

## 褪黑素对昼夜节律和脂质代谢的影响

汪秀衡<sup>3</sup>, 刘 垚<sup>2</sup>, 吴 洁<sup>2</sup>, 胡恒境<sup>1,2\*</sup>

(1. 南华大学基础医学博士后流动站; 2. 南华大学附属第一医院 心内科;  
3. 南华大学附属第一医院 核医学科, 湖南 衡阳 421000)

**摘要:**褪黑素是一种由松果体分泌的神经内分泌激素,在调控昼夜节律及抑制脂肪异位沉积生物学效应中发挥着重要的作用,但其与昼夜节律及脂质代谢的关系仍未完全阐明。

**关键词:**昼夜节律;脂质稳态;褪黑素

中图分类号:R54 文献标志码:A

## Effects of melatonin on circadian rhythm and lipid metabolism

WANG Xiu-heng<sup>3</sup>, LIU Yao<sup>2</sup>, WU Jie<sup>2</sup>, HU Heng-jing<sup>1,2\*</sup>

(1. Postdoctoral Research Station of Basic Medicine, University of South China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of University of South China; 3. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421000, China)

**Abstract:** Melatonin is a neuroendocrine hormone secreted mainly by the pineal gland, which plays pivotal role in circadian rhythm and inhibiting fat ectopic deposition. Nevertheless, The effect of melatonin on circadian rhythm and lipid metabolis have not been fully elucidated.

**Key words:** circadian rhythm; lipid homeostasis; melatonin

哺乳动物的昼夜节律(circadian rhythm)调节涉及糖、脂质稳态在内能量代谢多个方面,在维持机体正常生理功能发挥重要作用<sup>[1]</sup>。机体为适应外界自然环境昼夜节律周期性变化,经进化形成与之相适应的内源性兼节律性的生物学过程,将自己行为限制在有限的24 h内某些时段。昼夜节律紊乱与代谢密切相关,被称为“睡眠因子”的褪黑素(melatonin, Mel)具有调节睡眠、改善昼夜节律等生理作用,且最近有报道称:褪黑素与新近合成的其非选择性受体激动剂 Neu-p11 均可抑制腹

部脂肪异位沉积<sup>[2]</sup>。鉴于褪黑素改善昼夜节律及脂质代谢调控机制,研究褪黑素如何在两者间建立桥梁并发挥作用,以其为药物的研发及疾病的防治提供新的视角。

### 1 昼夜节律概述

昼夜节律是机体的行为及生理活动经下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)和褪黑素调控,发生每天约24 h的周期性变动,使机体各系统功能保持同步化,并形成与外界昼夜环境变化相适应

收稿日期:2019-12-26 修回日期:2020-03-26

基金项目:国家自然科学基金(81700306);湖南省自然科学基金(2018JJ3469);中国博士后科学基金(2017M622588);湖南省卫生健康委(C2019115)

\*通信作者(corresponding author):bestmanhhj@hotmail.com

的节律性生物学过程<sup>[3]</sup>。其中,哺乳动物 SCN 是内源性昼夜节律钟,昼夜节律的主要起搏点,类似于 SCN 的昼夜节律钟控系统同样也存在于肝脏、小肠和脂肪组织等外周组织以及培养的细胞中;另一调控因子 Mel 作为松果体分泌的具有昼低夜高明显昼夜节律的一种神经内分泌激素,是昼夜节律的标志物。

昼夜节律与脂质代谢类似,均具有环路系统。正常的生物节律反馈控制网络对于维持能量代谢的稳态发挥重要作用。昼夜节律受生物钟基因组成的复杂反馈控制环调控,其中, BMAL1、CLOCK 作为昼夜节律钟两个核心生物钟相关基因,同时也是调节昼夜节律中发挥重要作用的两个转录因子,构成了生物钟基因的正调控部分<sup>[4]</sup>。BMAL1、CLOCK 组成蛋白二聚体激活 Per 和 Cry 基因的转录,而蛋白产物 Per 和 Cry 又反过来抑制 BMAL1/CLOCK 诱导的 Per 和 Cry 的转录活性,抑制它们自身的转录,保持反馈环路循环<sup>[5]</sup>。

## 2 昼夜节律与脂质代谢的联系枢纽

昼夜节律系统与饮食均可调控脂质的消化、吸收,且有实验证实:小鼠昼夜节律紊乱加重了与脂质代谢相关的代谢性疾病,如糖尿病及肥胖等<sup>[6]</sup>。另外,给予高脂饮食也改变了机体的行为和分子的昼夜节律,二者关系密切,使之发生关联的可能途径有:

### 2.1 JAK/STAT 信号通路调控昼夜节律

糖尿病大鼠血浆中高浓度的晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)以 JAK/STAT 信号通路依赖性方式导致三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)表达上调,抑制胆固醇流出<sup>[7]</sup>;另有果蝇动物实验表明: microRNAs 是一系列负性调控靶基因表达的非编码的小 RNAs<sup>[8]</sup>,其中 miR-279 同样可通过 JAK/STAT 信号调控果蝇的运动行为节律<sup>[9]</sup>,提示 JAK/STAT 信号通路可能是昼夜节律与脂质代谢联系的纽带。

### 2.2 AMPK/SIRT1 信号通路参与细胞脂质代谢

AMP 活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)与沉默信息调节因子 1(SIRT1)是进化而共存于几乎所有真核细胞中的能量敏感分

子。一系列实验证实: SIRT1 是 NAD<sup>+</sup> 依赖性蛋白去乙酰化酶, 能量代谢的重要调节剂, 它可能通过以下机制调控脂质代谢: 1) 作为 LKB1/AMPK 信号通路上游的新型调节剂, 在调节肝细胞脂质代谢中发挥重要作用<sup>[10]</sup>; 2) 经 SREBP 调节肝脏脂质代谢; 3) PPAR $\alpha$  是脂肪酸氧化基因的正性调节剂, 介导脂质代谢昼夜节律的调控<sup>[11]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator, PGC-1 $\alpha$ ) 作为整合哺乳动物昼夜节律和能量代谢的昼夜节律振荡器的主要成分, 同时也是调节能量代谢、具有明显昼夜节律性的转录辅激活物, 在小鼠肝脏及骨骼肌中均有表达。SIRT1 经 PGC-1 $\alpha$  对 PPAR $\alpha$  调节进而干预脂肪酸代谢, PGC-1 $\alpha$  敲除小鼠中, 与脂质代谢相关的昼夜节律基因异常表达参与了生理节律紊乱<sup>[12]</sup>; 4) 经 LXR/FXR 调节肝脏胆固醇代谢及脂质稳态, 同时它以昼夜节律的方式与 BMAL1/CLOCK 结合, 促进 PER2 的去乙酰化与降解, 使得作为主要的昼夜节律调节剂且为一组蛋白乙酰基转移酶的 CLOCK, 与 NAD<sup>+</sup> 依赖性的组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 间保持一定的平衡<sup>[13]</sup>, 可见, SIRT1 参与了细胞的脂质代谢, 且与代谢的昼夜节律调控相关。

### 2.3 Rev-erb $\alpha$ /ROR $\alpha$ 参与昼夜节律与脂质代谢调控

BMAL1 不仅受 ROR $\alpha$  的正性调控, 而且受脂肪组织中高表达的昼夜节律调节剂 Rev-erb $\alpha$  的负性调节。核受体 Rev-erb $\alpha$  和 ROR $\alpha$  参与了脂质代谢, 且在昼夜节律和物质代谢间搭建起了桥梁。Rev-erb $\alpha$  与组蛋白去乙酰化酶 3(histone deacetylase 3, HDAC3) 共同存在于调控脂质代谢基因附近, 且 Rev-erb $\alpha$  招募 HDAC3 控制脂质代谢基因的表达。敲除小鼠肝脏 Rev-erb $\alpha$  或者 HDAC3 引起肝脏发生脂肪变性<sup>[6]</sup>。Rev-erb $\alpha$  敲除的小鼠血浆中 ApoC-III 和三酰甘油浓度增加。ROR $\alpha$  参与了与三酰甘油代谢相关的 ApoC-III 的调节。可见, Rev-erb $\alpha$ /ROR $\alpha$  同时参与了昼夜节律与脂质代谢调控。

纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor 21, FGF21)不仅是参与啮齿类动物糖脂代谢的内分泌因子及其潜在调节剂, 而且也是整合昼夜节律与能量稳态的重要代谢调节剂, 具有明显的节律性, 即

血液中的 FGF21 午夜升高,凌晨达高峰,下午降至基础浓度<sup>[14]</sup>。ROR $\alpha$  也可直接调节 FGF21 的表达与分泌<sup>[15]</sup>。

## 2.4 Nocturnin 是昼夜节律钟与脂质吸收通路的连接点

Nocturnin(NOC)又名黑夜因子,是具有明显昼夜节律性的钟相关基因,同时也是缺乏转录活性区域的去乙酰化酶,参与了许多代谢过程昼夜节律基因表达转录后调控及脂质代谢的调节<sup>[16]</sup>。Nocturnin 经刺激 PPAR $\gamma$  核转位促进脂肪生成<sup>[17]</sup>,且敲除 Nocturnin 后,小鼠糖脂代谢稳态受损,而 CLOCK/BMAL1 又对 Nocturnin 的转录进行调控。Nocturnin 是昼夜节律钟和脂质吸收通路的重要连接点<sup>[18]</sup>。

## 2.5 Adipokine 参与脂质代谢

脂腺素(Adiponectin)和瘦素(Leptin)是脂肪细胞分泌的细胞因子,其分泌表现为明显的节律性波动,夜间激素浓度较高。Adiponectin 是影响水解三酰甘油的关键酶——脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)活性的最重要因子,在 BMAL1 敲除小鼠中, BMAL1 活性丧失上调了 LPL 活性,降低血浆三酰甘油的浓度,导致了胰岛素抵抗的发生。

## 2.6 IRE1 $\alpha$ /PERK/ATF6 通路与脂质代谢相关

IRE1 $\alpha$ -XBP1 通路经下调定位于内质网膜的酶(HMGCR 和 SCD1),或者直接调节与脂肪生成相关的 Scd1、Dgat2 的转录,进而导致了脂质代谢紊乱,且 IRE1 $\alpha$ -依赖的自噬昼夜节律的调控同时也参与了钟基因协调的哺乳动物脂质代谢<sup>[19]</sup>。

## 3 褪黑素与脂质稳态及昼夜节律调控间的关系

脂质稳态的维持与昼夜节律的调控关系密切,褪黑素既可调控脂质代谢,又对昼夜节律有影响。

### 3.1 褪黑素与脂质稳态

褪黑素干预降低了链脲菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠血浆中脂质含量,促进胆固醇流出,抑制了三酰甘油腹部异位沉积,且褪黑素同样对 ROS17/2.8 细胞中脂肪酸诱导的三酰甘油积聚具有抑制效应<sup>[20-21]</sup>。

### 3.2 褪黑素与昼夜节律调控

松果体褪黑素的释放表现为明显的昼夜节律性,它在许多动物昼夜节律的调控中发挥重要作用<sup>[22]</sup>。外源性的褪黑素有助于调节昼夜节律,且被广泛应用于治疗视觉受损的睡眠障碍<sup>[23]</sup>。

## 4 问题与展望

生活方式及饮食习惯的改变逐渐影响人民生活,并对人类健康造成了极大的威胁。人类临床流行病学调查研究显示<sup>[24]</sup>:心肌梗死、肺水肿和高血压危象等疾病好发于白天的某个特定时段,且昼夜节律与脂质代谢的调控均与位居发病率首位的糖尿病、心血管病发病相关。昼夜节律的改变促进机体代谢稳态失衡,调节昼夜节律相关蛋白的表达及褪黑素如何调控昼夜节律与脂质代谢关系的进一步阐明可能带来对于疾病机制认识的深化,并将对其治疗提供新的策略。

## 参考文献:

- [1] Zhong X, Yu J, Frazier K, *et al.* Circadian clock regulation of hepatic lipid metabolism by modulation of m(6) A mRNA methylation [J]. *Cell Rep*, 2018, 25:1816-1828.
- [2] Zhou J, Zhang J, Luo X, *et al.* Neu-P11, a novel MT1/MT2 agonist, reverses diabetes by suppressing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 812:225-233.
- [3] Mieda M. The central circadian clock of the suprachiasmatic nucleus as an ensemble of multiple oscillatory neurons [J]. *Neurosci Res*, 2019, doi: 10.1016/j.neures.2019.08.003.
- [4] Trott AJ, Menet JS. Regulation of circadian clock transcriptional output by CLOCK; BMAL1 [J]. *PLoS Genet*, 2018, 14:e1007156. doi: 10.1371/journal.pgen.1007156.
- [5] Tamayo AG, Duong HA, Robles MS, *et al.* Histone monoubiquitination by Clock-Bmal1 complex marks Per1 and Per2 genes for circadian feedback [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22:759-766.
- [6] Kim SM, Neuendorff N, Alaniz RC, *et al.* Shift work cycle-induced alterations of circadian rhythms potentiate the

- effects of high-fat diet on inflammation and metabolism [J]. *FASEB J*, 2018, 32:3085-3095.
- [7] O'Reilly ME, Kajani S, Ralston JC, *et al.* Nutritionally derived metabolic cues typical of the obese microenvironment increase cholesterol efflux capacity of adipose tissue macrophages [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63: e1800713. doi: 10.1002/mnfr.201800713.
- [8] Zendjabil M, Favard S, Tse C, *et al.* The microRNAs as biomarkers: what prospects [J]. *C R Biol*, 2017, 340: 114-131.
- [9] Luo W, Sehgal A. Regulation of circadian behavioral output via a microRNA-JAK/STAT circuit [J]. *Cell*, 2012, 148:765-779.
- [10] Li D, Liu F, Wang X, *et al.* Apple polyphenol extract alleviates high-fat-diet-induced hepatic steatosis in male C57BL/6 mice by targeting LKB1/AMPK pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67:12208-12218.
- [11] Zhang D, Tong X, Nelson BB, *et al.* The hepatic BMAL1/AKT/lipogenesis axis protects against alcoholic liver disease in mice via promoting PPAR $\alpha$  pathway [J]. *Hepatology*, 2018, 68:883-896.
- [12] Khan SA, Sathyanarayan A, Mashek MT, *et al.* ATGL-catalyzed lipolysis regulates SIRT1 to control PGC-1 $\alpha$ /PPAR- $\alpha$  signaling [J]. *Diabetes*, 2015, 64:418-426.
- [13] Kovac U, Skubic C, Bohinc L, *et al.* Oxysterols and gastrointestinal cancers around the clock [J]. *Front endocrinol*, 2019, 10:483. doi: 10.3389/fendo.2019.00483.
- [14] Xie T, Leung PS. Fibroblast growth factor 21: a regulator of metabolic disease and health span [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313: e292-e302.
- [15] Wang Y, Solt LA, Burris TP. Regulation of FGF21 expression and secretion by retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\alpha$  [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 15668-15673.
- [16] Bracci M, Copertaro A, Ciarapica V, *et al.* NOCTURNIN gene diurnal variation in healthy volunteers and expression levels in shift workers [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 7582734. doi: 10.1155/2019/7582734.
- [17] Kawai M. Adipose tissue and bone: role of PPAR $\gamma$  in adipogenesis and osteogenesis [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2013, 15:105-113.
- [18] Estrella MA, Du J. The metabolites NADP(+) and NADPH are the targets of the circadian protein Nocturnin (Curled) [J]. *Nat Commun*, 2019, 10:2367. doi: 10.1038/s41467-019-10125-z.
- [19] Piperi C, Adamopoulos C, Papavassiliou AG. XBP1: a pivotal transcriptional regulator of glucose and lipid metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27:119-122.
- [20] Lo CC, Lin SH, Chang JS, *et al.* Effects of melatonin on glucose homeostasis, antioxidant ability, and adipokine secretion in ICR mice with NA/STZ-Induced hyperglycemia [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2017, 9. doi: 10.3390/nu9111187.
- [21] Alqasim AA, Noureldin EEM, Hammadi SH, *et al.* Effect of melatonin versus vitamin D as antioxidant and Hepatoprotective agents in STZ-induced diabetic rats. *Journal of diabetes and metabolic disorders* [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2017, 16:41.
- [22] McCarthy R, Jungheim ES, Fay JC, *et al.* Riding the rhythm of melatonin through pregnancy to deliver on time [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:616. doi: 10.3389/fendo.2019.00616.
- [23] Zhang W, Chen XY, Su SW, *et al.* Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Neurol Sci*, 2016, 37:57-65.
- [24] Prasai MJ, Mughal RS, Wheatcroft SB, *et al.* Diurnal variation in vascular and metabolic function in diet-induced obesity: divergence of insulin resistance and loss of clock rhythm [J]. *Diabetes*, 2013, 62:1981-1989.