

昼夜节律紊乱与 2 型糖尿病并发症发生风险及其机制研究进展

姜汛^{1,2} 潘琦^{1,2} 郭立新^{1,2}

¹北京医院内分泌科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730;²中国医学科学院 北京协和医学院研究生院,北京 100006



专家简介:郭立新,北京医院内分泌科首席专家,主任医师、教授、博士生导师。国家卫生健康委慢病咨询专家委员会委员,中华医学会糖尿病学分会候任主任委员,中国医师协会内分泌代谢科分会副会长,北京医学会常务理事,北京医学会糖尿病学分会前任主任委员,北京医师协会内分泌分会会长,国家健康科普专家库首批成员,中国科协全国糖尿病科普专家团秘书长,中国健康促进基金会中老年保健专委会副主任委员,中国药品安全合作联盟专家委员会副主任委员,北京慢性病预防与健康教育研究会常务副会长,中国研究型医院糖尿病专业委员会副主任委员。承担多项国家重大专项课题及省部级课题研究,包括国家科技部重大攻关课题、国家重点研发计划课题、国家科技支撑计划、国家自然科学基金课题、科技部重大专项课题、卫生部行业基金、北京市科委重点专项课题、北京市重大科研课题、北京市自然科学基金课题、中央保健委员会课题、中华医学会课题、北京医学会课题、行业基金等。

摘要 现代生活方式改变导致的昼夜节律紊乱现象日益凸显,包括轮班工作、睡眠时间不足、睡眠节律紊乱等行为模式已成为心血管和代谢性疾病的重要危险因素。研究表明,这种昼夜节律紊乱不仅参与 2 型糖尿病的发病过程,更可能通过复杂的分子机制增加其心血管病变、肾病和视网膜病变等并发症的发生风险及严重程度。本文从流行病学证据到分子机制层面对昼夜节律紊乱与 2 型糖尿病及其并发症进行深入分析,总结新进研究进展,旨在为糖尿病及其并发症的防治提供新思路。

关键词 昼夜节律紊乱;糖尿病并发症;心血管病变;糖尿病肾病;糖尿病视网膜病变;生物钟基因

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzz20250402

Circadian disruption and diabetic complications: advances in risk and mechanisms JIANG Xun^{1,2}, PAN Qi^{1,2}, GUO Li-xin^{1,2}. ¹Department of Endocrinology, Beijing Hospital; National Center for Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Graduate School, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100006, China

Corresponding author: Pan Qi, panqi621@126.com; Guo Li-xin, E-mail: glx1218@163.com

Abstract Changes in modern lifestyles have made circadian-rhythm disruption increasingly prominent. Behavioral patterns such as shift work, insufficient sleep duration, and irregular sleep timing have emerged as major public-health challenges. Evidence indicates that these disruptions not only contribute to the onset of T2DM but, via complex molecular mechanisms, may also heighten the risk and severity of complications—including cardiovascular disease, nephropathy, and retinopathy. This review offers an in-depth analysis of circadian-rhythm disruption in relation to T2DM and its complications—spanning epidemiological data through molecular insights and summarizes recent advances with the goal of providing fresh perspectives for the prevention and management of diabetes and its sequelae.

Key words Circadian-rhythm disruption; Diabetic complications; Cardiovascular disease; Diabetic kidney disease; Diabetic retinopathy; Clock genes

动物的昼夜节律是遵循近 24 h 周期的内源性生物节律,广泛调控代谢、心血管功能、免疫反应等

生理过程。近年研究表明,昼夜节律紊乱包括轮班工作、睡眠时间异常、不规律的进食时间、光照周期

紊乱等,与代谢性疾病,尤其是糖尿病及其并发症的发生发展密切相关^[1]。

糖尿病的全球患病率持续攀升,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是最常见的糖尿病形式,占病例的 90%,影响全球超过 4.6 亿人,预计将在短短 25 年内上升到超过 7 亿人^[2],其慢性并发症(如心血管病变、肾病、视网膜病变等)是致残和致死的主要原因。目前越来越多的证据表明,昼夜节律紊乱可能通过多重机制增加糖尿病发生风险,并且在糖尿病并发症的发生发展中起重要作用。

本文总结分析昼夜节律紊乱与糖尿病并发症的关联及其机制,重点关注严重影响糖尿病患者生活质量与预期寿命的心血管病变、肾病和视网膜病变等糖尿病重要并发症。

一、昼夜节律的产生及调控机制

昼夜节律是生物体在长期进化过程中形成的、周期约为 24 h 的内源性节律调控系统^[3]。该系统由中枢生物钟和外周生物钟构成的复杂网络共同调控。其中,中枢生物钟位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus, SCN),作为整个系统的“主起搏器”发挥核心调控作用;而外周生物钟(组织器官的生物节律性振荡)则广泛分布于全身各组织器官,几乎存在于所有类型的细胞中^[4],提示生物体内所有的组织和器官都有其固有的生物节律。

SCN 通过接收视网膜传入的光信号输入,经下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)和自主神经系统向外周组织传递节律性信号,实现对外周生物钟的同步化调控^[5]。值得注意的是,虽然外周生物钟主要受 SCN 调控,但其节律性也可被多种外源性因素独立调节,包括:轮班工作、人工光照导致的光暗周期紊乱、睡眠-觉醒节律异常^[6]、进食时间改变、跨时区旅行以及社交时差等环境因素。

在分子机制层面,昼夜节律的维持依赖于精密的转录-翻译负反馈环路系统。其中 BMAL1 和 CLOCK 形成异源二聚体,特异性识别并结合 E-box 顺式作用元件,从而激活包括 PERIOD(PER1/2/3)和 CRYPTOCHROME(CRY1/2)在内的下游靶基因的转录^[3]。激活的 PER 和 CRY 蛋白在胞质中形成复合物并转运入核,通过直接作用于 clock/bmal1 异源二聚体来抑制其转录活性,完成负反馈调节。此外, clock 和 bmal1 同时调控 REV-ERB α/β 和 ROR α/β 等核受体基因的表达,从而调节 BMAL1 的水平^[4]。这些生物钟基因在调节维持生物体的昼夜节律中发

挥着重要作用。

二、昼夜节律紊乱与糖脂代谢异常

昼夜节律紊乱与糖脂代谢异常的关联已得到多项研究的证实。人体对照实验研究表明,睡眠剥夺会损害葡萄糖耐量和肌肉中的胰岛素敏感性^[7]。墨西哥青少年队列研究显示,睡眠不足(低于年龄推荐时长 ≥ 1 h)及睡眠时间过晚(睡眠中点 $> 4:33$ AM)可使胰岛素抵抗发生风险增加约 2.6 倍,且该关联独立于体脂变化^[8]。流行病学证据显示,与早睡型相比,晚睡型人群的外周胰岛素敏感性更低^[9]。一项纳入 13 429 名 18~74 岁参与者的社区横断面研究证实,入睡时间越晚,糖尿病患者空腹血糖越高、总体人群胰岛素抵抗越显著,入睡时间每延迟 1 h,空腹血糖升高约 2%~3%^[10]。河南农村队列则提示,过早($< 1:05$ AM)或过晚($> 2:57$ AM)的睡眠中点以及过长(≥ 10 h)的夜间睡眠均显著增加 T2DM 患病风险($OR: 1.13 \sim 1.28$),其中睡眠中点过晚合并长睡眠(≥ 9 h)者风险额外升高 38%^[11]。地中海人群研究还发现,超过 30 min 的午睡与 BMI 及空腹血糖升高相关^[12]。近年孟德尔随机化研究为这一领域也提供了因果证据,证实频繁失眠症状与胰岛素抵抗、糖化血红蛋白(HbA1c)升高及 T2DM 风险密切相关^[13, 14]。一项结合孟德尔随机化与网络荟萃分析的最新研究显示,日间午睡超过 30 min 可显著增加非酒精性脂肪肝风险($OR: 1.32 \sim 2.26$),其潜在机制涉及糖脂代谢紊乱、皮质醇水平升高及慢性炎症反应^[15]。

轮班工作作为典型的昼夜节律紊乱状态,其类型包括轮转班次、固定晚班/夜班、24 h 轮班等多种形式,已被证实与胰岛素抵抗、肥胖^[16]以及妊娠糖尿病和 T2DM 风险升高密切相关^[17]。在轮班工作状态下,光照、进食、活动和睡眠的时相紊乱往往同时存在。多项荟萃分析证实轮班工作显著增加代谢异常风险,其中基于 12 项研究的荟萃分析显示,轮班工作者发生代谢综合征(包括胰岛素抵抗、肥胖、血脂异常和高血压等)的风险是日班工作者的 2 倍以上^[16]。另一项纳入 244 266 名受试者的 12 项队列研究荟萃分析表明,轮班工作与糖尿病校正风险比为 1.14 (95% $CI: 1.10 \sim 1.19$; 异质性 $I^2 = 38.9\%$)^[18]。此外,8 项系统评价均发现轮班工作与糖尿病发病率存在明确关联^[19]。动物实验为其机制提供了解释,光暗周期的逆转不仅导致空腹血糖升高和胰岛素分泌功能受损^[20],还可能通过增加肝脏葡萄糖输出加剧糖代谢紊乱^[21]。

除睡眠节律外,光照节律的稳定性也调控糖代谢,慢性时差干预(关灯与开灯时间均提前 6 h)可引发葡萄糖耐量受损^[22],规律的光照周期有助于维持代谢稳态^[23]。此外,进餐时间对 T2DM 患者的糖代谢也具有显著影响^[24]。这些研究结果共同揭示了昼夜节律紊乱在糖脂代谢异常中的重要作用。

昼夜节律紊乱不仅直接导致胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱并进一步促进糖尿病并发症的发生与进展。下文将重点探讨昼夜节律紊乱与糖尿病主要并发症的临床关联及其潜在机制。

三、昼夜节律紊乱与糖尿病并发症

(一)昼夜节律紊乱与糖尿病大血管病变

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是糖尿病患者致死的首要原因,约 75% 的糖尿病患者最终死于心血管并发症^[25],其因心血管事件死亡的相对风险是非糖尿病人的 2~3 倍^[26]。

研究表明,昼夜节律紊乱与糖尿病患者心血管病变风险密切相关。多项大型队列研究揭示了睡眠时长与心血管结局的显著关联。基于美国国家健康访谈调查的前瞻性队列研究对 24 212 名 T2DM 成人进行了约 6 年的随访,发现与每日睡眠 7 h 相比,睡眠过短(≤ 5 h)或过长(≥ 10 h)分别使全因死亡率上升 24% 和 83%,并增加 CVD 特异性死亡风险,其中睡眠过长者卒中死亡风险最高($HR:2.95$)^[27]。这一发现在对英国生物库中的 18 876 名 T2DM 患者的前瞻性研究(平均随访 11 年)中得到验证,结果显示,与每日睡眠 7 h 相比,睡眠过短(≤ 5 h)或过长(≥ 10 h)分别使动脉粥样硬化性心血管疾病风险分别升高 26% 和 41%,CVD 死亡风险增加 42% 和 85%,其中缺血性卒中和外周动脉疾病风险最为显著^[28]。此外,一项对 12 526 名 T2DM 患者进行 10.8 年随访的研究同样证实,不适当的睡眠时间与全因死亡率和 CVD 死亡率增加密切相关^[29]。横断面研究进一步支持这一结论,表明糖尿病患者异常睡眠时间与冠心病风险增加存在关联^[30],而白天频繁小睡会显著增加主要不良心血管事件和死亡风险,特别是睡眠超过 10h 及糖尿病病情较严重的患者^[31]。

昼夜节律紊乱对心血管系统的影响不仅体现在睡眠模式改变,轮班工作同样构成重要风险因素。与白班工作相比,夜班工作与冠心病、心肌梗死等心血管事件的风险增加密切相关^[32]。一项针对 110 名男性化工厂工人的研究发现,轮班工作可使冠状动脉斑块发展增加 2.89 倍^[33]。长期(≥ 10 年)轮

班工作使女性冠心病风险显著升高^[34],另一项对 21 802 名退休工人随访 5 年的研究亦发现,既往轮班工作时长与冠心病风险呈正相关^[35]。英国生物库大规模队列研究($n = 283\ 657$ 名)进一步量化了这一风险,长期夜班暴露(≥ 10 年或每月 3~8 次夜班)可使冠心病风险增加至 1.35~1.37 倍^[36]。这种现象可能源于轮班工作者昼夜行为节律与环境节律的长期错位^[37]。荟萃分析数据进一步强化了这一关联:涵盖 200 万受试者的分析证实轮班工作与多种血管事件存在显著关联^[38];另一项纳入 17.3 万人的分析显示轮班工作每增加 5 年,CVD 风险约增加 7%^[39];此外,长期处于昼夜节律紊乱的轮班工作者的 CVD 的总体风险增加 20%~40%^[40]。

进食时间作为昼夜节律的重要行为标志,同样影响心血管健康。代谢综合征患者将每日进食窗口从平均 14 h 缩短至 10 h 后,12 周内动脉粥样硬化得到改善^[41];值得注意的是,间歇性禁食对心脏代谢的改善作用独立于热量摄入和体重变化,提示其可能通过调节生物节律发挥效益^[42]。进食时间对心血管健康的影响在不同人群中均得到验证:一项针对 116 名 20~64 岁女性的前瞻性队列研究显示,较晚的首次进食时间与较差的心血管健康指标[基于美国心脏协会(American Heart Association, AHA)“Life’s Simple 7”评分]及空腹血糖水平相关^[43]。而法国大型队列研究($n = 100\ 000$)显示首次进食时间每延迟 1 h,CVD 风险增加 6%^[44]。晚餐时间的影响尤为显著,晚上 8~9 点及 9 点后进食分别使 CVD 风险增加 19% 和 28%^[44]。基于现有证据,AHA 建议保持白天规律进食和延长夜间禁食以降低心血管代谢疾病风险^[45]。

尽管昼夜节律紊乱与心血管疾病的关联已明确,其分子机制仍需深入探索。现有研究提示,其可能通过破坏自噬等细胞质量控制机制^[46]、损害免疫功能^[47]、干扰血压调节和血管功能^[48],以及紊乱脂质和葡萄糖代谢等途径影响心脏健康^[3, 48]。值得注意的是,与非糖尿病人群相比,糖尿病或糖尿病前期人群的 CVD 发生率明显升高^[49]。糖尿病以持续性高血糖、胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗及慢性低度炎症为特征,这些病理改变本身即可显著增加 CVD 风险^[26]。在此病理基础上,昼夜节律紊乱可能与糖尿病固有的代谢异常产生协同作用,加剧心血管系统损伤,从而进一步放大糖尿病相关心血管并发症的发生风险。

(二)昼夜节律紊乱与糖尿病肾脏病变

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病常见的微血管并发症,也是慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)和终末期肾病的主要原因^[50]。该疾病的典型特征是持续性蛋白尿以及肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)的进行性下降,这一过程往往同时伴有肾小管间质炎症反应及纤维化病理改变^[50]。值得注意的是,肾小球足细胞丢失和死亡是 DKD 的关键病理学标志,其中足细胞的程序性细胞死亡——包括细胞凋亡、自噬、铁死亡、焦亡和坏死性凋亡等,在 DKD 的发生发展进程中至关重要^[51]。

近年来,越来越多的证据表明昼夜节律紊乱在 DKD 的发生发展中发挥重要作用。一项纳入1 258 例糖尿病患者的横断面研究发现,睡眠时间短于 5 h 或超过 8 h 均使蛋白尿风险增加 2.4 倍^[52]。一项 DKD 患者的横断面研究亦证实,睡眠时间缩短(5 ~ 6 h)与血尿素氮、肌酐升高等肾功能损伤显著相关,提示补足睡眠可能延缓肾功能恶化^[53]。一项多中心研究进一步揭示,睡眠质量差(表现为睡眠碎片化增加、睡眠时间缩短及入睡延迟)与肾功能恶化密切相关,比如估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)降低和尿蛋白/肌酐比值(urine protein-to-creatinine ratio,UPCR)升高,其中睡眠碎片化(指睡眠过程被频繁的短暂觉醒或微觉醒打断)每增加 10% 可导致 UPCR 升高约 28%^[54,55]。前瞻性队列研究同样支持这一结论,对 4 238 名护士的长期随访发现短睡眠者蛋白尿发生率和肾功能下降风险显著增加^[56],多项荟萃分析进

一步证实了这一关联^[57]。轮班工作也被证实与肾功能损害相关:多项研究发现轮班工作与 eGFR 下降及夜尿频繁相关^[58],基于韩国国家健康与营养调查(Korea National Health and Nutrition Examination Survey,KNHANES)数据的研究亦提示,女性轮班工作者患 CKD 的风险显著升高^[59]。这一性别差异可能与以下因素相关:女性通常承担更多育儿和家务劳动,更难适应轮班节奏,且更易出现睡眠障碍问题,这些因素的协同作用可能是导致女性 CKD 风险显著升高的重要原因^[59]。

深入的基础研究为昼夜节律紊乱与 DKD 的关联提供了机制解释,揭示了生物钟失调通过多途径参与 DKD 发生发展的分子基础。睡眠碎片化可破坏肾脏生物钟振荡并直接损伤足细胞,表现为足细胞凋亡增加、数量减少^[60]。Ansermet 等^[61]研究发现,肾小管特异性 *bmal1* 缺失可能会通过上调糖异生关键酶表达导致血糖升高、肾脏肥大,从而加重 DKD^[61]。Dmitri 等^[62]发现,足细胞特异性 *bmal1* 敲除同样会导致肾小球滤过节律紊乱。近端小管 *bmal1* 缺失还可通过抑制半胱硫氨酸 β -合成酶促进肾脏纤维化^[63]。在 *clock* 基因方面,足细胞 *clock* 缺失的糖尿病小鼠表现出更严重的蛋白尿和足细胞损伤^[60],机制上 *CLOCK* 蛋白可能通过抑制转化生长因子(transforming growth factor β ,TGF- β)-COX2 促纤维化轴发挥肾脏保护作用,其缺陷会加重肾实质损伤和纤维化,加速 DKD 的进展^[64],见图 1。

此外,昼夜节律紊乱还可能通过调控缺氧诱导因子信号通路参与 DKD 进展,其中 HIF1 α 作为钟控基因在肾脏中发挥重要作用^[65]。另一重要机制

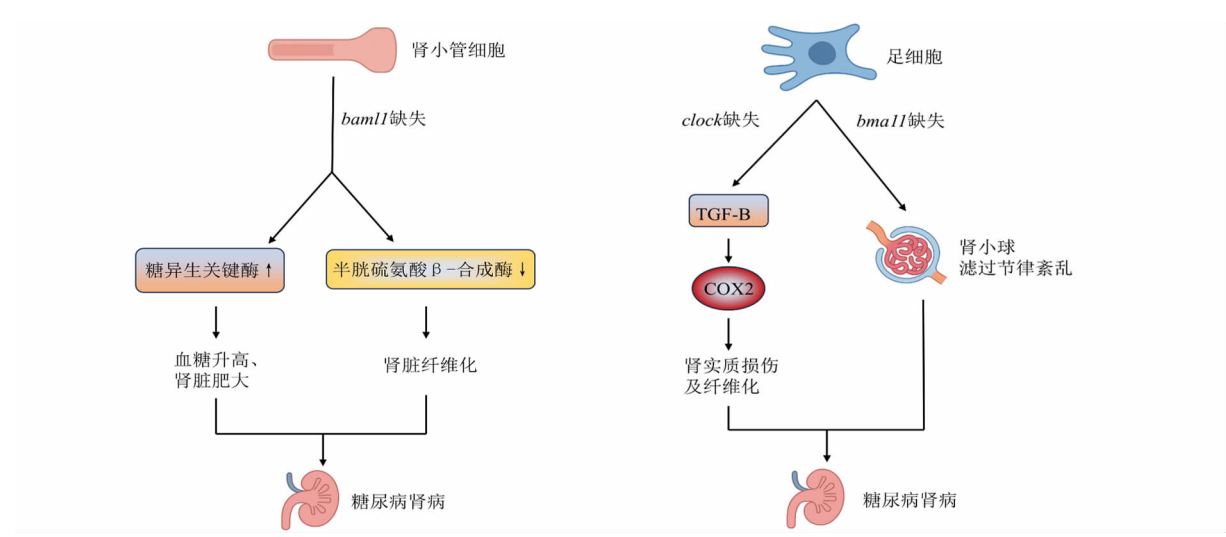


图 1 生物钟基因在 DKD 中的作用机制示意图

涉及 mTOR 信号通路,该通路在协调细胞代谢与生物节律中起关键作用,其异常活化是糖尿病导致肾小管细胞、足细胞等多种肾脏细胞损伤的重要病理机制^[61]。综上所述,昼夜节律紊乱与肾脏内在时钟基因的破坏通过多途径协同作用,驱动 DKD 的发生与进程。

(三)昼夜节律紊乱与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,也是成年人致盲的主要原因之一。随着糖尿病发病率持续增加,全球 DR 患者人数也呈上升趋势,预计到 2045 年将达到 1.6 亿以上^[66]。近来许多研究表明昼夜节律紊乱作为一种新的机制参与 DR 的发生发展。

流行病学研究为此提供了有力证据。韩国 KN-HANES 数据的横断面研究显示,在男性糖尿病患者中,每晚睡眠时间过短(≤ 5 h)或过长(≥ 9 h),其发生 DR 的风险均显著增高^[67]。而美国健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据的一项流行病学分析亦显示,40 岁以上糖尿病患者中,昼夜活动节律的碎片化与白天活动量降低会显著增加 DR 风险^[68],另有研究揭示了糖尿病患者睡眠质量与 DR 的显著相关性^[69]。

DR 本质上是一种神经血管单元功能障碍性疾病,其特征性病理改变源于神经元、神经胶质细胞与血管细胞之间正常相互依存关系的紊乱^[70]。而生物节律基因的改变可能通过影响这一神经血管单元功能参与 DR 发病。多项基础研究为此提供了实验证据:Jidigam 等^[71]发现视网膜神经元特异性 *bmal1* 缺失可导致血管渗漏和视网膜新生血管减少,该基因在维持视网膜神经发生和功能中起关键作用^[72]。Baba 等^[73]证实,视网膜 *bmal1* 基因的缺失会导致视

网膜结构异常和视锥细胞退化,导致视觉功能下降。Bhatwadekar 等^[74]的内皮细胞特异性研究则揭示 *bmal1* 缺失会加速微血管和大血管损伤的病理过程。其他时钟基因同样发挥关键作用:英国牛津大学的研究团队发现 *cry1* 基因缺失会破坏视网膜的昼夜节律和视觉功能^[75];也有研究发现 *per1/per2* 双基因缺失会干扰蓝锥体感光蛋白的表达和分布,导致视网膜结构异常^[76]。而视网膜神经元特异性 *per2* 缺失的小鼠呈现延缓早期血管生长但加速病理性重塑的双相效应^[71], *per2* 基因突变小鼠会出现典型的 DR 样特征,包括视网膜血管功能障碍、无细胞毛细血管增多及视网膜通透性增加^[77],见图 2。鉴于微血管变性和视网膜神经节细胞的变性是 DR 的核心病理特征^[78],这些发现支持时钟基因紊乱促进 DR 发生的假说。

法国研究团队发现 *rev-erba* 基因敲除小鼠对光的敏感性显著增强,并伴随光敏视网膜神经节细胞数量增加^[79]。有中国学者在小鼠模型的研究中发现,视网膜细胞中时钟基因表达异常可特异性调控促炎因子、趋化因子及活性氧的释放^[80];昼夜节律紊乱也可显著改变视网膜微环境稳态^[81],诱导慢性低度炎症和氧化应激反应。而氧化应激及其诱发的血管高渗透性在 DR 发病机制中也起着重要作用^[82],这些证据共同表明,昼夜节律紊乱很可能是其发病的重要推动因素,针对昼夜节律通路的干预有望为 DR 防治提供新策略。

四、调节昼夜节律对糖脂代谢的改善作用

近年来,多项研究揭示了睡眠和进食时间调节对代谢健康的重要影响。一项为期 2 周的交叉研究发现,对于长期睡眠不足(每晚 ≤ 6 h)的成年人,当能够将客观睡眠时间延长至每晚超过 6 h(平均增加 60 min)时,其胰岛素抵抗显著降低,早期胰岛素分

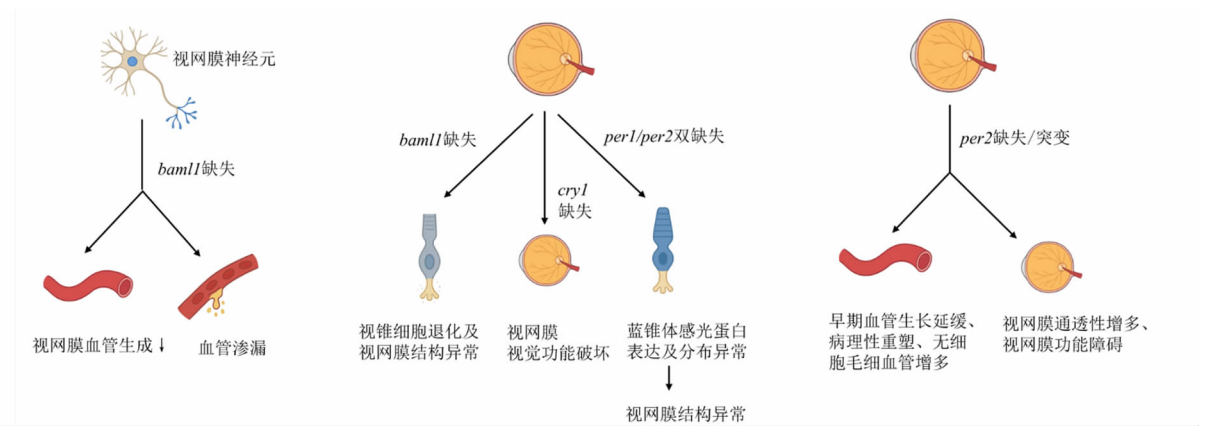


图2 生物钟基因在糖尿病视网膜病变中的作用机制示意图

泌与 β 细胞功能均得到改善,提示达到“临界睡眠阈值”对优化糖代谢至关重要^[83]。另一项为期 6 周的干预研究则证明,将卧床时间每日延长约 1 h、持续 6 周,可使工作日每日总睡眠时长增加约 45 min,并与空腹血糖下降、胰岛素水平降低及胰岛素敏感性提高呈正相关,表明低成本的睡眠延长干预在现实生活中可行且有助于改善代谢健康^[84]。在时间限制性进食 (time-restricted eating, TRE) 领域,多项研究证实了其改善代谢的显著效果。澳大利亚在 T2DM 患者中开展的一项临床试验显示,每周 5 d、每天 9 h TRE 能有效降低血糖水平并延长血糖达标时间,且这一效果不受饮食和运动变化影响^[85]。Michael 等^[41]发现,对于已接受他汀类和降压药物治疗的代谢综合征患者,10 h TRE 干预 12 周可进一步改善血糖、血脂等代谢指标,提示 TRE 可作为药物治疗的重要辅助生活干预方式。Elizabeth 等^[42]通过严格体重匹配的对照交叉试验证实,在糖耐量受损人群中,早期 TRE (每日 6 h,晚餐不晚于 15:00) 可独立于减重效应显著提升胰岛素敏感性、改善 β 细胞功能,降低氧化应激水平并减轻食欲,表明其心-代谢益处并非仅源于减重。另有一项随机对照试验发现,对糖尿病高风险人群,每周 3 d 采用“间歇性禁食 + 早 TRE” (早上 8:00 ~ 12:00 摄入 30% 总热量,随后禁食 20 h) 在 6 个月内较单纯热量限制更能改善餐后葡萄糖耐受^[86],这可能与自发能量摄入减少、禁食时间延长以及进食节律与昼夜节律同步等机制有关^[87]。这些研究共同表明,通过优化睡眠时长和调整进食时间以调节昼夜节律,是一种具有潜力的非药物干预策略,可有效改善糖脂代谢。尽管已有大量研究支持其对代谢指标的改善作用,围绕其对 T2DM 并发症 (如 CVD、DKD、DR) 影响的临床证据仍较为有限,尚缺乏高质量干预性研究系统评估其在并发症防治中的价值。未来研究应加强昼夜节律干预在糖尿病并发症预防和管理中的临床探索,结合节律评估工具和长期随访,以明确其临床意义和应用前景。基于昼夜节律的生活方式干预有望为糖尿病个体化防控提供全新策略和理论支撑。

五、总结与展望

综上所述,昼夜节律作为机体维持代谢稳态和器官功能的内在计时系统,其紊乱不仅加速 T2DM 的发生,还通过多重细胞与分子途径显著加剧 CVD、DKD 和 DR 等主要并发症。未来亟须深入探索生物钟基因与代谢调控网络的互作机制,开发基于生物节律的个性化防治方案。并开展设计严谨、

长期随访的临床研究,系统评估昼夜节律调控在并发症预防与治疗中的临床价值。基于昼夜节律优化的生活方式干预,亦有望为糖尿病并发症的个体化防治开辟全新途径,为糖尿病综合管理提供扎实的理论基础与实践指导。

参考文献

- 1 Mason IC, Qian J, Adler GK, et al. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2020, 63 (3): 462-472.
- 2 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 (th) edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- 3 Flores RC, Yaffe R, Nhunzwi MM, et al. Maternal shift work during pregnancy and cardiovascular health impacts on mother and offspring [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2025, 199: 126-32.
- 4 Liu WJ, Chen JY, Niu SR, et al. Recent advances in the study of circadian rhythm disorders that induce diabetic retinopathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115368.
- 5 Timmons GA, O'siorain JR, Kennedy OD, et al. Innate rhythms: clocks at the center of monocyte and macrophage function [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1743.
- 6 Mokhlesi B, Temple KA, Tjaden AH, et al. Association of self-reported sleep and circadian measures with glycemia in adults with prediabetes or recently diagnosed untreated type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (7): 1326-1332.
- 7 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.
- 8 Jansen EC, Burgess HJ, Chervin RD, et al. Sleep duration and timing are prospectively linked with insulin resistance during late adolescence [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2023, 31 (4): 912-922.
- 9 Remchak ME, Heiston EM, Ballantyne A, et al. Insulin Sensitivity and metabolic flexibility parallel plasma TCA levels in early chronotype with metabolic syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (8): e3487-e3496.
- 10 Knutson KL, Wu D, Patel SR, et al. Association between sleep timing obesity diabetes: the hispanic community health study/study of latinos (HCHS/SOL) cohort study [J]. *Sleep*, 2017, 40 (4).
- 11 Zhai Z, Liu X, Zhang H, et al. Associations of midpoint of sleep and night sleep duration with type 2 diabetes mellitus in Chinese rural population: the Henan rural cohort study [J]. *BMC Public Health*, 2021, 21 (1): 879.
- 12 Vizmanos B, Cascales AI, Rodríguez-Martínez NM, et al. Lifestyle mediators of associations among siestas obesity and metabolic health [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2023, 31 (5): 1227-1239.
- 13 Wang X, Zhao C, Feng H, et al. Associations of insomnia with insulin resistance traits: a cross-sectional and mendelian randomization study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108 (8): e574-e582.

- 14 Liu J, Richmonnd RC, Bowden J, et al. Assessing the causal role of sleep traits on glycated hemoglobin: a mendelian randomization study [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45 (4) : 772-781.
- 15 Qiao X, Wang X, Guo L, et al. Excessive daytime napping increases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and a mendelian randomization study [J]. *Nat Sci Sleep*, 2024, 16: 1067-1074.
- 16 Sooriyaarachchi P, Jayawardena R, Pavet T, et al. Shift work and the risk for metabolic syndrome among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2022, 23 (10) : e13489.
- 17 Wallace DA, Reid K, Grobman W A, et al. Associations between evening shift work irregular sleep timing and gestational diabetes in the Nulliparous Pregnancy Outcomes Study: Monitoring Mothers-to-be (nuMoM2b) [J]. *Sleep*, 2023, 46 (4) .
- 18 Li W, Chen Z, Ruan W, et al. A meta-analysis of cohort studies including dose-response relationship between shift work and the risk of diabetes mellitus [J]. *Eur J Epidemiol*, 2019, 34 (11) : 1013-1024.
- 19 Wu Q J, Sun H, Wen Z Y, et al. Shift work and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of epidemiological studies [J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18 (2) : 653-662.
- 20 Wang W, Huang Z, Huang L, et al. Rotating day and night disturb growth hormone secretion profiles body energy metabolism and insulin levels in mice [J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112 (5) : 481-492.
- 21 De Oiveira IGB, Junior MDF, Lopes PR, et al. Forced internal desynchrony induces cardiometabolic alterations in adult rats [J]. *J Endocrinol*, 2019, 242 (2) : 25-36.
- 22 Trebucq LL, Lamberti ML, Rota R, et al. Chronic circadian desynchronization of feeding-fasting rhythm generates alterations in daily glycemia, LDL cholesterolemia and microbiota composition in mice [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1154647.
- 23 Méndez-Hernández R, Rumanova VS, Guzmán-Ruiz MA, et al. Minor changes in daily rhythms induced by a skeleton photoperiod are associated with increased adiposity and glucose intolerance [J]. *Adv Biol (Weinh)*, 2023, 7 (11) : e2200116.
- 24 Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes [J]. *Nutr Diabetes*, 2020, 10 (1) : 6.
- 25 Otamas A, Grant PJ, Ajjan RA. Diabetes and atherothrombosis: the circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2020, 17 (3) : 1479164120920582.
- 26 Barrett TJ, Murphy AJ, Goldberg IJ, et al. Diabetes-mediated myelopoiesis and the relationship to cardiovascular risk [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1402 (1) : 31-42.
- 27 Wang Y, Huang W, O'neil A, et al. Association between sleep duration and mortality risk among adults with type 2 diabetes: a prospective cohort study [J]. *Diabetologia*, 2020, 63 (11) : 2292-2304.
- 28 Han H, Wang Y, Li T, et al. Sleep duration and risks of incident cardiovascular disease and mortality among people with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46 (1) : 101-110.
- 29 Li C I, Lin CC, Liu C S, et al. Sleep duration predicts subsequent long-term mortality in patients with type 2 diabetes: a large single-center cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21 (1) : 60.
- 30 Li L, Gong S, Xu C, et al. Sleep duration and smoking are associated with coronary heart disease among US adults with type 2 diabetes: Gender differences [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 124: 93-101.
- 31 Yang XH, Liu Y, Jiang XX, et al. Daytime napping and risk of incident main adverse cardiovascular events and mortality among adults with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2025, 222: 112067.
- 32 Charlot A, Hutt F, Sabatier E, et al. Beneficial effects of early time-restricted feeding on metabolic diseases: importance of aligning food habits with the circadian clock [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (5) .
- 33 Kang W, Park W J, Jang K H, et al. Coronary artery atherosclerosis associated with shift work in chemical plant workers by using coronary CT angiography [J]. *Occup Environ Med*, 2016, 73 (8) : 501-505.
- 34 Vetter C, Devore EE, Wegrzyn LR, et al. Association between rotating night shift work and risk of coronary heart disease among women [J]. *Jama*, 2016, 315 (16) : 1726-1734.
- 35 Li W, Yu K, Jia N, et al. Past shift work and incident coronary heart disease in retired workers: a prospective cohort study [J]. *Am J Epidemiol*, 2021, 190 (9) : 1821-1829.
- 36 Wang N, Sun Y, Zhang H, et al. Long-term night shift work is associated with the risk of atrial fibrillation and coronary heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (40) : 4180-4188.
- 37 Wong R, Crane A, Sheth J, et al. Shift work as a cardiovascular disease risk factor: a narrative review [J]. *Cureus*, 2023, 15 (6) : e41186.
- 38 Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis [J]. *Bmj*, 2012, 345: e4800.
- 39 Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, et al. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship [J]. *Scand J Work Environ Health*, 2018, 44 (3) : 229-238.
- 40 Wang D, Ruan W, Chen Z, et al. Shift work and risk of cardiovascular disease morbidity and mortality: A dose-response meta-analysis of cohort studies [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25 (12) : 1293-1302.
- 41 Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, et al. Ten-hour time-restricted eating reduces weight blood pressure and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome [J]. *Cell Metab*, 2020, 31 (1) : 92-104. e5.
- 42 Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity blood pressure and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes [J]. *Cell Metab*, 2018, 27 (6) : 1212-1221. e3.
- 43 Makarem N, Sears DD, St-onge MP, et al. Habitual nightly fasting duration eating timing and eating frequency are associated with cardiometabolic risk in women [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (10) .
- 44 Palomar -Cros A, Andreeva VA, Fezeu LK, et al. Dietary circadian rhythms and cardiovascular disease risk in the prospective NutriNet-Santé cohort [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1) : 7899.
- 45 ST-Onge MP, Ard J, Baskin ML, et al. Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2017, 135 (9) :

- e96-e121.
- 46 Kirshenbaum E, Nguyen H, Margulets V, et al. Retinoic acid-related orphan receptors regulate autophagy and cell survival in cardiac myocytes during hypoxic stress M]. OAE Publishing Inc, 2023.
- 47 Azizi S, McMahon AM, Friedman D, et al. Circadian influence on inflammatory response during cardiovascular disease [J]. Curr Opin Pharmacol, 2021, 57: 60-70.
- 48 Rodrigo GC, Denniff M. Time-of-day variation in vascular function [J]. Exp Physiol, 2016, 101(8): 1030-1034.
- 49 Nankivell VA, Tan JTM, Wilsdon LA, et al. Circadian disruption by short light exposure and a high energy diet impairs glucose tolerance and increases cardiac fibrosis in Psammomys obesus [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 9673.
- 50 Qu P, Li L, Jin Q, et al. Histone methylation modification and diabetic kidney disease: Potential molecular mechanisms and therapeutic approaches (Review) [J]. Int J Mol Med, 2024, 54(5).
- 51 Yang H, Sun J, Sun A, et al. Podocyte programmed cell death in diabetic kidney disease: Molecular mechanisms and therapeutic prospects [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117140.
- 52 Tan NYQ, Chan J, Cheng Y, et al. Sleep duration and diabetic kidney disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 808.
- 53 Onvani S, Najafabadi MM, Haghighatdoost F, et al. Short sleep duration is related to kidney-related biomarkers but not lipid profile and diet quality in diabetic nephropathy patients [J]. 2018, 88(1-2): 39-49.
- 54 Knutson KL, Lash J, Ricardo AC, et al. Habitual sleep and kidney function in chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort study [J]. J Sleep Res, 2018, 27(2): 281-289.
- 55 Ricardo AC, Knutson K, Chen J, et al. The association of sleep duration and quality with CKD progression [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(12): 3708-3715.
- 56 McMullan CJ, Curhan GC, Forman JP. Association of short sleep duration and rapid decline in renal function [J]. Kidney Int, 2016, 89(6): 1324-1330.
- 57 Cheungpsitporn W, Thongprayoon C, Gonzalez-Suarze ML, et al. The effects of short sleep duration on proteinuria and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(6): 991-996.
- 58 Kim SJ, Kim JW, Cho YS, et al. Influence of circadian disruption associated with artificial light at night on micturition patterns in shift workers [J]. Int Neurourol J, 2019, 23(4): 258-264.
- 59 Uhm JY, Kim HR, Kang GH, et al. The association between shift work and chronic kidney disease in manual labor workers using data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2011-2014) [J]. Ann Occup Environ Med, 2018, 30: 69.
- 60 Wang L, Tian H, Wang H, et al. Disrupting circadian control of autophagy induces podocyte injury and proteinuria [J]. Kidney Int, 2024, 105(5): 1020-1034.
- 61 Ansermet C, Centeno G, Bignon Y, et al. Dysfunction of the circadian clock in the kidney tubule leads to enhanced kidney gluconeogenesis and exacerbated hyperglycemia in diabetes [J]. Kidney Int, 2022, 101(3): 563-573.
- 62 Ansermet C, Centeno G, Nikolaeva S, et al. The intrinsic circadian clock in podocytes controls glomerular filtration rate [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16089.
- 63 Liu C, Li S, Ji S, et al. Proximal tubular Bmal1 protects against chronic kidney injury and renal fibrosis by maintaining of cellular metabolic homeostasis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2023, 1869(1): 166572.
- 64 Olaoye OA, Masten SH, Mohandas R, et al. Circadian Clock Genes in Diabetic Kidney Disease (DKD) [J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(7): 42.
- 65 Choudhry H, Harris AL. Advances in hypoxia-inducible factor biology [J]. Cell Metab, 2018, 27(2): 281-298.
- 66 Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis [J]. Ophthalmology, 2021, 128(11): 1580-1591.
- 67 Jee D, Keum N, Kang S, et al. Sleep and diabetic retinopathy [J]. 2017, 95(1): 41-47.
- 68 Wang Z, Wu M, Li H, et al. Association between rest-activity rhythm and diabetic retinopathy among US middle-age and older diabetic adults [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1440223.
- 69 Mersha GA, Alemu DS, Ferede MG, et al. Association of poor quality of sleep with vision-threatening diabetic retinopathy: a matched case-control study [J]. Ophthalmol Ther, 2023, 12(2): 1141-1153.
- 70 Oshitari T. The pathogenesis and therapeutic approaches of diabetic neuropathy in the retina [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16).
- 71 Jidigam VK, Sawant OB, Fuller RD, et al. Neuronal bmal1 regulates retinal angiogenesis and neovascularization in mice [J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 792.
- 72 Sawant OB, Jidigam VK, Fuller RD, et al. The circadian clock gene Bmal1 is required to control the timing of retinal neurogenesis and lamination of Müller glia in the mouse retina [J]. Faseb j, 2019, 33(8): 8745-8758.
- 73 Baba K, Piano I, Lyuboslavsky P, et al. Removal of clock gene Bmal1 from the retina affects retinal development and accelerates cone photoreceptor degeneration during aging [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(51): 13099-13104.
- 74 Bhatwadekar AD, Beli E, Diao Y, et al. Conditional deletion of bmal1 accentuates microvascular and macrovascular injury [J]. Am J Pathol, 2017, 187(6): 1426-1435.
- 75 Wong JCY, Smyllie NJ, Banks GT, et al. Differential roles for cryptochromes in the mammalian retinal clock [J]. Faseb j, 2018, 32(8): 4302-4314.
- 76 Ait-Hmyed O, Felder-Schmittbuhl MP, Garcia-Garrido M, et al. Mice lacking period 1 and period 2 circadian clock genes exhibit blue cone photoreceptor defects [J]. Eur J Neurosci, 2013, 37(7): 1048-1060.
- 77 Bhatwadekar AD, Yan Y, Qi X, et al. Per2 mutation recapitulates the vascular phenotype of diabetes in the retina and bone marrow [J]. Diabetes, 2013, 62(1): 273-282.
- 78 Zhao H, Cai Y, Pan J, et al. Role of MicroRNA in linking diabetic retinal neurodegeneration and vascular degeneration [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1412138.
- 79 Ait-Hmyed Hakkari O, Acar N, Savier E, et al. Rev-Erb α modulates

retinal visual processing and behavioral responses to light[J]. Faseb j,2016,30(11):3690-3701.

80 Wang Z,Huang Y,Chu F,et al. Clock gene Nr1d1 alleviates retinal inflammation through repression of hmga2 in microglia[J]. J Inflamm Res,2021,14:5901-5918.

81 Ling F,Zhang C,Zhao X,et al. Identification of key genes modules linking diabetic retinopathy and circadian rhythm[J]. Front Immunol,2023,14:1260350.

82 Liu K,Gao X,Hu C,et al. Capsaicin ameliorates diabetic retinopathy by inhibiting poldip2-induced oxidative stress[J]. Redox Biol,2022,56:102460.

83 So-Ngern A,Chirakalwasan N,Saetung S,et al. Effects of two-week sleep extension on glucose metabolism in chronically sleep-deprived individuals[J]. J Clin Sleep Med,2019,15(5):711-718.

84 Leproult R,Deliens G,Gilson M,et al. Beneficial impact of sleep extension on fasting insulin sensitivity in adults with habitual sleep restriction[J]. Sleep,2015,38(5):707-715.

85 Parr B,Steventon-Lorenzen N,Johnston R,et al. Time-restricted eating improves measures of daily glycaemic control in people with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract,2023,197:110569.

86 Teong XT,Liu K,Vincent AD,et al. Intermittent fasting plus early time-restricted eating versus calorie restriction and standard care in adults at risk of type 2 diabetes;a randomized controlled trial[J]. Nat Med,2023,29(4):963-972.

87 Manoogian ENC,Chow LS,Taub PR,et al. Time-restricted Eating for the Prevention and Management of Metabolic Diseases[J]. Endocr Rev,2022,43(2):405-436.

(2025-06-10 收稿)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语,可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语,于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”,如帕金森病;若为单字名,则保留“氏”字,如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl’s staining)。
7. 名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可用缩略语或简称,第 1 次出现时写出全称,并加括号写出简称,后文用简称。已通用的中文简称可用于文题,但在文内仍应写出全称,并注明简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接,如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词首字母大写。