

## · 综 述 ·

## 晚睡影响心血管疾病风险因素的相关性研究进展

张蕊,康毅敏\*

(内蒙古医科大学 内蒙古自治区分子病理学重点实验室,内蒙古 呼和浩特 010059)

**【摘要】**心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是导致全球死亡率升高的最大单一因素,被列为全球重大健康问题。其中载脂蛋白A-I(apolipoprotein A-I, Apo A-I)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, Apo B)以及Apo B/Apo A-I是CVD的有效预测指标。在引起CVD的众多原因中,就寝时间是不容忽视的风险因素,长期晚睡易引发失眠、昼夜节律紊乱等一系列睡眠问题,进而通过影响神经递质水平,引发全身慢性炎症反应,影响脂肪酸代谢和血压调节等机制,最终导致CVD的发生和发展。因此养成规律、健康的就寝时间对预防CVD至关重要。

**【关键词】**晚睡;心血管疾病;炎症;神经递质;脂肪酸

中图分类号:R543

文献标识码:A

文章编号:1673-9388(2023)03-0245-06

DOI:10.19891/j.issn1673-9388.(2023)03-0245-06

RESEARCH PROGRESS ON THE CORRELATION BETWEEN LATE  
BEDTIME AND CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS

Zhang Rui, Kang Yimin\*

(Inner Mongolia Key Laboratory of Molecular Pathology, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China)

**【Abstract】** Cardiovascular disease (CVD) is the most crucial factor in increasing global mortality, a significant global health problem. Apolipoprotein A-I (apo A-I), Apolipoprotein B (Apo B), and Apo B/Apo A-I were effective predictors of CVD. Among the many causes of CVD, bedtime is a risk factor that cannot be ignored. Long-term late bedtime causes insomnia, circadian rhythm disturbance, and a series of sleep problems, which ultimately promote the occurrence and development of CVD by affecting the level of neurotransmitters, triggering a systemic chronic inflammatory response, affecting fatty acid metabolism and blood pressure regulation, and other mechanisms. Therefore, developing a regular and healthy bedtime is crucial to preventing CVD. This review comprehensively analyzes the pathophysiological mechanism of late bedtime-mediated cardiovascular diseases, such as neurotransmitters and inflammatory factors, which can guide sleep hygiene to prevent the occurrence of cardiovascular diseases.

**【Keywords】** Late bedtime; Cardiovascular diseases; Inflammation; Neurotransmitter; Fatty acid

睡眠是维持人类生命所必需的基本生理现象,其发生发展与个体行为密切相关<sup>[1]</sup>。与此同时,现代社会的发展给我们的健康带来了很多挑战,越来越常见的现象如上夜班、熬夜不睡等,已经严重影响了我们的正常作息规律,造成了越发普遍的晚睡现象。晚睡可能会通过影响人体神经递质分泌,引发内皮功能障碍,促进炎性微环境以及调节脂肪酸

代谢进而降低胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性等途径,最终引发包括冠心病(coronary heart disease, CHD)、缺血性脑卒中、脑出血和高血压等在内的一系列心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)。CVD是导致全球过早死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。因此,探讨晚睡对CVD的影响及其发生发展的生理病理学机制,对降低CVD风险至关重要。

收稿日期:2023-04-22;修回日期:2023-05-09

基金项目:内蒙古自然科学基金面上项目(2022MS08068)

第一作者:张蕊(1993—),女,2020级在读硕士研究生。E-mail:1124808509@qq.com

\*通信作者:康毅敏,男,硕士,副教授,硕士研究生导师。研究方向:分子病理学。E-mail:kangym@immu.edu.cn

## 1 晚睡的概念

晚睡,被认为是就寝时间在夜间11点之后<sup>[1]</sup>,每个人首选的睡眠-唤醒时间和相关的昼夜节律周期是由数量未知的遗传和环境变量复杂的相互作用所决定的,包括受遗传调控和昼夜节律影响的不同的时型(晨型和晚型)、与日俱增的社交活动数量、越来越多的人工光照射以及自我调节失败造成的睡眠拖延症状等。尤其是电子媒体的普及以及其可移动性、可访问性和用户友好性的不断提高,使人们花在屏幕前的时间越来越多,进而使就寝时间越来越延迟。也就是说,各种社会、环境因素会影响人们选择就寝时间,扰乱人体生物钟,进而引发高血压、血脂异常和CVD等不良后果<sup>[3]</sup>。研究显示<sup>[4]</sup>,虽然很多90后都认为睡眠是每天精力充沛的来源,但依旧有75.8%的人在晚上11点以后才入睡,其中27.2%的人甚至在凌晨1点后入睡。许多人由于长期晚睡已经导致严重睡眠不足,同时习惯晚睡的人比早睡者更易存在睡前拖延症,加重失眠症状,进而总体睡眠质量降低<sup>[4]</sup>。与早睡者相比,晚睡人群社交时间更长,夜间光照延长,更易引发昼夜节律紊乱等各类睡眠问题,共同导致一系列CVD的发生和发展,严重影响身心健康<sup>[5]</sup>。

## 2 心血管疾病风险因素

CVD是导致全球高死亡率的最大单一因素,CVD致死人数约占全球死亡人数的1/3,占我国死亡人数的40%以上。调查显示,2017年有1 780万人死于CVD,比2007年增加了21.1%<sup>[2]</sup>。2011年,联合国正式将CVD列为全球重大健康问题。据估计,尽管采取了大量的治疗干预措施,但到2030年,CVD的年致死数将增长至近2 400万人<sup>[6]</sup>。此外,在CVD中,动脉粥样硬化(athero sclerosis, AS)是导致该疾病发展的主要事件之一。缺血性心脏病和卒中是AS的临床表现,也是致死的主要原因,占心血管病死亡的84.9%。在AS的各种因素中,高胆固醇水平、高血压、代谢综合征和糖尿病是主要风险因素,血脂异常是导致AS发展为心血管相关疾病的关键风险因素之一<sup>[7]</sup>。

研究表明<sup>[7]</sup>,载脂蛋白A-I(Apolipoprotein A-I, Apo A-I)、载脂蛋白B(Apolipoprotein B, Apo B)以及Apo B/Apo A-I是CVD的有效预测指标。其中,Apo A-I参与介导高密度脂蛋白(high-density lipopro-

tein, HDL)的保护作用,在清除AS斑块中胆固醇的过程中起重要作用,其与AS狭窄程度具有独立负相关性<sup>[8]</sup>。此外,Apo A-I还具有参与抗炎、抗氧化、抗感染活性、抗蛋白质活性、抗凋亡和抗血栓等功能,因此高水平的Apo A-I是心脑血管疾病的保护性因素,能够更准确地预测心血管事件的风险<sup>[8]</sup>。Apo B包括Apo B48和Apo B100,分别由肝脏和肠道合成,血中Apo B48的含量很少,因此Apo B主要由Apo B100构成<sup>[8]</sup>。Apo B是低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的主要载脂蛋白,其更好地反映了小而密的LDL-C数量,具有促进炎症反应和斑块形成、促使AS发生的危害作用<sup>[8]</sup>。较大的含Apo B颗粒,如超低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)和LDL也可以通过抑制纤维蛋白溶解系统、刺激细胞因子产生以及促进炎症反应来增加AS血栓形成的风险。此外,在一项针对23个前瞻性队列研究进行的元分析中发现<sup>[9]</sup>,Apo B与Apo A-1的比值(Apo B/Apo A-1)也与CHD风险有关联,其比值对CHD的预测价值优于传统的血脂指标,是CHD的独立危险因素,且与缺血性和AS性CVD,以及心肌梗死(myocardial infarction, MI)和卒中等CVD密切相关。Apo B/Apo A-1反映了风险等式的两面:致AS的Apo B和抗AS的Apo A-1方面<sup>[8]</sup>。其比值越高,血浆腔室中循环的胆固醇越多,这种胆固醇很可能沉积在动脉壁中,引起AS等心血管事件的发生;相反,其比值越低,胆固醇对外周的挑战越小,胆固醇反向转运和其他有益功能越大,心血管事件的发生风险就越低。尽管国际准则建议使用LDL-C和/或非HDL-C作为主要风险变量,但在预测CV风险时,几乎没有一项研究或临床条件表明,LDL-C或非HDL-C脂质比优于Apo A、Apo B或Apo B/Apo A-1比率<sup>[8]</sup>。此外,AS的病理生理替代标志物:冠状动脉造影、冠状动脉钙评分以及超声技术和内皮功能障碍都与高Apo B/Apo A-1比率密切相关。来自基础、流行病学和临床试验的证据表明,在无症状性心血管疾病中,Apo B/Apo A1作为评估脂蛋白相关心血管疾病的风险预测指标时,优于任何常规胆固醇比率。同时,载脂蛋白还具备额外优势,即其检测是标准化的且不需要空腹样本,而LDL-C和HDL-C则不是。更重要的是,Yusuf等<sup>[10]</sup>在多变量分析中发现,Apo B/Apo A-1是包括吸烟、高血压、腹部肥胖、糖尿病、饮酒、心理社会压力、维生素摄入量和运动在内的所有指标中最强的风险因素,其同时在52个国家中被认为

是最强的风险因素。其比率极好地反映了促AS和抗AS之间的平衡,是CHD和AS性CVD发生发展的有效风险预测指标。

### 3 晚睡影响心血管疾病的主要相关机制

睡眠是维持人体生命极为重要的生理功能。其中,就寝时间是影响睡眠质量的一个重要的行为因素,长期晚睡会引发各种各样的睡眠问题,共同导致一系列严重的CVD。如一项研究表明<sup>[11]</sup>,无论遗传易感性如何,长期从事夜班者罹患房颤、CHD的风险显著升高。从事夜班工作会造成睡眠延迟继而导致昼夜节律紊乱,长期熬夜工作可能会引发内皮功能障碍、促进炎性微环境以及降低胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性进而影响正常代谢,最终引发CVD。也就是说减少夜班工作频率和改善熬夜等不良睡眠习惯可改善心脏健康。晚睡介导CVD主要通过以下几种机制发挥其影响作用。

#### 3.1 神经递质

##### 3.1.1 褪黑素

研究表明,即使暴露在极低强度的光照下也会导致松果体对褪黑素(melatonin, MT)的分泌长期受抑制,进而压制并延迟昼夜节律,晚睡或睡眠阶段延迟会导致夜间更多地暴露在光线下,使得MT水平下降,而低水平的MT对CVD具有危害作用<sup>[12]</sup>。MT的基本生理作用是为季节性生理组织提供光周期(日长)信息,其对昼夜节律系统具有明显的调节作用<sup>[12]</sup>。首先,MT具有强大的抗炎特性,其可以防止核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)转移到细胞核与DNA结合,从而防止促炎细胞因子的转录和翻译上调<sup>[13]</sup>;MT还能够降低炎症激活的关键参与者5-脂氧合酶的表达;此外,它还抑制白细胞对内皮细胞黏附分子的黏附作用,从而减少白细胞的迁移和水肿,而白细胞迁移和水肿是先天炎症反应的关键组成部分<sup>[13]</sup>。也就是说,晚睡会引起MT受抑制进而导致昼夜节律减弱或错位并最终引发全身炎症反应,而慢性炎症会导致包括AS性心脏病在内的多种CVD<sup>[13]</sup>。其二,血清MT水平下降加剧了心脏交感神经重塑,导致脑-心脏交感神经系统过度激活以及MI后的心脏功能障碍加剧,而MT治疗可以改善心脏重塑和脑心交感神经过度激活这一症状<sup>[14]</sup>。其三,MT能够预防缺血再灌注损伤引起的心律失常,影响血压控制,调节大脑血流,调节周围动脉对去甲肾上腺素的反应性。因此我们认为,晚睡通过抑制MT

分泌进而对心血管系统产生危害作用。

##### 3.1.2 食欲素A

晚睡会造成不规律、不健康的作息习惯,长期的晚睡会诱发睡眠碎片化的现象,并导致夜间频繁觉醒<sup>[15]</sup>。一项动物研究表明<sup>[15]</sup>,经历睡眠碎片化、频繁觉醒的小鼠会产生更多的Ly-6Chi单核细胞,并在下丘脑外侧产生较少的下丘脑分泌素,最终发展出较严重的AS病变。下丘脑分泌素即食欲素(orexin, ORX),是一种下丘脑特定神经元分泌释放的具有刺激和促进觉醒功能的神经肽,其通过激活两种类型的受体(食欲素受体1, orexinreceptor1, OXR1;食欲素受体2, orexinreceptor2, OXR2)发挥广泛的生理作用,其中食欲素-A(orexin A, OXA)对OXR1和OXR2具有相同的亲和力,在调节睡眠和清醒方面起着至关重要的作用,就寝时间会影响其在脑脊液中的含量<sup>[16]</sup>。OXA被证明通过以下机制对心血管系统产生影响:OXA通过抑制OXR1介导的NF- $\kappa$ B、MAPK/ERK和MAPK/p38信号通路以及抑制星形胶质细胞凋亡和促炎细胞因子的产生来发挥神经保护作用<sup>[17]</sup>。此外,OXA还投射到后脑的心血管调节中心,并投射到蓝斑核、中缝核、臂旁核、中央灰质核和孤束核等外周血压调节区域。一些研究<sup>[17]</sup>还发现在大脑血管升压区,通过向胸骨内和鞘内注射OXA可以起到心血管保护作用。心血管功能受中枢和自主神经系统严格调节,ORX/OXR2信号通路的过度激活参与了大鼠自发性高血压的发病机制。总之,OXA通过调节促炎细胞因子等免疫介质来控制炎症;通过调节其他神经递质来发挥其能量稳态、神经内分泌活动和神经保护作用;通过交感神经系统和副交感神经系统调节心血管功能。

#### 3.2 炎症细胞因子

炎症是身体对伤害或感染作出反应的过程,而细胞因子是免疫系统中重要的效应分子和信使分子之一<sup>[18]</sup>。睡眠作为一种生物过程,与免疫力、炎症反应以及循环免疫细胞的变化有关,晚睡通过刺激免疫系统来活化免疫性白细胞,造成免疫相关促炎因子细胞与抗炎因子细胞表达失衡,致使血管炎症的发生,这可能是AS的早期诱因之一<sup>[18]</sup>。也就是说,“就寝时间”和CVD风险之间存在明确的关联,且炎症反应在其中发挥重要作用。

##### 3.2.1 白细胞介素-10

抗炎细胞因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)通过限制过度炎症反应、上调先天免疫和促进组织修复机制,发挥在感染和炎症期间维持组织



稳态的基本功能<sup>[18]</sup>。其通过转录和转录后抑制促炎细胞因子来下调单核细胞-巨噬细胞的炎症激活,从而平衡促炎细胞因子的水平<sup>[18]</sup>。研究表明<sup>[19]</sup>,IL-10在晚睡介导CVD的过程中发挥重要作用,其可以抑制调节如IL-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等睡眠相关的细胞因子的产生。一项针对美国成年人的随机对照试验发现,熬夜等原因导致的昼夜节律失调组IL-10水平下降<sup>[19]</sup>,说明晚睡导致的炎症反应使其被消耗。然而在一项关于时型的研究中发现,IL-10出现相反的结果,即与晨型相比,晚睡型人群IL-10水平反而是升高的,该现象可能是由于IL-10需要借助辅因子作为抗炎介质来发挥作用;此外也可能是急性炎症期IL-10的代偿性增高。另一项研究<sup>[19]</sup>发现,昼夜节律失调会同时显著增加IL-10和TNF- $\alpha$ ( $P<0.05$ )含量,且在昼夜失调期间,TNF- $\alpha$ /IL-10比率几乎没有变化,而同步对照组的TNF- $\alpha$ /IL-10比率在昼夜节律约束调整后的几周内却有所下降,也证明了IL-10在睡眠调节中的代偿性增高稳定后下降这一机制。IL-10还被证明具有抗血栓和抗AS特性,其由组织巨噬细胞局部产生并存在于动脉粥样斑块中。此外,IL-10还减少了基质金属蛋白酶等溶解酶的产生,抑制了超氧化物阴离子的产生,从而有助于维持动脉粥样斑块的稳定性,防止其破裂。此外动物实验表明,MI后IL-10缺乏的小鼠梗死面积增加,心肌坏死增强,中性粒细胞浸润增加。因此,在各种细胞类型中,IL-10通过抑制促炎介质的释放来发挥其抗炎特性,对心血管系统产生保护作用,当晚睡发生时,通过引发昼夜节律紊乱使其水平下降,进而对CVD产生影响。

### 3.2.2 白细胞介素-18

晚睡会导致夜间睡眠中断,增加睡眠中断参与MI后24h的心脏重塑,且睡眠中断组小鼠IL-18(interleukin-18, IL-18)高表达,并伴随一氧化氮、氧化应激和超声心动图指数水平升高( $P>0.05$ )<sup>[20]</sup>。IL-18是一种主要由单核/巨噬细胞产生的促炎细胞因子,是IL-1细胞因子超家族的成员,被认为是先天和获得性免疫反应的重要调节剂,其对心脏重塑、细胞因子介导的心脏收缩功能以及心力衰竭有不利影响<sup>[20]</sup>。AS是一种慢性炎症性疾病,目前普遍认为,促炎因子IL-18通过诱导产生干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )参与并促进了AS及不稳定斑块的形成和发展。与此同时,IL-18对巨噬细胞和T细胞均具有强大的活性。研究表明这两种细胞类型也参与了人类AS斑块的

发展及其并发症的发生。此外,一项针对缺乏IL-18(IL18-/-)及其受体IL18r(IL18r-/-)小鼠的动物研究<sup>[21]</sup>发现,中断IL-18可以减少小鼠AS的发生,IL-18通过诱导炎症细胞因子、趋化因子和血管黏附分子的产生来发挥其促炎因子作用。这些研究共同提示IL-18与CHD的发生发展密切相关,在晚睡介导CVD中发挥重要作用。因此建议通过稳定就寝时间来减少睡眠变异性,进而减少慢性炎症的发生,降低CVD的风险。

### 3.2.3 其他炎症反应

促炎细胞因子水平升高是AS的关键机制,活跃的炎症过程已被证明会引发斑块破裂,导致急性血管闭塞、急性MI和脑血管卒中。其他一些炎症因子在晚睡介导CVD中也发挥重要作用,如促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 在晚睡引发CVD的炎症反应过程中起关键作用,其作用途径由IL-6信号通路触发;此外IL-17A作为一种细胞因子也参与其中,冠状动脉过早加速AS和过早的心脏死亡与IL-17A密切相关,其具有增强炎症、凝血和血栓形成的风险,广泛作用于血管细胞和心肌细胞中<sup>[22]</sup>。

### 3.3 脂肪酸

脂肪酸(fatty acid, FA)是由碳氢组成的烃类基团连接羧基所构成的一类羧酸化合物,其通常含有12~24个碳原子,是甘油三酯、糖脂、磷脂等脂类的重要组成部分。FA参与机体生物膜的构成,对生物膜的理化特性及细胞功能的维持起重要作用<sup>[23]</sup>。同时FA也是多种生物活性物质的前体,能够被转化为前列腺素、血栓烷、脂氧素、消退素等生物活性物质,在炎症反应、血管收缩、细胞趋化等生物学过程中发挥重要调节作用<sup>[23]</sup>。依据其碳原子个数可分为短链脂肪酸(碳原子少于2~4个)、中链脂肪酸(碳原子6~12个)和长链脂肪酸(碳原子14~24个)<sup>[24]</sup>。依据碳碳双键的数量可将其分为饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)、单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids, MUFA)和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)。PUFA又依据其双键位置可以分 $\omega$ -3PUFA和 $\omega$ -6PUFA<sup>[24]</sup>。

研究<sup>[23]</sup>表明,FA与睡眠密切相关,其代谢物(前列腺素D2、阿南达胺和2-花生四烯基甘油)参与睡眠/唤醒调节。特别是二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA),其通过调节MT水平对睡眠产生重要影响。同时,睡眠也会对FA产生影响,晚睡会造成MT分泌受抑制,而MT可以通过MT1受体抑制促ORX神经元,进而降低OXA水平<sup>[25]</sup>。因此当

晚睡引起MT水平下降时,OXA水平会上升。OXA是摄食行为的重要协调者,会显著引起剂量依赖性进食增加。也就是说,晚睡一方面会导致更多的夜间进食可能性;另一方面还会通过抑制MT分泌使OXA水平相应上升,增进晚睡者食欲,从而推动进食行为发生,相应的人体会从食物中获取不同种类的FA。此外<sup>[26]</sup>,FA与CVD相关的慢性炎症反应密切相关。 $\omega$ -3通过降低甘油三酯水平,发挥抗炎、抗心律失常、扩张血管和降低血压的作用,通过改善动脉和内皮功能以及减少血小板聚集来降低心血管风险。补充 $\omega$ -3PUFA可以降低射血分数,降低心力衰竭患者病死率。来自两项大型随机对照试验的证据表明,二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)+DHA补充剂显著减少了致命性心脏病事件, $\omega$ -3或鱼油饮食补充剂已被证明可以以剂量依赖的方式降低CHD发病风险<sup>[26]</sup>。此外研究表明<sup>[26]</sup>, $\omega$ -3等FA治疗CVD的益处还应归因于其具有有效的抗炎介质代谢物,如EPA合成溶胶E系列代谢物可以减少白细胞对炎症部位的跟踪,并促进炎症细胞的清除,从而抑制细胞因子的产生,改善心血管功能。当然,不同的FA功能有所差异。膳食SFA的摄入会增加LDL含量,进而引起CVD,这个设想被称为“胆固醇假说”。而PUFA会降低LDL水平,因此通常推荐PUFA代替SFA<sup>[26]</sup>。然而还有一部分研究对此存在不同看法,对“减少总SFA摄入”的建议提出了质疑,认为饮食管理不应仅仅通过降低总SFA以降低LDL水平,应注意各种FA之间的平衡与联合作用<sup>[23]</sup>。因此,关于晚睡介导FA影响CVD的机制仍有待探究,应在保持良好睡眠习惯的同时注意饮食均衡以降低CVD发生风险。

### 3.4 其他机制

先前研究报道表明<sup>[27]</sup>,就寝时间是睡眠行为的一个显著决定因素,可能会通过影响昼夜节律引起脂肪代谢紊乱,进而增加肥胖风险,并最终导致CVD患病率的增加。人类内源性昼夜节律由下丘脑的视交叉上核协调,昼夜节律周期约为24 h,其与活动/休息、睡眠/唤醒和/或禁食/喂养周期刺激的环境线索同步<sup>[27]</sup>。心血管系统也具有明显的昼夜节律性,同样由中央生物钟即下丘脑的视交叉上核来调节。研究表明<sup>[28]</sup>,延迟就寝时间和延迟睡眠阶段会增加昼夜错位的风险,而昼夜节律错位与瘦素水平下降有关,同时与心脏代谢异常相关的血浆葡萄糖、皮质类固醇和全身炎症水平增加密切相关,是造成腹部肥胖进而导致CVD的根本原因之一。同

时研究表明<sup>[29]</sup>,女性比男性更容易受到该因素影响,该生物机制可以解释为什么在具有晚睡习惯的女性中观察到的肥胖风险高于男性,也就是说女性比男性更容易受到晚睡行为相关负面结果的影响。此外,延迟就寝时间和延迟睡眠阶段所致的昼夜节律紊乱会导致去甲肾上腺素分泌增加,同时减少心脏迷走神经调节作用,不规律的睡眠习惯可能还会通过该因素增加罹患CVD的风险。值得关注的是,就寝时间与血压也密切相关,与晚上9点至10点之间就寝的人群相比,晚睡者患高血压的风险几乎高出2倍<sup>[29]</sup>。同时,与夜间睡眠相比,白天睡眠期间的心率及其低频高频比显著增加,这表明白天补充睡眠并不能提供与夜间睡眠相同的心血管恢复效果。总之,晚睡引起的夜间睡眠变异性是心脏代谢疾病的风险因素,在一项横断面研究和前瞻性分析中发现,就寝时间的变异性与代谢综合征、CVD的发生率增长25%以上呈正相关。代谢失衡使血流流速减慢、黏稠度上升,发生血管壁沉积的可能性大大增加。这一系列的影响最终可能诱发AS症,形成斑块、血栓等物质,同时加速血管壁老化,损害心血管健康。同时,就寝时间晚会引发一系列睡眠问题,共同导致自主神经系统调节紊乱,激素分泌异常,机体产生全身性慢性炎症反应,使得CVD风险大幅增加。也就是说,“入睡时间”和CVD风险之间存在明确的关联。

## 4 总结与展望

大量调查报告显示,熬夜现象越来越普遍地存在于在不同年龄段的人群中,“年轻人熬夜多,老年人睡不着”的现象愈发显著。研究表明,超四成的年轻人熬夜至零点以后并伴有失眠、昼夜节律紊乱等各种睡眠问题,这些由睡眠习惯引发的睡眠问题已成为不可忽视的全球性健康问题,由其导致的CVD高风险也不容小觑。减少就寝时间的变异性,养成良好的昼夜节律有助于改善饮食摄入节律、调节神经递质水平并减少全身炎症反应,进而降低CVD的发生风险。鉴于就寝时间很容易改变,这可能会提供一个简单的睡眠公共卫生信息,以稳定规律的就寝习惯实现更好的健康管理并有效降低CVD的发生风险。

### 参考文献

- [1]Ma D, Kang Y, Wang D, et al. Association of fatigue with sleep duration and bedtime during the third trimester[J].

- Front Psychiatry, 2022, 13:925898
- [2]GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national agesex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, **392**(10159):1736–1788
- [3]Chaput JP, Dutil C, Featherstone R, et al. Sleep duration and health in adults: an overview of systematic reviews[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2020, **45**(10 (Suppl. 2)):S218–S231
- [4]Marelli S, Castelnovo A, Somma A, et al. Impact of COVID–19 lockdown on sleep quality in university students and administration staff[J]. J Neurol, 2021, **268**(1):8–15
- [5]Tailland J, Sagaspe P, Philip P, et al. Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders[J]. Biochem Pharmacol, 2021, **191**:114438
- [6]Liu S, Li Y, Zeng X, et al. Burden of cardiovascular diseases in China, 1990–2016: Findings from the 2016 global burden of disease study[J]. JAMA Cardiol, 2019, **4**(4):342–352
- [7]Staun–Ram E, Miller A. Cathepsins (S and B) and their inhibitor Cystatin C in immune cells: modulation by interferon–beta and role played in cell migration[J]. J Neuroimmunol, 2011, **232**(1–2):200–206
- [8]Walldius G, Jungner I. The Apo B/Apo A–I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid–lowering therapy–a review of the evidence[J]. J Intern Med, 2006, **259**(5):493–519
- [9]Luc G, Bard JM, Ferrieres J, et al. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A–I, lipoprotein A–I, and lipoprotein A–I/A–II in prediction of coronary heart disease: the PRIME Study[J]. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, **22**(7):1155–1161
- [10]Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27, 000 participants from 52 countries: a case–control study[J]. Lancet, 2005, **366**(9497):1640–1649
- [11]Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift–work, painting, and fire–fighting[J]. Lancet Oncol, 2007, **8**(12):1065–1066
- [12]Arendt J. Melatonin: Countering chaotic time cues[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, **10**:391
- [13]Cho JH, Bhutani S, Kim CH, et al. Anti–inflammatory effects of melatonin: A systematic review and meta–analysis of clinical trials[J]. Brain Behav Immun, 2021, **93**:245–253
- [14]Jiao L, Wang Y, Zhang S, et al. Melatonin improves cardiac remodeling and brain–heart sympathetic hyperactivation aggravated by light disruption after myocardial infarction[J]. J Pineal Res, 2022, **73**(4):e12829
- [15]Qiu J, Morales–Munoz I. Associations between sleep and mental health in adolescents: Results from the UK millenium cohort study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, **19**(3):1868
- [16]Li T, Xu W, Ouyang J, et al. Orexin A alleviates neuroinflammation via OXR2/CaMKKbeta/AMPK signaling pathway after ICH in mice[J]. J Neuroinflammation, 2020, **17**(1):187
- [17]Xu D, Kong T, Shao Z, et al. Orexin–A alleviates astrocytic apoptosis and inflammation via inhibiting OX1R–mediated NF–kappaB and MAPK signaling pathways in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, **1867**(11):166230
- [18]Ouyang W, O'Garra A. IL–10 family cytokines IL–10 and IL–22: from basic science to clinical translation[J]. Immunity, 2019, **50**(4):871–891
- [19]Wright KP Jr., Drake AL, Frey DJ, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance[J]. Brain Behav Immun, 2015, **47**:24–34
- [20]Gao R, Shi H, Chang S, et al. The selective NLRP3–inflammasome inhibitor MCC950 reduces myocardial fibrosis and improves cardiac remodeling in a mouse model of myocardial infarction[J]. Int Immunopharmacol, 2019, **74**:105575
- [21]French AR, Holroyd EB, Yang L, et al. IL–18 acts synergistically with IL–15 in stimulating natural killer cell proliferation[J]. Cytokine, 2006, **35**(5–6):229–234
- [22]Earnest DJ, Burns S, Pandey S, et al. Sex differences in the diathetic effects of shift work schedules on circulating cytokine levels and pathological outcomes of ischemic stroke during middle age[J]. Neurobiol Sleep Circadian Rhythms, 2022, **13**:100079
- [23]Chaddha A, Eagle KA. Cardiology patient page. Omega–3 fatty acids and heart health[J]. Circulation, 2015, **132**(22):e350–2
- [24]Kimura I, Ichimura A, Ohue–Kitano R, et al. Free fatty acid receptors in health and disease[J]. Physiol Rev, 2020, **100**(1):171–210
- [25]Sharma R, Sahota P, Thakkar MM. Melatonin promotes sleep in mice by inhibiting orexin neurons in the perifornical lateral hypothalamus[J]. J Pineal Res, 2018, **65**(2):e12498
- [26]Panth N, Abbott KA, Dias CB, et al. Differential effects of medium– and long–chain saturated fatty acids on blood lipid profile: a systematic review and meta–analysis[J]. Am J Clin Nutr, 2018, **108**(4):675–687
- [27]Tse LA, Wang C, Rangarajan S, et al. Timing and length of nocturnal sleep and daytime napping and associations with obesity types in high–, middle–, and low–income countries[J]. JAMA Netw Open, 2021, **4**(6):e2113775
- [28]Okada T, Furuhashi N, Kuromori Y. Plasma palmitoleic acid content and obesity in children[J]. Am J Clin Nutr, 2005, **82**(4):747–750
- [29]Jansen EC, Dunietz GL, Matos–Moreno A, et al. Bedtimes and blood pressure: A prospective cohort study of mexican adolescents[J]. Am J Hypertens, 2020, **33**(3):269–277