

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.14.010
文章编号: 1005-8982(2020)14-0053-06

昼夜节律紊乱在动脉粥样硬化发病机制中的作用及其干预的研究进展

余皖杰, 曲荟龙, 梁春

(上海长征医院 心血管内科, 上海 200001)

摘要: 生物的日常行为会对周围环境及其昼夜节律变化做出反馈, 昼夜节律紊乱参与心血管系统疾病发生、发展的机制逐渐成为国内外研究的热点之一。心血管系统易受昼夜节律紊乱的影响而发生过度激活或者不激活, 导致各类急性心血管事件的发生。昼夜节律的紊乱被认为是增加罹患心血管疾病风险的关键危险因素, 昼夜节律系统的紊乱可通过影响时钟基因的异常表达、激活或抑制各种细胞因子、改变心血管系统稳态的方式来导致动脉粥样硬化。通过药物干预等方法可调节机体昼夜节律, 改善血压、血脂、纤溶系统及炎症因子反应来治疗动脉粥样硬化。

关键词: 动脉粥样硬化; 昼夜节律; 干预性研究

中图分类号: R543.3

文献标识码: A

Research progress of circadian rhythm disorder involved in the pathogenesis of atherosclerosis and related interventions

Wan-jie Yu, Hui-long Qu, Chun Liang

(Department of Cardiology, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200001, China)

Abstract: The daily behavior of living organisms provides feedback on the surrounding environment and its circadian rhythm. The mechanism of circadian rhythm disturbances in the development of cardiovascular diseases has gradually become one of the hot topics at home and abroad. The cardiovascular system is susceptible to circadian rhythm disturbances that cause excessive activation or inactivation, leading to various types of acute cardiovascular events. A large number of studies have confirmed the characteristics of high incidence of stroke, myocardial infarction and sudden cardiac death in the early morning. Disorders of circadian rhythm are considered to be a key risk factor for increasing the risk of cardiovascular disease. Disorders of the circadian rhythm can be caused by affecting the abnormal expression of clock genes, activating or inhibiting various cytokines, and changing the homeostasis of the cardiovascular system. Atherosclerosis. Pharmacological intervention and other methods can adjust the body's circadian rhythm, improve blood pressure, blood lipids, fibrinolytic system and inflammatory factor response to treat atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis; circadian rhythm; intervention study

生物的日常行为时刻感受着周围环境并对其昼夜节律变化做出反馈, 机体内的各种组织器官在激素以及神经系统的调控下对外界环境的昼夜节律改变做出反应。每个细胞内独立存在各自的节律系统, 不仅具有产生昼夜节律的能力, 而且存在复杂的细胞内部

调节机制来调节它的相位变化, 称为内源性昼夜节律。昼夜节律紊乱参与心血管系统疾病发生、发展的机制逐渐成为国内外研究的热点之一。在人类的各项系统中, 心血管系统功能在清晨时段的活跃可以帮助机体从顺利睡眠状态中苏醒激活, 进而开始新的一天日常

收稿日期: 2020-01-16

[通信作者] 梁春, E-mail: chunliang@smmu.edu.cn; Tel: 13801731588

活动,在此过程中人体各部分系统尤其心血管系统易受昼夜节律紊乱的影响而发生过度激活或者不激活,导致各类急性心血管事件(脑卒中、心肌梗塞等)的发生。脑卒中、心肌梗死和心源性猝死存在清晨高发的特点,在夜间工作人群中表现更为明显。昼夜节律的紊乱被认为是增加罹患心血管疾病风险的关键危险因素,昼夜节律性在动脉粥样硬化病变发展早期过程中很重要,基于昼夜节律制定合适的时间疗法。未来的研究将需要揭示昼夜节律钟与接下来动脉粥样硬化病变的相关性,从而为进一步研究清晨随时间变化的心肌梗塞或中风发作提供基础。故本文拟就昼夜节律紊乱在动脉粥样硬化发病机制中的作用及相关干预的研究进展做一综述。

1 机体中的整体昼夜节律系统

在人类和其他哺乳动物中,产生昼夜节律性变化的位置主要位于下丘脑的视交叉上核,其节律性主要通过视网膜下丘脑束调节且与外界环境中的光照情况进行同步^[1]。在人体有核细胞中存在 6 个核心时钟基因(*Clock*、*Bmal1*、*Period*、*Per*、*Cryptochrome* 及 *Cry*),其转录、翻译以 24 h 为 1 个周期,构成节律变化产生的主体^[2-3]。在以上核心时钟基因中,*CLOCK* 和 *BMAL1* 充当正向调节因子,他们形成二聚体并启动 *Per* 和 *Cry* 基因的转录过程。表达翻译后的 *Per* 和 *Cry* 蛋白则作为产物抑制 *CLOCK*、*BMAL1* 的激活,从而抑制自身表达。除此之外,其他互锁分子途径环如核受体因子 *Rev-erb α* 和 *Ror α* 的转录表达亦可反向控制 *Bmal1* 表达节律^[4-5]。视交叉上核通过自主神经系统投射、褪黑激素及糖皮质激素分泌、体温和食欲控制等神经、内分泌调节途径影响组织节律^[6-8]。在哺乳动物中,抑制性核心时钟基因 *Cry1*、*Per2* 与核受体因子 *Rev-erb α* 构成的负反馈回路同样具有昼夜节律性变化^[9]。

2 心血管系统中的昼夜节律系统

转录组学和代谢组学表明,心肌细胞在日间进行 ATP 的合成与储存,同时在夜间休息或睡眠期进行细胞生长及修复^[10]。有动物实验表明相关节律分子的改变会导致小鼠出现年龄依赖性心脏病^[11]。在动物试验中,通过基因敲除法培育出载脂蛋白 E 缺失的小鼠中可观察到 *CRY1* mRNA 的表达显著降低;而在过表达 *CRY1* 的小鼠模型中,包括 *TNF- α* 、*IL-1*、*IL-6*、巨噬细胞炎症蛋白-1 α 等在内的促炎症因子合成明显

降低,解剖观察主动脉及小鼠生化指标发现主动脉粥样斑块面积、TC、TG 和 LDL-C 的浓度也降低^[12]。其他观察发现特异性缺失 *Bmal1* 基因的小鼠会出现心肌细胞上 Na^+ 和 K^+ 通道的正常昼夜节律作用丧失,致使心率明显降低、心律失常风险增加,导致心源性猝死发生^[13]。在血管收缩舒张功能中,*BMAL1*、*CRY1*、*Cry2*、*PER1* 及 *Per2* 基因以及 *Per3*、*Rev-erb α* mRNA 的表达同样表现出昼夜节律性。上述基因的异常节律表达可导致高脂血症,损害血管平滑肌细胞的昼夜节律和生理稳态^[14]。

2.1 昼夜节律异常参与动脉粥样硬化病理过程

MANFREDINI 等^[15]为评估内源性昼夜节律系统对心血管生理学的作用时发现取消夏令时与急性心肌梗死发生率增加之间存在联系,特别是在春季早期,其与交感神经张力和儿茶酚胺水平及睡眠剥夺、昼夜时差及外界环境改变有关。AKASHI 等^[16]通过杂交方式在低密度脂蛋白受体缺陷小鼠中引入突变核心节律基因 *Period2*,发现其除了表现出昼夜节律受损,还出现动脉粥样硬化面积显著增大,炎症细胞因子 *IL-6* 水平增加。同时 XIE^[17]发现 *Bmal1* 基因敲除的小鼠动脉粥样硬化负荷增加。以上表明昼夜节律基因表达异常与动脉粥样硬化进展有关。

2.2 昼夜节律异常与动脉粥样硬化相关危险因素的关系脂代谢异常

在脂肪组织中,节律基因已经被证明控制脂肪细胞增殖和分化、脂质代谢及其分泌功能;脂肪代谢状态同样能反馈、中央和外围节律基因,调整机体行为和规整生理节律^[15]。已有研究对饮食诱导的肥胖小鼠服用合成 *REV-ERB* 激动剂来减少脂肪量和改善血脂异常和高血糖^[16]。脂联素作为脂肪细胞分泌的参与脂肪代谢的蛋白质激素,在小鼠中表达受节律基因及其转录因子 *PPAR γ* 及其共激活因子 *PGC1 α* 的昼夜节律表达的调节^[17]。高脂血症大鼠模型中,使用游离脂肪酸刺激血管平滑肌细胞,其生物钟节律受到影响,*Smarcd1* 基因出现低表达。说明高脂血症可能通过抑制 *Smarcd1* 基因损害血管平滑肌细胞时钟基因 *Bmal1* 表达来影响机体的生理稳态^[18]。

2.3 血压波动异常

血压波动具有鲜明的节律性。睡眠时血压通常低于清醒时,在觉醒后出现升高,与心血管事件发生规律模式相似^[18]。在高血压及慢性肾功能不全的人群中,失去血压昼夜节律的反勺型血压可能是动脉粥样

斑块高发的危险因素^[19-20]。在小鼠血管平滑肌细胞中 *Bmal1* 时钟基因的缺失会削弱血管舒缩节律幅度, 使血压昼夜节律紊乱并使脉压的昼夜变化消失^[17]。有研究同时发现, 高血压人群中血管紧张素 II 可以促进动脉粥样硬化和易损斑块形成, 而血压异常可通过 LP-PLA2 增加氧化低密度脂蛋白的水解强化动脉斑块生成^[21]。

2.4 凝血和纤凝系统异常

血小板活化和纤维蛋白溶解的节律性动态平衡对心血管事件发生至关重要。血小板聚集性和纤溶酶原激活物抑制剂-1 浓度变化具有节律性^[22]。*CLOCK* 基因过表达通过直接上调纤溶酶原激活物抑制剂-1 表达触发血管粥样硬化斑块的形成^[23]。载脂蛋白 A-IV 作为血小板 α II b β 3 整合素的配体, 是减少血小板聚集的内源性抑制剂, 其昼夜节律与血小板聚集程度呈负相关, 早晨血小板聚集性最强时外周血载脂蛋白 A-IV 含量最低^[24]。

2.5 免疫系统异常

人体免疫系统的很多组成部分都可以表现出昼夜节律性, 在炎症状态下, 时钟基因 *Bmal1* 调控经典单核细胞的昼夜运输。除了免疫细胞运输外, 由于其对细胞因子释放, 细胞死亡和炎症消退的调节, 昼夜节律的破坏也会改变免疫反应。多种细胞因子的表达受核心时钟蛋白调节, 因此表现出昼夜节律性。在炎症活动期, 促炎症细胞因子 TNF、IL-10 和糖皮质激素的水平出现峰值。此外, *BMAL1* 抑制了髓样细胞中 NF- κ B 的活化, 因此间接触发了其他促炎介质的表达^[25]。核心时钟蛋白通过正向调节 NF- κ B 介导的转录来调节细胞死亡和细胞存活之间的平衡, 从而提供了控制细胞凋亡的机制^[26]。鉴于 *Bmal1* 和 *Clock* 在调节昼夜节律转录中的重要性, 许多研究已使用敲除策略评估昼夜节律在动脉粥样硬化发展中的重要性^[27-28]。这些研究突显了在免疫系统中确实存在功能性昼夜节律。昼夜节律的破坏会破坏免疫细胞的活性, 从而导致动脉粥样硬化的加速。

3 针对昼夜节律异常干预对动脉粥样硬化相关心血管疾病的作用

3.1 调脂治疗对昼夜节律及心血管疾病影响

血浆脂联素水平的他汀治疗后有显著上升, 而脂联素水平上升的时间出现在治疗 12 周后^[29-30]。因此, 较长时间的他汀类药物可能通过影响转录因

子 PPAR γ 及其共激活因子 PGC1 α 的节律表达起到调节脂联素水平进而影响血脂情况^[31]。另一方面, 在一项动物实验中表明, 小鼠予以高脂饮食 16 周后, 处死并收集组织标本观察发现血中过高的胆固醇会使得 miR-107 过度表达, miR-107 与 *CLOCK* 时钟基因的结合会导致细胞昼夜节律的失调^[32]。该实验说明通过使用阿托伐他汀及非诺贝特等他汀类药物降低血中胆固醇含量, 降低 miR-107 过度表达, 改善细胞昼夜节律从而发挥其抗动脉粥样硬化的作用。

3.2 降压治疗对昼夜节律及动脉粥样硬化的影响

给药的时间的不同对心血管时间存在不同影响。肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的昼夜节律于夜间活跃, 睡眠时期摄入降压药物效果较早晨明显, 故睡前 (22:00) 给予血管紧张素 I 制剂可以降低早晨高血压, 同时减少缓激肽合成导致的干咳等不良反应发生率^[28]。晚上服用氨氯地平相较于早晨可以有效的降低收缩压及心率, 而无需增加药物剂量^[29]。一项 MAPEC 研究对 2 156 例高血压患者随机选择将至少 1 种抗高血压药物的给药时间改为睡前服用, 或者继续维持早晨服用降压药物, 发现睡前给药的实验对象减少了心血管事件的发生率和远期心血管死亡率^[30]。药物降压治疗通过改善血压节律紊乱降低动脉粥样斑块高发的危险因素、抑制 RAAS 系统, 延缓动脉粥样硬化和易损斑块形成。

3.3 抗栓治疗对昼夜节律及心血管疾病的影响

血栓素 A2 抑制剂阿司匹林是临床常用的抗血小板治疗药物, 阿司匹林可促进前列环素 2 生成, 而前列环素 2 在抗动脉粥样硬化作用和抗血管血栓形成方面具有重要作用^[31]。在一项 290 人的随机交叉试验中, 受试者分别于睡前或清晨服用阿司匹林, 监测 24 h 血压变化及血小板聚集情况。结果显示睡前与清晨服用阿司匹林相比, 血压并无明显变化, 但是睡前服用阿司匹林降低了早晨血小板活性^[32]。另一项随机开放性交叉试验中, 通过血小板功能分析仪和透光聚集法测量不同时间段 (8:00 ~ 20:00) 口服阿司匹林后 12、24 h 血小板聚集程度, 发现晚上服用阿司匹林抑制血小板聚集作用较早晨更为明显^[33]。而其他抗血小板治疗药物如 P2Y12 受体拮抗剂氯吡格雷、可逆性 P2Y12 二磷酸腺苷受体拮抗剂替格瑞洛对抑制血小板活性作用同样具有明显的昼夜变化, 分别在早晨 (5:00 ~ 10:00)、中午 (13:00) 血小板反

应性达到峰值^[34-35]。专家观点表示在 COMPASS 研究中,口服利伐沙班 2.5 mg 联合阿司匹林 75 ~ 100 mg, 2 次/d, 可显著降低动脉粥样硬化结局、心血管死亡风险, 但会导致非致命性出血风险^[36]。

3.4 外源性褪黑素干预对昼夜节律及心血管疾病影响

褪黑素主要由松果腺分泌, 作为一种重要的时间生物学激素, 广泛存在于人和哺乳动物体内, 褪黑素将外界光信号以信息的形式传递给机体内的组织和器官, 使其功能活动与外界环境的变化周期同步, 起到调节生物昼夜节律、提高免疫力、改善睡眠、抗炎、抗氧化、抗肿瘤抗衰老、抗高血压等作用^[37]。人体的褪黑素分泌存在昼低夜高的生理节律。褪黑素可以拮抗血清甘油三酯、胆固醇的升高, 降低甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平, 升高高密度脂蛋白胆固醇水平, 改善血脂代谢^[38]。另外, 褪黑素还可以增加血清脂联素水平, 降低瘦素、游离脂肪酸和 TNF- α 的水平。褪黑素可作为直接自由基清除剂和间接的抗氧化剂预防心血管疾病。褪黑素可刺激淋巴细胞产生 γ -干扰素和 IL-2, 提高自然杀伤细胞和其他免疫成分的活性^[39]。

4 研究前景

肠道菌群作为动脉粥样硬化的一种新的有希望的诊断和治疗靶标已引起了广泛关注^[40]。丙烯醛通过 MAPK 途径激活和 Clock-Bmal1 下调诱导了基质金属蛋白酶 9 过表达, 这与肠道菌群的调节有关。这些发现揭示了丙烯醛对动脉粥样硬化的新机制, 该机制有望将肠道菌群和昼夜节律确立为预防动脉粥样硬化的新型靶标^[41-42]。小鼠和果蝇等传统动物模型因其与人的昼夜活动周期、脑结构和代谢速率等存在明显差异, 极大地限制了节律紊乱机理研究和相关疾病治疗手段的研发, 而非人灵长类动物与人类最接近, 是研究节律紊乱相关疾病机理和诊治手段比较理想的动物模型^[43]。有学者利用 CRISPR/Cas 基因编辑方法敲除了体外受精的猴胚胎中的生物节律核心基因 *BMAL1*, 产生了一批 *BMAL1* 缺失的猕猴, 并通过体细胞克隆技术首次成功构建一批遗传背景一致的生物节律紊乱猕猴模型^[44]。行为学分析表明这些猕猴具有昼夜活动紊乱、睡眠障碍、焦虑和精神分裂症等表型, 转录组数据分析也表明其与炎症、睡眠障碍、抑郁等相关的基因表达水平显著上调, 为模拟人的节律紊乱相关疾病迈出了关键的一步^[45-46]。美国开展的临床试验表明, 时间疗法对

卵巢癌、乳腺癌和非小细胞肺癌等肿瘤可能有较好的疗效, 给药时间若与患者生物节律同步可额外获益, 通过合理安排给药时间可让药物发挥最大疗效并尽可能降低不良反应, 但需要注意的是, 人体的昼夜节律会随着疾病的发生而产生变化^[47]; 在年龄方面, 儿童、青年人与老年人的昼夜节律也可能不尽相同^[48-49]。从某种角度来看, 时间疗法也是一种个体化治疗。时间疗法有很大潜力, 但可能需通过观察生化标志物变化来确定个体的最佳治疗时间。因而寻找到合适的生化标志物并快速简便地进行测量是目前时间疗法重要的研究方向。此外, 前瞻性药物应结合受试对象的昼夜节律及其新陈代谢来同步制定治疗策略。

参 考 文 献:

- [1] YAMAGUCHI Y. Molecular and neural mechanisms for the robustness of the circadian clock[J]. YAKUGAKU ZASSHI, 2015, 135(11): 1265-1272.
- [2] NOGUCHI T, LEISE T L, KINGSBURY N, et al. Calcium circadian rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network modulation[J]. Eneuro, 2017, 4(4): DOI: 10.1523/ENEURO.0160-17.2017.
- [3] BENDIX C, MARSHALL C, HARMON F. Circadian clock genes universally control key agricultural traits[J]. Molecular Plant, 2015, 8(8): 1135-1152.
- [4] VIEIRA E, RUANO E G, FIGUEROA A L C, et al. Altered clock gene expression in obese visceral adipose tissue is associated with metabolic syndrome[J]. PLOS ONE, 2014, 9(11): DOI: 10.1371/journal.pone.0111678.
- [5] ZHU B, GATES L A, STASHI E, et al. Coactivator-dependent oscillation of chromatin accessibility dictates circadian gene amplitude via rev-erb loading[J]. Molecular Cell, 2015, 60(5): 769-783.
- [6] EVANS J A, LEISE T L, CASTANON-CERVANTES O, et al. Neural correlates of individual differences in circadian behaviour[J]. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 2015, 282(1810): DOI: 10.1098/rspb.2015.0769.
- [7] MOHAWK J A, GREEN C B, TAKAHASHI J S. Central and peripheral circadian clocks in mammals[J]. Annu Rev Neurosci, 2012, 35: 445-462.
- [8] PATEL S A, VELINGKAAR N, MAKWANA K, et al. Calorie restriction regulates circadian clock gene expression through BMAL1 dependent and independent mechanisms[J]. Sci Rep, 2016, 6: DOI: 10.1038/srep25970.
- [9] PATRICK P J, ANJA K, FELIX W, et al. Feedback loops of the mammalian circadian clock constitute repressilator[J]. PLOS Computational Biology, 2016, 12(12): DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005266.
- [10] ZHANG L. KLF15 establishes the landscape of diurnal expression in the heart[J]. Cell Rep, 2015, 13(11): 2368-2375.

- [11] ALIBHAI F J, LAMARRE J, REITZ C J, et al. Disrupting the key circadian regulator CLOCK leads to age-dependent cardiovascular disease[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2017, 105: 24-37.
- [12] YANG L. Overexpression of CRY1 protects against the development of atherosclerosis via the TLR/NF- κ B pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2015, 28(1): 525-530.
- [13] SCHRODER E A. The cardiomyocyte molecular clock regulates the circadian expression of Kcnh2 and contributes to ventricular repolarization[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(6): 1306-1314.
- [14] LIN C, TANG X, XU L, et al. Intracellular high cholesterol content disorders the clock genes, apoptosis-related genes and fibrinolytic-related genes rhythmic expressions in human plaque-derived vascular smooth muscle cells[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2017, 16(1): 135.
- [15] MANFREDINI R, FABBIAN F, CAPPADONA R, et al. Daylight saving time, circadian rhythms, and cardiovascular health[J]. *Internal and Emergency Medicine*, 2018, 13(6): 641-646.
- [16] AKASHI M, MATSUMURA R, MATSUO T, et al. Hypercholesterolemia causes circadian dysfunction: a potential risk factor for cardiovascular disease[J]. *Ebiomedicine*, 2017, 20: 127-136.
- [17] XIE Z. Smooth-muscle BMAL1 participates in blood pressure circadian rhythm regulation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 324-336.
- [18] TAYLOR K S, HENEGHAN C J, STEVENS R J, et al. Heterogeneity of prognostic studies of 24-hour blood pressure variability: systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*. 2015; 10(5): DOI: 10.1371/journal.pone.0126375.
- [19] DI N D, FEGATELLI D A, ROVELLA V, et al. Circadian blood pressure patterns and blood pressure control in patients with chronic kidney disease[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267: 139-145.
- [20] GAO Y, GUO Q, ZHANG J, et al. The underlying risks of circadian blood pressure variation for carotid plaque in treated hypertensive patients with normal blood pressure[J]. *Blood Pressure Monitoring*, 2017, 22(4): 191-195.
- [21] KIM M, YOO H J, KIM M, et al. Associations among oxidative stress, Lp-PLA2 activity and arterial stiffness according to blood pressure status at a 3.5-year follow-up in subjects with prehypertension[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 257: 179-185.
- [22] SCHEER F A J L, SHEA S A. Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle[J]. *Blood*, 2014, 123(4): 590-593.
- [23] JIANG Q, LIU H, WANG S, et al. Circadian locomotor output cycles kaput accelerates atherosclerotic plaque formation by upregulating plasminogen activator inhibitor-1 expression[J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2018, 50(9): 869-879.
- [24] XU XR, WANG Y, ADILI R, et al. Apolipoprotein A-IV binds α IIB β 3 integrin and inhibits thrombosis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3608.
- [25] KIEHN J T, TSANG A H, HEYDE I, et al. Circadian rhythms in adipose tissue physiology[J]. *Comprehensive Physiology*, 2017, 7(2): 383-427.
- [26] WOLDT E. Rev-erb- α modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy[J]. *Nat Med*, 2013, 19(8): 1039-1046.
- [27] BARNEA M, CHAPNIK N, GENZER Y, et al. The circadian clock machinery controls adiponectin expression[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2015, 399: 284-287.
- [28] HERMIDA R C, AYALA D E, SMOLENSKY M H, et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks[J]. *Hypertension Research*, 2015, 39(5): 277-292.
- [29] KHODADOUSTAN S, NASRI ASHRAFI I, VANAJA SATHEESH K, et al. Evaluation of the effect of time dependent dosing on pharmacokinetic and pharmacodynamics of amlodipine in normotensive and hypertensive human subjects[J]. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2017, 39(6): 520-526.
- [30] HERMIDA R C, AYALA D E, MOJÓN A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study[J]. *Chronobiol Int*, 2010, 27(8): 1629-1651.
- [31] BONTEN T N, SNOEP J D, ASSENDELFT W J J, et al. Time-dependent effects of aspirin on blood pressure and morning platelet reactivity: a randomized cross-over trial[J]. *Hypertension*, 2015, 65(4): 743-750.
- [32] JOANNA K V D J, FUIJKSCHOT W W, WESSELS T J, et al. Evening intake of aspirin is associated with a more stable 24-h platelet inhibition compared to morning intake: a study in chronic aspirin users[J]. *Platelets*, 2015, 27(4): 351-356.
- [33] CHRUŚCIEL P, SAHEBKAR A, REMBEK M, et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 194-208.
- [34] CHEN W, HUANG Z, BI M, et al. Effects of simvastatin on serum adiponectin: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Lipids in Health & Disease*, 2017, 16(1): 53.
- [35] LIU Z, CAI Y, WANG Y, et al. Cloning of macaque monkeys by somatic cell nuclear transfer[J]. *Cell*, 2018, 174(1): 245.
- [36] QIU P, JIANG J, LIU Z, et al. BMAL1 knockout macaque monkeys display reduced sleep and psychiatric disorders[J]. *National Science Review*, 2019, 6: 87-100.
- [37] YUSI W, PARAMITA P, YIMING X, et al. Endotoxin disrupts circadian rhythms in macrophages via reactive oxygen species[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): DOI: 10.1371/journal.pone.0155075.
- [38] CHEN S, DING Y, ZHANG Z, et al. Hyperlipidaemia impairs the circadian clock and physiological homeostasis of vascular smooth muscle cells via the suppression of Smarcd1[J]. *the Journal of Pathology*, 2014, 233(2): 159-169.
- [39] FREYNHOFER M K, HEIN-ROTHWEILER R, HALLER P M, et al. Diurnal variability of on-treatment platelet reactivity in clopidogrel versus prasugrel treated acute coronary syndrome patients: a pre-specified tropical-acis sub-study[J]. *Thromb*

- Haemost, 2019, 119(4): 660-667.
- [40] FOURNIER S, GUENAT F, FOURNIER A, et al. Circadian variation of ticagrelor-induced platelet inhibition in healthy adults[J]. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2018, 4(3): 166-171.
- [41] DAIMIEL-RUIZ L, KLETT-MINGO M, KONSTANTINIDOU V, et al. Dietary lipids modulate the expression of miR-107, an miRNA that regulates the circadian system[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2015, 59(3): 552-565.
- [42] CURTIS A M, FAGUNDES C T, YANG G, et al. Circadian control of innate immunity in macrophages by miR-155 targeting Bmal1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(23): 7231-7236.
- [43] SPENGLER M L, KUROPATWINSKI K K, COMAS M, et al. Core circadian protein CLOCK is a positive regulator of NF- κ B-mediated transcription[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(37): E2457-E2465.
- [44] YANG G, CHEN L, GRANT G R, et al. Timing of expression of the core clock gene Bmal1 influences its effects on aging and survival[J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(324): 324.
- [45] PAN X, JIANG X C, HUSSAIN M M. Impaired cholesterol metabolism and enhanced atherosclerosis in clock mutant mice[J]. *Circulation*, 2013, 128(16): 1758-1769.
- [46] CAPODANNO D, ANGIOLILLO D J. Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2016, 134(20): 1579-1594.
- [47] MARCELO S, BELLMUNT S, JUAN C S, et al. Role of rivaroxaban in the prevention of atherosclerotic events[J]. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2019, 12(8): DOI: 10.1080/17512433.2019.1637732.
- [48] YAMASHITA T. Intestinal immunity and gut microbiota in atherogenesis[J]. *Atheroscler Thromb*, 2017, 24(2): 110-119.
- [49] WU X, CHEN L, ZEB F, et al. Clock-Bmal1 mediates MMP9 induction in acrolein-promoted atherosclerosis associated with gut microbiota regulation[J]. *Environmental Pollution*, 2019, 252: DOI: 10.1016/j.envpol.2019.06.042.

(李科 编辑)

本文引用格式：余皖杰，曲荟龙，梁春. 昼夜节律紊乱在动脉粥样硬化发病机制中的作用及其干预的研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(14): 53-58.