

综述

脂质代谢昼夜节律机制及其对脑卒中发病的影响综述

李 北^{1,2}, 李婧晨², 郭熙朗², 於原思渡², 罗亦弘², 胡 琴^{3#}, 高 丽^{1#}

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科, 上海 200127; 2. 上海交通大学医学院仁济临床医学院, 上海 200127;
3. 上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科, 上海 200127

[摘要] 脑卒中作为一种以局灶性或全脑功能损害为核心临床特征的脑血管病, 具有高发病率、高致残率与高死亡率的特征, 其发病具有一定的昼夜节律性。随着现代生活节奏加快以及科技的发展, 夜班工作、跨时区出行增多, 同时电子产品使用时长与娱乐时间的延长, 致使昼夜节律紊乱的人群增加。已有研究证实, 昼夜节律紊乱与代谢综合征、心脑血管疾病等多种疾病的发病风险显著相关, 但其具体机制尚未明晰。脂质代谢异常是脑卒中, 特别是缺血性脑卒中发病的重要危险因素。机体内脂质的消化、吸收、运输、合成、分解及氧化过程, 均受到中枢和外周分子钟的精确调控, 呈现出显著的时序特征。昼夜节律紊乱与脂质代谢异常、动脉粥样硬化密切相关。该文对昼夜节律调控脂质代谢的机制, 及其在脑卒中发病与进展中的作用进行综述, 并基于此提出脑卒中“时间疗法”的新策略。

[关键词] 脑卒中; 昼夜节律; 脂质代谢; 分子钟; 时间疗法; 动脉粥样硬化; 血脂异常

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2026.05.014 **[中图分类号]** R743.3 **[文献标志码]** A

Review of circadian rhythm mechanism of lipid metabolism and its impact on the incidence of stroke

Li Bei^{1,2}, Li Jingchen², Guo Xilang², Yu Yuansidu², Luo Yihong², Hu Qin^{3#}, Gao Li^{1#}

1. Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Renji Clinical Medical College, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 3. Department of Neurosurgery, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] Stroke, a cerebrovascular disease characterized by focal or global brain function impairment as its core clinical feature, is associated with high incidence, disability, and mortality rates. Its onset exhibits a certain circadian rhythmicity. With the acceleration of modern life rhythms and the development of science and technology, the prevalence of night-shift work and cross-time-zone travel has increased. Meanwhile, prolonged use of electronic products and extended entertainment time have led to an increase in the number of people with circadian rhythm disorders. Existing studies have confirmed that circadian rhythm disorders are significantly associated with the risk of various diseases, such as metabolic syndrome and cardiovascular and cerebrovascular diseases. However, the specific mechanisms remain unclear. Abnormal lipid metabolism is an important risk factor for stroke, especially ischemic stroke. The processes of lipid digestion, absorption, transport, synthesis, decomposition, and oxidation in the body are precisely regulated by central and peripheral molecular clocks, showing significant temporal characteristics. Circadian rhythm disorders are closely related to abnormal lipid metabolism and atherosclerosis. This article reviews the mechanisms by which circadian rhythms regulate lipid metabolism and their role in the onset and progression of stroke, and based on this, proposes new targets for stroke chronotherapy.

[Key words] stroke; circadian rhythm; lipid metabolism; molecular clock; chronotherapy; atherosclerosis; dyslipidemia

脑卒中作为一种以局灶性或全脑功能损害为核心临床特征的神经系统急症, 已成为全球第二大死亡原因以及第一大致残病因, 给社会和家庭带来了沉重负

担^[1]。众多研究表明, 脑卒中在一日内的发病频率呈现出昼夜节律性, 早晨时段出现强峰值, 下午时段出现弱峰值^[2]。这种双峰模式不仅与血压、心律、

[基金项目] 上海交通大学“交大之星”医工交叉项目 (YG2023QNB10); 上海交通大学医学院大学生创新训练计划 (20260241); 仁济医院国家自然科学基金项目 (RJTJ26-MS-017)。

[通信作者] 高 丽, 副主任医师, 博士; 电子信箱: gaoli246619@126.com。胡 琴, 研究员, 博士; 电子信箱: huqinle20010709@126.com。[#]为共同通信作者。

[Funding Information] Fundamental Research Funds for the Central Universities (YG2023QNB10); Innovative Training Program for College Students of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (20260241); National Natural Science Foundation of China Promotion Project of Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (RJTJ26-MS-017).

[Corresponding Author] Gao Li, E-mail: gaoli246619@126.com. Hu Qin, E-mail: huqinle20010709@126.com. [#]Co-corresponding authors.



血糖、血脂的昼夜节律波动有关,还与脑卒中的进展速度及预后密切相关。然而,目前对于昼夜节律与脑卒中的相关性及其发病机制,仍未明确。

昼夜节律,又称生物钟,存在于所有生物体内,以24 h为一个时间周期,协调着如睡眠/觉醒周期等机体内部的生理活动。随着现代生活节奏的加快和科技的发展,夜班工作、跨时区出行的需求不断增多,电子产品的使用时间和娱乐时长显著增加,导致昼夜节律紊乱的人群日益增多。既往研究^[3-4]表明,昼夜节律紊乱与代谢综合征、心脑血管疾病等多种疾病的发病风险显著相关,而脂质代谢失衡是其中的核心环节之一。脂质代谢是指体内脂质的合成、转运、储存和降解过程,对于维持机体的能量平衡和细胞功能至关重要^[5]。该过程不仅受到激素、营养、体温等外部因素的调节,也受到内在生物钟的精准调控。随着昼夜节律的变化,脂质代谢的各个环节表现出特殊的时序特征。

脂质代谢异常是脑卒中,尤其是缺血性脑卒中的高危因素。动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的主要病理基础,而高脂血症是驱动动脉粥样硬化斑块形成与不稳定的关键因素^[6]。昼夜节律通过对脂质代谢各个环节的精细调控,精准控制着肝脏、脂肪组织和血管壁的脂质稳态^[7-8]。因此,现代生活方式所导致的昼夜节律紊乱,有可能通过破坏人体内脂质代谢的动态平衡,加剧血脂异常和动脉粥样硬化的进程,进而对脑卒中的发生时间、严重程度及临床预后产生影响^[3]。

本文旨在对昼夜节律调控脂质代谢的机制及相关进展进行综述,阐述其在脑卒中发生发展中的作用,探寻新的治疗靶点,为脑卒中的治疗提供新思路。

1 脑卒中与昼夜节律的关系

1.1 脑卒中的昼夜节律性

众多研究表明,脑卒中的发病呈现出一定的昼夜节律性。研究^[9]发现,脑卒中发病在全天呈现双峰模式,在上午时段(6:00—12:00)出现强峰,发病率最高,而在下午时段(16:00—20:00)则出现弱峰。此外,有研究发现不同亚型的脑卒中虽然均在上午时段发病率最高,但各亚型间存在差异。如Ripamonti等^[2]的研究显示:出血性脑卒中、腔隙性脑卒中和隐源性脑卒中的发病高峰更集中在清晨(6:00—9:00);而心源性栓塞及小血管闭塞性缺血性

脑卒中则更多发生在整个上午或上午晚期(9:00—12:00)。这种具有时间规律性的现象形成,是由于人体正常的昼夜节律调控作用,致使血管系统在特定时段处于高风险状态,这一状态与血压、心律、血小板凝集、血液黏度以及胰岛素、胰高血糖素和肾上腺素等激素的昼夜波动变化紧密相关。脑卒中的昼夜节律性,不仅表现在发病率的差异上,更与临床特征和预后密切相关。研究^[10-11]发现,与日间起病的脑卒中患者相比,夜间起病的脑卒中患者初始病情更为严重、急性进展风险更高、长期预后更差,其核心梗死面积更大,缺血半暗带进展更快,早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)更显著。此外,研究^[12]还发现,脑自动调节功能在夜间和早晨时段相对较弱,而在下午时段则较为有效,提示在脑卒中恢复过程中,下午进行运动和手术等治疗可能更合适,更有利于患者的康复。这些都提示脑卒中的昼夜节律性为其预防和治疗提供了新的方向。

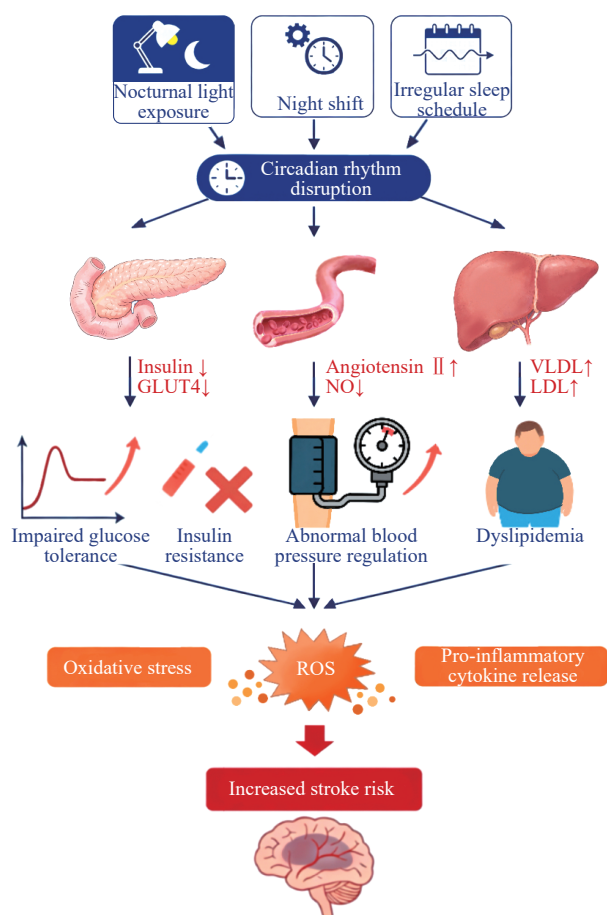
1.2 昼夜节律紊乱加剧脑卒中风险

现代生活方式,如夜间光照、轮班工作、作息不规律所引发的昼夜节律紊乱,会破坏人体内的各种代谢稳态,已经成为一个独立且重要的心脑血管疾病风险因素(图1)^[13]。众多研究证实,昼夜节律紊乱不仅会加剧脑卒中风险,甚至还可能导致更加不良的预后^[2,11]。昼夜节律紊乱会导致葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、血压调节异常、脂质代谢失衡,同时促使氧化应激增强以及促炎因子释放增多,导致血管内皮损伤。这一系列变化加速肥胖、2型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、脂肪性肝炎以及其他心血管代谢疾病的发生与发展,进一步增加脑卒中发生的风险,恶化脑卒中病理进程与临床结局。尽管血流动力学昼夜节律对脑卒中的影响已开展了广泛研究,但血脂异常本身就是脑卒中的重要风险因素。因此,探究昼夜节律紊乱如何导致脂质代谢失衡,加剧动脉粥样硬化并最终诱发脑卒中,为解释现代生活模式下脑卒中风险的升高,提供了全新的切入点。

2 昼夜节律对脂质代谢的调控作用及分子机制

2.1 血脂代谢与昼夜节律密切相关

研究表明,血清脂质水平具有明显的昼夜节律



Note: GLUT4—glucose transporter type 4; NO—nitric oxide; VLDL—very-low-density lipoprotein; LDL—low-density lipoprotein; ROS—reactive oxygen species.

图1 现代生活方式导致的昼夜节律紊乱与脑卒中发病的相关性
Fig 1 Association between modern lifestyle-induced circadian rhythm disruption and the incidence of stroke

性。一般而言,日间是脂肪酸与甘油三酯(triglycerides, TG)合成较为活跃的时段,而夜间机体则更多依赖于脂肪酸的降解与氧化过程来供应能量。机体的血脂水平通常在进食高峰期上升,而在休息和禁食期下降^[14-15]。小鼠的外周钟控代谢物定量测量结果也显示,15%~20%的代谢物存在昼夜振荡现象^[16]。这种昼夜节律性是内源性生物钟与外界授时因子共同调控的结果。作为重要的昼夜夹带授时因子,进食对血脂节律有显著影响。有研究^[17]显示,健康受试者与2型糖尿病患者的餐后血清TG均存在明显峰值,且这种血脂水平的振荡相位与进食的昼夜夹带密切相关。然而, Pan等^[15]的研究证实,在光照恒定且自由摄食的小鼠中,血脂的昼夜振荡消失,这表明光夹带对血脂水平的调控也发挥着关键作用。Escobar等^[18]的研究进一步证实,禁食96 h的大鼠,仍可持续检测到血浆TG的昼夜节律性,这证实血脂

的节律性不完全依赖于进食行为的驱动,内源性生物钟是其持续振荡的基础。

众所周知,外周血脂水平受肠道吸收与肝脏生物合成的共同作用影响,而肠道吸收与肝脏生物合成皆受到昼夜节律机制的调节。研究^[19]表明,小鼠肠细胞以节律性表达分子钟基因,且肠道脂质吸收效率存在昼夜波动,在活动期其效率更高,休息期更低。当对小鼠进行肠道特异性敲除分子钟基因脑和肌肉芳香烃受体核转位蛋白样蛋白1 (brain and muscle ARNT-like protein 1, *Bmal1*)时,会导致小鼠肠内脂质再合成受损及脂肪分泌减少。与之相仿,肠内缺乏核受体亚家族1 D组受体1 (nuclear receptor subfamily 1 group D member 1, *Nr1d1*, *Rev-erba*),会增强膳食脂肪吸收,进而增加肥胖风险^[20]。这表明肠道分子钟基因在脂肪的吸收过程中有着不可或缺的作用。肝脏内胆固醇合成速率也有一定的昼夜节律性。早期研究^[21]证实,肝脏内羟甲基戊二酰辅酶A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)还原酶(体内生物合成胆固醇过程当中的限速酶)的活性在夜间处于最高水平,日间则降至最低水平。一项针对8名遵循标准饮食的志愿者血清中的7-烯胆固醇(一种体内胆固醇合成的循环标志物)的全天候评估显示,其浓度呈现出明确的昼夜节律性,在夜间达到峰值^[22]。与之相仿, TG合成同样受昼夜节律的调控。小鼠肝脏的脂质组学分析表明, TG的积累具有昼夜节律性,且参与TG生物合成的多种酶,包括甘油-3-磷酸酰基转移酶(glycerol-3-phosphate acyltransferase, GPAT), 1-酰基甘油-3-磷酸酰基转移酶(1-acylglycerol-3-phosphate acyltransferase, AGPAT)和二酰基甘油酰基转移酶(diacylglycerol acyltransferase, DGAT),其表达均呈现昼夜振荡^[23]。

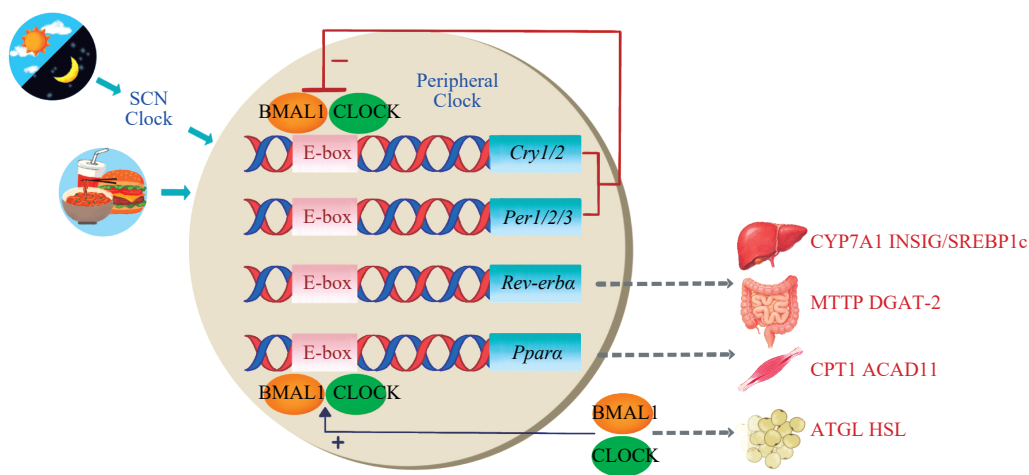
此外,近年来的研究进一步发现,脂肪酸合成与降解途径同样受到昼夜节律的调控。乙酰辅酶A作为棕榈酸生物合成以及脂肪酸链延长的主要底物,其浓度呈现出昼夜节律性波动,这一过程由乙酰辅酶A合成酶1 (acetyl-CoA synthetase 1, *AceCS1*)的节律性活性变化驱动^[24]。同时,参与长链脂肪酸在细胞内 β -氧化的关键酶,如肉碱棕榈酰转移酶1 (carnitine-palmitoyl transferase 1, CPT1)及极长链酰基辅酶A脱氢酶11 (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase, VLCAD),其表达水平与活性均呈现出昼夜节律

性^[25]。这些现象均表明,血脂代谢的昼夜节律性受内源性生物钟系统的调控。

2.2 昼夜节律对脂质消化吸收、运输、合成、分解及氧化过程的调控及机制

2.2.1 昼夜节律对脂质消化吸收的调控 昼夜节律系统借助一套精密的转录—翻译反馈环路,从分子层面精准协调脂质代谢的各个关键环节,涵盖脂质的消化与吸收、运输、细胞内生物合成、分解以及氧化,以此维持全身的脂质稳态(图2)。脂质的消化与吸收是全身脂质代谢的起始步骤。研究^[26]表明,该过程受到昼夜节律的严格调控。作为脂质乳化的关键物质,胆汁酸在肝脏中的合成受到核心分子钟的高度调控。研究^[27]表明,REV-ERB α 蛋白驱动胆固醇转化为胆汁酸的限速酶——胆固醇-7 α -羟化酶(cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1, CYP7A1)呈现节律性表达,使其活性高峰与进食期吻合,保障脂质的有效乳化,为后续吸收做准备。在缺乏REV-ERB α 蛋白的小鼠体内,CYP7A1的表达峰

值消失,且胆汁酸的合成和排泄均受损。与此同时,小肠作为膳食脂肪吸收的主要场所,其肠细胞内的外周分子钟通过*Bmal1*、*Rev-erba*等核心时钟基因的节律性转录与翻译,直接调控微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, *Mttp*)、二酰基甘油酰基转移酶2(diacylglycerol acyltransferase 2, *Dgat2*)等关键基因的节律性表达,使肠道脂质吸收与再合成效率在活动期达到峰值^[20,28]。这种由核心分子钟主导的调控并非仅局限于转录启动层面,还涉及染色质状态的表观遗传重塑。研究^[29]发现,REV-ERB α 蛋白在调控胆汁酸及TG代谢时,需招募组蛋白脱乙酰酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)形成共抑制复合物。该复合物在基因组范围内呈现出显著的节律性募集特征,通过介导胆汁酸合成限速酶和TG合成限速酶等关键基因启动子区的组蛋白去乙酰化,精细锁定了这些脂质代谢限速酶的表达窗口。这种表观遗传层面的“节律门控”机制,确保了脂质消化过程能与机体的进食行为在时空上实现高度精准同步^[30]。



Note: SCN—suprachiasmatic nucleus; CLOCK—circadian locomotor output cycles kaput; *Per1/2/3*—period circadian regulator 1/2/3; INSIG—insulin induced gene; DGAT-2—diacylglycerol O-acyltransferase 2; ACAD11—acyl-CoA dehydrogenase family member 11; *Cry*—cryptochrome; *Ppara*—peroxisome proliferator-activated receptor α ; ATGL—adipose triglyceride lipase; HSL—hormone-sensitive lipase; SREBP1c—sterol regulatory element-binding protein 1c.

图2 外周组织脂质代谢的昼夜节律分子机制

Fig 2 Molecular mechanisms of circadian rhythm regulation in peripheral lipid metabolism

2.2.2 昼夜节律对脂质运输和合成的调控 当脂质完成吸收并进入循环系统后,其运输环节同样受到昼夜节律的精准调控。研究^[27]表明,血浆中的脂质,如TG和甘油二酯(diacylglycerol, DG),其浓度呈现出显著而广泛的昼夜节律性。这种节律性主要取决于肝脏和肠道中载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)以及MTTP的节律性表达,这2种蛋白负责

组装乳糜微粒和极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)颗粒。核心分子钟通过调控*ApoB*基因的转录活性,使其表达量在一天之中呈现出周期性波动,从而对脂蛋白颗粒的构建过程形成限制^[28]。

与此同时,细胞内脂质合成是一个尤为复杂的协同过程,分子钟通过多层级修饰对其加以调控^[7]。

甾醇调节元件结合蛋白1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c) 是脂肪酸和TG合成途径的关键转录因子。SREBP1c的活性不仅受到钟控基因胰岛素诱导基因 (insulin induced gene, *Insig*) 的隔离调控, 还高度依赖于翻译后的乙酰化与磷酸化修饰。一方面, 作为代谢感知因子的去乙酰化酶1 (sirtuin 1, SIRT1) 和去乙酰化酶6 (sirtuin 6, SIRT6), 它们所介导的节律性去乙酰化作用, 能精确调节AceCS1的活性, 以及固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c) 在染色质上的募集效率, 以此驱动脂肪酸及胆固醇合成的日间节律^[28]。另一方面, AMP激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 能够通过磷酸化核心分子钟蛋白隐花色素蛋白 (cryptochrome, CRY), 改变脂质合成相关酶的磷酸化状态, 将细胞能量稳态信息反馈至脂质合成通路^[8]。此外, 胆固醇合成的限速酶HMG-CoA还原酶以及胆汁酸合成的关键酶CYP7A1的表达, 同样受分子钟的调控^[6,21]。

2.2.3 昼夜节律对脂质分解和氧化的调控 在脂质的分解和氧化方面, 昼夜节律系统通过整合多层级的分子机制, 确保脂肪动员和脂肪酸 β -氧化过程与机体的能量需求高度契合^[6]。在白色脂肪组织中, BMAL1与昼夜运动输出周期蛋白 (circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK) 形成的异二聚体直接作用于脂肪甘油三酯脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL) 和激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 基因的转录, 从而调节脂肪水解速率, 支持脂质在活动期的分解。研究^[28]表明, 在*Bmal1*基因敲除的小鼠中, ATGL和HSL的昼夜振荡现象会消失, 这直接证明了核心时钟基因对脂肪分解过程的分子调控作用。

此外, 脂肪酸 β -氧化是能量产生的关键环节。在肝脏和肌肉中, 参与脂肪酸 β -氧化的关键酶 (如CPT1和ACAD11) 同样表现出昼夜节律性。核心时钟基因通过驱动脂肪酸氧化途径中重要的转录因子——过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 的节律性表达, 调节 β -氧化酶的活性, 从而确保机体在需要能量时, 脂肪酸能够被及时氧化分解^[25,28]。同时, SIRT1能对PPAR α 及其共激活因子进行节律性去乙酰化修饰, 从而根据氧化还原状态精细调节 β -氧化酶的催化

活性, 进一步确保脂质氧化过程的时序性^[8]。

综上所述, 昼夜节律系统通过转录、表观遗传以及翻译后修饰等途径, 实现对全身脂质代谢的精确调控, 维持机体健康和能量稳态。然而, 在现代生活中, 昼夜节律紊乱现象愈发普遍, 这一精细的时序控制系统不可避免地会遭到破坏, 导致脂质代谢紊乱, 甚至更多不良的后果。

2.3 昼夜节律紊乱对脂质代谢障碍及脑卒中风险的影响

研究表明, 昼夜节律系统和血浆脂质水平在一天内存在相互关联。一项针对20名健康男性受试者的研究^[29]中发现, 睡眠被剥夺后, 血浆中磷脂酰胆碱和TG的亚群水平出现升高。流行病学调查显示, 在昼夜节律紊乱的人群中, 如轮班工作者, 其血脂谱呈现特征性改变: 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 的昼夜振幅减小, 而低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的相位前移。这种变化极有可能导致TG异常升高, 这种改变与该人群清晨脑卒中风险的增加密切相关。研究^[30-31]表明, 夜班工作者短暂性脑缺血发作的发生率更高, 脑卒中风险也更高。这些数据提示, 脂质代谢昼夜节律紊乱可能是导致脑卒中发病的重要驱动因素。

昼夜节律紊乱通过破坏核心时钟基因的正常振荡, 诱发高血脂、血管炎症及动脉粥样硬化等多种共病因素, 最终显著提高了脑卒中的发生率和不良预后风险^[32]。首先, BMAL1/CLOCK异源二聚体功能受损会导致肝脏中各种脂质合成酶的表达失节律, 诱发高脂血症。研究表明, *Clock*突变小鼠表现出持续性高甘油三酯血症和高微粒体甘油三酯转移蛋白表达, 加重血脂异常和血管脂质沉积。*Bmal*缺失小鼠细胞内胆固醇积累, 加速泡沫细胞形成, 显著加剧动脉粥样病变^[26]。此外, REV-ERB α 通过抑制肝脏中脂肪酸合成酶和硬脂酰辅酶A去饱和酶1的表达, 在日间抑制脂质生成^[33]。REV-ERB α 还参与胆固醇逆向转运过程, 其功能异常会导致巨噬细胞内胆固醇堆积, 促进泡沫细胞形成, 加剧血管损伤^[34]。由此引发的脂质代谢障碍过程并非孤立存在, 而是与炎症和氧化应激深度交织。脂质在血管壁的异常沉积会诱导血管内皮产生过量的活性氧及自由基, 触发氧化应激, 进而激活全身慢性炎症反应并损伤内皮功能^[35]。

其次,昼夜节律紊乱直接影响与代谢相关的激素(如褪黑素、胰岛素、皮质醇)的节律性分泌,导致内分泌失调同步,从而干扰脂质的合成、分解、运输和储存过程^[13]。这种紊乱诱导的糖耐量受损和胰岛素抵抗会进一步恶化脂质代谢环境^[35]。研究发现,轮班工作者表现出胰岛素敏感性降低和炎症标志物表达升高以及葡萄糖耐量降低。胰岛素抵抗会导致脂肪组织过度分解,释放出大量的游离脂肪酸。血液中过多的游离脂肪酸不仅加重肝脏代谢负担,促进肝脏合成大量TG,进一步加重脂质代谢失衡,还会作为促炎信号分子激活免疫系统^[36]。与此同时,这种“糖脂代谢异常—氧化应激加剧—炎症反应激活”的恶性循环,在交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)失去节律性的情况下,会直接影响血压的昼夜波动,尤其容易导致反杓型(non-dipper)高血压,即夜间血压下降不充分或升高^[37]。长期激活的RAAS会导致血管重塑、动脉粥样硬化和心肌肥厚,直接加速心血管疾病的发生发展,显著增加脑卒中发生的风险^[38]。

一旦脑卒中发生,脂质代谢失衡随即会导致继发性损伤。研究显示,脑卒中发生后 *Rev-erba* 等核心时钟组分,会通过调控NOD样受体家族含热蛋白结构域蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体的活性,对IL-1 β 和IL-18等促炎细胞因子的水平进行调节,并促使活性氧及自由基的产生增多,进而加剧氧化应激和神经炎症,加速神经细胞凋亡。而这与脑梗死区域的扩大以及神经功能损害密切相关^[39-40]。

综上所述,昼夜节律紊乱通过破坏分子钟基因的正常振荡、内分泌失调同步以及胰岛素抵抗等多种机制,全方位地破坏脂质代谢平衡。此外,它还与高血压、糖尿病等多种代谢共病交织,形成恶性循环,从而显著加速动脉粥样硬化的进程,并增加脑卒中的发生率与严重程度^[13]。

3 基于“时间疗法”改善血脂异常,降低脑卒中风险

“时间疗法”作为一种基于人体生物钟节律的治疗策略,其实施方式有二:其一,通过改变患者的睡眠-觉醒节律,以达到预防或治疗疾病的目的;其二,依据患者的昼夜节律特点,合理调整治疗时机,进而

提高治疗效果^[41]。针对昼夜节律失调引起的血脂异常,目前的治疗策略主要包括改善睡眠质量、调整作息时间,以及使用药物调节脂质代谢。在药物治疗领域,如他汀类药物、前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂等降脂药物已得到广泛应用,并显示出显著的降脂效果。近年来,大量证据表明,这些药物不仅能够有效降低胆固醇水平,还能改善血管功能,减少脑卒中的发生风险^[42-43]。

此外,有研究着重强调了饮食模式与昼夜睡眠-觉醒周期保持一致性的重要性。Vujović等^[44]的研究观察发现,晚进食会导致脂质代谢减缓以及脂质合成增加,从而对脂质代谢途径产生改变。另一项针对成年超重男性开展的限时进食与延时进食的研究^[45]表明,限时进食对受试者的脂质谱具有有益作用,能够降低其总胆固醇、TG及LDL-C水平,从而降低其心脑血管疾病发生的风险。因此,除药物治疗外,调整饮食时间等生活方式的干预,对于血脂异常的治疗同样具有潜在价值。然而,鉴于不同研究中干预进食的时长及频率存在一定的异质性,因此仍需要更多的临床研究加以探讨。

近年来,诸多研究表明,基于昼夜节律的脑卒中时间疗法为脑卒中防治提供了全新视角^[9]。在预防阶段,夜间服用他汀类药物能够更为有效地抑制在夜间达到活性峰值的HMG-CoA还原酶,使LDL-C的波动幅度降低30%^[46]。晚餐后补充二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA),可与脂肪酸转运蛋白4(fatty acid transport protein 4, FATP4)的夜间表达高峰产生协同效应,提升脑组织对DHA的摄取率,进而稳定昼夜节律^[47]。在缺血性脑卒中的急性期治疗中,由于纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的活性在日间处于低谷状态,使得组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)在9:00—21:00时段疗效更佳,这与血栓栓塞的高发时段在生物节律上形成协同^[48]。研究^[49]表明,早晨(05:00—10:59)接受血管内血栓切除术治疗的患者,90 d的预后更优,这可能与昼夜节律调控下的神经保护机制在晨间更易被激活有关。

此外,新兴的干预策略正逐渐聚焦于直接调节生物钟中枢——视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)及其信号。例如,光照作为强有力

的外部授时因子, 强光暴露或特定波长的光调节, 能够纠正因现代生活模式所导致的昼夜节律紊乱。研究^[30]发现, 优化光照暴露有助于改善外周组织的脂质稳态, 并提升胰岛素敏感性。同时, 褪黑素作为夜间的化学信号, 不仅可以通过重塑睡眠-觉醒节律使机体获益, 还被证实具有减少脂质过氧化、保护神经血管单元完整性的作用, 从而为降低脑卒中易感性提供多重保护^[9]。

这些发现进一步证实, 传统治疗方案与患者个体化生物节律特征相结合, 能够显著提升脑卒中的防治效果, 为临床实践开辟了“时间精准医学”新路径。

4 结语

脑卒中的发病具有明显的节律性, 其发生与发展深受昼夜节律系统调控。该系统通过复杂的转录-翻译反馈环路精细调节脂质代谢的全过程, 而昼夜节律紊乱导致的脂质代谢失衡是增加动脉粥样硬化及脑卒中风险的关键环节。基于“时间疗法”的干预策略已展现出巨大的临床潜力, 但目前的转化研究仍面临以下挑战: 一是夜行性动物模型与人类昼行性特征的差异限制了成果转化; 二是临床缺乏大规模动态脂质组

学监测, 仍难以精准量化脂质波动与脑卒中风险的因果阈值。未来研究应致力于开发精确的个体节律生物标志物, 通过整合多组学动态监测, 精准量化脂质波动与脑卒中风险的关联。同时, 需开展大规模临床试验, 优化脂质代谢调节药物的最佳给药时机, 以增强疗效并降低不良反应, 推动脑卒中个体化精准“时间疗法”的应用。

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

李北、高丽、胡琴负责研究设计和执行, 文章撰写及修改; 李北、李婧晨、郭熙朗、於原思渡、罗亦弘参与文献检索、文章撰写及修改。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。

Li Bei, Gao Li, and Hu Qin were responsible for the design and implementation of the research, as well as the drafting and revision the manuscript. Li Bei, Li Jingchen, Guo Xilang, Yu Yuansidu, and Luo Yihong contributed to literature review, manuscript drafting, and revision. All authors have read and approved the final version of the manuscript for publication.

• Received: 2025-12-20

• Accepted: 2026-02-02

• Published online: 2026-05-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Feigin V L, Stark B, Johnson C O, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820.
- [2] Ripamonti L, Riva R, Maioli F, et al. Daily variation in the occurrence of different subtypes of stroke[J]. *Stroke Res Treat*, 2017, 2017: 9091250.
- [3] Ramsey A M, Stowie A, Castanon-Cervantes O, et al. Environmental circadian disruption increases stroke severity and dysregulates immune response[J]. *J Biol Rhythms*, 2020, 35(4): 368-376.
- [4] Stenvers D J, Scheer F A J L, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(2): 75-89.
- [5] Xiao Y, Li Y, Gu J N, et al. Circadian rhythm gene cryptochrome 2 (Cry2) interacts with lipid metabolism to promote vascular aging[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2025, 131: 105761.
- [6] Gooley J J, Chua E C. Diurnal regulation of lipid metabolism and applications of circadian lipidomics[J]. *J Genet Genomics*, 2014, 41(5): 231-250.
- [7] Petrenko V, Sinturel F, Riezman H, et al. Lipid metabolism around the body clocks[J]. *Prog Lipid Res*, 2023, 91: 101235.
- [8] Sinturel F, Spaleniak W, Dibner C. Circadian rhythm of lipid metabolism[J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(3): 1191-1204.
- [9] Fodor D M, Marta M M, Perju-Dumbravă L. Implications of circadian rhythm in stroke occurrence: certainties and possibilities[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(7): 865.
- [10] Reidler P, Brehm A, Sporns P B, et al. Circadian rhythm of ischaemic core progression in human stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(1): 70-73.
- [11] Ryu W S, Hong K S, Jeong S W, et al. Association of ischemic stroke onset time with presenting severity, acute progression, and long-term outcome: a cohort study[J]. *PLoS Med*, 2022, 19(2): e1003910.
- [12] Webb A J S, Klerman E B, Mandevel E T. Circadian and diurnal regulation of cerebral blood flow[J]. *Circ Res*, 2024, 134(6): 695-710.
- [13] Kamat P K, Khan M B, Smith C, et al. The time dimension to stroke: circadian effects on stroke outcomes and mechanisms[J]. *Neurochem Int*, 2023, 162: 105457.
- [14] Gu F Y, Klerman E B, Kim S, et al. Diurnal variation of metabolites in three individual participants[J]. *Chronobiol Int*, 2019, 36(3): 332-342.
- [15] Pan X, Hussain M M. Diurnal regulation of microsomal triglyceride transfer protein and plasma lipid levels[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(34): 24707-24719.
- [16] Minami Y, Kasukawa T, Kakazu Y, et al. Measurement of internal body time by blood metabolomics[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(24): 9890-9895.
- [17] Hayashi T, Ai M, Goto S, et al. Circadian rhythm of subspecies of low-density lipoprotein-cholesterol and high-density lipoprotein-cholesterol in healthy subjects and patients with type 2 diabetes[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(1): 3-14.
- [18] Escobar C, Díaz-Muñoz M, Encinas F, et al. Persistence of metabolic rhythmicity during fasting and its entrainment by restricted feeding schedules in rats[J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(5): R1309-R1316.
- [19] Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A, Rhoads D B. Circadian clock

- genes and implications for intestinal nutrient uptake[J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(5): 417-422.
- [20] Yu F J, Wang Z G, Zhang T P, et al. Deficiency of intestinal Bmal1 prevents obesity induced by high-fat feeding[J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 5323.
- [21] Shapiro D J, Rodwell V W. Diurnal variation and cholesterol regulation of hepatic HMG-CoA reductase activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1969, 37(5): 867-872.
- [22] Gälman C, Angelin B, Rudling M. Bile acid synthesis in humans has a rapid diurnal variation that is asynchronous with cholesterol synthesis[J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(5): 1445-1453.
- [23] Adamovich Y, Roussio-Noori L, Zwighaft Z, et al. Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(2): 319-330.
- [24] Sahar S, Masubuchi S, Eckel-Mahan K, et al. Circadian control of fatty acid elongation by SIRT1 protein-mediated deacetylation of acetyl-coenzyme A synthetase 1[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(9): 6091-6097.
- [25] Manoogian E N, Panda S. Circadian clock, nutrient quality, and eating pattern tune diurnal rhythms in the mitochondrial proteome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(12): 3127-3129.
- [26] Pan X, O'Hare J, Mowdawalla C, et al. Bmal1 is involved in the regulation of macrophage cholesterol homeostasis[J]. *JCI Insight*, 2025, 10(21): e194304.
- [27] Hussain M M, Pan X Y. Circadian regulators of intestinal lipid absorption[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(4): 761-770.
- [28] Gooley J J. Circadian regulation of lipid metabolism[J]. *Proc Nutr Soc*, 2016, 75(4): 440-450.
- [29] Pan X Y, Mota S, Zhang B Y. Circadian clock regulation on lipid metabolism and metabolic diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1276: 53-66.
- [30] Lo E H, Albers G W, Dichgans M, et al. Circadian biology and stroke[J]. *Stroke*, 2021, 52(6): 2180-2190.
- [31] Li X H, He Y J, Wang D W, et al. Chronobiological disruptions: unravelling the interplay of shift work, circadian rhythms, and vascular health in the context of stroke risk[J]. *Clin Exp Med*, 2024, 25(1): 6.
- [32] Gaggini M, Gorini F, Vassalle C. Lipids in atherosclerosis: pathophysiology and the role of calculated lipid indices in assessing cardiovascular risk in patients with hyperlipidemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 75.
- [33] Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β [J]. *Nature*, 2012, 485(7396): 123-127.
- [34] Man A W C, Li H G, Xia N. Circadian rhythm: potential therapeutic target for atherosclerosis and thrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 676.
- [35] Jahdkaran M, Sistanizad M. From lipids to glucose: investigating the role of dyslipidemia in the risk of insulin resistance[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2025, 250: 106744.
- [36] Tran H T, Kondo T, Ashry A, et al. Effect of circadian clock disruption on type 2 diabetes[J]. *Front Physiol*, 2024, 15: 1435848.
- [37] Dąbrowska E, Narkiewicz K. Hypertension and dyslipidemia: the two partners in endothelium-related crime[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(9): 605-612.
- [38] Akhtar N, Al-Jerdi S, Kamran S, et al. Night-time non-dipping blood pressure and heart rate: an association with the risk of silent small vessel disease in patients presenting with acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 719311.
- [39] Zhou X, Gu Y Q, Li L. Oxidative stress and inflammatory response in cerebral infarction due to hyperlipidemia and lipid-lowering, anti-inflammatory, and antioxidant therapy[J]. *J Neurol Sci*, 2025, 476: 123620.
- [40] Kim J H, Choi K H, Kang K W, et al. Impact of visceral adipose tissue on clinical outcomes after acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(2): 448-454.
- [41] Cardinali D P, Brown G M, Pandi-Perumal S R. Handbook of clinical neurology (vol. 179)[M]. Amsterdam: Elsevier, 2021.
- [42] Saposnik G, Fonarow G C, Pan W, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from Get with the Guidelines-Stroke 2003 to 2012[J]. *Stroke*, 2014, 45(11): 3343-3351.
- [43] Amarenco P, Lavallée P, Touboul P J. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins[J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(5): 271-278.
- [44] Vujović N, Piron M J, Qian J Y, et al. Late isocaloric eating increases hunger, decreases energy expenditure, and modifies metabolic pathways in adults with overweight and obesity[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(10): 1486-1498.e7.
- [45] Liu L L, Chen W, Wu D, et al. Metabolic efficacy of time-restricted eating in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(12): 3428-3441.
- [46] Wang C, Quan Y W, Wang L F, et al. Effect of timing of administration on lipid-lowering efficacy of statins-meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(12): 1641-1656.
- [47] Minami M, Kimura S, Endo T, et al. Effects of dietary docosahexaenoic acid on survival time and stroke-related behavior in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *Gen Pharmacol*, 1997, 29(3): 401-407.
- [48] Vilas D, Gomis M, Blanco M, et al. Circadian rhythms in the efficacy of intravenous alteplase in patients with acute ischemic stroke and middle cerebral artery occlusion[J]. *Chronobiol Int*, 2012, 29(10): 1383-1389.
- [49] Mergenthaler P, Balami J S, Neuhaus A A, et al. Stroke in the time of circadian medicine[J]. *Circ Res*, 2024, 134(6): 770-790.

[本文编辑] 徐 敏

