢物(如NAD⁺)、激素及菌群信号等进行动态通讯,协调全身代谢的时序^[27]。

2 衰老对昼夜节律系统的影响

2.1 衰老的中枢节律起搏器SCN结构与功能退化

衰老导致SCN结构和功能显著退化,表现为昼夜节律振幅降低、精度下降以及对外界信号的响应能力减弱^[28]。

2.1.1 SCN神经元数量与昼夜节律变化

多项研究表明,衰老过程中SCN的神经元数量可能发生变化。例如,研究发现,老年人SCN中精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)产生神经元的昼夜节律性发生改变^[29]。一项针对老年人的研究显示,运动活动节律的振幅与SCN中VIP神经元的数量相关^[30]。VIP神经元在SCN中起关键作用,负责内部神经元的同步化以及将昼夜节律信号传递至外周,其减少或功能障碍可能削弱中枢起搏器输出信号,进而影响整体昼夜节律的稳定性。

老年动物的昼夜节律紊乱与SCN的形态学和神经化学变化密切相关。与年轻人相比,老年人SCN中VIP免疫反应性(VIP-ir)和AVP免疫反应性(AVP-ir)神经元数量减少^[30]。人类和猕猴的SCN神经元数量在衰老过程中减少^[31]。横断面研究表明,80岁以上成年人的SCN体积缩小,总细胞数量减少^[32]。这种细胞完整性的丧失可能损害SCN产生强大、连贯信号的能力。

2.1.2 衰老相关的睡眠障碍与昼夜节律基因表达失调

衰老常伴随睡眠质量下降,包括睡眠中断和昼夜节律睡眠-觉醒障碍的发生。睡眠不足又可反向影响昼夜节律基因的转录。核心时钟基因在SCN中的表达振荡在衰老时会受到扰乱,导致振幅降低和

相位漂移^[28]。老年轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者出现休息-活动、核心体温、褪黑素和皮质醇异常昼夜节律变化,并与神经认知缺陷相关^[33]。SCN退化及其导致的昼夜节律紊乱与睡眠障碍、神经认知能力下降等主要老年健康问题密切相关^[30],提示昼夜节律系统或成为改善老年人整体健康的关键治疗靶点。

2.1.3 老年SCN节律振幅和周期稳定性减弱

SCN活动振幅随年龄增长显著下降,可能与细胞间耦合、AVP信号和VIP信号改变有关^[34]。除细胞损失外,SCN衰老的一个关键方面是其剩余神经元间同步通信的瓦解。老年SCN表现出关键神经肽(VIP、AVP)表达改变,预计会破坏SCN群体的同步性。这种内部去同步化,而非单个神经元节律的完全停止,导致SCN输出信号减弱且连贯性降低,从而损害其协调外周时钟的能力^[35]。此外,SCN神经元放电节律的振幅随年龄增长而减弱。动物和人类的昼夜节律恶化都伴随振幅的降低。在老年个体中,活动节律昼夜周期延长,每日总活动量减少,节律稳定性降低、碎片化增加,光周期去同步化。主时钟信号强度和时间稳定性的丧失,是衰老过程中全身昼夜节律紊乱的主要原因。

2.1.4 衰老相关的SCN功能减退

随着年龄增长,SCN对光输入的敏感性逐渐下降,影响SCN根据环境调整自身节律的能力。这一现象部分可能源于晶体退化(从18岁起,中央时钟同步的蓝光透射率每年降低约1%)^[36]。在70岁以上人群中,感光视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的数量比30~50岁的人群低约30%。瞳孔缩小、晶状体对光的散射和吸收增加,降低了视网膜照度。视网膜和视觉通路中与年龄相关的神经变化导致性能下降。晶状体老化和白内障手术也会影响进入眼睛的光量和质量,进而影响SCN接收光信号并同步昼夜节律的能力^[37],导致内部去同步化,并降低对环境变化的适应性^[38]。此外,SCN神经元的活动节律和细胞内信号的振幅也会随年龄增长而降低^[28]。研究发现,衰老大鼠的生物钟重设能力受到影响^[39]。这些变化共同加剧老年个体昼夜节律紊乱,表现为睡眠-觉醒周期的碎片化、活动峰值的模糊化等^[30]。

2.2 衰老外周时钟与中枢的同步性下降

除了中枢SCN的退化,衰老还会导致外周时钟

(如肝脏、胰腺和脂肪组织中的生物钟)与中枢SCN之间的同步性下降。这种同步失调会进一步加剧代谢紊乱,特别是在脂质代谢和自主神经功能方面^[40]。

2.2.1 肝脏与脂质代谢

肝脏作为重要代谢器官,其内部的昼夜节律分子反馈回路对脂质代谢、糖代谢和蛋白质合成至关重要^[40]。外周器官节律受进食状态、体温、微生物信号和食物驱动信号等多种环境线索的调节^[40,41]。在衰老过程中,肝脏内昼夜节律分子反馈回路的破坏会导致肝脏转录组异常,从而影响脂质的合成、储存和分解^[40-42]。例如,不规律的进食模式或作息改变会导致中枢和外周时钟失调,进而促进脂肪生成,这在倒班工作者中尤为明显^[43]。这种失同步性可能增加脂肪肝、高血脂等代谢疾病患病风险^[41]。

2.2.2 自主神经系统

SCN通过自主神经系统(包括交感神经和副交感神经通路),将节律信号传递至肝脏等外周代谢器官,从而调控葡萄糖生成、胰岛素敏感性和脂质代谢的昼夜节律。衰老会影响自主神经系统功能,导致SCN对外周器官的调节能力下降,具体表现为胰岛素敏感性降低、糖耐量受损以及脂质代谢失调,这些都是衰老相关代谢综合征的常见特征。此外,SCN通过自主神经系统调控褪黑素等节律激素,这些激素的分泌模式在衰老过程中也发生紊乱,可能加剧外周代谢节律的紊乱^[44]。

综上所述,衰老导致的SCN功能衰退是一个涉及结构、神经元活动、基因表达及网络同步的多层面过程。为系统呈现衰老如何在不同层面削弱昼夜节律系统,表1汇总了从中枢SCN到外周器官的关键研究发现,明确了其共通的细胞与分子基础。图2概括了衰老对昼夜节律的影响。

3 昼夜节律紊乱加速衰老的机制

3.1 激素紊乱

昼夜节律紊乱与多种激素的异常分泌密切相关。褪黑素是由松果体分泌的一种有效抗氧化剂,其失调是昼夜节律紊乱的主要驱动因素,通过引发睡眠-觉醒周期紊乱,加速生理衰老过程^[45]。随着年龄增长,内源性褪黑素的合成和分泌显著下降^[23]。此外,衰老会导致肾上腺激素合成区域特异

表1 衰老影响昼夜节律系统的关键研究汇总

Table 1 Summary of key studies on the effects of aging on the circadian system

研究对象	年龄	靶组织/器官	衰老对昼夜节律的影响	涉及的分子/机制	参考文献
人类	50~95岁	SCN	精氨酸加压素(AVP)神经元的昼夜节律振幅降低	AVP	[29]
人类	60~105岁	SCN	血管活性肠肽(VIP)神经元丢失与老年人休息-活动节律振幅降低呈正相关; VIP免疫反应性(VIP-ir)和AVP免疫反应性(AVP-ir)神经元数量减少	VIP AVP、VIP	[30]
狨猴	9~12岁	SCN	SCN神经元数量减少	主时钟功能	[31]
人类	80~100岁	SCN	SCN体积缩小,总细胞数量减少	主时钟功能	[32]
大鼠	≥24月龄	中枢及外周振荡器	中枢及外周振荡器对光的相位重设能力减弱	光信号传导通路	[39]
小鼠	13~18月龄	SCN	核心时钟基因表达振幅降低 神经元群体放电率的昼夜节律振幅显著下降,整体节律输出强度减弱	核心时钟基因 神经元电活动	[34]
小鼠	700~900日龄	SCN	单细胞水平出现节律失常,在神经网络水平出现相位去同步化	神经网络同步性	[35]
小鼠	10~16周龄	肝脏	不规律的进食模式通过调控生物钟基因表达破坏外周肝脏时钟,与SCN主时钟解耦联	进食-核心时钟基因-外周时钟通路	[43]
产气肠杆菌	未报告	胃肠道、肝脏	褪黑素分泌减少和节律紊乱,削弱了其通过自主神经系统协调外周代谢节律的能力	褪黑素、自主神经系统	[44]

性失调^[46]。多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)患者的昼夜节律紊乱常与雄激素水平升高及由此加剧的胰岛素抵抗密切相关,共同导致脂代谢异常^[47]。

3.2 炎症反应

昼夜节律紊乱会加剧机体的炎症反应。慢性炎症是衰老和许多慢性疾病的标志性特征^[48]。例如,在心脏衰老中,代谢微环境的变化和细胞衰老与炎症密切相关^[49]。肠道中的昼夜节律紊乱还会损害组织稳态,并加剧慢性炎症^[50]。巨噬细胞和T细胞在代谢紊乱相关的癌症中发挥作用,代谢失衡可以促进慢性炎症和免疫系统在代谢组织中的失调^[51]。炎症,特别是慢性低度炎症(称为“炎症衰老”),是衰老的标志性特征^[52]。

昼夜节律紊乱会加剧这种炎症。在衰老过程中,核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)通路激活导致炎症反应增强,其分子基础之一在于核心生物钟环路BMAL1/CLOCK被破坏,通过降低NAD⁺水平削弱了去乙酰化酶SIRT1的活性,从而丧失了对NF-κB转录活性的正常抑制^[53]。活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生进一步加剧炎症,形成恶性循环。有研究表明,昼夜节律紊乱是炎症性肠病的一个风险因素^[50]。

3.3 代谢紊乱

昼夜节律在调控细胞代谢、氧化还原平衡和内

分泌信号转导中发挥着关键作用^[54]。生物节律长期紊乱与氧化应激和代谢失调密切相关,并可能导致慢性疾病的发生^[54]。大规模研究证实,维生素D水平的遗传关联高度依赖环境紫外线B(ultraviolet B,UVB)暴露,其下游变异显著富集于肝脏脂质代谢途径,并与核心生物钟调节因子*BMAL1*相关联。昼夜节律紊乱导致的异常光照模式可通过破坏“UVB-维生素D-生物钟”轴,从而驱动代谢紊乱^[55]。脂肪组织功能障碍是代谢失衡的关键病理生理介质,通过应激机制、炎症和代谢网络来破坏代谢稳态^[56]。例如,在心肌细胞和非心肌细胞中,各种代谢途径决定着衰老心脏的细胞衰老^[49]。2型糖尿病(T2DM)被认为是加速衰老的代谢模型,其特点是慢性高血糖和胰岛素抵抗,二者通过氧化应激导致线粒体功能障碍,进而促进表观遗传改变、端粒缩短和细胞衰老^[57]。

3.4 细胞衰老

细胞衰老(senescence)是指细胞在应激后发生的,以端粒缩短、DNA损伤修复失衡和线粒体功能障碍为特征的永久停止生长的状态;其核心特征之一是衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype,SASP),即衰老细胞分泌多种促炎因子、生长因子和蛋白酶等生物活性分子^[58]。SASP在生理状态下可介导免疫清除并促进组织修复,但其持续存在会驱动炎症衰老、破坏组织稳态,

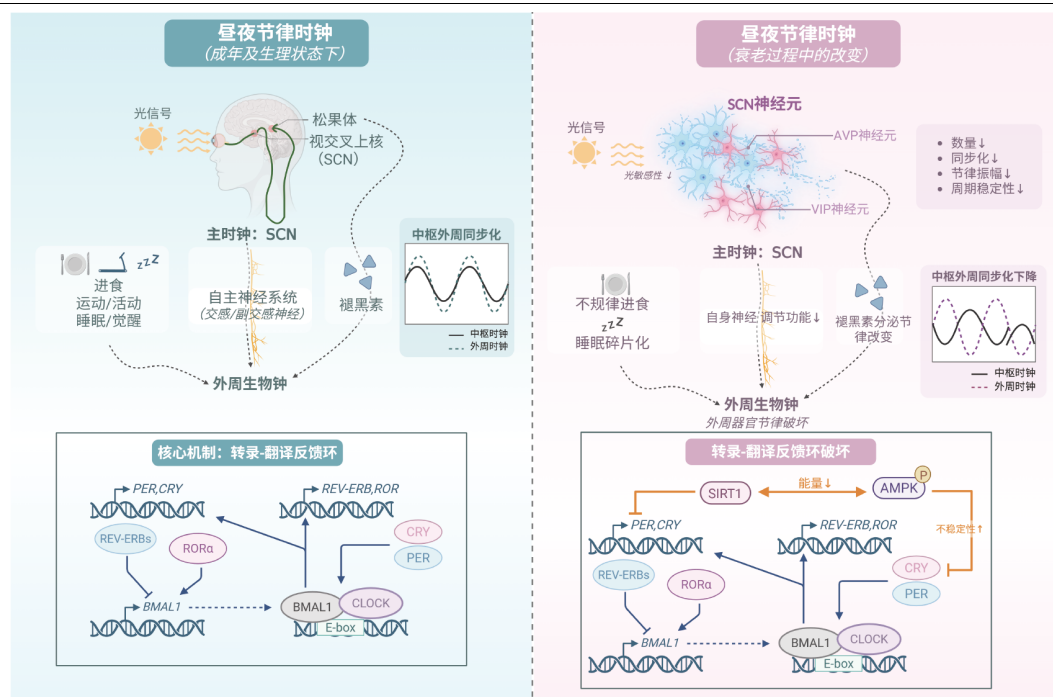


图2 衰老对昼夜节律的影响

昼夜节律系统依靠视网膜感知光信号,并传递至下丘脑的SCN。SCN作为主时钟,协调外周生物钟,并受进食、运动、睡眠等授时因子的调节,维持内源性节律与外界环境的同步。相关分子基础是 $BMAL1$ 、 $CLOCK$ 、 PER 、 CRY 等生物钟基因及其蛋白产物构成的转录-翻译反馈环。然而在衰老过程中,SCN 的结构与功能发生退化,其通过神经和体液信号协调外周生物钟的能力下降,加之进食与睡眠等行为节律的紊乱,中枢与外周时钟的失同步化加剧。在分子层面, $SIRT1$ 和 $AMPK$ 在能量不足时被激活,干扰核心时钟反馈环路,引发代谢紊乱。总体而言,衰老可系统地削弱生物钟整体功能,导致机体昼夜节律紊乱。

Figure 2 Impact of aging on the circadian system

The circadian system relies on the retina to perceive light signals and transmit them to the SCN in the hypothalamus. As the master clock, the SCN coordinates peripheral clocks and is regulated by zeitgebers such as feeding, exercise, and sleep, maintaining the synchronization between endogenous rhythms and the external environment. Its molecular basis consists of transcriptional/translational feedback loops formed by clock genes such as $BMAL1$, $CLOCK$, PER , and CRY and their protein products. However, during aging, the structure and function of the SCN degenerate, and its ability to coordinate peripheral clocks through neural and humoral signals declines. Coupled with the disruption of behavioral rhythms such as feeding and sleep, the desynchronization between central and peripheral clocks is exacerbated. At the molecular level, $SIRT1$ and $AMPK$ are activated during energy deficiency and interfere with the core clock feedback loop, leading to metabolic disorders. Overall, aging systematically weakens the overall function of the circadian clock, resulting in circadian rhythm disruption in the organism.

被认为是连接细胞衰老与机体衰老及相关疾病进展的核心机制。

研究显示,衰老过程会系统性地重塑细胞昼夜节律特性,表现为节律周期延长、振幅降低及相位延迟等多重异常^[59];其深层机制涉及衰老诱导的表观遗传景观重构,干扰昼夜节律转录-翻译反馈环路(TTFLs)的动力学稳定性。在这一过程中,核心昼夜节律转录因子 $BMAL1$ 的功能受损尤为关键。 $BMAL1$ 功能缺陷会打破时间程序,使细胞在特定时间窗内暴露于过量氧化应激与代谢压力之下,从而加速甲状腺等高代谢组织的细胞衰老进程^[60]。核心时钟蛋白(如 $REV-ERB\alpha$)还能直接调

控 $IL-6$ 等关键SASP因子的表达^[61],因此节律紊乱可能通过SASP失调放大其促炎和组织破坏效应,从而加速疾病发展。这一现象提示,昼夜节律紊乱不仅是衰老的结果,也可能反过来成为推动组织衰老的重要内源性驱动因素。此外,昼夜节律相关基因 $TIMELESS$ 的缺失或功能障碍会显著削弱DNA损伤感知与修复能力,破坏细胞周期检查点的时序协调,并诱导复制应激与染色体不稳定性。同时, $TIMELESS$ 异常还可通过影响线粒体生物发生与能量代谢节律,引发线粒体功能障碍和细胞能量危机,从多个层面协同促进细胞衰老表型的发生与发展^[62]。

综合来看,衰老与昼夜节律紊乱之间形成了一个相互放大的恶性循环:衰老相关的表观遗传重塑削弱昼夜节律系统的稳定性,而节律系统的功能失衡又通过氧化应激累积、DNA损伤修复障碍及SASP介导的慢性炎症等途径,加速细胞和组织层面的衰老进程。靶向干预这一循环,例如通过调节代谢节律或抑制SASP来缓解炎症衰老,已成为对抗阿尔茨海默病、2型糖尿病等年龄相关疾病中共存的节律紊乱与炎症状态的新兴策略^[63]。

3.5 氧化应激

氧化应激是昼夜节律紊乱加速衰老进程的核心机制之一^[48,54],其本质是ROS产生与机体抗氧化防御机制之间的动态失衡^[52,64]。持续的氧化应激可通过多种途径破坏细胞稳态,包括诱导DNA氧化损伤、蛋白质糖基化及脂质过氧化,进而影响基因表达、蛋白质功能和细胞膜完整性,最终导致细胞功能衰退与衰老表型^[52]。当昼夜节律系统受损时,线粒体功能障碍与代谢节律失配会导致ROS持续过量生成,超过细胞清除能力,从而诱发氧化应激反应。ROS的过量积累还可反向作用于生物钟系

统本身,例如通过氧化修饰BMAL1、CLOCK等核心时钟蛋白,或干扰其与染色质的结合能力,进一步破坏TTFLs的稳定性,从而形成“昼夜节律紊乱—氧化应激加剧—节律进一步紊乱”的正反馈恶性循环,持续驱动细胞和组织层面的衰老^[65]。褪黑素作为一种内源性节律激素和高效抗氧化分子,在中断该恶性循环中发挥关键保护作用。研究表明,褪黑素不仅可直接清除ROS,还可通过上调SIRT1表达,改善线粒体功能,减轻氧化应激损伤,并通过抑制p53过度激活及NF-κB信号通路,降低衰老相关的炎症反应和细胞凋亡水平,从而发挥多层次的抗衰老效应^[52]。

综上所述,衰老与昼夜节律紊乱之间形成了一个多机制交织、相互放大的恶性循环,氧化应激在中间起着枢纽性连接作用。这一框架为理解衰老及相关疾病的共性病理基础提供了重要视角。表2汇总了上述关键机制的实证研究,系统展示了在不同实验模型中,昼夜节律紊乱如何通过氧化应激、炎症反应及代谢重编程等相互交织的机制,共同促进机体或特定组织衰老的具体证据。图3系统展示了昼夜

表2 昼夜节律紊乱加速衰老的关键研究汇总
Table 2 Summary of key studies on circadian disruption accelerating aging

研究模型	昼夜节律紊乱模式	衰老相关表型	潜在机制	参考文献
果蝇	睡眠-觉醒周期碎片化	全身性衰老进程加速	褪黑素分泌紊乱,清除活性氧(ROS)的抗氧化功能受损	[45]
大鼠	长期(8周)黑暗诱导	诱导多囊卵巢综合征(PCOS),全身性脂代谢异常	肠道菌群失调,代谢产物癸酸-GALR1信号通路改变,雄激素、胰岛素紊乱	[47]
小鼠/细胞(心脏)	改变心脏代谢微环境	心脏细胞衰老和整体功能衰退,心力衰竭等年龄相关性心脏病风险增加	线粒体ROS氧化损伤,引发慢性炎症	[49]
小鼠(肠道)	核心时钟基因 $Per1/2$ 突变体和恒定光照	肠道组织稳态丧失,导致炎症性肠病	肠上皮细胞凋亡和增殖平衡受损,引发慢性炎症	[50]
小鼠	核心时钟基因 $Bmal1$ 敲除	加速大脑衰老,加速淀粉样斑块积累,促进阿尔茨海默病的发生与发展	诱导氧化应激,加速细胞老化	[62]
小鼠/细胞(甲状腺)	核心时钟基因 $Bmal1$ 敲除	甲状腺细胞衰老加速,甲状腺激素(TH)的合成和分泌被抑制,甲状腺功能减退	NFKB1A(NF-κB抑制因子α)的表达被抑制,诱导氧化应激	[64]
细胞(C2C12小鼠成肌细胞)	(1)D-半乳糖诱导 (2)核黄素(恢复昼夜节律)	骨骼肌细胞加速衰老,表现为细胞衰老标志物(如SA-β-gal)活性升高,增殖能力下降	线粒体功能紊乱,诱导氧化应激	[52]
小鼠(肝脏)	(1)衰老相关的肝脏代谢与氧化还原节律自发丧失 (2)核心时钟基因 $BMAL1$ 敲除	(1)全身性衰老进程加速 (2)肝脏代谢功能失调,代谢性疾病风险增加	诱导氧化应激,肝细胞线粒体代谢节律与细胞核核心生物钟解耦,导致代谢失调	[28]
人/动物模型	(1)衰老相关的SCN功能减退 (2)长期夜间光照 (3)睡眠-觉醒周期碎片化	大脑神经元退行性变,加速阿尔茨海默病等年龄相关性神经疾病的发生	氧化应激、慢性炎症与核心生物钟元件形成的恶性循环	[48]

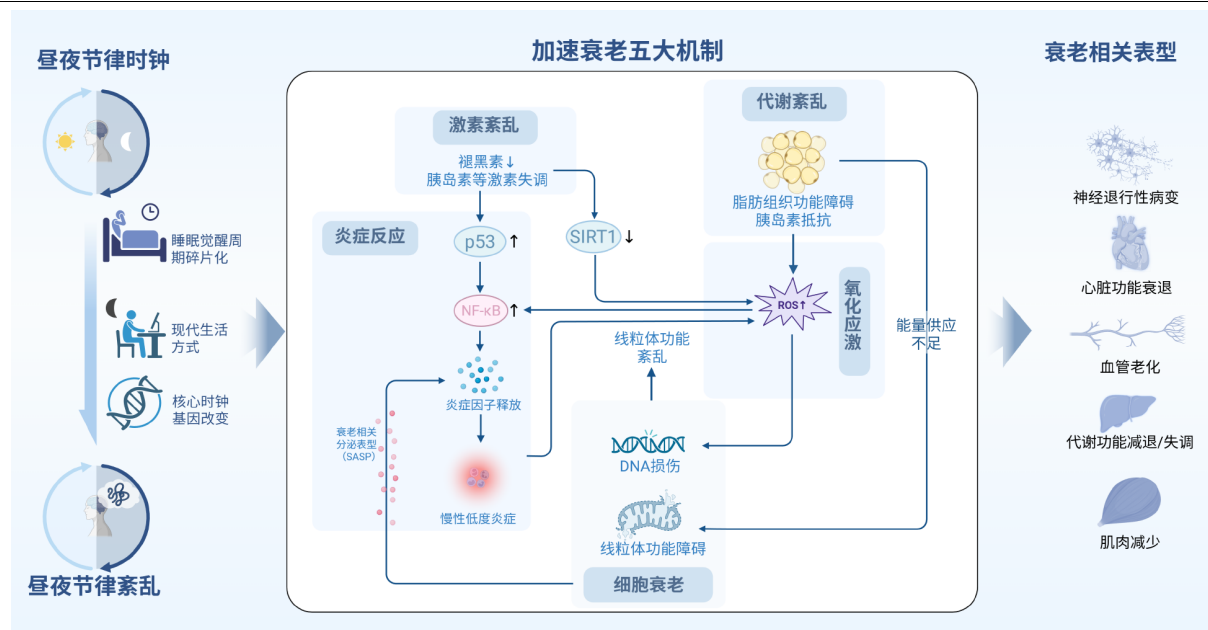


图3 昼夜节律紊乱加速衰老

本图系统地阐述了昼夜节律紊乱如何通过五大核心机制加速衰老的进程,并揭示了各机制间的内在联系。如图所示,昼夜节律紊乱作为始动因素,可同时引发激素紊乱与代谢紊乱;两者进而通过复杂的信号通路,触发氧化应激与炎症反应。氧化应激与炎症反应之间又构成一个相互加剧的恶性循环。最终,这些病理生理变化共同作用于细胞层面,汇聚于细胞衰老这一终末环节,协同驱动机体的加速衰老及相关疾病的发生。

Figure 3 Circadian disruption accelerates aging

This figure systematically illustrates how circadian disruption accelerates the aging process through five core mechanisms and reveals the intrinsic connections among these mechanisms. As shown in the figure, circadian disruption, as the initiating factor, simultaneously triggers hormonal imbalances and metabolic disorders; these two further activate oxidative stress and inflammatory responses through complex signaling pathways. Oxidative stress and inflammatory responses in turn form a mutually reinforcing vicious cycle. Ultimately, these pathophysiological changes collectively act at the cellular level, converging on the terminal step of cellular senescence, and synergistically drive the acceleration of organismal aging and the occurrence of related diseases.

节律紊乱加速衰老进程的五大核心机制。

4 昼夜节律与衰老相关疾病

4.1 神经与精神类疾病

4.1.1 脑卒中

昼夜节律通过影响神经血管单位(neurovascular unit, NVU),以时间依赖性方式调控其维持血脑屏障完整性、调控局部脑血流及免疫监视等核心功能^[66]。在分子层面,NVU内的细胞自主生物钟驱动着紧密连接蛋白等的节律性表达,使血脑屏障通透性和小胶质细胞活性呈现昼夜波动^[67];SCN通过协调血压、心率的节律,设定脑血管张力的基础。昼夜节律紊乱会破坏这一“时间程序”,导致血脑屏障在错误时间开放、脑血流调节失代偿以及神经炎症过度激活,从而加剧缺血性或出血性脑损伤^[68]。这为脑卒中发病及预后呈现显著的昼夜差异(如清晨高发)提供了部分解释^[69]。

4.1.2 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD患者早期即出现昼夜节律紊乱,表现为睡眠片段化,并加速 β -淀粉样蛋白(amyloid β , A β)沉积。研究发现,AD患者普遍存在昼夜节律紊乱,且这种紊乱可能在临床症状出现之前就已存在^[70,71]。长期睡眠剥夺可导致膜脂质过氧化的“电压门控性”累积,形成持续性细胞压力记忆^[72]。

昼夜节律紊乱与AD病理进展之间存在双向关系。一方面,节律紊乱会加剧A β 的聚集和tau蛋白的过度磷酸化^[73,74],并可能损害类淋巴系统对A β 和tau蛋白的清除功能^[74]。另一方面,昼夜节律紊乱会促进神经炎症和氧化应激,加速AD疾病进程^[74,75]。动物研究表明,锻炼可改善AD模型的睡眠障碍与昼夜节律紊乱,并减轻神经病理改变^[76]。

AD患者常伴有SCN结构与功能退行性变^[77]及褪黑素水平显著降低^[78],这不仅加剧昼夜节律紊乱,也可能直接参与神经退行过程。褪黑素在昼夜

节律、抗氧化和细胞保护、睡眠质量、情绪障碍以及神经系统疾病等多方面具有治疗作用^[79]。因此,补充褪黑素被认为是潜在治疗策略。另外,遗传因素,如*RCAN1*基因过表达也被认为与AD和正常衰老中的昼夜节律紊乱有关^[80]。

4.1.3 帕金森病(Parkinson's disease, PD)

部分PD患者会出现不宁腿综合征或动眼睡眠期行为障碍,影响睡眠稳态及昼夜节律;而阻塞性呼吸睡眠暂停会加剧氧化应激与神经炎症,促进疾病发生发展。PD患者常伴有睡眠障碍和昼夜节律紊乱^[73]。这些非运动症状不仅影响患者生活质量,还可能是疾病发生发展的原因之一^[81]。当睡眠或昼夜节律紊乱时,小胶质细胞会被激活,释放细胞因子,导致神经炎症^[81]。在节律紊乱的情况下,小胶质细胞的异常激活可通过释放细胞因子引起神经炎症、吞噬作用和自噬影响蛋白质稳态、产生ROS导致氧化应激等多种机制,共同推动PD的神经变性进程^[82]。其中,吞噬作用和自噬过程的紊乱可能导致 α -突触核蛋白积累^[81],这是PD的主要病理特征。另外,PD患者中RGCs的损失可能导致视网膜病变,进一步加剧昼夜节律紊乱^[83]。

4.1.4 老年抑郁症

昼夜节律紊乱与老年抑郁症之间关系密切。抑郁症和昼夜节律改变被认为是老年阶段常见且相互影响的两个核心问题^[60]。5-HT能神经元(特别是中缝核群的弥散性投射)是调控情绪和昼夜节律的关键通路。昼夜节律紊乱可能影响5-HT的合成、释放和代谢,进而导致情绪障碍,如焦虑和抑郁^[60]。昼夜节律紊乱通常伴随睡眠质量下降,如入睡困难、早醒和睡眠碎片化^[84]。睡眠问题本身就是抑郁症的常见症状,并可能加剧抑郁情绪。大脑衰老、重度抑郁症和AD在分子水平上可能存在共享的昼夜节律紊乱机制^[60],这表明昼夜节律可能作为三者之间的桥梁。

4.2 心血管与代谢类疾病

心血管疾病是全球主要的死亡原因之一,其发病率和死亡率与衰老密切相关。美国心脏协会近期发布科学声明,系统阐释了昼夜节律健康在此类疾病中的核心作用。昼夜节律通过调控血压、心率、代谢、激素分泌及炎症反应的每日波动,维持心血管代谢稳态^[85]。大规模队列研究提供了客观证据:较晚入睡时间与更高的心血管疾病发病率独立相关^[86]。相关研究证实了昼夜节律年龄(CosinorAge)与心血

管疾病和糖尿病的死亡率/发病率之间存在关联^[60]。

4.2.1 缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)

IHD的发病和预后与昼夜节律存在密切关联。研究表明,心肌梗死(myocardial infarction, MI)的发病、梗死面积和预后均受昼夜节律的影响^[87]。这种影响部分与血液中内源性昼夜节律生物学(如血小板活性的节律性改变)有关^[88]。例如,血小板活性在一天中呈现节律性波动,在某些时间段(如清晨)血小板聚集性升高,可能增加MI风险^[88]。这一现象得到了分子机制研究的直接证实:研究发现,血小板内表达的生物钟核受体REV-ERB α 的活性呈现昼夜节律性震荡,并通过调控下游信号通路,在清晨显著增强血小板活化和血栓形成能力,构成了清晨心血管事件高发的内在驱动因素之一^[89]。

4.2.2 心律失常

心律失常,包括室性心律失常和心房颤动,常表现出昼夜发生模式。心脏电生理活动具有每日节律,昼夜节律紊乱会影响这些节律,从而增加心律失常风险^[70]。心脏的结构、电学和自主神经重塑是心律失常的潜在原因^[70]。近年研究从不同维度揭示了其关键机制:在分子机制层面, Schrodter等^[90]在2013年的一项研究中发现,心肌细胞核心时钟蛋白BMAL1能直接节律性调控心脏离子通道基因表达,其缺失会延长动作电位时程,从而增加室性心律失常易感性;在系统调控层面, Li等^[91]于2024年通过数学模型阐明,自主神经系统、体温节律与心脏局部生物钟形成“关键联盟”共同调控心率节律,衰老会通过降低副交感神经活性破坏此联盟,导致起搏功能失调。此外, Delisle等^[92]在2025年的一项文献综述中指出,核心时钟基因通过驱动心肌细胞离子通道的节律性转录,直接赋予心脏电活动时间特性,其紊乱是导致心肌电基质的易感性发生昼夜变化的内在原因。上述由衰老加剧的节律紊乱机制共同表明,昼夜节律系统的多层级失调,不仅解释了心律失常的昼夜发生模式,也构成了其随衰老而风险递增的核心病理机制。

4.2.3 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,其进展受昼夜节律紊乱影响^[87,93]。昼夜节律紊乱时,炎症因子分泌增加,单核细胞黏附浸润增强,加速动脉粥样硬化的发生^[87]。研究发现,昼夜节律基因*BMAL1*的表达和节律,以及*PER1-3*、*CRY1/2*和*CLOCK*的表

达在人斑块来源的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)中减弱。VSMC特异性 *BMAL1* 基因敲除可以促进单核细胞迁移,这表明 *BMAL1* 在动脉粥样硬化进展中具有保护作用^[93]。

4.2.4 高血压

血压通常遵循昼夜模式,其特征是清醒后血压升高,随后在夜间睡眠期间血压下降^[87]。昼夜节律紊乱可导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性改变,从而影响血压的正常节律^[87,88]。老年人白天久坐不动的生活方式和夜间睡眠碎片化可能导致昼夜血压差减小,这与心血管事件风险的增加相关^[87]。美国心脏协会指出,正常的夜间血压下降模式消失是心血管风险升高的明确标志。维持每日作息的严格规律性,是稳定血压昼夜节律的重要非药物干预手段^[85]。在饮食干预方面,临床研究表明,限时进食(time-restricted eating, TRE)能够有效降低收缩压和舒张压,其机制与副交感神经活性增强、心率变异性增加以及内皮功能优化(如改善血流介导的血管舒张)有关^[94]。这种非药物干预为高血压的节律管理提供了补充性策略。

4.2.5 糖尿病

2型糖尿病(T2DM)和代谢功能障碍相关性脂肪肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)等代谢性疾病的发病率在全球范围内呈上升趋势,其发病机制与昼夜节律紊乱密切相关。昼夜节律紊乱是T2DM发生发展的重要因素^[95]。昼夜节律紊乱会导致胰岛素分泌异常和胰岛素抵抗,以及糖代谢与糖原合成的失衡。有证据表明,T2DM患者罹患AD的风险更高,而昼夜节律紊乱被认为是T2DM和AD共同的促发因素^[95]。限时进食(TRE)和“提早晚餐、丰富早餐”的进食模式有助于使进食行为与内在的代谢节律同步,从而改善代谢健康,包括改善T2DM以及逆转胰岛素抵抗和葡萄糖不耐受^[85,96]。

4.2.6 代谢功能障碍相关性脂肪肝病

MASLD及肝纤维化与昼夜节律紊乱密切相关^[97]。昼夜节律紊乱可能通过影响肝脏生物钟对关键代谢基因(如糖脂代谢调控因子 *GCK*、*PCK1*、*SREBP1c*)的节律性表达、脂肪酸合成酶的活性以及肝脏脂质积累,从而导致MASLD的发生和发展^[97]。例如,夜班工作引起的昼夜节律紊乱会同时破坏代谢稳态与修复平衡,驱动MASLD向代谢功能障碍相

关性脂肪性肝炎(MASH)及肝纤维化发展,并增加肝细胞癌风险^[98]。

4.3 呼吸系统疾病

呼吸系统功能均表现出显著的昼夜节律波动^[98]。这种节律性受中枢生物钟SCN和肺部固有外周时钟的共同调控^[99]。肺内气道上皮细胞、平滑肌细胞及免疫细胞等依赖其自主分子时钟,驱动局部时钟控制基因的节律性表达,从而精密安排炎症反应、黏液清除与组织修复等关键功能的时间程序^[100]。这种层级化调控机制是呼吸稳态的基础。然而,衰老导致的昼夜节律紊乱会破坏这一精密程序,致使呼吸防御系统在特定时段(如夜间)呈现“时间性脆弱”,显著增加慢性呼吸系统疾病的易感性和严重性^[101]。

4.3.1 炎症性气道疾病

以哮喘为代表的炎症性气道疾病,其症状呈现显著的昼夜模式,常在夜间或清晨加剧,这与夜间皮质醇水平低谷、氧化应激、黏液分泌增加以及肺部炎症的昼夜波动等多种节律性因素有关^[98],其核心机制涉及肺内关键免疫细胞(如肥大细胞、嗜酸性粒细胞)及结构细胞(如俱乐部细胞)的节律紊乱。这些细胞的生物钟基因(如 *BMAL1*)表达紊乱,会直接导致IgE介导的组胺释放、促炎因子(如IL-5)产生以及趋化因子(如CXCL5)表达失调,从而驱动气道炎症与高反应性的昼夜节律性恶化,形成哮喘夜间加重的病理基础^[102]。

4.3.2 慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

COPD是一种导致呼吸功能进行性下降的慢性炎症性疾病,其症状严重程度表现出明显的昼夜变化,常在夜间或清晨加重。约70%的COPD患者存在异常的睡眠模式,提示睡眠障碍与COPD可能形成恶性循环^[103]。夜间低氧血症不仅恶化睡眠质量,也增加心血管事件相关的死亡风险。

吸烟是COPD的主要致病因素。在动物模型中,香烟烟雾暴露可扰乱肺组织时钟基因(如 *REV-ERBα*、*PER2*)的表达节律^[104]。这一现象在人类中得到印证:COPD患者肺组织中REV-ERBα蛋白水平降低^[105]。现有研究支持REV-ERBα在减轻COPD全身性炎症(如降低中性粒细胞水平和细胞因子表达)中发挥作用^[106]。这些证据共同表明,分子时钟功能的破坏与COPD的病理生理过程密切相关。

4.3.3 肺血管与间质纤维化疾病

昼夜节律紊乱是驱动器官纤维化的关键因素。最新研究表明,内皮细胞生物钟缺陷(如ADAR1缺失)可通过上调时钟输出蛋白NOCT,激活IRF7信号轴,导致肺血管重塑与肺动脉高压^[107]。同时,核心时钟基因的遗传缺陷会通过破坏Nrf2抗氧化通路,并解除对促纤维化通路(如TGF-β)的抑制,从而诱发或加速肺间质纤维化^[108]。不同肺细胞中生物钟的功能失调,通过多条信号通路共同构成了肺纤维化的重要发病机制。

综上所述,昼夜节律紊乱是驱动多种衰老相关疾病发生发展的关键共性病理生理环节;表3汇总了相关研究,阐明了昼夜节律紊乱如何通过与各类疾病共同的病理生理过程相互交织,加速其发生与发展。图4展示了昼夜节律紊乱与衰老相关疾病的病理生理联系。

5 挑战与展望

昼夜节律作为衰老进程的核心调控者,其与衰老及相关疾病的关联研究已取得显著进展,但在基

表3 昼夜节律紊乱与衰老相关疾病及其潜在机制的研究汇总
Table 3 Summary of studies linking circadian disruption to aging-related diseases and their underlying mechanisms

研究对象	昼夜节律紊乱模式	衰老相关疾病	潜在机制	参考文献
急性出血性脑卒中患者	睡眠-觉醒周期改变	急性出血性脑卒中	代谢紊乱,神经可塑性与修复受阻,神经炎症失控,心血管状态不稳定	[68]
老年人	(1)SCN中神经元丢失 (2)睡眠-觉醒周期改变	阿尔茨海默病(AD)(临床前阶段)	Aβ沉积和tau蛋白磷酸化	[71]
AD患者/小鼠AD模型	(1)慢性睡眠剥夺 (2)核心时钟基因 <i>BMAL1</i> 敲除	AD	Aβ沉积和tau蛋白磷酸化,星形胶质细胞功能调节受损	[73]
AD患者/小鼠AD模型	睡眠剥夺	AD	脑大分子的淋巴-血管-淋巴清除受损,局部脑氧化应激,循环褪黑激素水平降低	[74]
PD患者/动物模型	睡眠-觉醒周期改变	PD	小胶质细胞激活,细胞因子释放,引发神经炎症、氧化应激和α-突触核蛋白积累	[81]
AD、PD患者/动物模型	睡眠-觉醒周期改变	AD、PD等神经退行性疾病	含黑色素的视网膜神经节细胞(mRGC)丢失和视神经病变,光信号输入缺乏	[109]
AD、抑郁症患者	(1)衰老相关的SCN衰退 (2)睡眠-觉醒周期改变	AD、老年抑郁症	氧化应激,神经炎症,Aβ沉积,神经递质系统紊乱	[60]
老年人	睡眠-觉醒周期改变	老年抑郁症	睡眠质量下降加剧抑郁情绪	[84]
动物模型	进食-禁食周期和休息-活动周期改变	2型糖尿病(T2DM)、缺血性心脏病(IHD)、动脉粥样硬化等心血管与代谢类疾病	AMP活化蛋白激酶(AMPK)活性波动,代谢紊乱,炎症因子分泌增加,单核细胞黏附浸润增强	[87]
人类/动物模型	(1)睡眠-觉醒周期改变 (2)现代生活方式(如夜间光照)	动脉粥样硬化、心肌梗死、高血压等心血管疾病	褪黑素分泌紊乱,血小板异常聚集,交感神经活动增强,血压升高	[88]
动物模型	心脏电生理每日节律失调	心律失常(室性心律失常、心房颤动)	心脏的结构、电学和自主神经重塑	[70]
T2DM、AD患者/动物模型	(1)核心生物钟基因突变或敲除 (2)睡眠-觉醒周期改变	T2DM、AD	胰岛素抵抗,Aβ沉积和tau蛋白磷酸化,氧化应激,神经炎症	[95]
人类/动物模型	睡眠-觉醒周期和进食-禁食周期改变	代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)	脂肪酸合成酶活性改变,肝脏脂质积累	[97]
小鼠模型	核心时钟基因 <i>BMAL1</i> 敲除	哮喘	嗜酸性粒细胞和促炎因子IL-5增多,趋化因子CXCL5表达失调	[102]
小鼠模型	核心时钟基因 <i>REV-ERBa</i> 敲除	慢性阻塞性肺病(COPD)	中性粒细胞募集,趋化因子CXCL5表达失调,促炎细胞因子增多	[106]
小鼠模型	内皮细胞时钟基因 <i>ADAR1</i> 缺失	肺动脉高压	上调时钟输出蛋白NOCT,激活IRF7信号轴,促进肺动脉内皮细胞凋亡	[107]
小鼠模型	核心时钟基因 <i>REV-ERBa</i> 敲除	肺间质纤维化	促进胶原蛋白和赖氨酸氧化酶表达,解除对促纤维化通路TGF-β的抑制	[108]

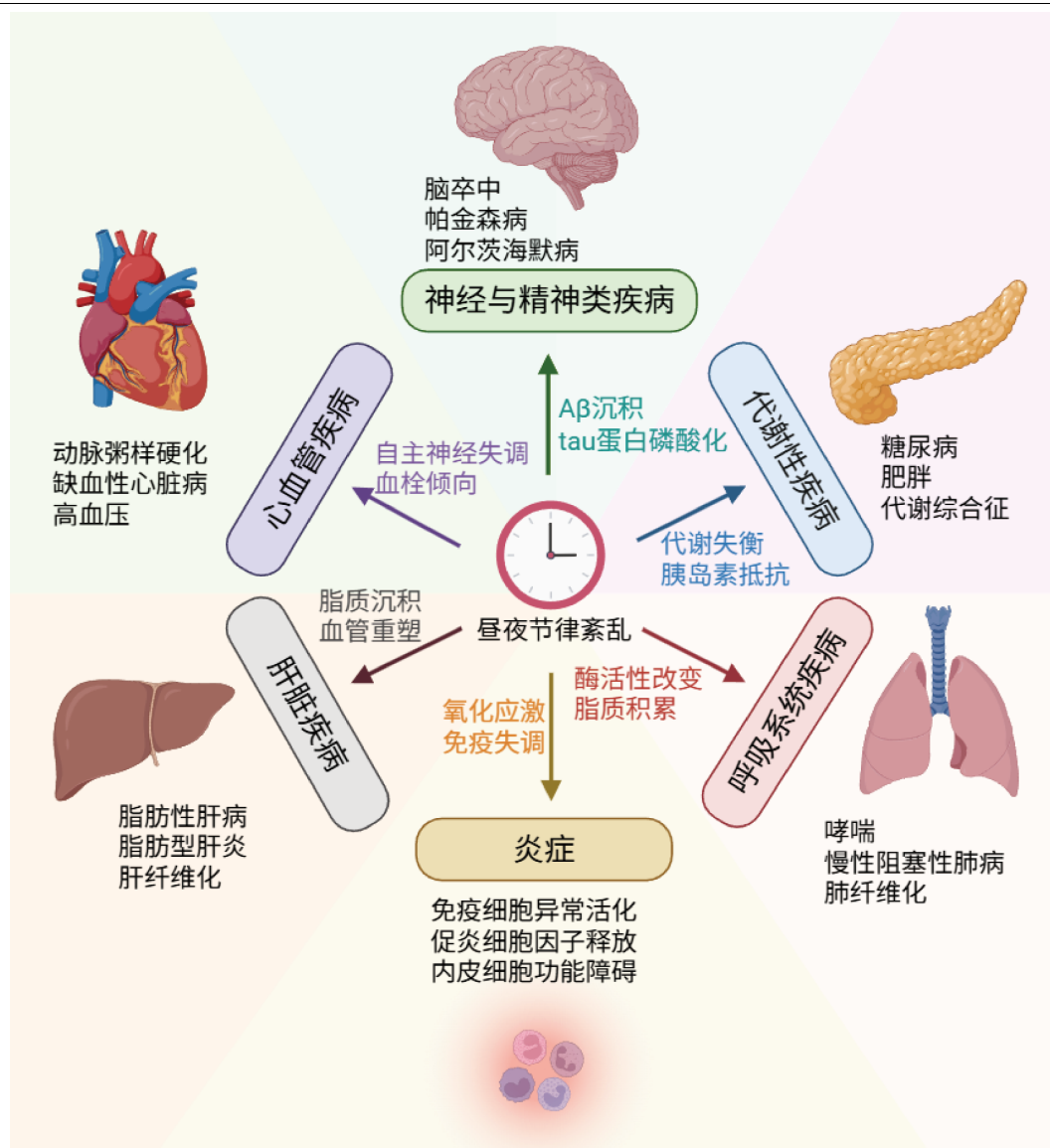


图4 昼夜节律紊乱与衰老相关疾病的病理生理联系

昼夜节律系统(以中央时钟为代表)的紊乱,通过影响神经血管功能、炎症反应、代谢调控及氧化应激等共同病理生理途径,驱动或加剧多种衰老相关疾病的发生与进展。如图所示,昼夜节律紊乱与六大类疾病——神经精神疾病(如阿尔茨海默病)、心血管疾病(如缺血性心脏病)、代谢性疾病(如2型糖尿病)、呼吸系统疾病(如慢性阻塞性肺病)、肝脏疾病(如代谢功能障碍相关性脂肪性肝病)及系统性炎症——均存在明确的病理关联。本示意图综合近年相关研究关键证据,旨在揭示昼夜节律稳定在延缓衰老及相关疾病中的重要作用,并提示其作为潜在干预靶点的临床价值。

Figure 4 Pathophysiological links between circadian rhythm disruption and aging-related diseases

The disruption of the circadian system (represented by the central clock) drives or exacerbates the onset and progression of various aging-related diseases by affecting common pathophysiological pathways, including neurovascular function, inflammatory responses, metabolic regulation, and oxidative stress. As illustrated in the figure, it exhibits established pathological associations with six major categories of diseases: neuropsychiatric diseases (e.g., Alzheimer's disease), cardiovascular diseases (e.g., ischemic heart disease), metabolic diseases (e.g., type 2 diabetes), respiratory diseases (e.g., chronic obstructive pulmonary disease), liver diseases (e.g., metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease), and systemic inflammation. This schematic diagram synthesizes key evidence from recent relevant studies and aims to illustrate the important role of circadian stability in delaying aging and related diseases, as well as to highlight its clinical value as a potential intervention target.

基础机制解析与临床转化应用中仍面临多重挑战。

在基础机制层面:节律退化的时空特异性尚未明确;中枢起搏器与外周组织时钟的退化是否存在

“层级优先性”尚不清楚;核心时钟基因与衰老通路的交叉调控机制有待深入。

在临床转化层面:将昼夜节律生物学整合入医

学实践(即“时间医学”)前景广阔。一方面,以“规律光照、规律作息、限时进食”为核心的非药物干预,已被证实能改善多种器官的代谢稳态。另一方面,深化“时间治疗学”研究至关重要,优化给药时间以及开发靶向核心时钟蛋白的新药成为可能。例如,靶向生物钟核受体REV-ERB α 的小分子调节剂已被证明能改善肝脏脂代谢,是代谢性疾病药物开发的前沿靶点之一^[110]。然而,临床转化面临现实瓶颈:来自患者组织的直接证据稀缺,人类与模式生物存在根本差异,且个体的“时间类型”和遗传多态性会影响疗效,这要求未来的时间医学必须是精准化和个体化的。

鉴于个体异质性,人工智能(artificial intelligence, AI)技术为突破上述瓶颈提供了强大工具。在心血管领域,AI已能通过分析连续生理数据(如心电图)精准识别个体的风险时间窗,并通过整合多维度信息辅助制定个体化治疗决策^[111],融入可穿戴设备的监测数据与AI算法,这为实现“时间医学”所追求的精准干预提供了可行的技术路径。通过结合深入的机制研究与临床队列验证,维持昼夜节律健康有望成为延缓衰老、防治老年相关疾病的有效策略。

参考文献

- [1] Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*, 2017, 18: 164–79.
- [2] Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 2012, 74: 246–60.
- [3] Zhang Z, Shui G, Li MD. Time to eat reveals the hierarchy of peripheral clocks. *Trends Cell Biol*, 2021, 31: 869–72.
- [4] Wang JN, Hu W, Liu BP, et al. Associations between shift work and biological age acceleration: a population-based study. *Geroscience*, 2025, 47: 4205–17.
- [5] Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 325–35.
- [6] Rakshit K, Giebultowicz JM. Cryptochrome restores dampened circadian rhythms and promotes healthspan in aging *Drosophila*. *Aging Cell*, 2013, 12: 752–62.
- [7] Peng L, Xiang S, Wang T, et al. The hepatic clock synergizes with HIF-1 α to regulate nucleotide availability during liver damage repair. *Nat Metab*, 2025, 7: 148–65.
- [8] Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19: 453–69.
- [9] Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 67–84.
- [10] Tu HQ, Li S, Xu YL, et al. Rhythmic cilia changes support SCN neuron coherence in circadian clock. *Science*, 2023, 380: 972–9.
- [11] Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 551–77.
- [12] Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 445–62.
- [13] 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.
- [14] Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of the mammalian circadian system: photic entrainment, circadian pacemaker mechanisms, and posttranslational regulation. *Annu Rev Genet*, 2000, 34: 533–62.
- [15] Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2004, 5: 407–41.
- [16] Gallego M, Virshup DM. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 139–48.
- [17] Evans JA, Leise TL, Castanon-Cervantes O, et al. Dynamic interactions mediated by nonredundant signaling mechanisms couple circadian clock neurons. *Neuron*, 2013, 80: 973–83.
- [18] Tu HQ, Li S, Xu YL, et al. Rhythmic cilium in SCN neuron is a gatekeeper for the intrinsic circadian clock. *bioRxiv*, 2022, doi:10.1101/2022.01.26.477948.
- [19] Ye X, Pang S, Ren X, et al. Neurotransmitter modulation of sleep-wake states: from molecular mechanisms to therapeutic potential. *Sleep Med*, 2025, 132: 106547.
- [20] Jones BE. Arousal and sleep circuits. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45: 6–20.
- [21] Oster H, Challet E, Ott V, et al. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocr Rev*, 2017, 38: 3–45.
- [22] Pevet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network.

- J Physiol Paris, 2011, 105: 170–82.
- [23] Verma AK, Khan MI, Ashfaq F, et al. Crosstalk between aging, circadian rhythm, and melatonin. *Rejuvenation Res*, 2023, 26: 229–41.
- [24] Tsujino N, Sakurai T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev*, 2009, 61: 162–76.
- [25] Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 2002, 295: 1070–3.
- [26] Crosby P. The role and implications of mammalian cellular circadian entrainment. *FEBS Lett*, 2026, 600: 837–46.
- [27] Zhang M, Zhou C, Li X, et al. Interactions between gut microbiota, host circadian rhythms, and metabolic diseases. *Adv Nutr*, 2025, 16: 100416.
- [28] Xu W, Li X. Special issue: circadian rhythms and age related disorder: how does aging impact mammalian circadian organization? *Adv Biol*, 2023, 7: e2200219.
- [29] Hofman MA, Swaab DF. Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain Res*, 1994, 651: 134–42.
- [30] Wang JL, Lim AS, Chiang WY, et al. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Ann Neurol*, 2015, 78: 317–22.
- [31] Engelberth RCGJ, Silva KDdA, Azevedo CVdM, et al. Morphological changes in the suprachiasmatic nucleus of aging female marmosets (*Callithrix jacchus*). *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 243825.
- [32] Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res*, 1985, 342: 37–44.
- [33] Keihani A, Mayeli A, Ferrarelli F. Circadian rhythm changes in healthy aging and mild cognitive impairment. *Adv Biol*, 2023, 7: e2200237.
- [34] Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, et al. Age-related decline in circadian output. *J Neurosci*, 2011, 31: 10201–5.
- [35] Farajnia S, Michel S, Deboer T, et al. Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock. *J Neurosci*, 2012, 32: 5891–9.
- [36] Gillespie-Gallery H, Konstantakopoulou E, Harlow JA, et al. Capturing age-related changes in functional contrast sensitivity with decreasing light levels in monocular and binocular vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54: 6093–103.
- [37] Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science*, 2016, 354: 1004–8.
- [38] Mortimer T, Smith JG, MuñozCánoves P, et al. Circadian clock communication during homeostasis and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26: 314–31.
- [39] Davidson AJ, Yamazaki S, Arble DM, et al. Resetting of central and peripheral circadian oscillators in aged rats. *Neurobiol Aging*, 2008, 29: 471–7.
- [40] Paschos GK, FitzGerald GA. Circadian clocks and metabolism: implications for microbiome and aging. *Trends Genet*, 2017, 33: 760–9.
- [41] Lin A. Impact of the circadian clock on cardiovascular physiology and pathophysiology. *Theor Nat Sci*, 2024, 29: 170–7.
- [42] Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science*, 2005, 308: 1043–5.
- [43] 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.
- [44] Heath-Heckman EAC, Peyer SM, Whistler CA, et al. Bacterial bioluminescence regulates expression of a host cryptochrome gene in the squid-vibrio symbiosis. *mBio*, 2013, 4: e00167–13.
- [45] Koh K, Evans JM, Hendricks JC, et al. A *Drosophila* model for age-associated changes in sleep:wake cycles. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 13843–7.
- [46] Wang Q, Wang X, Liu B, et al. Aging induces region-specific dysregulation of hormone synthesis in the primate adrenal gland. *Nat Aging*, 2024, 4: 396–413.
- [47] Li S, Zhai J, Chu W, et al. Alleviation of *Limosilactobacillus reuteri* in polycystic ovary syndrome protects against circadian dysrhythmia-induced dyslipidemia via capric acid and GALR1 signaling. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9: 47.
- [48] Lananna BV, Musiek ES. The wrinkling of time: aging, inflammation, oxidative stress, and the circadian clock in neurodegeneration. *Neurobiol Dis*, 2020, 139: 104832.
- [49] Xie S, Xu SC, Deng W, et al. Metabolic landscape in cardiac aging: insights into molecular biology and therapeutic implications. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 114.
- [50] Pagel R, Bär F, Schröder T, et al. Circadian rhythm disruption impairs tissue homeostasis and exacerbates chronic inflammation in the intestine. *FASEB J*, 2017, 31: 4707–19.
- [51] La Merrill MA, Smith MT, McHale CM, et al.

- Consensus on the key characteristics of metabolism disruptors. *Nat Rev Endocrinol*, 2025, 21: 245–61.
- [52] Lee S, Sim Y, Lee M, et al. Riboflavin as a circadian modulator mitigates D-galactose-induced muscle senescence via oxidative stress and mitochondrial regulation in C2C12 cells. *J Funct Foods*, 2025, 130: 106924.
- [53] Volt H, García JA, Doerrier C, et al. Same molecule but different expression: aging and sepsis trigger NLRP3 inflammasome activation, a target of melatonin. *J Pineal Res*, 2016, 60: 193–205.
- [54] Konakchieva R, Mladenov M, Konaktchieva M, et al. Circadian clock deregulation and metabolic reprogramming: a system biology approach to tissue-specific redox signaling and disease development. *Int J Mol Sci*, 2025, 26: 6267.
- [55] Shraim R, Timofeeva M, Wyse C, et al. Genome-wide gene-environment interaction study uncovers 162 vitamin D status variants using a precise ambient UVB measure. *Nat Commun*, 2025, 16: 10774.
- [56] Bou Matar D, Zhra M, Nassar WK, et al. Adipose tissue dysfunction disrupts metabolic homeostasis: mechanisms linking fat dysregulation to disease. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1592683.
- [57] Chen Z, Xiong ZF, Liu X. Research progress on the interaction between circadian clock and early vascular aging. *Exp Gerontol*, 2021, 146: 111241.
- [58] LópezOtín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153: 1194–217.
- [59] Ahmed R, Reza HM, Shinohara K, et al. Cellular senescence and its impact on the circadian clock. *J Biochem*, 2022, 171: 493–500.
- [60] Amidfar M, Garcez ML, Kim YK. The shared molecular mechanisms underlying aging of the brain, major depressive disorder, and Alzheimer's disease: the role of circadian rhythm disturbances. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 123: 110721.
- [61] Curtis AM, Bellet MM, Sassone-Corsi P, et al. Circadian clock proteins and immunity. *Immunity*, 2014, 40: 178–86.
- [62] Kress GJ, Liao F, Dimitry J, et al. Regulation of amyloid- β dynamics and pathology by the circadian clock. *J Exp Med*, 2018, 215: 1059–68.
- [63] Wang B, Han J, Elisseff JH, et al. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25: 958–78.
- [64] Zong D, Sun B, Ye Q, et al. Circadian gene BMAL1 regulation of cellular senescence in thyroid aging. *Aging Cell*, 2025, 24: e70119.
- [65] Zhang HY, Li KY, Wang YL, et al. ROS regulates circadian rhythms by modulating Ezh2 interactions with clock proteins. *Redox Biol*, 2025, 81: 103526.
- [66] Mitchell JW, Gillette MU. Development of circadian neurovascular function and its implications. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1196606.
- [67] Lawrence JH, Patel A, King MW, et al. Microglia drive diurnal variation in susceptibility to inflammatory blood-brain barrier breakdown. *JCI Insight*, 2024, 9: e180081.
- [68] Yuan X, Fu Y, Ou Y, et al. Impact of circadian rhythm and sleep architecture changes on prognosis in patients with acute hemorrhagic stroke. *Nat Sci Sleep*, 2025, 17: 1655–68.
- [69] Mergenthaler P, Balami JS, Neuhaus AA, et al. Stroke in the time of circadian medicine. *Circ Res*, 2024, 134: 770–90.
- [70] Duncan MJ. Interacting influences of aging and Alzheimer's disease on circadian rhythms. *Eur J Neurosci*, 2020, 51: 310–25.
- [71] Musiek ES, Bhimasani M, Zangrilli MA, et al. Circadian rest-activity pattern changes in aging and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol*, 2018, 75: 582–90.
- [72] Rorsman HO, Müller MA, Liu PZ, et al. Sleep pressure accumulates in a voltage-gated lipid peroxidation memory. *Nature*, 2025, 641: 232–9.
- [73] Canevar JB, Queiroz LY, Soares ES, et al. Circadian rhythm alterations affecting the pathology of neurodegenerative diseases. *J Neurochem*, 2024, 168: 1475–89.
- [74] Wu H, Dunnett S, Ho YS, et al. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 54: 100764.
- [75] Madamanchi K, Zhang J, Melkani GC. Linkage of circadian rhythm disruptions with Alzheimer's disease and therapeutic interventions. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15: 2945–65.
- [76] Hu Y, Niu L, Chen Y, et al. Voluntary wheel running exercise improves sleep disorder, circadian rhythm disturbance, and neuropathology in an animal model of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2025, 21: e70314.
- [77] Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med*, 2007, 8: 623–36.

- [78] Zitting KM, Yuan RK. Circadian rhythms in aging and age-related neurogenerative disease. *Curr Sleep Med Rep*, 2025, 11: 23.
- [79] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, et al. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail Rev*, 2022, 27: 337–44.
- [80] Wong H, Buck JM, Borski C, et al. RCAN1 knockout and overexpression recapitulate an ensemble of rest-activity and circadian disruptions characteristic of Down syndrome, Alzheimer's disease, and normative aging. *J Neurodev Disord*, 2022, 14: 33.
- [81] Kou L, Chi X, Sun Y, et al. Circadian regulation of microglia function: potential targets for treatment of Parkinson's disease. *Ageing Res Rev*, 2024, 95: 102232.
- [82] Kou L, Chi X, Sun Y, et al. The circadian clock protein Rev-erba provides neuroprotection and attenuates neuroinflammation against Parkinson's disease via the microglial NLRP3 inflammasome. *J Neuroinflammation*, 2022, 19: 133.
- [83] Carrero L, Antequera D, Alcalde I, et al. Disturbed circadian rhythm and retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11: 55.
- [84] Adirim Z, Pan Y, Doyle M, et al. Body clock and aging: relationships of circadian rhythm with sleep quality, mental health and geriatric conditions. *Sleep*, 2024, 47: A291.
- [85] Knutson KL, Dixon DD, Grandner MA, et al. Role of circadian health in cardiometabolic health and disease risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2025, 152: e408–19.
- [86] Nikbakhtian S, Reed AB, Obika BD, et al. Accelerometer-derived sleep onset timing and cardiovascular disease incidence: a UK Biobank cohort study. *Eur Heart J Digit Health*, 2021, 2: 658–66.
- [87] Steinberg GR, Carling D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18: 527–51.
- [88] Otamas A, Grant PJ, Ajjan RA. Diabetes and atherothrombosis: the circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection. *Diab Vasc Dis Res*, 2020, 17: 1479164120920582.
- [89] Shi J, Tong R, Zhou M, et al. Circadian nuclear receptor Rev-erba is expressed by platelets and potentiates platelet activation and thrombus formation. *Eur Heart J*, 2022, 43: 2317–34.
- [90] Schroder EA, Lefta M, Zhang X, et al. The cardiomyocyte molecular clock, regulation of Scn5a, and arrhythmia susceptibility. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304: C954–65.
- [91] Li P, Kim JK. Circadian regulation of sinoatrial nodal cell pacemaking function: dissecting the roles of autonomic control, body temperature, and local circadian rhythmicity. *PLoS Comput Biol*, 2024, 20: e1011907.
- [92] Delisle BP, Prabhat A, Burgess DE, et al. Circadian influences on sudden cardiac death and cardiac electrophysiology. *J Mol Cell Cardiol*, 2025, 200: 93–112.
- [93] Harper DG, Volicer L, Stopa EG, et al. Disturbance of endogenous circadian rhythm in aging and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13: 359–68.
- [94] Zhang J, Chen Y, Zhong Y, et al. Intermittent fasting and cardiovascular health: a circadian rhythm-based approach. *Sci Bull*, 2025, 70: 2377–89.
- [95] Peng X, Fan R, Xie L, et al. A growing link between circadian rhythms, type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 504.
- [96] Ezpeleta M, Cienfuegos S, Lin S, et al. Time-restricted eating: watching the clock to treat obesity. *Cell Metab*, 2024, 36: 301–14.
- [97] Singh A, Anjum B, Naz Q, et al. Night shift-induced circadian disruption: links to initiation of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and risk of hepatic cancer. *Hepatoma Res*, 2024, doi: 10.20517/2394-5079.2024.88.
- [98] Mukherji A, Tharaux PL, Ray DW, et al. Perturbation of the circadian clock in chronic diseases involving organ fibrosis. *J Clin Invest*, 2025, 135: e194018.
- [99] Cunningham PS, Jackson C, Chakraborty A, et al. Circadian regulation of pulmonary disease: the importance of timing. *Clin Sci*, 2023, 137: 895–912.
- [100] Gao L, Wang K, Cheng M, et al. Circadian clock dysfunction of epithelial cells in pulmonary diseases. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 141: 106110.
- [101] Gu W, Tian Z, Tian W, et al. Association of rest-activity circadian rhythm with chronic respiratory diseases, a cross-section survey from NHANES 2011–2014. *Respir Med*, 2023, 209: 107147.
- [102] Zaslona Z, Case S, Early JO, et al. The circadian protein BMAL1 in myeloid cells is a negative regulator of allergic asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312: L855–60.
- [103] Ding B, Small M, Bergström G, et al. A cross-sectional survey of night-time symptoms and impact of sleep

- disturbance on symptoms and health status in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 589–99.
- [104] Lechasseur A, Jubinville É, Routhier J, et al. Exposure to electronic cigarette vapors affects pulmonary and systemic expression of circadian molecular clock genes. *Physiol Rep*, 2017, 5: e13440.
- [105] Wasserman SI. The lung mast cell: its physiology and potential relevance to defense of the lung. *Environ Health Perspect*, 1980, 35: 153–64.
- [106] Pariollaud M, Gibbs JE, Hopwood TW, et al. Circadian clock component REV-ERB α controls homeostatic regulation of pulmonary inflammation. *J Clin Invest*, 2018, 128: 2281–96.
- [107] Woodcock CSC, Maroli G, Kim H, et al. Endothelial ADAR1 deficit induces the NOCT-IRF7 axis in pulmonary hypertension. *Circ Res*, 2026, 138: e326277.
- [108] Wang Q, Sundar IK, Lucas JH, et al. Circadian clock molecule REV-ERB α regulates lung fibrotic progression through collagen stabilization. *Nat Commun*, 2023, 14: 1295.
- [109] La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, et al. Retinal ganglion cells and circadian rhythms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and beyond. *Front Neurol*, 2017, 8: 162.
- [110] Solt LA, Wang Y, Banerjee S, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature*, 2012, 485: 62–8.
- [111] 卜军, 马珺. 未来已来: 人工智能在冠心病领域的应用与前瞻. *临床心血管病杂志*, 2025, 41: 749–54.
Pu J, Ma J. The future is now: application and prospects of artificial intelligence in coronary artery disease. *J Clin Cardiol*, 2025, 41: 749–54.