

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.05.045

昼夜节律紊乱与胰岛 β 细胞缺陷关系的研究进展 *

李琳娜 杨馥铭 张 艾 曹 妍 尹 琪 詹晓蓉[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要:生物的许多生命现象多有其固有的周期,呈现出昼夜节律、月节律和年节律性。昼夜节律是人类生命活动最普遍存在的一种节律形式,但这种节律周期可能被现代许多生活方式所破坏。人群流行病学和动物实验研究表明昼夜节律的紊乱与 2 型糖尿病的发病危险相关,但其机制尚未完全阐明。胰岛 β 细胞缺陷是 2 型糖尿病发生发展的必要机制,而昼夜节律紊乱与胰岛 β 细胞缺陷有一定关联。本文结合最新研究进展阐述昼夜节律紊乱与胰岛 β 细胞缺陷的相关性及其可能机制。

关键词:昼夜节律;时钟基因;2 型糖尿病;胰岛素分泌; β 细胞

中图分类号:R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)05-994-03

Research Progress of Association between Circadian Rhythm Disruption and Beta-cell Failure*

LI Lin-na, YANG Fu-ming, ZHANG Ai, CAO Yan, YIN Qi, ZHAN Xiao-rong[△]

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT: Many biological phenomena of living organisms have their inherent cycles, characterized by circadian rhythm, monthly rhythm and Annual rhythm. The circadian rhythm system widespread existed in humans, however, modern lifestyles maybe contribute to disruption of circadian rhythms. Epidemiological and animal studies show that circadian rhythm disorder is associated with the augment of type 2 diabetes susceptibility, though the mechanism has not been known. Beta-cell failure is essential for development of T2DM, and beta-cell failure is related to circadian disruption. This article elaborates the correlation of beta-cell failure with circadian disruption on the basis of recent studies, and investigate the potential mechanisms.

Key words: Circadian rhythm; Clock genes; Type 2 diabetes; Insulin secretion; Beta cell

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)05-994-03

前言

随着社会发展及人们生活水平的提高,2 型糖尿病(T2DM)的发病率也明显升高。预计到 2035 年,全球有 5.92 亿人将罹患糖尿病^[1]。而在糖尿病患者中,约 95% 以上为 2 型糖尿病^[2];在中国,糖尿病的发病率达到了 9.75%^[3],给个人、家庭和社会带来沉重的负担。胰岛 β 细胞缺陷是 2 型糖尿病发病的重要病理生理机制。 β 细胞缺陷的病理生理过程主要是遗传易感性和多种环境危险因素相互作用的结果^[4]。在现代社会中,许多生活方式(如倒班工作、长期熬夜、跨时区飞行等)引起的昼夜节律紊乱现象越来越普遍,多项研究表明昼夜节律紊乱是 2 型糖尿病的一个环境危险因素,其通过对胰岛 β 细胞产生影响从而使 2 型糖尿病的发病危险性增高^[5]。本文就昼夜节律紊乱与 β 细胞缺陷关系的研究进展作一综述,以期对 2 型糖尿病新的预防和治疗提供参考信息。

1 昼夜节律及其分子机制

昼夜节律系统几乎是所有生物体的基本属性,普遍存在于

人类以及其他哺乳动物中,参与多种行为、心理以及生理的变化过程,是生命活动所具备的本质特征。从整体角度分析,昼夜节律系统实际上是一种自上而下的级联结构,而位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的中枢振荡器正是这一级联结构的核心部分。中枢振荡器发挥着对 SCN 以外的组织以及细胞中存在的外周节律振荡器的调控作用,继而构成一个完整的调节系统,产生并维持的昼夜波动以 24 小时为一个循环周期。中枢振荡器和外周振荡器二者非常相似,均依赖各时钟基因在“转录-翻译-加工”水平的相互作用,从而形成的反馈环路,驱动着表达水平抑或生理水平的昼夜变化^[6]。有研究显示核心反馈调节环路包括 CLOCK、BMAL1、PER1、PER2、PER3、CRY1、CRY2 等时钟基因。转录因子 CLOCK(或 NPAS2)能够与 BMAL1 组合形成异源二聚体,随后与其他的时钟基因结合,例如 PER(Per1、Per2 和 Per3)和 CRY(Cry1 和 Cry2)的启动子,并激活其转录过程。转录过程结束后 PER 和 CRY 在细胞质内进入翻译阶段,并在聚合体形成后返回至细胞核,以直接的相互作用对 CLOCK/BMAL1 二聚体的转录活性进行干扰,通过此过程发挥抑制 PER 和 CRY 转录的作用,

* 基金项目:黑龙江省教育厅科研基金项目(12511233)

作者简介:李琳娜(1989-),女,硕士研究生,电话:15104659116, E-mail: lilinna19890707@163.com

[△] 通讯作者:詹晓蓉,女,博士后,主任医师,主要研究方向:糖尿病并发症及胰岛细胞再生, E-mail: zxr19651017@163.com

(收稿日期:2017-03-05 接受日期:2017-03-29)

同时由此形成反馈调节^[7]。除以上核心反馈调节环路以外,多种其他环路的存在也相继被提出,这些环路在维持昼夜节律波动的精确性上共同发挥着至关重要的作用。CLOCK/BMAL1 异源二聚体还诱导核受体(NHRs),如 ROR α 和 REV-ERB α 的表达,二者分别激活和抑制 BMAL1 的转录^[8];有必要指出的是,这些时钟基因发生变异或被去除会引发整个昼夜节律系统和多种生理功能的紊乱。全基因组关联分析(Genome-wide association study, GWAS) 研究亦显示 3 %-20 %的时钟基因很可能受昼夜节律的调控,并且调节体内多种起关键作用的细胞的生理功能^[9]。

复杂的多水平昼夜节律振荡器系统无疑为人类的健康及生存提供了发展的有利条件^[10]。然而,当生活方式改变引起昼夜节律振荡器系统调控失调时,就会产生不利影响。近几十年,由于某些生活方式(如倒班工作、长期熬夜、24 小时新闻和娱乐媒体的出现等),面临正常昼夜节律被破坏的人越来越多。基于分子生物钟在调节个体代谢中发挥关键性作用这一观点,越来越多研究显示昼夜节律紊乱增加代谢性疾病尤其是 2 型糖尿病的发病风险^[11,12]。

2 昼夜节律紊乱、T2DM 及 β 细胞缺陷的相关性

2.1 流行病学证据

流行病学调查研究显示各行各业中倒班工作的人群 T2DM 患病率明显升高^[13],为支持昼夜节律紊乱与 T2DM 有关联这一观点提供了最强有力的依据。亦有研究显示睡眠错乱或睡眠不足会增加罹患 T2DM 的风险,在已被诊断的糖尿病患者中,睡眠不足对糖尿病的治疗与管理具有不利的影响^[14,15]。这些研究无疑地为长期昼夜节律紊乱与人类 2 型糖尿病相关提供了有利依据。然而,这些研究不会区分昼夜节律紊乱导致 T2DM 易感性增加的机制(如胰岛素分泌和胰岛素敏感性等)。

多项研究表明受试者在受控实验环境下,睡眠障碍或昼夜节律紊乱会影响葡萄糖稳态的维持^[16,17]。Spiegel 等人研究显示连续五日每晚少睡四小时,会导致第一顿早餐后以及静脉葡萄糖耐量试验的糖耐量减低^[17]。这一研究提示睡眠不足可以对人类 β 细胞功能和 / 或胰岛素敏感性产生不利的影响。静脉葡萄糖耐量试验中 β 细胞功能被运用正规检验方法测定,第一时相胰岛素和 C 肽分泌明显减少,利用指数(由胰岛素急性应答和胰岛敏感性决定)降低接近 40 %^[17]。

2.2 关联研究证据

GWAS 研究显示昼夜节律系统在调节葡萄糖稳态及 β 细胞功能中发挥重要作用。该研究显示调控昼夜节律的关键时钟基因(如 Cry 和 MTNR1B2)发生变异与人类 2 型糖尿病发病风险增加存在一定关联。例如,Cry2 基因变异可能引起空腹血糖水平升高、 β 细胞功能减退,从而增加 2 型糖尿病的发病风险;MTNR1B 基因编码的第二受体变异与 2 型糖尿病的发病风险增加及 β 细胞功能减退有关^[18]。以上发现为支持昼夜节律系统在调节 β 细胞功能中起重要作用这一观点提供了强有力的基因学证据^[19]。

2.3 动物实验证据

啮齿类动物研究也显示昼夜节律紊乱会引起糖耐量减低和 β 细胞缺陷,从而增加 T2DM 的发病风险^[20-22]。Qian J 等人的

研究^[21]对实验鼠进行连续十周持续普通的昼夜循环(light-dark cycle, LD)或是持续光照(constant light, LL),同时使其随意自由采食(普通粮食或高脂食物)。研究发现 LD 组与 LL 组的实验鼠都表现出高脂饮食后摄食、体重及肥胖程度明显的增加。然而,仅 LL 组小鼠表现出严重的胰岛功能昼夜节律的破坏,主要体现在胰岛分泌胰岛素振幅及有时相的减弱。LD 组小鼠中,高脂饮食不会对日间的血糖、血胰岛素、 β 细胞分泌功能以及 β 细胞的存活情况产生不利影响。而持续暴露于光照的高脂饮食小鼠,表现出以胰岛素分泌减少、 β 细胞功能减退、 β 细胞凋亡增加等为特征高血糖。

Jingyi Q 等^[25]提出体内昼夜循环的变化使胰岛节律振荡器各时相得以存在。该研究显示连续 10 周持续暴露于光照引起的昼夜节律紊乱通过减弱胰岛节律振荡器的振幅、有时相、胰岛间的同步性,从而改变胰岛昼夜节律功能。另有研究显示持续暴露于光照会导致因胰岛素分泌脉冲减弱引起的葡萄糖刺激后胰岛素分泌减少^[23]。

多项研究提出时钟基因变异很可能与胰岛 β 细胞缺陷(主要体现在胰岛素分泌功能减弱及细胞数量减少)有关联。已有研究发现除了体重增加、血糖、血脂升高以外,时钟基因被改变的小鼠血胰岛素处于较低水平,提示 β 细胞缺陷,随后又通过检测葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (Glucose Stimulated Insulin Secretion, GSIS)被证实^[24,25]。时钟基因被改变的小鼠表现出胰岛缩小和 β 细胞增殖减少^[24]。另外,主要起表达 Rev-Erb α (时钟基因的关键组份)作用的 β 细胞显示出增殖比例降低的趋势^[26]。对已敲除 β 细胞 Bmal1 的小鼠研究显示昼夜节律紊乱导致的 β 细胞受损与抗氧化基因表达减少、线粒体功能失调、氧化应激等有关^[27,28]。

3 小结

2 型糖尿病是一种以空腹和餐后血糖升高为特点的复杂代谢性疾病,主要是由于胰腺 β 细胞缺陷(β 细胞数量减少及功能障碍)所致。许多生活方式如缺乏运动、高热量饮食早已被公认为是 2 型糖尿病发生的危险因素。近些年,与生物昼夜节律紊乱密切相关的环境因素(如倒班工作、睡眠不足、夜间光照)的问题越来越普遍并且正日益受到关注。许多研究表明正常的昼夜节律被破坏一定程度上对 β 细胞造成不利影响,从而显著地增加 2 型糖尿病的易感性。

昼夜节律系统几乎是一切生物体的本质属性,细胞内分子生物钟使个体在昼夜循环发生变化的同时,生理过程也有所改变。分子生物钟存在于大多数组织(包括 β 细胞),并调控多种细胞功能,包括细胞代谢的调节和氧化应激的应答。近期,对时钟基因变异或环境诱导后发生昼夜节律紊乱的啮齿类动物模型进行的大量研究已进行,旨在阐明 2 型糖尿病易感性增加和 β 细胞缺陷的可能机制。这些研究表明昼夜节律紊乱导致 β 细胞缺陷的机制可能包括:(1) 胰岛素分泌功能减弱;(2) β 细胞生长、增殖以及存活比例降低;(3) 氧化应激反应增强导致 β 细胞受损加重。了解昼夜节律紊乱增加 2 型糖尿病发病风险的分子机制及生理机制,有利于进一步研究的进行,以便通过干预和调节昼夜节律时钟来预防和治疗 2 型糖尿病,将了解疾病提供新的视角,为治疗提供新的靶点。

参 考 文 献(References)

- [1] Guariguata L, Whiting D, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149
- [2] Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, et al. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81(1): 2-12
- [3] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101
- [4] Cornelis MC, Hu FB. Gene-environment interactions in the development of type 2 diabetes: recent progress and continuing challenges[J]. *Annu Rev Nutr*, 2012, 32(1): 245-259
- [5] Jing yi Q, Gene DB, Christopher SC, 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
- [6] Hardin PE. Transcript ion regulation wi thin the circadian clock: the E-box and beyond[J]. *J Biol Rhythms*, 2004, 19(5): 348-360
- [7] Young ME. The circadian clock within the heart:potentail influence on myocardial gene expression, metabolism, and function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(1): H1-H16
- [8] Vieira E, Merino B, Quesada I. Role of the clock gene *Rev-erb α* in metabolism and in the endocrine pancreas [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(1): 106-114
- [9] Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism [J]. *Cell*, 2008, 134(5): 728-742
- [10] Reddy AB, O'Neill JS. Healthy clocks, healthy body, healthy mind[J]. *Trends Cell Biol*, 2010, 20(1): 36-44
- [11] Nilsson PM, R  st M, Engström G, et al. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(10): 2464-2469
- [12] Pan A, Schernhammer ES, 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
- [13] Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, et al. Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers[J]. *Chronobiol Int*, 2009, 26(5): 926-941
- [14] Beihl DA, Liese AD, Haffner SM. Sleep duration as a risk factor for incident type 2 diabetes in a multiethnic cohort [J]. *Ann Epidemiol*, 2009, 19(5): 351-357
- [15] Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB, et al. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(3): 657-661
- [16] Morris CJ, Yang JN, Garcia JI,et al.Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112 (17): E2225-2234
- [17] Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E, et al. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function [J]. *Lancet*, 1999, 354 (9188): 1435-1439
- [18] Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(2): 105-116
- [19] Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, et al. Variants in *MTNR1B* influence fasting glucose levels[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 77-81
- [20] Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, et al. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(1): 120-124
- [21] Qian J, Yeh B, Rakshit K, et al. Circadian Disruption and Diet-Induced Obesity Synergize to Promote Development of β -Cell Failure and Diabetes in Male Rats [J]. *Endocrinology*, 2015, 156 (12): 4426-4436
- [22] Gale JE, Cox HI, Qian J, et al. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction[J]. *J Biol Rhythm*, 2011, 26(5): 423-433
- [23] La Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, et al. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus [J]. *Diabetes*, 2001, 50(6): 1237-1243
- [24] Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice [J]. *Science*, 2005, 308(5724): 1043-1045
- [25] Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components *CLOCK* and *BMAL1* leads to hypoinsulinaemia and diabetes[J]. *Nature*, 2010, 466(7306): 627-631
- [26] Vieira E, Marroqui L, Batista TM, et al. The clock gene *Reverbalpha* regulates pancreatic beta-cell function: modulation by leptin and high-fat diet[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(2): 592-601
- [27] Lee J, Kim MS, Li R, et al. Loss of *Bmal1* leads to uncoupling and impaired glucose-stimulated insulin secretion in beta-cells [J]. *Islets*, 2011, 3(6): 381-388
- [28] Lee J, Moulik M, Fang Z, et al. *Bmal1* and beta-cell clock are required for adaptation to circadian disruption, and their loss of function leads to oxidative stress-induced beta-cell failure in mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(11): 2327-2338