

# 精神心理障碍诱导生物钟紊乱对心脏功能影响的机制

周艳妮<sup>1</sup> 王淑美<sup>1,2</sup> 王铭<sup>3</sup>

(1. 重庆医科大学, 重庆 400016; 2. 重庆中医药学院中西医结合学院, 重庆 402760; 3. 重庆市中医院心血管内科, 重庆 400021)

**【摘要】**近年来随着对生物钟研究的深入,精神心理障碍与心血管疾病具有密切关系的另一关键机制逐渐披露。研究者们提出精神心理障碍通过影响大脑神经递质这一关键途径诱导生物钟活动和节律紊乱,进而造成心脏结构和功能改变的不良后果。然而,关于生物钟视角下精神心理障碍对心脏生物钟机制影响的研究尚不充分。在未来,针对心脏功能活动中的生物钟作用及其影响因素的研究,将有助于明确情绪影响生物钟在心脏疾病中的地位和作用,为“双心疾病”防治提供新视角。

**【关键词】**精神心理障碍;神经递质;生物钟基因;心脏重构;心脏功能;双心医学

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.03.003

## Mechanism of Induced Disruption of Biological Clocks in Mental and Psychological Disorders on Cardiac Function

ZHOU Yanni<sup>1</sup>, WANG Shumei<sup>1,2</sup>, WANG Ming<sup>3</sup>

(1. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Chongqing University of Chinese Medicine, College of Chinese and Modern Medicine, Chongqing 402760, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

**【Abstract】**In recent years, with the deepening research on biological clock, another key mechanism revealing the close relationship between mental and psychological disorders and cardiovascular diseases has gradually emerged. Researchers have proposed that mental and psychological disorders induce disturbances in biological clock activity and rhythms by affecting neurotransmitters in the brain, which in turn leads to the adverse consequences on cardiac structure and function. However, the research on the impact of mental and psychological disorders from a biological clock perspective on the cardiac biological clocks mechanism is still insufficient. In the future, studies focused on the role of the biological clock in cardiac function and its influencing factors could clarify the position and impact of emotional influences on biological clock in heart diseases, providing a new perspective for the prevention and treatment of “dual heart disease”.

**【Keywords】**Mental and psychological disorders; Neurotransmitter; Clock gene; Cardiac remodeling; Cardiac function; Psycho-cardiology

在 19 世纪初,国外就有精神病学家提出“心身疾病”的概念<sup>[1]</sup>,认识到精神心理因素在疾病发病过程中具有重要作用。心血管疾病作为全球的首要死因,是世界公共卫生需要攻克的重要难题,同时,2022 年 WHO 最新数据显示,中国心理疾病患病率为 17%,且呈逐年上升趋势。有研究<sup>[2]</sup>证实心血管疾病和心理疾病之间存在显著相关性,但其内在机制还尚未明确,当前研究聚焦于炎症反应学说所致的内皮功能受损以及血小板过度活跃等。

近年来,随着对生物钟的深入研究,学者们逐渐认识到心脏功能结构与昼夜节律之间有紧密联系。同时,精神心理障碍作为一种异常的心理状态,已被

广泛证实能影响昼夜节律。目前研究指出精神心理障碍影响生物钟状态和节律的机制包括 3 个重要途径——神经递质<sup>[3]</sup>、视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN)<sup>[4]</sup>、下丘脑-垂体-肾上腺轴<sup>[5]</sup>,其中神经递质在精神心理障碍诱导生物钟紊乱过程中扮演着重要角色,是研究最为深入的一条途径。但目前关于精神心理障碍如何通过神经递质影响昼夜节律,从而影响心脏功能和疾病发生的具体机制尚不明确,因此,本综述将重点对生物钟介导的精神心理障碍通过影响神经递质对心脏功能影响的相关机制进行阐述。

### 1 哺乳动物生物钟

生物钟是地球自转产生的一个计时系统<sup>[6]</sup>,具有

基金项目:重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJQN202212109)

通信作者:王淑美, E-mail:824211461@qq.com;王铭, E-mail:ppxtz028@163.com

周期性变化,分为中央时钟和外周时钟。中央时钟主要由位于大脑中的中央起搏器 SCN 所控制,光-暗循环通过视网膜下丘脑束,将光传导到 SCN,通过激素、行为、神经系统同步大脑与外周器官系统的时钟,共同形成生物体的昼夜节律<sup>[7]</sup>。外周生物钟广泛存在于细胞、肌肉、器官内,它有着自己的振荡器来控制各组织器官的生理状态,时钟基因和蛋白质的转录-翻译反馈环构成了生物钟的核心分子机制。生物钟基因的核心包括 *Clock*、*Bmal1*、*Cry1/2*、*Per1/2*。除了核心反馈回路,由孤儿核受体 ROR 和 REV-ERB $\alpha$  构成的调节旁路也参与形成生物钟节律<sup>[8-9]</sup>。中央时钟与外周时钟共同维持机体生理功能和行为的昼夜变化稳态<sup>[10]</sup>。

## 2 精神心理障碍导致生物钟紊乱的神经递质机制

精神心理障碍与神经递质之间的关系是一个复杂且多层次的研究领域,神经递质作为大脑中传递信息的化学物质,参与调节情绪、行为及生理过程,也参与昼夜节律调控。神经递质按化学结构分为单胺类、氨基酸类、肽类,其中精神心理因素与生物钟之间的联系主要表现为多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamin, 5-HT)、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)的传递,这些神经递质通过与 SCN 及其他脑区的相互作用,影响生物钟的运行。

### 2.1 儿茶酚胺类

DA 作为最主要的神经递质,与精神心理障碍诱导生物钟紊乱的机制有紧密联系。DA 是哺乳动物大脑中含量最多的单胺类神经递质,大脑中 DA 能神经元主要分布在中脑的黑质致密区和腹侧被盖区,参与调控运动、睡眠、情绪等,并影响神经内分泌<sup>[11]</sup>。DA 在外周作为一种局部旁分泌物质,存在于心脏、肾脏、肝脏和阻力血管,主要影响离子通道、血管张力和激素分泌<sup>[12]</sup>。DA 的活性表现出昼夜节律性,与个体的觉醒-睡眠周期、活动水平和情绪调节密切相关。健康状态下,DA 的分泌与昼夜节律信号协调,并维持正常的生理和行为节奏<sup>[13]</sup>。精神心理障碍如抑郁症、双相情感障碍,通常导致 DA 的分泌、代谢或受体敏感性发生变化,影响其信号传导及调控能力。SCN 作为生物钟大脑核心起搏器,DA 系统的活动通过连接其他大脑区域(如杏仁核和前额叶皮层),与 SCN 的活动产生间接联系,情绪波动干扰 SCN 功能,并且导致这些区域的神经活动模式改变,进而间接影响 SCN 的节律性信号输出以及内外部节律同步性受损。除此之外,DA 影响睡眠结构和连续性<sup>[14]</sup>,DA 系统异常可能改变快速眼动睡眠和非快速眼动睡眠的比例,导致整体睡眠结构失衡,情绪障碍增加 DA 活性时,可能会缩短非快

速眼动睡眠阶段,增加觉醒概率,从而影响睡眠-觉醒周期,导致生物钟相位提前、推迟等紊乱。另外,DA 作为主要的神经递质,与时钟基因之间有着重要的交互作用,DA 主要包括兴奋时激活腺苷酸环化酶的 D1 样受体和兴奋时抑制腺苷酸环化酶的 D2 样受体,它的释放通过激活 D1 样受体和 D2 样受体,从而通过不同通路影响腺苷酸环化酶,最终影响环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平, cAMP 通过结合 *Per1*、*Per2* 启动子中的 cAMP 响应元件来激活 *Per1* 和 *Per2* 的转录<sup>[15-16]</sup>,当情绪障碍导致受体敏感性降低,*Per1* 和 *Per2* 表达水平降低,最终影响昼夜节律的调控。基于以上认识, Landgraf 等<sup>[17]</sup>发现双相情感障碍小鼠中,高 DA 水平会延长小鼠狂躁样行为和昼夜节律周期,但心境稳定剂丙戊酸对昼夜节律和情绪调节具有相反的效果,其原因是丙戊酸可逆转 DA 水平升高对昼夜节律的影响。生物钟失稳的机制复杂多样,但此类研究证实 DA 异常分泌在生物钟紊乱中发挥的作用不容忽视。

### 2.2 吲哚胺类

5-HT 是一种吲哚衍生物,又称血清素,在生物钟调节中起重要作用。它在中枢神经系统分布于脑中缝核、下丘脑,外周广泛分布于胃肠道和心血管系统中,参与情绪、睡眠、胃肠功能和血管调节机制<sup>[18]</sup>,5-HT 的昼夜分泌节律和功能与多种精神心理类疾病相关。例如,抑郁症是因神经元对突触间隙中的 5-HT 再摄取过多等原因使 5-HT 释放减退,其带来的不良后果与儿茶酚胺异常导致的 SCN 功能异常相似。血清素作为合成褪黑素的前体<sup>[19]</sup>,抑郁症等情绪障碍使血清素水平降低,会直接导致褪黑素合成减少;另一方面,情绪导致 SCN 功能受到干扰,松果体活动随之异常,从而间接使褪黑素的分泌时间和模式异常。众所周知,褪黑素有同步中枢与外周振荡器的作用,它通过昼夜节律与周期性环境变化相关的生物功能进行时间上的协调与组织,从而使个体适应自己的内部和外部环境,当内源性褪黑素异常时,随之会影响分子钟基因表达,从而导致昼夜节律紊乱。生理状态下,5-HT 与细胞膜上的 5-HT 受体(如 5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub> 等)结合后,激活信号传导通路,促进 cAMP 响应元件结合蛋白、*Clock*/*Bmal1* 异二聚体等转录因子的激活,然后转移到细胞核内,与 *Clock* 基因的启动子或增强子等参与反应,可增加基因表达。研究表明精神心理障碍会影响 5-HT 受体敏感度,从而影响相关基因表达。Paulus 等<sup>[20]</sup>研究 *Pet-1* 敲除小鼠(血清素系统在发育过程中失去了 70%的血清素神经元,剩余的神经元也缺乏血清素功能)对生物钟影响的实验中指出,

Pet-1 敲除小鼠对夜间早期光照脉冲的生物钟相位延迟显著减少,证实了血清素水平在影响生物钟稳态中的重要作用。

### 2.3 氨基酸类

GABA 是哺乳动物中枢神经系统中重要的抑制性神经递质,主要分布于大脑皮层和脊髓,具有改善睡眠、减缓抑郁、降低血压、增加脑部蛋白质分泌等多种生理功能<sup>[21]</sup>。GABA 作为重要神经递质,是 SCN 内部神经元之间传递信号,以对昼夜信息进行同步和分配的桥梁,在调节昼夜节律中有重要作用,同时它发挥作用也受昼夜节律稳定影响。多项研究表明抑郁症、双相情感障碍会导致 GABA 水平降低<sup>[22]</sup>,会导致 SCN 维持合理的神经元活动节律失调。此外,GABA 与光信号一起调节生物钟的相位<sup>[23]</sup>,当环境光暗条件变化时,GABA 能信号帮助 SCN 和其他神经回路适应这些变化,以保持生物钟的同步,当精神心理障碍导致 GABA 水平降低,从而使机体面对异常光暗循环时无法及时调节,导致内外时钟不同步,引起生物钟紊乱。与儿茶酚胺、5-HT 对睡眠-觉醒周期影响不同的是,GABA 参与调节睡眠,尤其体现在促进快波睡眠和减少觉醒方面,通过 GABA 受体的作用,有助于控制睡眠的深度和质量,在维持睡眠方面起到重要作用<sup>[24]</sup>。国内研究团队通过对睡眠片段化、觉醒次数增加的小鼠给予 GABA 干预后,小鼠昼夜节律紊乱得到改善,睡眠质量也较前提高<sup>[25]</sup>。所以 GABA 水平受到情绪障碍影响而降低,会通过影响机体睡眠深度与觉醒次数,改变睡眠-觉醒周期,从而影响昼夜节律维持。在时钟基因表达方面,GABA 虽不直接影响主要时钟基因的表达,但可通过激活 GABA 受体来发挥作用。GABA 通过调节神经环路中的兴奋/抑制平衡,在调控其他影响这些基因的信号途径(如  $\text{Ca}^{2+}$  和 cAMP 的变化)上起间接作用,当 GABA 分泌降低、受体功能异常时,神经元兴奋性和抑制性递质之间的平衡被打破,从而干扰时钟基因的正常表达。

### 3 精神心理障碍诱导生物钟紊乱对心脏的影响

生物钟的紊乱导致昼夜节律失调,从而对血压调节产生影响。Morris 团队<sup>[26]</sup>的研究成果提示,长期处于白天和晚上交替工作,会导致昼夜节律紊乱,进而导致心脏迷走神经张力降低 8%~15%,从而使血压升高。时钟基因在进行调节血压的过程中也受到了学者们的关注。有研究<sup>[27-28]</sup>显示,在小鼠体内,缺失主要时钟基因 *Bmal1*、*Per1* 和 *Per2* 会导致血压的昼夜节律减少,并引发低血压。

生物钟紊乱导致自主神经系统失衡,影响心肌细

胞内离子通道基因表达和 QT 间期长度昼夜节律,从而诱发心律失常。Barazi 等<sup>[29]</sup>通过在小鼠腹腔内分别注射阿托品和普萘洛尔,然后分别阻断副交感神经与交感神经系统,发现小鼠的心率昼夜节律完全消失,并且心室钾通道亚单位的昼夜节律表达也缺失。这一现象表明,自主神经系统通过影响离子通道的转录,调节心率的昼夜节律。另外,恶性心律失常的发生与自主神经系统失衡有关<sup>[30]</sup>,表现为交感神经活动增强能增加心肌细胞的自动去极化速度,缩短心室肌有效不应期,降低心室颤动阈值,进而导致心室颤动发生率增高。

生物钟紊乱是心脏结构功能变化的一重要因素。哺乳动物生物钟紊乱会导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,改变激素分泌水平。在大鼠心脏上,血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)表现出明显的昼夜节律特征,生物钟紊乱诱导 ACE 和 ACE2 节律随之变化,对心脏肥大通路(心房利尿钠肽、脑钠肽以及 ACE)中的关键基因产生影响,从而加重心脏重构<sup>[31-32]</sup>。生物钟紊乱诱导心脏时钟基因表达失调,Yusifova 团队<sup>[33]</sup>发现心肌中特异性敲除 *Bmal1* 的小鼠会出现心脏肥大、心肌纤维化与心肌收缩功能减弱的现象。其他动物研究<sup>[34-35]</sup>发现,*Bmal1* 基因敲除的小鼠出现心肌壁变薄、心脏功能降低为特征的扩张型心肌病,以及射血分数降低的心力衰竭。

### 4 结语

精神心理障碍作为一种异常心理现象,会对心血管疾病的发生、演变及预后产生影响。从生物钟视角分析精神心理障碍对心脏结构和功能的影响机制,可为治疗和预防双心疾病提供新思路。然而现有研究多聚焦于动物实验和细胞外实验,虽然这些研究提供了基础数据和对作用机制的初步理解,但人类具有更复杂的基因、代谢、神经系统等,尚缺乏基于人体试验的数据及理论支持,实验结果在临床应用中存在一定的局限性,可能会造成药物疗效不同或产生无法预料的副作用等,因此针对该机制下诊治心脏疾病的思路还需更多的人体试验支持。

研究揭示了不同精神心理障碍通过各自独特的神经递质机制对心脏结构和功能具有差异性影响,如抑郁症通过影响 5-HT 水平,常导致心率变异性降低。焦虑障碍由于慢性机体紧张状态,影响去甲肾上腺素分泌,使神经递质间协同失调,引发心率增快和高血压。此外,双相情感障碍涉及 DA 和 5-HT 的波动,从而导致心律不齐及心脏肥大问题。尽管现有研究表明了精神心理障碍与心脏之间的密切联系,但心理障



碍导致心脏疾病的具体机制尚未明确,未来还需更多针对每种精神心理问题的独特机制的研究,从而给予双心疾病更精准的个体化治疗和干预。

### 参考文献

- [1] Yin H, Geng Q. Advances in discovering the interrelationship between mental disorders and heart diseases[J]. *Heart and Mind*, 2017, 1(2): 71-77.
- [2] 皇甫海全, 隋雨桐, 于海睿, 等. 加味柴胡桂枝汤治疗冠心病伴焦虑抑郁机制的网络药理学及分子对接研究[J]. *中国中医急症*, 2024, 33(6): 945-951.
- [3] Chen X, Gu C, Zheng W, et al. Neurotransmitter contribution of neuronal subpopulations affect properties of the circadian clock[J]. *Nonlinear Dynamics*, 2024, 112(19): 17433-17443.
- [4] Vadnie CA, McClung CA. Circadian rhythm disturbances in mood disorders: insights into the role of the suprachiasmatic nucleus[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 1504507.
- [5] Girotti M, Weinberg MS, Spencer RL. Diurnal expression of functional and clock-related genes throughout the rat HPA axis: system-wide shifts in response to a restricted feeding schedule[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(4): E888-E897.
- [6] Ventresca C, Mohamed W, Russel WA, et al. Machine learning analyses reveal circadian clock features predictive of anxiety among UK biobank participants[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 22304.
- [7] Lu Q, Kim JY. Mammalian circadian networks mediated by the suprachiasmatic nucleus[J]. *FEBS J*, 2022, 289(21): 6589-6604.
- [8] Chen Z, Yoo SH, Takahashi JS. Development and therapeutic potential of small-molecule modulators of circadian systems[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 231-252.
- [9] Otake Y, Jeong EM, Ito S, et al. Phosphorylation of DNA-binding domains of CLOCK-BMAL1 complex for PER-dependent inhibition in circadian clock of mammalian cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(23): e2316858121.
- [10] 孔祥浩, 王漫达, 于亮. 运动介导的心脏代谢与生物钟相互调节作用研究[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024, 51(9): 2133-2143.
- [11] Benton D, Young HA. A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction? [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(suppl 1): S12-S21.
- [12] Hou G, Hao M, Duan J, et al. The formation and function of the VTA dopamine system[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3875.
- [13] Li Y, Zhao Z, Tan YY, et al. Dynamical analysis of the effects of circadian clock on the neurotransmitter dopamine[J]. *Math Biosci Eng*, 2023, 20(9): 16663-16677.
- [14] Herrera-Solis A, Herrera-Morales W, Nunez-Jaramillo L, et al. Dopaminergic modulation of sleep-wake states[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2017, 16(4): 380-386.
- [15] Sharma R, Mishra V, Parikh M, et al. Antisense-induced knockdown of cAMP response element-binding protein downregulates Per1 gene expression in the shell region of nucleus accumbens resulting in reduced alcohol consumption in mice[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2021, 45(10): 1940-1949.
- [16] 王舒恒, 白帅东, 白雪, 等. 光遗传学技术在昼夜节律及相关疾病中的应用研究进展[J]. *生命科学*, 2024, 36(7): 929-942.
- [17] Landgraf D, Joiner WJ, McCarthy MJ, et al. The mood stabilizer valproic acid opposes the effects of dopamine on circadian rhythms[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 107: 262-270.
- [18] 谢玉磊, 林静旖, 邓旭, 等. 重复经颅磁刺激治疗创伤后应激障碍的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2024, 19(10): 600-604.
- [19] Huang Z, Liu T, Chatteraj A, et al. Posttranslational regulation of TPH1 is responsible for the nightly surge of 5-HT output in the rat pineal gland[J]. *J Pineal Res*, 2008, 45(4): 506-514.
- [20] Paulus EV, Mintz EM. Photoc and nonphotoc responses of the circadian clock in serotonin-deficient Pet-1 knockout mice[J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30(10): 1251-1260.
- [21] 王世依, 赵毅雯, 贾田丽, 等. 微生物法合成  $\gamma$ -氨基丁酸的研究进展[J]. *华中农业大学学报*, 2024, 43(4): 94-101.
- [22] Tran KH, Luki J, Hanstock S, et al. Decreased GABA+ ratios referenced to creatine and phosphocreatine in the left dorsolateral prefrontal cortex of females of reproductive age with major depression[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2023, 48(4): E285-E294.
- [23] 王生万, 胡镜清. 基于 Glu/GABA 分子系统的阴阳属性探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(3): 289-293.
- [24] 戚懿予, 葛平源, 姚增莹, 等. 脑心舒调控  $\gamma$ -氨基丁酸和谷氨酸平衡的镇静催眠机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(20): 2370-2375.
- [25] 卢悦, 赵国杰, 吴芳杉, 等.  $\gamma$ -氨基丁酸对昼夜节律紊乱型小鼠睡眠干预研究[J]. *营养学报*, 2023, 45(2): 139-147.
- [26] Morris CJ, Purvis TE, Hu K, et al. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(10): E1402-E1411.
- [27] 于静, 徐沛沛, 羊金玲, 等. 生物钟基因对代谢综合征各组分的调控作用及作用机制研究进展[J]. *山东医药*, 2024, 64(21): 112-115.
- [28] 姜婷婷, 季爽, 杨光锐, 等. 生物钟与心血管疾病联系的研究进展[J]. *生理学报*, 2019, 71(5): 783-791.
- [29] Barazi N, Polidovitch N, Debi R, et al. Dissecting the roles of the autonomic nervous system and physical activity on circadian heart rate fluctuations in mice[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 692247.
- [30] 刘鑫, 王齐兵. 慢性完全闭塞性病变血运重建后临床获益的影响因素[J]. *中国临床医学*, 2015, 22(6): 827-831.
- [31] Mori J, Basu R, McLean BA, et al. Agonist-induced hypertrophy and diastolic dysfunction are associated with selective reduction in glucose oxidation: a metabolic contribution to heart failure with normal ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(4): 493-503.
- [32] Martino TA, Tata N, Belsham DD, et al. Disturbed diurnal rhythm alters gene expression and exacerbates cardiovascular disease with rescue by resynchronization[J]. *Hypertension*, 2007, 49(5): 1104-1113.
- [33] Yusifova M, Yusifov A, Polson SM, et al. Voluntary wheel running exercise does not attenuate circadian and cardiac dysfunction caused by conditional deletion of *Bmal1*[J]. *J Biol Rhythms*, 2023, 38(3): 290-304.
- [34] Alibhai FJ, LaMarre J, Reitz CJ, et al. Disrupting the key circadian regulator CLOCK leads to age-dependent cardiovascular disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 105: 24-37.
- [35] Ingle KA, Kain V, Goel M, et al. Cardiomyocyte-specific *Bmal1* deletion in mice triggers diastolic dysfunction, extracellular matrix response, and impaired resolution of inflammation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(11): H1827-H1836.

收稿日期: 2024-10-11