

•综述•

昼夜节律影响糖代谢与运动表现

何静 白玉龙

摘要 人体的昼夜节律时钟驱动全身的代谢活动。大量动物模型和人体研究发现,昼夜节律打破会对代谢造成非常不利的影响,运动训练作为目前干预预防和治疗代谢性疾病的方法之一,具有显著的健康效益,其中包括对昼夜节律的调节作用,可以有效地改善昼夜节律被打破带来的有害影响。人体的骨骼肌细胞节律钟与代谢性疾病具有一定的关联,且在没有大脑核心生物钟的作用下也会受运动模式等因素刺激,这提示需要进一步的研究探索适宜的运动时机与模式以期将运动带来的生理效益最大化。该文就昼夜节律影响糖代谢与运动表现研究进展进行综述。

关键词 昼夜节律;糖尿病;胰岛素抵抗;运动疗法

DOI: 10.3969/j. issn. 1673-7083. 2024. 04. 013

随着社会现代化的逐渐发展,现代社会生活模式使人们面对诸多易打破昼夜节律的环境因素,导致代谢性疾病高发。近几十年来,2型糖尿病的患病率显著增加^[1],并引发一系列的并发症。目前研究认为,运动疗法可以有效改善糖尿病患者的血糖调节能力^[2],改善昼夜节律紊乱带来的消极影响。

1 昼夜节律失调与糖代谢

1.1 昼夜节律

在哺乳动物中,昼夜节律的运行由位于下丘脑的成对视交叉上核的中央节律钟和位于周围组织器官的次级节律钟驱动^[3-4],这些周围组织器官包括肝脏、胰腺、骨骼肌、肠和脂肪等^[5]。节律钟由许多自主调节转录翻译反馈回路组成^[4]。分子时钟机制的正常运转需要转录、翻译以及重要翻译后速率调节步骤,从而呈现出许多位点,来自环境和生理活动的输入信息可以通过这些位点支持或修饰分子时钟^[6]。这些分子时钟控制着全身代谢^[7],可受不同的功能任务调节^[5],昼夜节律对人体内的葡萄糖稳态和脂类代谢具有重要作用^[8]。

1.2 昼夜节律失调

昼夜节律失调是指整个身体系统的生物钟不同步。分子时钟的自主反馈回路通常受许多因素影响^[7],这种失调现象可归因于日常行为发生环境的明(暗)周期变化或不同组织生物钟间的不协调,经常发生在轮班工作或跨时区旅行(即时差)

时,也可能因为日常活动时间的改变而出现,如光照时间(夜间光照)、进食时间(夜间进食)和夜间活动^[9]。这些行为不论单独或综合作用均会引起生物钟失调,改变细胞分子层面的功能,进一步影响维系机体正常功能所必须的代谢过程^[7],导致代谢性疾病发展^[10]。

1.3 影响糖代谢及降低胰岛素敏感性

目前流行病学研究证实,昼夜节律失调与2型糖尿病发生发展紧密相关,健康受试者于短时间内发生生物节律失调会导致血糖控制改变,轮班制工作会增加代谢性疾病发展的风险,仅4 d的轮班制工作就会降低机体胰岛素敏感性,且这种影响可能具有遗传倾向作用,并增加发展为2型糖尿病的风险^[11-12]。Gan等^[13]的一项前瞻性观察研究认为,轮班工作人员较常规白天工作人员更易发展为2型糖尿病。这可能由于轮班工作人员长期持续处在生物钟失调的状态,使得该群体较易出现糖代谢障碍^[14]。研究发现,夜班工作人群中的糖尿病患者较白班工作群体的糖尿病患者表现出更高的糖化血红蛋白(HbA1c)^[15]。

目前不少研究试图探究昼夜节律紊乱影响血糖控制的机制。Dyar等^[16]的动物模型研究显示,分子时钟打破会导致实验动物发生肥胖和胰岛素抵抗。Morris等^[17]的随机交叉研究发现,受昼夜节律失调的影响,从事轮班制工作的健康成人存在糖耐量降低的现象;最重要的是,尽管受试者均较长时间从事轮班工作,但不代表人体就已适应这种昼夜节律模式,这类人群的糖耐受仍会被

轮班工作持续影响。Wefers 等^[18]设置对照组即正常昼夜节律组,干预时间为期 3 d,试验组则干预 3.5 d,试验组行为周期在 12 h 后突然改变生物节律,受试者保持在昏暗光线下,以尽量减少因光线变化导致的中央节律钟变化,干预后进行胰岛素敏感性评估和肌肉活检分子分析,结果显示短期昼夜节律失调导致胰岛素敏感性显著降低,且最早在骨骼肌层面受到影响,这主要是由于胰岛素刺激的非氧化葡萄糖处理受损,而不是肝脏胰岛素敏感性受损。这表明胰岛素抵抗是影响血糖代谢最重要的影响因素。

2 骨骼肌分子时钟与糖代谢

骨骼肌是人体最大的器官,构成了人体约 45% 的重量,除了产生力量和实现运动外,骨骼肌作为内分泌组织还参与许多代谢过程。在缺乏营养摄入的情况下,骨骼肌作为氨基酸的主要储存库,使其他组织中的蛋白质合成得以维持,此外它也可作为肝脏糖异生前体的储存库,对于维持空腹状态下的血糖水平具有重要意义。骨骼肌不仅可以作为氨基酸的储备库,还可以作为餐后状态下葡萄糖的储存库,多达 80% 的餐后葡萄糖被骨骼肌吸收。因此,骨骼肌对人体的葡萄糖稳态至关重要。肌因子由肌肉分泌,既作用于局部肌肉组织,也远程作用于其他组织。例如,白细胞介素(IL)-6 是一种运动后由肌肉释放的肌因子,收缩肌肉释放 IL-6 进入血流,同时它作用于肌肉促进血糖吸收和脂肪氧化,并远端作用于肝脏和脂肪组织增加糖原产生和脂肪分解^[6]。由于骨骼肌是葡萄糖吸收、储存和利用的主要部位,所以骨骼肌分子时钟是影响机体糖代谢活动的关键因素^[19]。骨骼肌的葡萄糖感应和代谢受到干扰极易导致 2 型糖尿病的胰岛素抵抗^[6]。

骨骼肌中约 2 300 个基因以昼夜节律模式表达,这些基因负责许多功能,包括肌细胞生成、转录和代谢等^[4]。其中脑和肌肉芳香烃受体核转样蛋白 1 (*Bmal1*) 基因是生物钟的核心基因,其缺失会导致肌肉病理变化,如纤维类型改变、线粒体减少、线粒体呼吸受损、肌肉小节结构改变和功能衰弱等^[16,20],这些变化改变了肌肉吸收和利用糖原的能力,从而出现胰岛素抵抗^[21]。除了葡萄糖,另一个与骨骼肌时间钟相关联的代谢指标是线粒体功能。骨骼肌的有氧能力代表线粒体功能,其功能降低与运动表现下降和 2 型糖尿病发展相关^[22]。

周围组织器官的分子时钟通常受生物节律调节主管,在有光线的情况下,骨骼肌分子时钟会受视交叉上核的核心时钟间接影响^[6]。而研究表明,位于周围组织的时间钟在没有大脑核心生物钟的调控运作下也会对非光线刺激因素如运动和进食时间模式等产生反应。一项关于啮齿目动物失神经骨骼肌肉的研究表明,运动神经元激活缺失会使昼夜节律转录活动失调^[23]。运动可以有效地重塑线粒体形态和动力学,因此将运动时机与线粒体动态期相吻合也许会增加运动对底物摄取与利用的急性效应,且线粒体网络重塑也可能被放大^[24]。骨骼肌分子时钟变化会对代谢产生较大影响,且肌肉对运动时间的差异较为敏感,这提示运动时机可能会在治疗代谢性疾病或控制长期血糖中扮演重要角色^[19]。这些研究提供了新的健康相关干预思路,如计划性时间模块训练可作为一种支持生物钟和身体系统健康的治疗手段^[19]。

3 运动通过调节骨骼肌分子时钟影响代谢

昼夜节律紊乱因其在代谢性疾病病理机制中的消极作用而愈发受到学者们关注。运动被认为是预防与治疗代谢性疾病的重要干预措施之一。近些年来研究发现,运动可直接影响骨骼肌细胞生物钟^[21],适当时机的运动也许会帮助具有高风险代谢性疾病的轮班制工作群体^[7]。物理训练可调节骨骼肌肉的分子时钟,影响昼夜节律的振幅和分相^[25]。人体研究显示,与对照侧腿相比,试验侧腿进行抗阻训练可改变昼夜节律基因表达且会明显地诱导核心时钟基因的相移^[26]。Wolff 等^[27]的研究证实,时间计划性活动具备诱导调节骨骼肌分子时钟的能力。有计划的自主或非自主耐力运动会致肌肉组织及肺组织的时间钟基因表达显著改变,而位于中枢的中央节律钟并没有发现这些基因表达改变,这表明运动训练可直接影响外周骨骼肌组织的分子时钟。此外,值得注意的是,该研究测试的比目鱼肌、趾长伸肌、趾短屈肌在运动前的节律钟分相是不同的。比目鱼肌是一种姿势性肌肉,主要由 I 型慢速氧化纤维组成,趾长伸肌和趾短屈肌是间歇性募集肌肉,负责脚趾的伸展或屈曲,由更多的 II 型快速氧化糖酵解纤维和糖酵解纤维组成。这表明了不同类型骨骼肌昼夜节律的复杂性。Saner 等^[28]将 24 位健康年轻男性分为 3 组,即正常睡眠组、睡眠限制组和睡眠限制配合运动训练组,研究运动是否可以改善

因睡眠不足导致的消极影响,结果显示5个晚上的睡眠限制会导致受试者线粒体呼吸功能下降等,同时伴有糖耐受下降,而当处于睡眠限制期间的受试者进行间歇性锻炼后,并没有出现类似的不利影响。这为运用间歇性锻炼调节因睡眠缺失导致的不良生理效应提供了有力支持。

4 不同运动时机对运动表现和糖代谢的影响

目前研究认为,运动时机与运动表现之间具有一定联系。例如,即便处在同样的环境因素且时间安排一致的情况下,世界纪录更多地是在傍晚的比赛中被打破^[29]。下午和傍晚的训练状态较清晨表现出更强的力量与耐力^[30-31]。与昼夜节律相关患者的睡眠模式也会影响患者在一天中不同时间的运动表现^[30,32]。

不同的运动模式会导致不同的代谢扰动和信号结果,影响因素主要包括运动时募集的骨骼肌纤维类型。高强度或抗阻运动中Ⅱ型纤维的募集量大于低强度耐力性运动中,低强度耐力性运动则主要募集Ⅰ型纤维^[33]。Ⅱ型纤维较Ⅰ型纤维表现出快速收缩、易疲劳且更易糖酵解的特征^[33]。抗阻训练是最易受昼夜节律影响的运动模式。一天当中的力量峰值通常出现在下午和傍晚(16:00~20:00),而早晨表现出最低值(6:00~10:00),两者波动为3%~18%^[31]。运动表现和运动能力的高峰同样出现在下午和晚上,低谷出现在早晨,两者波动为8%~11%^[31,34]。而相较于高强度和抗阻训练,长时间耐力性运动训练在一天不同时间的运动表现则无明显差异^[31],尽管部分研究认为下午和傍晚进行的耐力性训练较清晨进行的耐力性训练表现出更好的有氧代谢能力和耐力表现^[34],但两者差异无统计学意义。这些研究发现尽管早晨训练与傍晚和晚上训练总体运动表现变化无显著性差异,但生理指标如心率等则发生了变化^[34-35]。研究发现,使受试者分别在早上或傍晚进行为期24周的力量结合耐力训练,观察受试者的运动表现、肌肉肥大情况和血清激素浓度,结果显示傍晚训练人群较清晨训练人群的肌肉含量增加更多^[36]。Sedliak等^[37]将25位年轻受试者(此前均未受过训练)随机分为早晨训练组(7:30~8:30)、下午训练组(16:00~17:00)及对照组,经过11周的训练,早晨训练组和下午训练组的肌肉自主收缩力量均得以改善,与早晨训练组相比,下午训练组的平均力量无论在训练前后还是在训练期间均

呈现持续增高,但试验数据并未出现统计学差异。

5 结语

运动训练可以调整骨骼肌肉和其他组织的分子时间钟,配合个体昼夜节律的运动时机安排可能会是使运动疗法效益最大化的有效策略^[7]。但目前尚不清楚怎样的运动时机可将代谢性疾病群体的健康效益最大化^[7],需要未来进行进一步研究。

参考文献

- [1] Liu CH, Peng CH, Huang LY, et al. Comparison of multiple linear regression and machine learning methods in predicting cognitive function in older Chinese type 2 diabetes patients[J]. BMC Neurol, 2024, 24(1): 11.
- [2] Kim SW, Jung WS, Chung S, et al. Exercise intervention under hypoxic condition as a new therapeutic paradigm for type 2 diabetes mellitus: a narrative review[J]. World J Diabetes, 2021, 12(4): 331-343.
- [3] Saini C, Brown SA, Dibner C. Human peripheral clocks: applications for studying circadian phenotypes in physiology and pathophysiology[J]. Front Neurol, 2015, 6: 95.
- [4] Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks[J]. Annu Rev Physiol, 2010, 72: 517-549.
- [5] Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals[J]. Annu Rev Neurosci, 2012, 35: 445-462.
- [6] Harfmann BD, Schroder EA, Esser KA. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle[J]. J Biol Rhythms, 2015, 30(2): 84-94.
- [7] Gabriel BM, Zierath JR. Circadian rhythms and exercise - re-setting the clock in metabolic disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(4): 197-206.
- [8] Perrin L, Loizides-Mangold U, Chanon S, et al. Transcriptomic analyses reveal rhythmic and CLOCK-driven pathways in human skeletal muscle[J]. Elife, 2018, 7: e34114.
- [9] Manoogian ENC, Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging[J]. Ageing Res Rev, 2017, 39: 59-67.
- [10] Vetter C. Circadian disruption: what do we actually mean[J]. Eur J Neurosci, 2020, 51(1): 531-550.
- [11] Vetter C, Dashti HS, Lane JM, et al. Night shift work, genetic risk, and type 2 diabetes in the UK biobank[J]. Diabetes Care, 2018, 41(4): 762-769.
- [12] Bescos R, Boden MJ, Jackson ML, et al. Four days of simulated shift work reduces insulin sensitivity in humans[J]. Acta Physiol (Oxf), 2018, 223(2): e13039.
- [13] Gan Y, Yang C, Tong X, et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies[J]. Occup Environ Med, 2015, 72(1): 72-78.
- [14] Manodpitipong A, Saetung S, Nimitphong H, et al. Night-shift work is associated with poorer glycaemic control in patients with type 2 diabetes[J]. J Sleep Res, 2017, 26(6): 764-772.

- [15] Anothaisintawee T, Lertrattananon D, Thamakaisorn S, et al. Later chronotype is associated with higher hemoglobin A1c in prediabetes patients[J]. *Chronobiol Int*, 2017, 34(3): 393-402.
- [16] Dyar KA, Ciciliot S, Wright LE, et al. Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock[J]. *Mol Metab*, 2013, 3(1): 29-41.
- [17] Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, et al. Effects of the internal circadian system and circadian misalignment on glucose tolerance in chronic shift workers[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 1066-1074.
- [18] Wefers J, van Moorsel D, Hansen J, et al. Circadian misalignment induces fatty acid metabolism gene profiles and compromises insulin sensitivity in human skeletal muscle[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(30): 7789-7794.
- [19] Martin RA, Esser KA. Time for exercise? Exercise and its influence on the skeletal muscle clock[J]. *J Biol Rhythms*, 2022, 37(6): 579-592.
- [20] Andrews JL, Zhang X, McCarthy JJ, et al. CLOCK and BMAL1 regulate MyoD and are necessary for maintenance of skeletal muscle phenotype and function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(44): 19090-19095.
- [21] Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(8): 1464-1474.
- [22] O'Connor E, Kiely C, O'Shea D, et al. Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 303(1): R70-R76.
- [23] Nakao R, Yamamoto S, Horikawa K, et al. Atypical expression of circadian clock genes in denervated mouse skeletal muscle[J]. *Chronobiol Int*, 2015, 32(4): 486-496.
- [24] Schmitt K, Grimm A, Dallmann R, et al. Circadian control of drp1 activity regulates mitochondrial dynamics and bioenergetics[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(3): 657-666.
- [25] Saner NJ, Bishop DJ, Bartlett JD. Is exercise a viable therapeutic intervention to mitigate mitochondrial dysfunction and insulin resistance induced by sleep loss?[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 37: 60-68.
- [26] Zambon AC, McDearmon EL, Salomonis N, et al. Time- and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle[J]. *Genome Biol*, 2003, 4(10): R61.
- [27] Wolff G, Esser KA. Scheduled exercise phase shifts the circadian clock in skeletal muscle[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2012, 44(9): 1663-1670.
- [28] Saner NJ, Lee MJ, Kuang J, et al. Exercise mitigates sleep-loss-induced changes in glucose tolerance, mitochondrial function, sarcoplasmic protein synthesis, and diurnal rhythms[J]. *Mol Metab*, 2021, 43: 101110.
- [29] Atkinson G, Reilly T. Circadian variation in sports performance[J]. *Sports Med*, 1996, 21(4): 292-312.
- [30] Facer-Childs E, Brandstaetter R. The impact of circadian phenotype and time since awakening on diurnal performance in athletes[J]. *Curr Biol*, 2015, 25(4): 518-522.
- [31] Chtourou H, Souissi N. The effect of training at a specific time of day: a review[J]. *J Strength Cond Res*, 2012, 26(7): 1984-2005.
- [32] Facer-Childs E, Brandstaetter R. Circadian phenotype composition is a major predictor of diurnal physical performance in teams[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 208.
- [33] Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 162-184.
- [34] Fernandes AL, Lopes-Silva JP, Bertuzzi R, et al. Effect of time of day on performance, hormonal and metabolic response during a 1000-M cycling time trial[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109954.
- [35] Boukelia B, Fogarty MC, Davison RC, et al. Diurnal physiological and immunological responses to a 10-km run in highly trained athletes in an environmentally controlled condition of 6° C[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2017, 117(1): 1-6.
- [36] Kūismaa M, Schumann M, Sedliak M, et al. Effects of morning versus evening combined strength and endurance training on physical performance, muscle hypertrophy, and serum hormone concentrations[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2016, 41(12): 1285-1294.
- [37] Sedliak M, Zeman M, Buzgó G, et al. Morphological, molecular and hormonal adaptations to early morning versus afternoon resistance training[J]. *Chronobiol Int*, 2018, 35(4): 450-464.

(收稿日期 : 2024-03-22)

(本文编辑 : 卢千语)