

生物钟与动脉粥样硬化性心血管疾病相关性及其临床精准用药启示

王倩倩¹, 孙大康², 宋 双³, 李 洋¹, 程艳丽^{1*}

1. 滨州医学院附属医院 心内科, 山东 滨州 256600

2. 滨州医学院附属医院 医学研究中心, 山东 滨州 256600

3. 菏泽市立医院 重症医学科, 山东 菏泽 274099

摘要: 多数生物体内存在固有的生物节律, 它调节机体生命活动过程以适应外界环境的变化。昼夜节律由中央生物钟及外周生物钟共同协调控制。动脉粥样硬化性心血管疾病 (ACVD) 目前仍是世界范围内的第一大致死性因素。研究表明, ACVD的发病特点与生物钟之间具有高度相关性。主要介绍生物钟调节脂质代谢及免疫炎症反应的生物学作用, 及其对局部血管功能的影响, 探讨以生物钟为潜在靶点的药物研究现状及其对临床精准用药的指导, 以期将生物钟疗法广泛应用于ACVD的治疗中。

关键词: 生物钟; 昼夜节律; 动脉粥样硬化; 心血管疾病; 时辰疗法

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 06-1187-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.06.024

Correlation of circadian clock and atherosclerosis cardiovascular disease and implications for clinical precision medicine

WANG Qianqian¹, SUN Dakang², SONG Shuang³, LI Yang¹, CHENG Yanli¹

1. Department of Cardiology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, 256600, China

2. Clinical Medical Laboratory, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, 256600, China

3. Department of Critical Care Medicine, Heze Municipal Hospital, Heze 274099, China

Abstract: Most organisms have internal biological rhythm, which regulate biological processes in response to changes in the daily environment. Circadian rhythms are coordinated by central clock and peripheral clock. Atherosclerosis cardiovascular disease (ACVD) is the main cause of death all over the world. Recent studies have shown that there is a strong correlation between the circadian clock and ACVD. In this review, we briefly summarize the key roles of circadian clock in ACVD, including regulation of lipid metabolism, inflammatory immunoreactions, vascular functions. And we also discuss the status quo of drug research based on circadian clock and its guidance on clinical precision medication, in order to apply the chronotherapy in the treatment of ACVD widely.

Key words: circadian clock; circadian rhythm; atherosclerosis; cardiovascular disease; chronotherapy

2017年, Jeffrey C. Hall、Michael Rosbash、Michale W. Young因破解细胞昼夜节律的分子作用机制而联合获得诺贝尔生理学或医学奖。机体的昼夜节律主要由位于下丘脑视交叉上核的中央生物钟以及多种组织、器官内的外周生物钟调控^[1]。生物钟系统可根据外界环境的变化产生和调节昼夜节律, 以同步机体的行为和生理功能^[2-3]。随着当

今世界“快节奏”的步伐, 人们的生活方式在昼夜节律方面发生了翻天覆地的变化。研究表明, 轮班工人长期白夜交替轮值工作会严重扰乱其生理和行为节律, 增加患癌症、肥胖症及心血管疾病的风险^[4-5]。有报告指出, 长期熬夜的人员及睡眠障碍患者的动脉管壁硬度增加, 发生不良心血管事件的风险明显增加^[6-8]。因此, 生物钟紊乱作为人类心血管

收稿日期: 2022-02-09

基金项目: 山东省高等学校科技计划项目(J18KB117)

第一作者: 王倩倩(1996—), 女, 山东德州人, 硕士研究生, 研究方向为心血管病学。E-mail: wangqianqian_0823@163.com

*通信作者: 程艳丽(1975—), 女, 山东滨州人, 主任医师, 教授, 博士, 研究方向为心血管病学。E-mail: chengyanli0217@163.com

疾病的重要危险因素,亟需受到关注。

流行病学研究表明,动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerosis cardiovascular disease, ACVD)目前仍是世界范围内的第一大致死性因素^[9]。众所周知,年龄、性别、血脂异常、高血压、糖尿病、吸烟、肥胖及缺乏运动等是心血管疾病的重要危险因素^[10]。而相关研究发现,昼夜节律失调也会增加心血管疾病的患病风险^[11-12]。当机体生物钟紊乱时,其血浆脂质水平及相关炎症指标均会发生相继改变。并且,用于治疗ACVD药物的用药时间不同也会明显影响药物疗效。因此,机体的生物钟调节与心血管疾病的病理生理及临床用药方面存在密切关系,可能是其潜在的治疗靶点。本文将系统阐明生物钟在ACVD发展中发挥的作用及其对临床精准用药的指导,以期生物钟疗法应用于ACVD的治疗以及以生物钟为靶点的新药研发提供借鉴与指导。

1 生物钟的组成及其调控机制

生物钟(也被习惯称为昼夜节律)是存在于大多数生物体内的以24 h为循环周期的内在生物节律。其与机体许多重要的生理信号通路密切相关,包括细胞增殖、DNA损伤修复和反应、血管生成、代谢和氧化还原动态平衡以及炎症免疫反应^[13]。在人类正常的生理活动中,生物钟可决定如睡眠-觉醒周期、体温、心率、呼吸、血压和激素分泌等生理变化。因此,生物钟长期紊乱可导致机体功能障碍,从而增加精神疾病和神经退行性疾病、感染、炎症、心血管疾病、肿瘤、糖尿病及炎症性肠病等疾病的发病风险^[14-15]。

生物钟是一种细胞自主的分子机制,其在分子水平上由多组转录因子组成,形成转录-翻译反馈环,生物钟蛋白可通过生物钟进行昼夜节律的调控。核心生物钟蛋白包括Bmal1(brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1)、Clock(circadian locomotor output cycles kaput)、Cry1/2(Cryptochrome 1/2)、Per1/2/3(Period 1/2/3)^[16]。

在哺乳动物中,当光照信号或运动刺激时,Clock与Bmal1首先形成异二聚体复合物Clock:Bmal1,通过与Per1/2/3和Cry1/2基因启动子区域中的E-box序列相结合,启动Per1/2/3和Cry1/2基因的转录^[17-19]。而Per和Cry蛋白可以与丝氨酸-苏氨酸激酶酪蛋白激酶1δ(serine-threonine kinases casein kinase 1δ,CK1δ)及CK1ε相互作用,并在夜间移位于细胞核,抑制Clock:Bmal1异二聚体复合物的激

活^[20-22]。随着抑制的进行,Per和Cry转录水平下调,进而导致Per和Cry蛋白水平下调。当Per和Cry蛋白复合体的负反馈抑制作用解除时,Bmal1和Clock就可以重新转录,次日清晨开始1个新的转录周期。Clock:Bmal1驱动的激活臂及Per/Cry控制的抑制臂的交替激活和抑制导致分子时钟的昼夜振荡,并通过时钟控制基因的周期性激活/抑制形成人体内约24 h为周期的生物节律。此外,Clock:Bmal1复合物的节律性和转录速度还可受到另外2种核受体的调节。其中,RORα/γ正向调节Bmal1与Clock的基因表达,Rev-erbα负向调节Bmal1与Clock的基因表达^[23-24]。

2 生物钟在ACVD发展中的作用

2.1 生物钟与脂质代谢

血脂异常是ACVD病理生理过程中的关键环节。脂质代谢紊乱一方面会引起细胞内胆固醇无法外排至肝脏进行降解,进而导致胞质内胆固醇蓄积;另一方面会导致低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)被氧化修饰形成氧化型低密度脂蛋白胆固醇(ox-LDL-C),进一步被单核巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,最终导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)发生。当AS的不稳定斑块发生破裂、糜烂并继发后续血栓形成时,即会引发致命性心血管事件。

目前已有多项研究表明生物钟调控可参与脂质代谢的调节。Zhu等^[25]通过改变光照建立AS生物钟紊乱小鼠模型,发现异常光照条件下的小鼠表现出更明显的AS病变,且其肝脏及脂肪组织中昼夜节律基因Bmal1、Cry1、Per2、Rev-erba表达失调,进而引起脂质代谢相关基因如过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)、RAR相关孤儿受体(RAR related orphan receptor α, RORα)、维甲酸X受体(retinoid X receptor α, RXRα)等表达水平及昼夜振荡情况发生改变,表明生物钟可通过调节脂质代谢水平影响AS进展。Yang等^[26]研究发现生物钟基因Cry1过度表达时可明显降低AS模型小鼠的脂质水平及斑块形成情况,从而进一步印证昼夜节律、脂质调节及AS间的密切联系。组蛋白去乙酰化酶的代表性成员Sirtuin1(Sirt1)在AS调节的分子机制中发挥着重要的保护作用,特别是通过抑制脂肪合成和促进脂肪氧化以调节肝脏脂质代谢^[27-28],并可通过抑制PPARγ增加脂肪动员^[29]。研究发现,当AS模型小鼠生物钟调节紊乱时,其Sirt1基因表达水平表现出同步变化,从而提示Sirt1可能是生物钟与脂质代谢

之间的“桥梁”,其表达异常时会加重AS进展^[25]。

2.2 生物钟与局部血管功能

近期研究表明,血管系统同样受到生物钟的调节^[30]。研究证实生物钟可调节内皮细胞及血管平滑肌细胞(VSMCs)的功能,提示生物钟可通过影响局部血管功能来影响ACVD的进展^[31-32]。

血管内皮细胞功能障碍是AS形成的关键因素。Tang等^[33]研究发现内皮细胞*Clock*基因缺失时会促进动脉内不稳定斑块的形成,从而导致ACVD。内皮细胞中*Bmal1*基因敲除时会增强趋化因子Ccl8、Ccl20及趋化因子配体Cxcl5的表达,破坏内皮的完整性及屏障功能^[34]。此外,Gao等^[35]报道生物钟可以驱动内皮细胞表达细胞间黏附分子-1,并促进单核细胞与内皮细胞的黏附,进而使得单核细胞移入内膜下转化为巨噬细胞,吞噬脂质形成泡沫细胞,加速AS病变的形成。Viswambharan等^[32]指出小鼠*Per2*基因突变可降低内皮细胞NO的释放及前列腺素的产生,使环氧合酶-1衍生的血管收缩剂释放增加,进而导致动脉内皮功能障碍。Qin等^[36]通过建立睡眠剥夺小鼠模型,发现睡眠缺乏小鼠的血管内皮细胞*Cry1*基因表达下调,促炎细胞因子表达增加。由此可见,生物钟基因在维持内皮细胞功能中发挥着至关重要的作用。

研究表明,*Bmal1*在维持血管平滑肌的正常收缩能力中起着重要作用。VSMCs中*Bmal1*特异性敲除时会损害血管收缩能力^[37]。此外,Lin等^[38]通过培养正常人颈动脉来源的VSMCs及颈动脉粥样硬化患者斑块附着处的VSMCs发现,斑块附着处的VSMCs中生物钟基因*Bmal1*、*Clock*、*Cry1/2*、*Per1/2/3*、*Rev-erba*表达水平显著降低,且其表达节律也发生改变,提示斑块附着处的VSMCs中生物钟基因的节律变化可能参与了AS及其并发症的发生发展。Migita等^[39]发现*Rev-erba*主要在VSMCs中表达,并通过研究证实*Rev-erba*过表达时可诱导VSMCs中白细胞介素-6(IL-6)、环氧合酶-2(COX-2)的表达及核转录因子 κ B(NF- κ B)的转录,表明*Rev-erba*在调节VSMCs的炎症反应中有重要作用。以上研究结果表明生物钟对于维持VSMCs的功能有重要意义。

2.3 生物钟与炎症、免疫调节

大量证据表明,免疫系统的功能以及各种慢性炎症性疾病如肥胖症、AS的发病与生物钟的调节密切相关^[40-41]。炎症与免疫反应是AS的重要发病机

制之一,单核细胞和巨噬细胞是免疫炎症反应及AS形成的关键参与者。

当生物钟相关基因突变时,可影响炎症细胞因子的产生。巨噬细胞中*Bmal1*基因缺失时,会增强氧化应激反应及促炎因子IL-1 β 的分泌,提示昼夜节律与炎症、免疫调节关系密切^[42]。此外,在炎症性肠病模型小鼠的研究中显示,生物钟基因突变小鼠的炎症因子表达量较野生型小鼠偏低^[41]。并且,在*Per2*基因突变的小鼠中, γ 干扰素(IFN- γ)的昼夜节律表达特性消失^[43]。Yang等^[26]通过腺病毒介导的基因转移使ApoE^{-/-}小鼠过表达*Cry1*,证实*Cry1*过表达组小鼠的促炎因子IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、NF- κ B及巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)的表达水平显著降低;另外,其Toll样受体2(toll-like receptor 2, TLR2)、TLR4蛋白表达水平也明显减低,小鼠主动血管腔内斑块面积减少,提示*Cry1*过表达可能通过影响TLR/NF- κ B信号通路抑制AS的进展。McAlpine等^[44]在实验中给予小鼠睡眠干扰后发现,被干扰睡眠的小鼠不仅循环中单核细胞计数增加,AS病变范围也明显增大,说明生物钟功能紊乱可能通过促进炎症反应增加AS的风险。以上研究结果表明生物钟可能通过控制机体炎症及免疫调节加速/抑制AS的病理过程,从而进一步增加/降低ACVD的罹患风险。

3 以生物钟为潜在靶点的药物研究现状

分子靶向治疗在肿瘤学领域得到广泛应用,对于新型药物研发来说,发现一种新型靶点至关重要。生物钟作为多数生物体内的基本分子机制,与多种疾病的发病相关。因此,以生物钟为靶点进行药物研究意义重大。目前已开展多种基于生物钟基因的药物实验及临床研究,如在体外时,将*Per1*、*Per2*基因转染至肿瘤细胞,可导致肿瘤细胞凋亡增敏、凋亡速度加快^[45-46];用于治疗躁狂性抑郁症的碳酸锂有效成分锂盐,被证明通过促进生物钟蛋白*Rev-erba*的降解发挥作用^[47];清晨时纤溶酶原激活物抑制物I(plasminogen activator inhibitor type I, PAI-I)表达升高,机体纤溶活性降低,与急性心血管事件多于清晨或上午发作密切相关。而生物钟蛋白*Rev-erba*可与ROR α 竞争性结合抑制PAI-I的表达^[48],因此,以*Rev-erba*为靶点进行药物开发,可能会为心血管疾病药物治疗提供新线索。

尽管目前ACVD在药物治疗方面已取得较大进展,但部分患者在口服药物的基础上仍会发生急

性心血管事件,因此,延缓AS进展为ACVD的进程显得尤为重要。褪黑素是由脑松果体分泌的一种具有昼夜节律性的激素。研究发现,褪黑素在协调中央生物钟和外周生物钟的昼夜同步中发挥重要作用^[49]。并且,褪黑素可通过多种机制影响AS的病理生理过程:(1)抑制LDL-C的氧化修饰,增加内源性胆固醇的清除^[50];(2)有效清除活性氧从而抑制AS过程中的氧化应激^[49];(3)通过环氧合酶依赖途径抑制血小板的聚集,降低AS的血栓形成风险^[51]。此外,褪黑素还可以通过抑制氧化应激减轻心肌缺血再灌注损伤^[52]。因此,以生物钟为靶点研究褪黑素对AS及心肌缺血的改善作用,对ACVD的预防及治疗具有重要的指导意义。有报道称牙龈卟啉单胞菌与AS的发生密切相关^[53-54]。Xie等^[55]研究发现牙龈卟啉单胞菌可通过NF- κ B-Bmal1-NF- κ B信号通路加速AS的病变进展,而甲硝唑作为抵抗牙龈卟啉单胞菌的有效药物,当与褪黑素联合应用时,比单独应用褪黑素时抵抗AS效应更显著。

吸烟是ACVD发病的常见危险因素之一。流行病学和动物研究表明,丙烯醛作为烟草中最有害的成分之一,其暴露量加大时可明显增加ACVD的风险^[56]。研究发现,丙烯醛暴露可以通过降低NEAT1的水平下调Bmal1/Clock的表达,并干扰血管平滑肌细胞的昼夜节律震荡,从而加速AS的进展,而芦笋提取物可以逆转丙烯醛这一生物钟节律破坏的作用从而在AS中发挥有益作用,进而减轻ACVD的发病风险^[31]。另外,芦笋提取物还可以通过影响NEAT1/MARK/Clock-Bmal1信号通路调控内皮细胞的增殖^[57]。

4 基于生物钟调控的ACVD精准用药策略

时辰疗法是指按照人体的生物钟节律确定适宜的给药时间,从而最大限度地发挥药物疗效,减轻药物不良反应。随着精准医疗意识的普及,时辰疗法这一观念越来越受到重视。目前时辰疗法已在支气管哮喘、十二指肠溃疡、骨关节炎、糖尿病、心血管疾病、高血压、癌症等多种疾病的临床治疗中予以采用^[58]。

研究发现,由于自主神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统及内分泌系统可表现出昼夜节律性,故急性心肌梗死、心源性猝死及卒中等疾病在清晨的发生率明显增加^[59]。而这些患者需常规进行长期的抗血小板聚集、抗凝及调节血脂等药物的联合服用。因此,药物如何最大化的发挥其药理作用则至关重要。研究表明,心血管药物的药物相互作用

组学可能是由生物钟基因控制的内源性节律^[60]。在24 h内的不同时间给药时,例如晨起和睡觉时给药,药物的吸收、分布、代谢和(或)消除可能有很大不同,这被称为时辰药动学。作为3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂的他汀类降脂药物发挥其生物学效应可明显受到生物钟的影响。胆固醇的合成和吸收水平显示HMG-CoA还原酶的活性具有昼夜节律性,深夜时胆固醇合成及HMG-CoA还原酶的活性均可达到最大值^[61]。因此,他汀类药物多建议于睡前服用,以在胆固醇合成高峰期发挥作用,将疗效达到最大化^[62]。另外,清晨或上午时血小板聚集性增加,纤溶活性降低,导致血液处于相对高凝状态^[63]。故临床上多建议患者于早晨服用阿司匹林药物治疗。但也有研究发现,与早晨相比,晚上口服小剂量阿司匹林(通常为80~100 mg)可以更显著降低环氧合酶-1依赖的血小板活性^[64-65]。此外, β -受体阻滞剂及硝酸酯类等改善心肌缺血类药物根据心肌梗死发生的节律性在早晨服药可更好发挥药物疗效,减轻急性事件的发生频率^[66]。

5 结语与展望

生物钟紊乱可影响ACVD的多个方面,包括脂质代谢、免疫炎症反应、局部血管功能,说明生物钟的正常节律对于保证人体正常机能的运转具有非常重要的作用。因此,利用生物钟基因为靶点进行ACVD的药物研究或基于生物钟进行时辰疗法意义重大。但由于生物钟存在显著的个体差异,目前尚没有特别明确的以生物钟为靶点的药物应用于临床,后期需开展更多的实验研究来探讨生物钟为靶点的新药开发,同时也需要开展大量的前瞻性临床试验进行时辰疗法的疗效评估,以选择对患者更有利的用药方案,根据生物钟的节律变化制定更加合理精准的用药方案,为临床相关疾病的治疗提供新的治疗策略,使更多患者受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Richards J, Gumz M L. Advances in understanding the peripheral circadian clocks [J]. FASEB J, 2012, 26(9): 3602-3613.
- [2] Bass J, Takahashi J S. Circadian integration of metabolism and energetics [J]. Science, 2010, 330(6009): 1349-1354.
- [3] Baron K G, Reid K J, Wolfe L F, et al. Phase relationship between DLMO and sleep onset and the risk of metabolic disease among normal weight and overweight/obese

- adults [J]. *J Biol Rhythms*, 2018, 33(1): 76-83.
- [4] Thomas J M, Kern P A, Bush H M, et al. Circadian rhythm phase shifts caused by timed exercise vary with chronotype [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(3): e134270.
- [5] Esquirol Y, Perret B, Ruidavets J B, et al. Shift work and cardiovascular risk factors: New knowledge from the past decade [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, 104(12): 636-668.
- [6] Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: Circadian dysregulation and potential long-term effects [J]. *Cancer Causes Control*, 2006, 17(4): 489-500.
- [7] Oishi M, Suwazono Y, Sakata K, et al. A longitudinal study on the relationship between shift work and the progression of hypertension in male Japanese workers [J]. *J Hypertens*, 2005, 23(12): 2173-2178.
- [8] Baggs J E, Price T S, DiTacchio L, et al. Network features of the mammalian circadian clock [J]. *PLoS Biol*, 2009, 7(3): e52.
- [9] Dasagrandhi D, Muthuswamy A, Swaminathan J K. Atherosclerosis: *Nexus* of vascular dynamics and cellular cross talks [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(2): 571-584.
- [10] Van C G. Cardiovascular disease prevention [J]. *Acta Clin Belg*, 2014, 69(6): 407-411.
- [11] Reutrakul S, van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: Implications for risk and severity of diabetes [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1311(1): 151-173.
- [12] Pan A, Schernhammer E S, Sun Q, et al. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: Two prospective cohort studies in women [J]. *PLoS Med*, 2011, 8(12): e1001141.
- [13] Fagiani F, di Marino D, Romagnoli A, et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 41.
- [14] Allada R, Bass J. Circadian mechanisms in medicine [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(6): 550-561.
- [15] Tian Y G, Zhang D K. Biological clock and inflammatory bowel disease review: From the standpoint of the intestinal barrier [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2022, 2022: 2939921.
- [16] Xiang K, Xu Z W, Hu Y Q, et al. Circadian clock genes as promising therapeutic targets for autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(8): 102866.
- [17] Gekakis N, Staknis D, Nguyen H B, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism [J]. *Science*, 1998, 280(5369): 1564-1569.
- [18] Kume K, Zylka M J, Sriram S, et al. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop [J]. *Cell*, 1999, 98(2): 193-205.
- [19] Shearman L P, Sriram S, Weaver D R, et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock [J]. *Science*, 2000, 288(5468): 1013-1019.
- [20] Lee C, Etchegaray J P, Cagampang F R, et al. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock [J]. *Cell*, 2001, 107(7): 855-867.
- [21] Gallego M, Virshup D M. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(2): 139-148.
- [22] Lowrey P L, Takahashi J S. Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms [J]. *Adv Genet*, 2011, 74: 175-230.
- [23] Ueda H R, Hayashi S, Chen W B, et al. System-level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clocks [J]. *Nat Genet*, 2005, 37(2): 187-192.
- [24] Sato T K, Panda S, Miraglia L J, et al. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock [J]. *Neuron*, 2004, 43(4): 527-537.
- [25] Zhu Z, Hua B X, Shang Z X, et al. Altered clock and lipid metabolism-related genes in atherosclerotic mice kept with abnormal lighting condition [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5438589.
- [26] Yang L, Chu Y J, Wang L A, et al. Overexpression of CRY1 protects against the development of atherosclerosis via the TLR/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 525-530.
- [27] Baur J A, Pearson K J, Price N L, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet [J]. *Nature*, 2006, 444(7117): 337-342.
- [28] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α [J]. *Cell*, 2006, 127(6): 1109-1122.
- [29] Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ [J]. *Nature*, 2004, 429(6993): 771-776.
- [30] Zhang Z Q, Yu B, Wang X N, et al. Circadian rhythm and atherosclerosis (review) [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(5): 96.
- [31] Chen L J, Wu X Y, Zeb F, et al. Acrolein-induced apoptosis of smooth muscle cells through NEAT1-Bmal1/Clock pathway and a protection from *Asparagus* extract [J]. *Environ Pollut*, 2020, 258: 113735.
- [32] Viswambharan H, Carvas J M, Antic V, et al. Mutation of the circadian clock gene *Per2* alters vascular endothelial function [J]. *Circulation*, 2007, 115(16): 2188-2195.

- [33] Tang H F, Zhu M J, Zhao G F, et al. Loss of CLOCK under high glucose upregulates ROCK1-mediated endothelial to mesenchymal transition and aggravates plaque vulnerability [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 58-67.
- [34] Gibbs J, Ince L, Matthews L, et al. An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action [J]. *Nat Med*, 2014, 20(8): 919-926.
- [35] Gao Y H, Meng D, Sun N, et al. Clock upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression and promotes mononuclear cells adhesion to endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2): 586-591.
- [36] Qin B, Deng Y L. Overexpression of circadian clock protein cryptochrome (CRY) 1 alleviates sleep deprivation-induced vascular inflammation in a mouse model [J]. *Immunol Lett*, 2015, 163(1): 76-83.
- [37] Xie Z W, Su W, Liu S, et al. Smooth-muscle BMAL1 participates in blood pressure circadian rhythm regulation [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 324-336.
- [38] Lin C P, Tang X, Zhu Z, et al. The rhythmic expression of clock genes attenuated in human plaque-derived vascular smooth muscle cells [J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 14.
- [39] Migita H, Morser J, Kawai K. Rev-erba upregulates NF- κ B-responsive genes in vascular smooth muscle cells [J]. *FEBS Lett*, 2004, 561(1/2/3): 69-74.
- [40] Xie M R, Tang Q M, Nie J M, et al. BMAL1-downregulation aggravates *Porphyrromonas gingivalis*-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress [J]. *Circ Res*, 2020, 126(6): e15-e29.
- [41] Bellet M M, Deriu E, Liu J Z, et al. Circadian clock regulates the host response to *Salmonella* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(24): 9897-9902.
- [42] Early J O, Menon D, Wyse C A, et al. Circadian clock protein BMAL1 regulates IL-1 β in macrophages via NRF₂ [J]. *PNAS*, 2018, 115(36): E8460-E8468.
- [43] Arjona A, Sarkar D K. The circadian gene mPer2 regulates the daily rhythm of IFN-gamma [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2006, 26(9): 645-649.
- [44] McAlpine C S, Kiss M G, Rattik S, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis [J]. *Nature*, 2019, 566(7744): 383-387.
- [45] Gery S, Komatsu N, Baldjyan L, et al. The circadian gene per1 plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells [J]. *Mol Cell*, 2006, 22(3): 375-382.
- [46] Hua H, Wang Y Q, Wan C M, et al. Circadian gene mPer2 overexpression induces cancer cell apoptosis [J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(7): 589-596.
- [47] Yin L, Wang J, Klein P S, et al. Nuclear receptor Rev-erbalpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock [J]. *Science*, 2006, 311(5763): 1002-1005.
- [48] Wang J, Yin L, Lazar M A. The orphan nuclear receptor Rev-erb alpha regulates circadian expression of plasminogen activator inhibitor type 1 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(45): 33842-33848.
- [49] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Sanchez J J, et al. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease [J]. *J Pineal Res*, 2010, 49(1): 14-22.
- [50] Otamas A, Grant P J, Ajjan R A. Diabetes and atherothrombosis: The circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2020, 17(3): 1479164120920582.
- [51] Arushanian É B. Effect of melatonin on the thrombocyte hemostasis and its circadian organization [J]. *Eksp Klin Farmakol*, 2013, 76(5): 32-36.
- [52] Sahna E, Parlakpınar H, Turkoz Y, et al. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion induced infarct size and oxidative changes [J]. *Physiol Res*, 2005, 54(5): 491-495.
- [53] Li L, Messas E, Batista E L, et al. *Porphyrromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model [J]. *Circulation*, 2002, 105(7): 861-867.
- [54] Gibson F C, Hong C, Chou H H, et al. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2004, 109(22): 2801-2806.
- [55] Xie M R, Tang Q M, Nie J M, et al. BMAL1-downregulation aggravates *Porphyrromonas gingivalis*-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress [J]. *Circ Res*, 2020, 126(6): e15-e29.
- [56] DeJarnett N, Conklin D J, Riggs D W, et al. Acrolein exposure is associated with increased cardiovascular disease risk [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4): e000934.
- [57] Wu X Y, Chen L J, Zeb F, et al. Regulation of circadian rhythms by NEAT1 mediated TMAO-induced endothelial proliferation: A protective role of *Asparagus* extract [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(1): 111451.
- [58] Cardinali D P, Brown G M, Pandi-Perumal S R. Chronotherapy [J]. *Handb Clin Neurol*, 2021, 179: 357-370.
- [59] Chellappa S L, Vujovic N, Williams J S, et al. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(10): 767-779.

- [60] Geng Y J, Madonna R, Hermida R C, et al. Pharmacogenomics and circadian rhythms as mediators of cardiovascular drug-drug interactions [J]. Curr Res Pharmacol Drug Discov, 2021, 2: 100025.
- [61] Schroor M M, Sennels H P, Fahrenkrug J, et al. Diurnal variation of markers for cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and bile acid synthesis: A systematic review and the bispebjerg study of diurnal variations [J]. Nutrients, 2019, 11(7): 1439.
- [62] Smolensky M H, Hermida R C, Geng Y J. Chronotherapy of cardiac and vascular disease: Timing medications to circadian rhythms to optimize treatment effects and outcomes [J]. Curr Opin Pharmacol, 2021, 57: 41-48.
- [63] Budkowska M, Lebiecka A, Marcinowska Z, et al. The circadian rhythm of selected parameters of the hemostasis system in healthy people [J]. Thromb Res, 2019, 182: 79-88.
- [64] Bonten T N, Saris A, van Oostrom M J, et al. Effect of aspirin intake at bedtime versus on awakening on circadian rhythm of platelet reactivity. A randomised cross-over trial [J]. Thromb Haemost, 2014, 112(6): 1209-1218.
- [65] Buurma M, van Diemen J J K, Thijs A, et al. Circadian rhythm of cardiovascular disease: The potential of chronotherapy with aspirin [J]. Front Cardiovasc Med, 2019, 6: 84.
- [66] Conte G, Rigon N, Perrone A. Application of chronotherapy to cardiovascular diseases [J]. Recent Prog Med, 1998, 89(9): 465-469.

【责任编辑 刘东博】