

综述

基于昼夜节律基因的心肌梗死机制及治疗策略

黄铭望, 贾康妮, 闫小响

上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科, 上海 200025

[摘要] 哺乳动物的昼夜节律周期约为 24 h, 其内在节律主要由核心昼夜节律分子介导的转录-翻译反馈回路 (transcription-translation feedback loops, TTFLs) 调控, 在维持生命活动和多种疾病的发生和发展中具有重要意义。昼夜节律基因通过调控代谢、氧化应激及炎症反应, 参与心血管疾病的进程, 尤其在心肌梗死的发生和发展中发挥关键作用。近年来, 随着对昼夜节律基因的深入研究, 其在心肌梗死中所涉及的分子机制逐渐明晰。该文综述核心昼夜节律分子 (包括 BMAL1、CLOCK、PER、CRY 等) 在心肌梗死发生和发展中的具体作用机制及其临床研究证据, 探讨昼夜节律基因作为治疗靶点的潜力, 并提出当前研究中存在的挑战及对未来的展望。研究进展表明, 昼夜节律基因作为心肌梗死的治疗靶点具有广阔的应用前景, 有望为制定临床治疗策略提供新的思路。

[关键词] 昼夜节律基因; 心肌梗死; 分子时钟

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2025.12.013 **[中图分类号]** R543.3 **[文献标志码]** A

Mechanism and therapeutic strategies of myocardial infarction based on circadian rhythm genes

HUANG Mingwang, JIA Kangni, YAN Xiaoxiang

Department of Cardiovascular Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] The circadian rhythm of mammals spans approximately 24 h and is of great significance in maintaining life activities and contributing to the occurrence and progression of various diseases. This intrinsic rhythm is primarily regulated by transcription-translation feedback loops (TTFLs) mediated by core circadian molecules. Circadian genes participate in cardiovascular disease by regulating metabolism, oxidative stress, and inflammatory responses, and play a key role in myocardial infarction. In recent years, with advances in circadian gene research, the underlying molecular mechanisms in myocardial infarction have become increasingly elucidated. This review summarizes the specific molecular mechanisms and clinical research evidence related to core circadian molecules (such as BMAL1, CLOCK, PER, and CRY) in the context of myocardial infarction, explores the therapeutic potential of circadian genes, and discusses current research challenges and future directions in this field. These findings indicate that targeting circadian genes may have promising clinical applications, and could provide new strategies for the treatment of myocardial infarction.

[Key words] circadian rhythm genes; myocardial infarction; molecular clock

1984 年, 科学家首次成功克隆表征了果蝇体内的分子生物钟基因 *period*, 是人类对昼夜节律现象研究的起点^[1]。昼夜节律现象存在于多种生物体内^[2-4]。哺乳动物的昼夜节律中枢位于下丘脑前部的视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN), 周期约为 24 h, 这与自然界的昼夜变化相对应, 形成内部稳态。分子钟通过形成相互作用的转录-翻译反馈回路 (transcription-translation feedback loops, TTFLs)

驱动内在节律变化, 产生约为 24 h 的节律^[5-6]。已经证实至少存在 19 个关键的昼夜节律基因^[7], 这些基因通过相互作用构成复杂的调控网络, 共同维持昼夜节律稳定。

动脉粥样硬化是一种严重危害人体健康的慢性心血管疾病, 全球发病率和死亡率居高不下, 是老年人常见的死亡原因之一^[8]。近年来, 中国动脉粥样硬化性心血管疾病的患病率显著升高, 已成为我国人口

[基金项目] 国家自然科学基金 (82325005)。

[通信作者] 闫小响, 教授, 研究员, 博士; 电子邮箱: cardexyanxx@hotmail.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (82325005).

[Corresponding Author] YAN Xiaoxiang, E-mail: cardexyanxx@hotmail.com.

[网络首发] <https://link.cnki.net/urlid/31.2045.R.20251222.0903.002> (2025-12-22 17:10:46)。

的第二大死因^[9]。动脉粥样硬化的严重后果之一即为急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI), 是动脉粥样硬化斑块破裂、急性血栓形成、引发心肌梗死的急性临床事件。坏死发生后, 局部心肌通过纤维化组织修复, 导致心室重构和心脏扩大等形态学改变, 最终引发心力衰竭^[10]。尽管介入治疗和药物治疗极大地降低了AMI的死亡率, 但患者仍存在短期和长期的疾病风险^[11]。因此, 探寻新的治疗靶点、降低AMI相关疾病风险具有重要意义。

AMI的发生具有明显的昼夜节律性, 清晨发病率显著高于下午^[12]。同时, AMI患者除了具有传统危险因素, 如高血压、高血脂、吸烟、糖尿病等, 部分还存在昼夜节律紊乱 (如轮班工作者和失眠患者)。已有研究^[13-14]证明, 昼夜节律紊乱人群亚临床动脉粥样硬化风险显著增加。心肌梗死的昼夜节律性源于内源性昼夜节律基因对心脏生理和病理的精细调控。在分子层面, 昼夜节律基因通过介导应激激素失调、线粒体功能障碍、氧化还原失衡、慢性炎症状态改变, 以及调控血小板与凝血因子活性、血脂代谢异常及夜间血压节律性等一系列复杂生物学过程, 共同导致了心脏的疾病易感性^[15-17]。

综上, 昼夜节律基因在AMI发展过程中发挥重要作用。针对昼夜节律基因的治疗策略, 特别是基于时间节律优化的“时间疗法”(chronotherapy), 为AMI的预防和治疗提供了新的思路, 具有潜在的心脏保护效应^[18]。

1 昼夜节律基因调控心血管系统的分子基础

1.1 核心时钟基因的网络与调控

哺乳动物的昼夜节律同时受到中枢和外周神经调控。昼夜节律的中枢调控, 包括觉醒和激素分泌的时间, 主要由位于SCN的主“时钟”控制, 影响多种昼夜节律基因的周期表达。通过感受昼夜变换, SCN接受从视网膜传输的光信号, 调整内源性节律与外界节律相匹配。同时, 非光照因素 (如行为觉醒和代谢信号) 也会对SCN的昼夜节律产生影响^[19]。外周昼夜节律受神经-体液轴调控。在主“时钟”调控下, 人体内褪黑素、儿茶酚胺、糖皮质激素等激素在一天的分泌呈现昼夜波动, 以维持身体正常的睡眠、饮食、活动等生理过程。这种节律的病理改变同样会导

致睡眠障碍、代谢改变, 从而引发心血管疾病^[20-21]。

除了主“时钟”控制的生物体昼夜节律, 细胞中还存在自主节律的“分子时钟”。“分子时钟”通过TTFLs运作, 由芳香烃受体核转运蛋白样蛋白 *ARNTL* (*BMAL1*), 昼夜运动输出周期蛋白 *kaput* (*CLOCK*), 隐花色素 *CRY1*、*CRY2*, 昼夜节律周期蛋白 *PER1*、*PER2*、*PER3*, *REV-ERBa* (*NR1D1*), 核受体 *ROR* 等组成^[22]。在昼夜节律起始时, 由转录因子 *BMAL1* 和 *CLOCK* 组成异源二聚体, 结合基因启动子的E-BOX序列, 启动 *PER1*、*PER2*、*PER3* 以及 *CRY1* 和 *CRY2* 的转录。然后, *PER* 和 *CRY* 在表达后形成多元蛋白复合体, 负反馈调控 *BMAL1* 和 *CLOCK* 的表达量, 形成初级调控环路^[23]。此外, *BMAL1/CLOCK* 异源二聚体也会激活 *REV-ERBa* 和 *ROR* 的表达, 形成次级调控环路。*REV-ERBa* 和 *ROR* 对 *BMAL1* 启动子区结合位点的 *ROR* 应答元件 (RORE) 起相反的调控作用: 前者会抑制 *BMAL1* 的转录, 而后者则激活 *BMAL1* 的转录, 从而发挥相反的调控作用^[24]。值得关注的是, 由于可变剪切的存在, 人体内存在一种特异性同种型 hBMAL 1a。与广泛研究的 hBMAL 1b 不同, hBMAL 1a 可与 hCLOCK 或 hBMAL 1b 二聚化, 导致蛋白滞留于细胞质或被降解, 从而负调控哺乳动物的分子钟^[25]。昼夜节律调控的主要分子通路见图1。

1.2 时钟基因对心血管功能的调控靶点

YAN等^[26]在小鼠的心脏组织中检测到 *BMAL1*、*CLOCK*、*PER1*、*PER2*、*NR1D1* (*REV-ERBa*) 的表达量呈现昼夜节律波动。这些基因对心脏功能昼夜变化的维持可能发挥重要的作用。

BMAL1 和 *CLOCK* 是生物钟调控的核心转录因子。*BMAL1* 影响心脏的代谢、信号转导和收缩功能^[27]。研究表明 *BMAL1* 调控心肌成纤维细胞的细胞周期、组织修复和炎症反应^[28], 影响体内和体外环境中的血管生成^[29], 并通过ERK通路参与血管内皮细胞的增殖过程^[30]。此外, *BMAL1* 还参与心肌细胞线粒体的调控。*BMAL1* 高表达以及 *PER2* 低表达, 可导致人类在睡眠期间呼吸活动减缓, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平升高, 心肌细胞线粒体呈现更强的钙保留能力和更高的钙摄取率。这种改变可导致人体在睡眠-觉醒过渡期间更容易产生心脏应激, 解释了心血管事件为何更常在清晨发生^[31]。*CLOCK* 基因同样对正常功能具有重要影响,

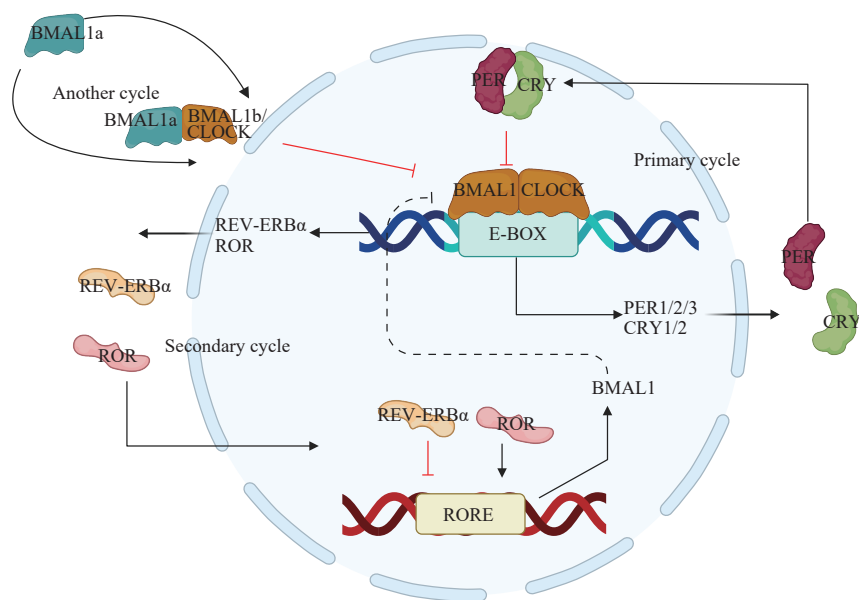


图1 核心分子时钟通路调控环路

Fig 1 Regulatory loop of the core molecular clock pathway

其通过调控钾通道基因 *KCNH2* 的昼夜表达, 影响心室正常复极过程^[32]。

REV-ERBα/β 已被证实在糖原合成速率、心肌细胞大小、间质纤维化和收缩性正常化等方面具有重要作用^[33]。此外, REV-ERBα 可能通过促进血小板活化和血栓形成^[34], 抑制 CCL2 表达, 调节巨噬细胞向心肌梗死区域的炎症浸润^[35], 从而间接影响心血管功能。

当前对于其他时钟基因 (如 *PER1*、*PER2* 和 *RORα*) 在心血管系统中所发挥的具体生理作用的研究仍比较有限, 相关机制尚待进一步明确。

2 昼夜节律基因变异与心肌梗死

2.1 昼夜节律基因与心肌梗死发病风险

动物模型的实验研究已经清楚地表明, 慢性昼夜节律紊乱和内部去平衡化可以导致严重的心血管病理改变甚至实验动物的早期死亡^[36]。同时, 临床研究也表明, 昼夜节律紊乱人群 AMI 的发病率升高^[37], 这可能与昼夜节律基因表达异常有关。一项针对失眠症状、睡眠时长、睡眠时型与 AMI 风险的前瞻性研究 (纳入 UK Biobank 和 HUNT 研究队列)^[38] 发现, 失眠症状和长时间睡眠均与 AMI 事件风险增加独立相关。这意味着, 过长和过短的睡眠时长均会带来健康损害。一项针对夜班护士的研究^[39] 发现, 其血清中皮质醇和褪黑激素水平紊乱, 同时 *PER2*、*PER3*、

BMAL1 的昼夜节律被破坏, 表明昼夜节律基因表达协调性受损。

ŠKRLEC 等^[40-41] 比较了心肌梗死组与非心肌梗死组的单核苷酸多态性 (SNP), 发现心肌梗死与 4 个昼夜节律基因 (*ARNTL*、*CLOCK*、*CRY2*、*PER2*) 的 SNP 之间存在一定的关联, 尤其是 *PER2* 和 *CRY2* 基因的遗传变异与心肌梗死的发生密切相关。

由于人体疾病的发生和发展通常涉及多个基因的协同作用, 单一基因的研究可能无法全面解释这种复杂的变化。因此, 通过多变量分析揭示冠状动脉粥样硬化性心脏病易感基因如何调控昼夜节律通路则更具有说服力。YAN 等^[42] 识别出 9 个与冠状动脉粥样硬化性心脏病相关的基因, 它们的表达组合能够有效预测昼夜节律基因的表达。同时, 研究发现这 9 个基因中, 有 4 个与昼夜节律基因协同表达, 这些基因组合有望成为生物标志物或潜在的治疗靶点。

2.2 昼夜节律基因与心肌梗死预后

昼夜节律基因的异常通常预示着不良的心肌梗死预后结局。一项前瞻性、多中心研究 (EARLY-MYO-CMR 登记研究)^[43] 表明, 轮班工作与磁共振成像定义的梗死面积增加显著相关。在基因层面, REV-ERBα 似乎与 AMI 发生后的病理性重塑有关, 其与驱动转录因子 MEF2a 和 MEF2c 共定位, 在心脏病理应激期间抑制异常基因表达并有效改善心力衰竭^[44]。

3 昼夜节律基因影响心肌梗死的机制

研究表明,昼夜节律基因失调是驱动包括心肌缺血/再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/R)和动脉粥样硬化在内的心血管疾病进展的共同上游机制之一,其核心路径可概括为节律失调—代谢紊乱—免疫炎症。核心昼夜节律基因通过调控特定的分子和信号通路,介导其在心肌梗死中的具体保护机制及病理影响。

3.1 昼夜节律基因对血栓形成和斑块稳定性的调控

血小板活化和斑块稳定性在心肌梗死的发生过程中起关键作用。昼夜节律基因可通过调节血小板功能、炎症反应及内皮稳态等机制,影响血栓形成和动脉粥样硬化的进展。

3.1.1 REV-ERB α REV-ERB α 对于血栓形成和动脉粥样硬化进展具有显著的细胞类型特异性,在不同细胞模型中甚至表现出截然相反的作用。

REV-ERB α 在血小板中具有促进血栓形成的作用。SHI等^[34]发现,REV-ERB α 在人和小鼠血小板中的表达与血小板聚集能力呈正相关。REV-ERB α 通过与OPHN1结合,介导RhoA/ERM途径,增强血小板活化,其基因敲除能够显著减少心肌梗死后微血管内的微血栓形成,进而限制梗死的范围。

REV-ERB α 在巨噬细胞中起到稳定斑块的作用。WANG等^[45]报道,血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)会导致巨噬细胞表达的REV-ERB α 水平降低,而REV-ERB α 激动剂SR9009能够显著抑制Ang II诱导的基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达,从而起到稳定斑块、减轻炎症的作用,进而减缓动脉粥样硬化进程。

综上,REV-ERB α 通过抑制MMP-9表达,在巨噬细胞中稳定动脉粥样硬化斑块;而在血小板中,REV-ERB α 的高表达则与血栓形成风险增加相关。这种细胞类型特异性的功能差异,凸显了REV-ERB α 在不同生理背景下的复杂调控作用,其更深层次的分子机制仍有待深入探究。

3.1.2 BMAL1 昼夜节律核心基因*BMAL1*在心肌I/R的节律性调控中不仅发挥积极的保护作用,还在血栓形成和动脉粥样硬化进展中展现出类似的保护效应。这一多效性特征使其成为一个值得深入探究的潜

在治疗靶点。

BMAL1可以抗凝和抗血栓。*Bmal1*敲除小鼠表现为高凝状态,易于形成动静脉血栓,并伴随肝脏和血浆中纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的昼夜节律消失,提示其在凝血系统节律性调控中的关键作用^[46]。BMAL1可以增加血管内皮的稳定性。在粥样动脉硬化的进展中,BMAL1通过抑制内皮-间充质转化(EndMT)维护血管内皮的稳定性。具体机制涉及其对骨形态发生蛋白(BMP)信号通路的调节,以及对氧化低密度脂蛋白(oxidized LDL, oxLDL)诱导的细胞内ROS积累的抑制^[47]。此外,*BMAL1*缺失促进Ly6c^{hi}单核细胞向斑块区域的浸润。这种单核细胞倾向于分化为M1型巨噬细胞,进一步加剧局部炎症,并增强斑块的不稳定性^[48]。

3.2 昼夜节律基因对I/R的调控

心肌I/R是指心肌在短暂缺血后恢复血流,导致细胞损伤加剧的现象,常见于AMI患者接受溶栓治疗或经皮冠状动脉介入术后。昼夜节律在心肌I/R损伤中的调节作用日益受到关注,其通过调节免疫细胞的募集、炎症反应和氧化应激等机制,对心肌的损伤和修复具有重要影响(图2)。

3.2.1 SCN的负性调控作用 尽管SCN在心肌修复中的具体机制尚未完全明确,但已有研究表明SCN在心脏损伤后的修复过程中具有负性调控作用。HAO等^[49]的研究发现,破坏小鼠的SCN可显著上调损伤心肌组织中胰岛素样生长因子2(IGF2)的表达,进而促进巨噬细胞表型转化,增强心肌修复能力。这提示SCN可能通过抑制IGF2的表达而限制心脏的再生潜力。

3.2.2 外周时钟基因的保护作用 HUANG等^[50]发现:关键节律调控因子NPAS2在心肌I/R过程中表达显著下降;而NPAS2的过表达能够与CRY2协同调控*CX3CL1*的转录,从而参与炎症反应的调节,有助于改善大鼠心肌I/R的修复过程。

KILGALLEN等^[51]研究发现,心肌梗死后,SIRT1的昼夜节律波动模式紊乱,尤其在炎症细胞向梗死区域浸润的高峰期,SIRT1的表达显著下调,这一现象与心肌修复能力减弱及不良预后风险增加相关。SIRT1作为关键的昼夜节律相关去乙酰化酶,在心脏损伤后的免疫调节、氧化应激抑制和能量代谢维持中发挥重要保护作用。SIRT1通过去乙酰化核因子

κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B), 抑制促炎因子的过度释放, 减少心脏局部炎症反应; 同时通过调控 FOXO1 和 PGC-1 α , 降低 ROS 水平, 保护线粒体功能, 有助于心肌修复及功能恢复。

BMAL1 主要通过维持氧化还原稳态, 发挥减轻心肌细胞氧化应激的保护作用。在 AMI 模型中, BMAL1 可通过抑制氧化应激产物——均相氧化 HSPB1 的生成, 减少线粒体 ROS 的爆发, 并抑制线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的开放, 减轻心脏和靶器官的损伤, 并降低休克发生的风险^[52]。

PER2 同样表现出心肌保护效应, 其昼夜节律波

动可通过增强自噬活性, 促进受损细胞成分的清除, 缓解心肌损伤并改善心肌梗死预后^[53-54]。WENG 等^[55] 研究进一步指出, PER2 的下调会导致心肌梗死后心肌细胞中 ROS 水平升高、线粒体结构破坏和 ATP 合成障碍, 进而加重心肌氧化损伤和代谢失衡。

CLOCK 的保护作用则主要通过调控线粒体稳态实现的。RABINOVICH-NIKITIN 等^[56] 研究证实, CLOCK 通过调控线粒体分裂、融合及自噬相关基因的表达, 促进受损线粒体的清除。恢复 CLOCK 活性不仅有助于线粒体功能的重建, 也能通过重塑昼夜节律调控, 减轻心脏损伤, 改善心脏修复过程。

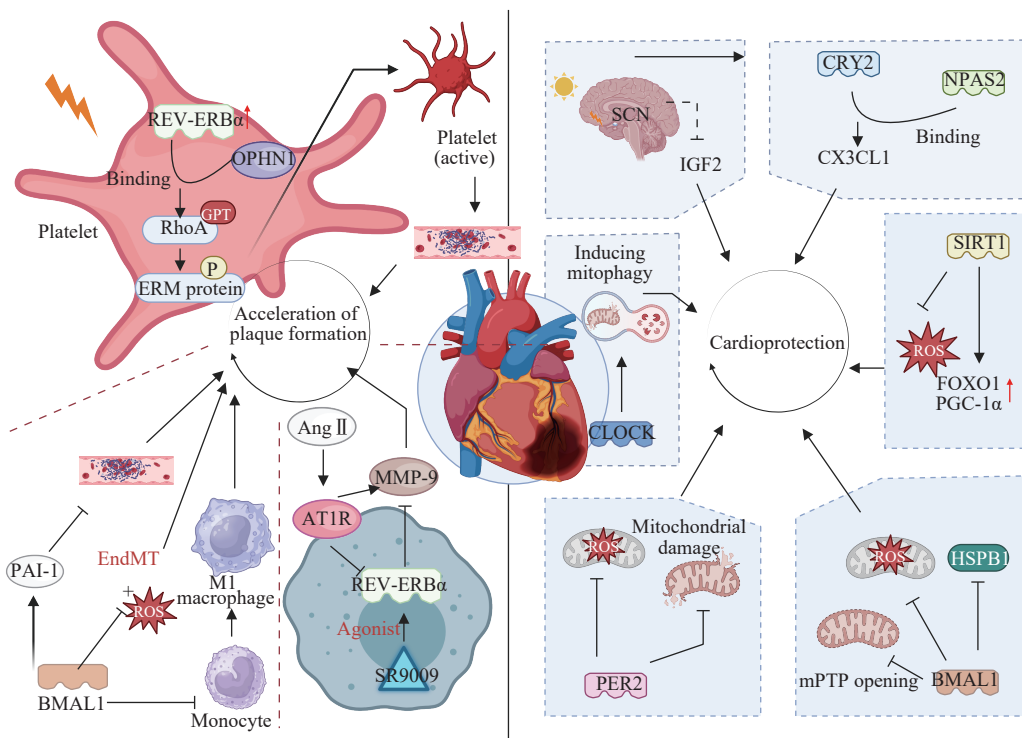


图2 心肌梗死中昼夜节律基因的机制通路

Fig 2 Mechanistic pathways of circadian rhythm genes in myocardial infarction

4 基于昼夜节律基因的 AMI 治疗

AMI 发生后, 通常伴随内源性时钟基因节律的紊乱。因此, 靶向昼夜节律基因的干预策略有望成为心肌梗死治疗的新方向。当前研究已提出多种基于分子靶点、环境调节和时间药理学的治疗路径。

4.1 分子靶点和直接干预策略

时钟蛋白作为调控心肌细胞稳态的重要分子, 在心肌梗死相关的死亡过程中发挥关键作用。铁死亡是

心肌梗死后心肌细胞死亡的重要机制之一, 导致组织坏死与心功能障碍。WANG 等^[57] 发现, ARNTL (BMAL1) 能够通过抑制铁死亡过程, 改善心肌组织的功能。此外, 在 I/R 小鼠模型中, REV-ERB α 缺失或拮抗剂干预可显著上调细胞周期调控因子 CDKN 1a/p21, 减轻睡眠-觉醒过渡期的心肌损伤^[58]。

4.2 基于光照的昼夜节律干预

光照作为影响昼夜节律最强的外源性因子, 可通过调控节律蛋白表达改善心肌损伤。OYAMA 等^[59]

的研究指出, 强光可以显著上调PER2的表达, 进而调控线粒体代谢、三羧酸循环酶活性及HIF-1A相关通路, 从而减轻心肌缺氧损伤。进一步研究表明, 强光诱导的PER2表达可激活miR-21; 该microRNA具有昼夜节律性表达特点, 参与心肌糖酵解调节和能量储存。BARTMAN等^[60]的实验证实, PER2-miR-21轴可以有效减小心肌的梗死面积, 提示强光疗法在节律紊乱相关心血管疾病中具有应用前景。

4.3 基于时间药理学的节律精准治疗

基于昼夜节律的时间药理学为提升AMI相关药物治疗效果提供了新的思路。临床研究^[61]显示, 睡前服用血管紧张素转换酶抑制剂较日间服用能够更有效控制夜间血压, 改善高血压相关的心血管风险。而睡前服用阿司匹林也可以降低早晨的血小板活性, 从而降低AMI的发生率。

此外, WINTER等^[62]发现, 骨髓源性细胞向动脉粥样硬化斑块的募集呈现节律性波动, 在活动末期至静息期初最为活跃, 主要由骨髓细胞周期性分泌CCL2驱动。因此, 在这段时间内靶向CCR2(CCL2的受体)可以有效抑制炎症细胞浸润, 减缓病变进展, 并最大限度地减少药物不良反应。基于昼夜节律机制, ZHANG等^[63]开发出一种以透明质酸(HA)为核心, 结合白藜芦醇(RES)和原花青素(OPC)的纳米粒(HA-RES-OPC-MMP NPs)。该纳米颗粒能够显著清除ROS, 减轻炎症反应, 同时激活节律基因PER1、PER2和SIRT1的表达, 突显其在节律精准医疗中的应用潜力。

5 挑战与展望

尽管昼夜节律基因在心肌梗死发病机制及干预策略中的作用日益明确, 但其在临床转化与个体化治疗中的应用仍面临诸多挑战, 亟需进一步研究, 实现技术突破。

5.1 性别差异与基因多态性

ŠKRLEC等^[64]研究发现, 心肌梗死患者中CLOCK基因的表达存在性别相关差异。ALIBHAI等^[65]进一步发现, 雌性Clock敲除小鼠在卵巢激素保护下可以部分抵抗心肌损伤, 其机制涉及对心脏代谢的重塑和保护。因此, 未来研究应将性别因素纳入

昼夜节律基因研究的实验设计与统计分析, 以提高研究结论的代表性与准确性。

5.2 动物模型与临床转化的局限

大多数昼夜节律研究依赖于啮齿类动物模型, 而不同物种之间昼夜节律的差异对研究结果的解释与应用构成限制。YAN等^[26]比较了小鼠、大鼠、恒河猴和人类的41个常见的昼夜节律基因表达模式, 发现大鼠的昼夜节律相较小鼠延迟4~5 h, 小鼠的昼夜节律较人类提前8~12 h, 且灵长类动物更接近人类的昼夜节律状态。这一时相差异提示, 现有动物在拟人类昼夜节律病理状态方面存在局限, 亟需发展更贴近人类节律特征的模型体系, 或采用人源性细胞和类器官系统辅助研究, 以增强研究成果的临床转化潜力。

5.3 多组学整合与精准干预的新方向

昼夜节律的调控网络高度复杂, 单一组学手段难以全面解析其在心肌梗死中的功能机制。未来研究应加强转录组、蛋白质组、代谢组和表观组等多维数据的整合分析, 系统阐明时钟基因在心肌梗死中的动态调控路径。与此同时, 结合个体化医学发展趋势, 开发基于节律特征的靶向干预技术, 如节律调控的药物释放体系与人工智能辅助的时间精准给药平台, 有望改善治疗效果、减少不良反应。近年来兴起的“跨器官昼夜节律协同”研究, 如心-脑轴中的时钟基因调控, 为探讨心肌梗死全身性节律调控效应提供了新的理论框架和研究方向^[66-67]。

6 结语

昼夜节律紊乱与心肌梗死的发生、发展及预后密切相关, 其研究价值体现在阐明新的发病机制、优化治疗策略、促进学科交叉融合, 为代谢综合征、心力衰竭等疾病研究提供研究思路和治疗策略。

尽管该领域发展迅速, 但仍面临多项挑战, 制约了昼夜节律基因在心肌梗死临床治疗应用中的推进。首先, 当前关于昼夜节律基因与心肌梗死关联的研究缺乏系统性的理论框架, 尤其是多基因协同作用机制方面。其次, SCN与心脏外周时钟之间的相互调控机制仍不清晰, 限制了对“生物钟-心-脑”调控轴的整体理解。第三, 实验研究与临床转化之间仍存在鸿

沟,缺乏可直接应用于个体化治疗的干预手段,阻碍了精准医学在该领域的开展。

总体而言,深入解析昼夜节律基因的分子调控网络,并结合时间治疗理念,推动多组学整合与个体化干预手段的发展,是未来昼夜节律与心肌梗死交叉研究的重要方向,具有广阔的临床转化前景。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors declare no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

黄铭望负责文献查阅、论文撰写;贾康妮负责论文的修改;闫小响负责论文写作指导及审核。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

HUANG Mingwang was responsible for the literature search and manuscript drafting. JIA Kangni performed the manuscript revisions. YAN Xiaoxiang provided guidance on manuscript writing and critically reviewed the manuscript. All authors have read the final version of manuscript and consented to its submission.

- Received: 2025-06-26
- Accepted: 2025-09-03
- Published online: 2025-12-22

参 · 考 · 文 · 献

- [1] BARGIELLO T A, JACKSON F R, YOUNG M W. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*[J]. Nature, 1984, 312(5996): 752-754.
- [2] KOIKE N, YOO S H, HUANG H C, et al. Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals[J]. Science, 2012, 338(6105): 349-354.
- [3] DE LOS REYES P, SERRANO-BUENO G, ROMERO-CAMPERO F J, et al. CONSTANS alters the circadian clock in *Arabidopsis thaliana*[J]. Mol Plant, 2024, 17(8): 1204-1220.
- [4] LIU Z, SELBY C P, YANG Y, et al. Circadian regulation of c-MYC in mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(35): 21609-21617.
- [5] PARTCH C L, GREEN C B, TAKAHASHI J S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock[J]. Trends Cell Biol, 2014, 24(2): 90-99.
- [6] RANA S, PRABHU S D, YOUNG M E. Chronobiological influence over cardiovascular function: the good, the bad, and the ugly[J]. Circ Res, 2020, 126(2): 258-279.
- [7] SHAH P K, LECIS D. Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. F1000Res, 2019, 8: F1000FacultyRev-F1000Faculty1402.
- [8] KOLOGRIVOVA I, SHTATOLKINA M, SUSLOVA T, et al. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction[J]. Front Immunol, 2021, 12: 664457.
- [9] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(4): 203-212.
- [10] LINDSEY M L, IYER R P, JUNG M, et al. Matrix metalloproteinases as input and output signals for post-myocardial infarction remodeling[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 91: 134-140.
- [11] JOHANSSON S, ROSENGREN A, YOUNG K, et al. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 53.
- [12] VIRAG J A, LUST R M. Circadian influences on myocardial infarction[J]. Front Physiol, 2014, 5: 422.
- [13] GEIGER S S, CURTIS A M, O'NEILL L A J, et al. Daily variation in macrophage phagocytosis is clock-independent and dispensable for cytokine production[J]. Immunology, 2019, 157(2): 122-136.
- [14] DOMÍNGUEZ F, FUSTER V, FERNÁNDEZ-ALVIRA J M, et al. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(2): 134-144.
- [15] LI H, KILGALLAN A B, MÜNZEL T, et al. Influence of mental stress and environmental toxins on circadian clocks: implications for redox regulation of the heart and cardioprotection[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(23): 5393-5412.
- [16] THOSAR S S, BERMAN A M, HERZIG M X, et al. Circadian rhythm of vascular function in midlife adults[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(6): 1203-1211.
- [17] MAN A W C, LI H, XIA N. Circadian rhythm: potential therapeutic target for atherosclerosis and thrombosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): E676.
- [18] ZHANG Z Q, DING J W, WANG X A, et al. Abnormal circadian rhythms are associated with plaque instability in acute coronary syndrome patients[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(10): 3761-3771.
- [19] CHALLET E. Minireview: entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals[J]. Endocrinology, 2007, 148(12): 5648-5655.
- [20] DOMÍNGUEZ-RODRÍGUEZ A. Melatonin in cardiovascular disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012, 21(11): 1593-1596.
- [21] OTA S M, KONG X P, HUT R, et al. The impact of stress and stress hormones on endogenous clocks and circadian rhythms[J]. Front Neuroendocrinol, 2021, 63: 100931.
- [22] RABINOVICH-NIKITIN I, KIRSCHENBAUM E, KIRSCHENBAUM L A. Autophagy, clock genes, and cardiovascular disease[J]. Can J Cardiol, 2023, 39(12): 1772-1780.
- [23] 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.
- [24] SOLT L A, KOJETIN D J, BURRIS T P. The REV-ERBs and RORs: molecular links between circadian rhythms and lipid homeostasis[J]. Future Med Chem, 2011, 3(5): 623-638.
- [25] LEE J, PARK E, KIM G H, et al. A splice variant of human Bmal1 acts as a negative regulator of the molecular circadian clock[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(12): 1-10.
- [26] YAN J, WANG H, LIU Y, et al. Analysis of gene regulatory networks in the mammalian circadian rhythm[J]. PLoS Comput Biol, 2008, 4(10): e1000193.
- [27] YOUNG M E, BREWER R A, PELICIARI-GARCIA R A, et al. Cardiomyocyte-specific BMAL1 plays critical roles in metabolism, signaling, and maintenance of contractile function of the heart[J]. J Biol Rhythms, 2014, 29(4): 257-276.
- [28] SATO F, KOHSAKA A, TAKAHASHI K, et al. Smad3 and Bmal1 regulate p21 and S100A4 expression in myocardial stromal fibroblasts via TNF- α [J]. Histochem Cell Biol, 2017, 148(6): 617-624.
- [29] ASTONE M, OBERKERSCH R E, TOSI G, et al. The circadian protein BMAL1 supports endothelial cell cycle during angiogenesis[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(10): 1952-1968.
- [30] TAKAGURI A, SASANO J, AKIHIRO O, et al. The role of circadian clock gene *BMAL1* in vascular proliferation[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 872: 172924.
- [31] ABDEL-RAHMAN E A, HOSSEINY S, AALIYA A, et al. Sleep/



- wake calcium dynamics, respiratory function, and ROS production in cardiac mitochondria[J]. *J Adv Res*, 2021, 31: 35-47.
- [32] SCHRODER E A, BURGESS D E, ZHANG X P, et al. The cardiomyocyte molecular clock regulates the circadian expression of *Kcnh2* and contributes to ventricular repolarization[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(6): 1306-1314.
 - [33] MIA S, KANE M S, LATIMER M N, et al. Differential effects of REV-ERB α/β agonism on cardiac gene expression, metabolism, and contractile function in a mouse model of circadian disruption[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(6): H1487-H1508.
 - [34] SHI J, TONG R, ZHOU M, et al. Circadian nuclear receptor Rev-erba is expressed by platelets and potentiates platelet activation and thrombus formation[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(24): 2317-2334.
 - [35] SATO S, SAKURAI T, OGASAWARA J, et al. A circadian clock gene, Rev-erba, modulates the inflammatory function of macrophages through the negative regulation of *Ccl2* expression[J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 407-417.
 - [36] MARTINO T A, YOUNG M E. Influence of the cardiomyocyte circadian clock on cardiac physiology and pathophysiology[J]. *J Biol Rhythms*, 2015, 30(3): 183-205.
 - [37] ERIKSSON H P, SÖDERBERG M, NEITZEL R L, et al. Cardiovascular mortality in a Swedish cohort of female industrial workers exposed to noise and shift work[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2021, 94(2): 285-293.
 - [38] ARORA N, RICHMOND R C, BRUMPTON B M, et al. Self-reported insomnia symptoms, sleep duration, chronotype and the risk of acute myocardial infarction (AMI): a prospective study in the UK Biobank and the HUNT Study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2023, 38(6): 643-656.
 - [39] YANG Z, BLACK K, OHMAN-STRICKLAND P, et al. Disruption of central and peripheral circadian clocks and circadian controlled estrogen receptor rhythms in night shift nurses in working environments[J]. *FASEB J*, 2024, 38(11): e23719.
 - [40] ŠKRLEC I, MILIĆ J, STEINER R. The impact of the circadian genes *CLOCK* and *ARNTL* on myocardial infarction[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): E484.
 - [41] ŠKRLEC I, MILIĆ J, HEFFER M, et al. Genetic variations in circadian rhythm genes and susceptibility for myocardial infarction[J]. *Genet Mol Biol*, 2018, 41(2): 403-409.
 - [42] YAN X, HUANG Y, WU J. Identify cross talk between circadian rhythm and coronary heart disease by multiple correlation analysis[J]. *J Comput Biol*, 2018, 25(12): 1312-1327.
 - [43] ZHAO Y C, LU X Y, WAN F, et al. Disruption of circadian rhythms by shift work exacerbates reperfusion injury in myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(21): 2097-2115.
 - [44] ZHANG L, ZHANG R, TIEN C L, et al. REV-ERB α ameliorates heart failure through transcription repression[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(17): 95177.
 - [45] WANG S, GU X, ZHANG Q, et al. Angiotensin II suppresses rev-erba expression in THP-1 macrophages via the Ang II type 1 receptor/liver X receptor α pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1): 303-313.
 - [46] HEMMERYCKX B, FREDERIX L, LIJNEN H R. Deficiency of Bmal1 disrupts the diurnal rhythm of haemostasis[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 118: 1-8.
 - [47] ZHU M, TANG H, TANG X, et al. BMAL1 suppresses ROS-induced endothelial-to-mesenchymal transition and atherosclerosis plaque progression via BMP signaling[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10): 3150-3161.
 - [48] HUO M, HUANG Y, QU D, et al. Myeloid *Bmal1* deletion increases monocyte recruitment and worsens atherosclerosis[J]. *FASEB J*, 2017, 31(3): 1097-1106.
 - [49] HAO K L, ZHAI Q C, GU Y, et al. Disturbance of suprachiasmatic nucleus function improves cardiac repair after myocardial infarction by IGF2-mediated macrophage transition[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(8): 1612-1624.
 - [50] HUANG J, QING W, PAN Y. NPAS2 ameliorates myocardial ischaemia/reperfusion injury in rats via CX3CL1 pathways and regulating autophagy[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(16): 20569-20584.
 - [51] KILGALLEN A B, VAN DEN AKKER F, FEYEN D A M, et al. Circadian dependence of the acute immune response to myocardial infarction[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 869512.
 - [52] LIU X, XIAO W, JIANG Y, et al. Bmal1 regulates the redox rhythm of HSPB1, and homooxidized HSPB1 attenuates the oxidative stress injury of cardiomyocytes[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5542815.
 - [53] ZHANG X Y, WANG L, YAN W J, et al. *Period 2*-induced activation of autophagy improves cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *Hum Gene Ther*, 2020, 31(1/2): 119-128.
 - [54] BEESLEY S, NOGUCHI T, WELSH D K. Cardiomyocyte circadian oscillations are cell-autonomous, amplified by β -adrenergic signaling, and synchronized in cardiac ventricle tissue[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159618.
 - [55] WENG Y, LI H, GAO L, et al. PER2 regulates reactive oxygen species production in the circadian susceptibility to ischemia/reperfusion injury in the heart[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6256399.
 - [56] RABINOVICH-NIKITIN I, RASOULI M, REITZ C J, et al. Mitochondrial autophagy and cell survival is regulated by the circadian *Clock* gene in cardiac myocytes during ischemic stress[J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3794-3812.
 - [57] WANG X D, KANG S. Ferroptosis in myocardial infarction: not a marker but a maker[J]. *Open Biol*, 2021, 11(4): 200367.
 - [58] MONTAIGNE D, MARECHAL X, MODINE T, et al. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erba antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10115): 59-69.
 - [59] OYAMA Y, BARTMAN C M, BONNEY S, et al. Intense light-mediated circadian cardioprotection via transcriptional reprogramming of the endothelium[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(6): 1471-1484.e11.
 - [60] BARTMAN C M, OYAMA Y, BRODSKY K, et al. Intense light-elicited upregulation of miR-21 facilitates glycolysis and cardioprotection through Per2-dependent mechanisms[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176243.
 - [61] HERMIDA R C, AYALA D E. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing[J]. *Hypertension*, 2009, 54(1): 40-46.
 - [62] WINTER C, SILVESTRE-ROIG C, ORTEGA-GOMEZ A, et al. Chrono-pharmacological targeting of the CCL2-CCR2 axis ameliorates atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(1): 175-182.e5.
 - [63] ZHANG B, WANG C, GUO M, et al. Circadian rhythm-dependent therapy by composite targeted polyphenol nanoparticles for myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(41): 28154-28169.
 - [64] ŠKRLEC I, TALAPKO J, JUZBAŠIĆ M, et al. Sex differences in circadian clock genes and myocardial infarction susceptibility[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8(5): 53.
 - [65] ALIBHAI F J, REITZ C J, PEPPLER W T, et al. Female Clock^{A19/A19} mice are protected from the development of age-dependent cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(2): 259-271.
 - [66] KROETSCH J T, LIDINGTON D, ALIBHAI F J, et al. Disrupting circadian control of peripheral myogenic reactivity mitigates cardiac injury following myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(6): 1403-1415.
 - [67] HALADE G V, MAT Y, GOWDA S G B, et al. Sleep deprivation in obesogenic setting alters lipidome and microbiome toward suboptimal inflammation in acute heart failure[J]. *FASEB J*, 2023, 37(5): e22899.

[本文编辑] 吴 洋

