综述

## 生物钟调控肝糖原代谢与葡萄糖稳态的研究进展

杨路达<sup>1,2#</sup> 张海森<sup>1,2#</sup> 李超<sup>1,2</sup> 王逸群<sup>1,2</sup> 靳亚平<sup>1,2</sup> 陈华涛<sup>1,2\*</sup> (<sup>1</sup>西北农林科技大学动物医学院,杨凌 712100; <sup>2</sup>西北农林科技大学农业农村部动物生物技术重点实验室,杨凌 712100)

摘要 生物钟作为一种重要的调控系统,存在于哺乳动物大部分的细胞、组织和器官中,通 过调节生物钟控制基因的节律性表达维持机体以接近24h为周期的各种行为及生理功能变化。哺 乳动物中枢生物钟下丘脑视交叉上核通过神经与体液途径协调同步外周生物钟,肝脏、胰腺、骨 骼肌、脂肪组织中参与葡萄糖代谢的众多环节都受到中枢与外周生物钟的调控,如激素信号转导、 限速酶基因表达以及营养信号传递等,其中生物钟对肝糖原代谢的调控是生物钟调控葡萄糖稳态 的重要环节。基因突变、作息和饮食不规律引起的生物节律紊乱常诱发机体出现胰岛素抵抗、肝 糖原含量下降、糖耐量受损等异常表型。该文主要综述了生物钟在肝糖原代谢与葡萄糖稳态调控 中的作用,重点阐述了肝脏生物钟调控肝糖原代谢的分子机制,并探讨了轮班工作、时差因素引发 的昼夜节律紊乱对人体葡萄糖稳态的影响,以期为糖代谢障碍相关疾病的防治提供新的研究思路。 关键词 生物钟;肝脏;肝糖原;葡萄糖稳态;糖代谢

### Research Progress on Circadian Regulation of Hepatic Glycogen Metabolism and Glucose Homeostasis

YANG Luda<sup>1,2#</sup>, ZHANG Haisen<sup>1,2#</sup>, LI Chao<sup>1,2</sup>, WANG Yiqun<sup>1,2</sup>, JIN Yaping<sup>1,2</sup>, CHEN Huatao<sup>1,2\*</sup> (<sup>1</sup>College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling 712100, China; <sup>2</sup>Key Laboratory of Animal Biotechnology of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Northwest A&F University, Yangling 712100, China)

**Abstract** As an important regulatory system, the circadian clock is present in almost all cells, tissues, and organs of mammals. The circadian clock maintains the dynamic changes of behaviors and physiological functions occurring within a 24 h period via controlling the rhythmic expression of circadian clock-controlled genes. The mammalian central clock located in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus synchronizes the peripheral clocks through the neural and humoral pathways. The central and peripheral clocks regulate numerous processes involved in glucose metabolism, including the hormone signal transduction, rate-limiting enzyme genes expression, and nutrient signaling in liver, pancreas, skeletal muscle, and adipose tissues. Notably, circadian clock control of hepatic glycogen metabolism plays an important role in circadian clock control of glucose homeostasis. Circadian rhythm disorders caused by genes mutation, irregular sleep patterns, and irregular meal patterns often

#共同第一作者

Received: October 22, 2021 Accepted: January 24, 2022

收稿日期: 2021-10-22 接受日期: 2022-01-24

国家自然科学基金(批准号: 31771301、31602125)和中国博士后科学基金(批准号: 2018T111112、2017M610658)资助的课题

<sup>\*</sup>通讯作者。E-mail: htchen@nwafu.edu.cn, chtchjcht@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31771301, 31602125) and the Postdoctoral Science Foundation of China (Grant No.2018T111112, 2017M610658)

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this work

<sup>\*</sup>Corresponding author. E-mail: htchen@nwafu.edu.cn, chtchjcht@163.com

induce a series of abnormal phenotypes, such as insulin resistance, reduced hepatic glycogen content, and glucose intolerance. This review mainly summarizes the role of circadian clock in the regulation of hepatic glycogen metabolism and glucose homeostasis, emphasizes on the molecular mechanism of hepatic circadian clock control of hepatic glycogen metabolism, and discusses the effect of circadian rhythms disruption related with shift work and jet lag on human glucose homeostasis, intending to provide novel ideas for the prevention and treatment of glucose metabolism disorders-related diseases.

Keywords circadian clock; liver; liver glycogen; glucose homeostasis; glucose metabolism

为适应光照、温度等外界环境因素的周期性变 化,生物体在长期进化过程中形成了一套内源性计 时机制,被称为生物钟。哺乳动物昼夜节律生物钟 调控机体的睡眠-觉醒、能量代谢、体温变化和激 素分泌等诸多生理过程,使各组织器官的生理活动 以接近24 h为周期有规律地运行<sup>[1]</sup>。越来越多的研 究证据表明,哺乳动物生物钟在糖代谢稳态维持过 程中发挥重要作用[24]。存在于哺乳动物下丘脑视交 叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的中枢生物钟 和存在于肝脏、肌肉、胰腺等组织器官的外周生物 钟从多种层面协同调控糖代谢平衡[5]。肝脏是哺乳 动物重要的能量代谢器官,肝细胞通过糖原合成与 贮存、糖原分解、糖异生等生化过程参与维持机体 葡萄糖稳态。其中,肝糖原的合成与分解是机体维 持葡萄糖稳态的重要环节,而葡萄糖稳态的失衡与 糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病的发生密切相关。

本文回顾了近年来哺乳动物生物钟调控肝糖 原代谢与葡萄糖稳态及其作用机制的研究进展,阐 述了肝脏生物钟调控哺乳动物糖代谢尤其是肝糖原 代谢的分子机制,并讨论了遗传、时差、轮班工作 等因素导致的生物钟紊乱与糖代谢失衡的关系,以 期从时间生物学角度阐释糖尿病等糖代谢性疾病的 发生机理,进而为糖代谢紊乱相关疾病的防治提供 新的线索和研究思路。

#### 1 哺乳动物生物钟的分子调控机制

哺乳动物的昼夜节律生物钟由位于下丘脑SCN 的中枢生物钟和位于其他脑区及外周组织的大量外 周生物钟组成,视网膜下丘脑束(retinohypothalamic tract, RHT)接收并传递外界周期性明暗变化的光线 信号至SCN,同步化SCN的内源性分子生物钟,继而 通过神经与体液途径将时间信息传递至机体的外周 组织中,协调外周生物钟的节律性振荡,从而维持机 体生理稳态<sup>[7-8]</sup>。

中枢生物钟与外周生物钟共享一套相同的分 子调控机制。生物钟节律性振荡是由核心生物钟 基因及其编码蛋白组成的正负反馈转录、翻译环 路相互作用而形成的(图1)<sup>[9]</sup>。目前已发现10余种 核心生物钟基因,主要包括昼夜运动输出周期蛋白 (circadian locomotor output cycles kaput, Clock)、神 经元PAS结构域蛋白2(neuronal PAS domain protein 2, NPAS2)、脑肌类芳香烃受体核转位蛋白1(brain and muscle ARNT-like protein 1, Bmall)、周期蛋 白1/2/3(period 1/2/3, Per1/2/3)、隐花色素蛋白 1/2(cryptochrome 1/2, Cry1/2)、核受体亚家族1 D组 成员1/2(nuclear receptor subfamily 1 group D member 1, Nr1d1/2, 又称 Rev-erba/β)、维甲酸相关孤儿核受  $\langle \Delta \alpha | \beta$  (retinoic acid-related orphan receptor  $\alpha | \beta$ , Rora/  $\beta$ )、白蛋白启动子D位点结合蛋白(D site of albumin promoter binding protein, Dbp)、核因子白细胞介 素-3调节蛋白(nuclear factor, interleukin-3 regulated protein, Nfil3, 又称E4bp4)等。BMAL1属于碱性螺旋-环-螺旋(bHLH)转录因子家族成员,是组成生物钟 转录、翻译正负反馈环的核心转录因子,与另一个 核心转录因子CLOCK结合形成BMAL1-CLOCK二 聚体,其在反馈环中发挥正向调节作用。在细胞核 中, BMAL1-CLOCK二聚体首先结合顺式作用元件 E-box(5'-CACGTG-3')或E'-box(5'-CACGTT-3'),以 启动Pers和Crys基因的转录[10]。数小时后,细胞质 中积累的PER和CRY转移进入细胞核抑制BMAL1-CLOCK的转录活性,进而抑制其自身的转录,形成 核心负反馈调控环<sup>[11]</sup>。在核心反馈环外围,核受体 NR1D1/2和RORs作为补充机制参与生物钟昼夜节 律性振荡的维持。BMAL1-CLOCK通过E-box促 进Nr1d1/2和Dbp的转录,NR1D1/2蛋白通过结合在 Bmall 启动子区域的 ROR/REV-ERB反应元件 (ROR/ REV-ERB response elements, RORE)上抑制Bmall的 转录, DBP通过D-box促进Rors的转录, 而RORs可以

通过RORE促进*Bmall*的转录<sup>[12-13]</sup>。此外, 酪氨酸蛋 白激酶CK1ε/δ通过磷酸化修饰PERs蛋白参与生物 钟节律性振荡的维持<sup>[14]</sup>。

E-box元件作为转录因子调控基因转录的DNA 效应元件,其广泛存在于真核生物中。TONEGAWA 和GILBERT<sup>[15]</sup>于1985年首先发现并证实E-box元 件是免疫球蛋白重链增强子的控制元件。一项发 表于1997年的研究首次将生物钟分子调控机制与 E-box元件联系起来, 证实了黑腹果蝇的 PER蛋白通 过E-box元件调控Per mRNA的表达[16]。后期的研究 发现, E-box元件也可作为哺乳动物生物钟 BMAL1-CLOCK二聚体的效应元件,参与调节生物钟控制基 因的节律性表达<sup>[7]</sup>。RORE元件由一段(G/A)GGTCA 核心序列和一段AT富集的前导序列构成,具有较高 的RORα/β、REV-ERBα/β结合特异性<sup>[17]</sup>。在一个靶 基因的启动子区域常常存在一个或两个RORE元件, 不仅单个RORE可与RORs、NR1D1/2结合分别产生 转录激活和转录抑制作用,两个RORE间隔两个碱 基时也可以与两个NR1D1形成的二聚体结合对靶 基因产生转录抑制作用,这种由两个RORE间隔两 个碱基组成的作用元件被称为DevDR2。D-box元件 是各种碱性亮氨酸拉链(basic leucine zippers, bZIP) 家族成员结合的顺式作用元件,是由一正一反两

段GTAA(C/T)序列组成的9~10个特异性碱基序列。 D-box元件能被DBP、E4BP4、HLF和TEF等富含 脯氨酸和酸性氨基酸的碱性亮氨酸拉链(proline and acidic amino acid-rich basic leucine zipper, PAR-bZIP) 转录因子家族的蛋白所结合<sup>[18]</sup>。

近年来,还发现了一个被称为CHRONO(computationally highlighted repressor of the network oscillator)的生物钟转录抑制因子, *Chrono*启动子区域存在3个E-box元件,其转录受BMAL1-CLOCK的调控, *Chrono* mRNA翻译产生的CHRONO蛋白反过来抑制BMAL1-CLOCK的转录激活作用,且CHRONO对BMAL1-CLOCK的抑制作用具有组蛋白脱乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)依赖性<sup>[19-22]</sup>。

在生物钟节律性振荡过程中, BMAL1-CLOCK(NPAS2)、REV-ERBs/RORs、NFIL3/DBP三 组生物钟转录因子分别通过E-box、RORE和D-box 调控大量下游生物钟控制基因(clock controlled gene, ccg)的节律性表达。已有证据表明,调控糖脂代谢的 一些转录因子如核受体家族的过氧化物酶体增殖物 激活受体α(peroxisome proliferator-activated receptor α, PPARα)、去乙酰化酶1(sirtuin 1, SIRT1)、锌指蛋白转 录因子10(krüppel like factor 10, KLF10)、锌指蛋白转 录因子15(krüppel like factor 15, KLF15)、视黄醇结合



图1 哺乳动物生物钟分子机制 Fig. 1 Molecular mechanism of mammalian circadian clock system

蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)、过氧化物酶体 增殖物激活受体γ共激活因子1(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1, PGC1)、脂 肪生成调节因子甾醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1)和肝脏X受体 (liver X receptor, LXR)等都可直接作为ccg或间接受生 物钟调控网络的影响<sup>[23-29]</sup>。另外,众多参与激素合成 与分泌、细胞氧化还原、糖脂代谢的基因也受到生 物钟的调控。综上所述,生物钟系统可通过调控核 受体等转录因子、限速酶基因及激素信号转导中的 关键因子来调控机体生理稳态。

#### 2 肝糖原代谢与葡萄糖稳态

糖原是由许多葡萄糖分子聚合而成的支链多 糖,主要存在于哺乳动物骨骼肌和肝脏中,其中存在 于骨骼肌中的糖原被称为肌糖原,存在于肝脏中的 糖原被称为肝糖原。肝糖原的合成与分解是由一系 列代谢酶参与的复杂生物学过程。这些代谢酶包括 葡萄糖激酶(glucokinase, GCK)、糖原蛋白(glycogenin, GYG)、糖原合酶2(glycogen synthase 2, GYS2)、糖 原分支酶(glycogen branching enzyme, GBE)、糖原 磷酸化酶(glycogen phosphorylase, PYG)、糖原去 分支酶(glycogen debranching enzyme, GDE)、磷酸 化酶激酶(phosphorylase kinase, PCK)、蛋白磷酸 酶-1G(protein phosphatase-1G, PP-1G)和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6P)等, 其中GYS2和 PYG分别为肝糖原合成与分解代谢的限速酶。肝糖 原代谢的异常可导致多种糖原贮积病, GYS2缺陷导 致0型糖原贮积病,表现为肝脏糖原合酶活性极低甚 至消失,肝糖原含量下降,出现餐后高血糖、高乳酸 血症,禁食后酮症性低血糖、高脂血症等症状<sup>[30-31]</sup>; 糖原分支酶缺乏会造成糖原在体内溶解度低,进而 导致糖原沉淀,形成IV型糖原贮积病<sup>[32]</sup>;PYG缺乏导 致VI型糖原贮积病,表现为肝肿大、生长迟缓、低 血糖、高脂血症和高酮症<sup>[33-34]</sup>。

葡萄糖稳态是指机体在神经和体液调控下,胰 腺、肝脏、骨骼肌、脂肪组织等众多组织器官协 调活动,维持血糖浓度相对稳定的状态<sup>[35]</sup>。葡萄糖 稳态与哺乳动物健康密切相关,机体依赖葡萄糖以 获取能量,葡萄糖不足或低血糖会导致各项生理功 能障碍,严重者甚至会导致死亡。相反,持续的高 血糖也会引发全身性和局部性的代谢紊乱。因此, 葡萄糖稳态失衡常伴随糖尿病、酮病、脂肪肝等 多种代谢性疾病的发生。

肝糖原的合成与分解代谢对机体葡萄糖稳态 具有重要意义,这一过程受到诸如胰岛素、胰高血 糖素、肾上腺素以及去甲肾上腺素等多种激素的调 控<sup>[36]</sup>。肝糖原对机体内源性葡萄糖产生的贡献度约 为45%,在禁食的最初阶段,胰高血糖素和肾上腺素 促进肝糖原分解和葡萄糖产生,以避免低血糖发生。 在餐后状态,胰岛素促进肝糖原的合成,肝脏在胰岛 素的作用下摄取约30%的血糖,并将其转化为肝糖 原,以减少多余的血糖释放到外周组织,从而防止餐 后高血糖的发生<sup>[37-38]</sup>。因此,肝糖原代谢是机体维 持葡萄糖稳态的重要环节。

#### 3 生物钟调控葡萄糖稳态

哺乳动物的葡萄糖耐量、葡萄糖摄取及胰岛素

| 基因      | 突变类型                           | 异常表型  |
|---------|--------------------------------|---|
| Gene    | Types of invalidation          | Abnormal phenotypes   |
| Bmal1   | Global Knock-out               | Insulin resistance, impaired glucose tolerance, reduced and arrhythmic hepatic glycogen content <sup>[24]</sup> |
|         | Liver-specific knock-out       | Reduced hepatic glycogen content, hypoglycemia after fasting <sup>[24]</sup>                                    |
|         | Pancreas-specific knock-out    | Hyperglycemia, hypoinsulinemia, glucose intolerance <sup>[39,48]</sup>  |
|         | Muscle-specific knock-out      | Decreased insulin sensitivity in myocyte, reduced and arrhythmic muscle glycogen content <sup>[51-52]</sup>     |
| Clock   | Global <sup>Δ19</sup> mutation | Hyperglycemia, hypoinsulinemia <sup>[40:41]</sup>   |
| Cry1/2  | Global knock-out               | Hyperglycemia, hypoinsulinemia <sup>[42]</sup>  |
|         | Liver-specific knock-out       | Insulin resistance, abnormal hepatic gluconeogenesis <sup>[43]</sup>  |
| Nr1d1/2 | Global knock-out               | Hyperglycemia <sup>[44]</sup>   |

表1 生物钟基因缺陷小鼠的糖代谢表型 Table 1 Phenotypes of glucose metabolism in circadian clock gene deficient mice

敏感性均受到中枢生物钟和外周生物钟的直接或间 接调控,具有显著的昼夜节律性变化。生物钟基因 全身性或组织特异性敲除鼠常表现出不同程度的糖 代谢异常(表1)。

# **3.1** SCN、胰腺、肌肉和脂肪生物钟在葡萄糖稳态维持中的作用

作为中枢生物钟, SCN调控进食节律并通过神 经与体液途径协调胰腺、肠道、脂肪、肌肉和肝脏 组织的外周生物钟共同维持葡萄糖稳态<sup>[4]</sup>。SCN被 破坏后会导致小鼠血糖、血清胰岛素和胰高血糖素 含量失去昼夜节律性变化<sup>[45]</sup>。相较于野生型(wild type, WT)小鼠, Bmall胰岛β细胞特异性敲除小鼠的 餐后胰岛素水平偏低,且失去昼夜节律性变化,表现 为葡萄糖耐量受损[39,46]。进一步研究发现,胰腺生物 钟调控胰岛α细胞和β细胞中葡萄糖转运体、葡萄糖 代谢酶、颗粒运输和胞吐调节因子等关键蛋白的节 律性表达,通过调控胰岛素和胰高血糖素的节律性 分泌参与维持葡萄糖稳态[47-50]。骨骼肌和脂肪细胞 的葡萄糖摄取能力及胰岛素敏感性受骨骼肌中的外 周生物钟调控。在Bmall肌肉特异性敲除小鼠中,肌 肉组织中胰岛素敏感性及葡萄糖代谢基因的昼夜节 律性表达变化消失,骨骼肌细胞中的葡萄糖转运蛋 白4(glucose transporter 4, GLUT4)和TBC1域家族成 员1(TBC1 domain family member 1, TBC1D1, 一种 参与GLUT4易位的Rab-GTP酶)的表达量减少且失 去节律性变化[51-52]。在小鼠的白色脂肪组织中,胰 岛素敏感性存在昼夜节律性变化,脂肪细胞中负责 转运葡萄糖的GLUT4也存在昼夜节律性表达[53-56]。

#### 3.2 肝脏生物钟在葡萄糖稳态维持中的作用

作为哺乳动物的核心代谢器官, 肝脏通过调控 糖脂的合成、储存与运输在葡萄糖稳态维持过程中 发挥重要作用<sup>[57]</sup>。啮齿动物的研究证据表明, 进食 节律是调节肝脏代谢功能昼夜节律性振荡的主要因 素<sup>[58]</sup>。禁食期间的肝脏糖脂代谢在营养稳态维持过 程中发挥重要作用, 肝细胞通过肝糖原的分解或氨 基酸与脂肪的糖异生来增加葡萄糖的供应, 当血糖 过低时, 还可通过脂肪酸的氧化产生酮体来确保大 脑的能量供应<sup>[58]</sup>。已有证据表明, 与上述代谢途径 相关的*Gck、Gys2、Pyg*等众多限速酶基因表达均 呈现出显著的昼夜节律性变化, 这可能与营养信号 调控下的肝脏生物钟昼夜节律性振荡有关<sup>[59-61]</sup>。

肝脏生物钟可以调节肝细胞对胰岛素、胰高

血糖素等糖代谢相关激素的敏感性来维持葡萄糖 稳态。使用siRNA腺病毒载体尾静脉注射敲减小鼠 肝脏中的CLOCK或BMAL1,导致小鼠对胰岛素的 敏感性下降;而给胰岛素耐受模型动物db/db小鼠分 别使用尾静脉注射腺病毒载体在其肝脏中过表达 BMAL1或CLOCK后,均可提高小鼠对胰岛素的敏感 性;进一步的研究发现,BMAL1-CLOCK可与营养传 感因子沉默调节蛋白1(sirtuin 1, SIRTI)的启动子结 合以增强其表达并通过SIRT1调节肝脏胰岛素敏感 性[2]。MA等[27]利用Bmall 肝脏特异性敲除小鼠模型, 结合腺病毒载体尾静脉注射与荧光素酶基因报告实 验等技术,证明了生物钟通过DBP调节肝脏RBP4的 表达,进而调控葡萄糖代谢。除核心生物钟转录因 子BMAL1与CLOCK之外,生物钟蛋白CRY1与CRY2 也对胰岛素敏感性具有调节作用, CRY1在胰岛素耐 受的db/db小鼠肝脏过表达后同样降低了糖尿病小 鼠的血糖水平并增加了其胰岛素敏感性[43]。肝脏特 异性敲除Cry1/Cry2基因后抑制了胰高血糖素诱导 的糖异生, Cry通过cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)通路调控糖 异生,而肝脏CRY1的过表达可有效提高糖尿病小鼠 的胰高血糖素敏感性, CRY1通过抑制cAMP的活性 抑制胰高血糖素信号通路[43]。

值得注意的是,胰高血糖素还可以反过来调节 小鼠肝脏中*Bmal1*和*Per2*的表达<sup>[62-63]</sup>。WU等<sup>[63-66]</sup>研 究发现,禁食期间,PER2蛋白接收胰高血糖素产生的 Creb/Crtc2信号后,可以抑制mTORC1活性;休息时间 给予胰高血糖素诱导了肝脏生物钟的相位改变,且 这些改变与限制性进食条件下仅休息时间给予食物 诱导的肝脏生物钟相位改变相似。DANG等<sup>[67]</sup>研究 发现,胰岛素参与核心生物钟基因*Bmal1*的转录后调 控过程,通过影响BMAL1在肝细胞核中的积累调节 其转录活性,重置肝脏生物钟。这些研究证据表明, 糖代谢过程中的重要激素胰岛素、胰高血糖素等可 能是进食信号同步肝脏生物钟的重要因子,生物钟 与糖代谢之间相互影响,组成了一个互作调控网络。

糖皮质激素是机体调节葡萄糖稳态的重要激素。研究发现,生物钟基因Cry1和Cry2能够与糖皮质激素受体相互作用,从而抑制糖皮质激素的升血糖作用,Cry1/Cry2敲除(Cry null)小鼠表现出葡萄糖耐量受损<sup>[68]</sup>。肝细胞中的CRY蛋白通过与G蛋白偶联受体的互作来影响糖皮质激素信号通路从而调节

肝糖异生,这阻止了cAMP的积累和cAMP应答元件 结合蛋白调控的糖异生基因转录的激活<sup>[43]</sup>。而另一 项研究发现, *Cry2*在肝脏能量代谢中可促进甘油三 酯的储存,同时可以抑制葡萄糖的产生<sup>[69]</sup>。

#### 4 生物钟调控肝糖原代谢

#### **4.1** 生物钟基因缺失或突变对小鼠肝糖原代谢的 影响

作为生物钟核心转录因子, Bmall基因功能缺 失不仅会导致小鼠生理行为异常,还会破坏小鼠的 葡萄糖稳态,导致其肝脏糖原的昼夜节律性变化丧 失<sup>[70]</sup>。与WT小鼠相比,尽管Bmall基因全身性敲除 小鼠(Bmal1--)的静息血糖正常,然而在单次给予大 量葡萄糖后导致其血糖浓度迅速升高,且血糖浓度 恢复到正常水平的速度远远低于同窝WT型对照组 小鼠,即Bmall--小鼠对大剂量葡萄糖表现出不耐 受<sup>[24]</sup>。研究发现, Bmall--小鼠肝脏Gys2基因mRNA 表达量显著低于WT小鼠,且丧失节律性变化[71]。 Clock突变小鼠肝脏Gys2的mRNA及蛋白表达量均 显著低于WT小鼠,并失去昼夜节律性变化,其肝糖 原累积也丧失节律性<sup>[72]</sup>。Per2基因全身性敲除小鼠 肝脏Gvs2的mRNA表达量显著下降, 肝糖原累积的 节律性亦发生明显改变,主要表现为光照期的肝糖 原含量显著降低[73]。

#### 4.2 肝脏生物钟在肝糖原代谢稳态调控中的作用

前期研究证据表明, Bmall 肝脏特异性敲除小鼠 (L-Bmall-/-)的葡萄糖转运蛋白2(glucose transporter 2, Glut2)和Gys2的mRNA和蛋白质表达均失去昼 夜节律性变化,表达量显著降低,表现为空腹低血 糖、肝糖原含量下降,并有一定程度的葡萄糖耐量 受损和胰岛素敏感性下降,对饥饿的耐受能力降低 等<sup>[2-3,74]</sup>。KORONOWSKI等<sup>[59]</sup>给小鼠胚胎转入外源 基因工具使小鼠 Bmall 基因沉默, 表现出与 Bmall---相似的效果,后又组织特异性恢复了这种小鼠肝细 胞中Bmall表达,获得了仅肝脏特异性表达Bmall的 小鼠模型(Liver-RE)。代谢组学分析结果显示,相较 于WT和Bmall全身性敲除小鼠, Liver-RE小鼠肝脏 中200多种Bmall基因依赖性的代谢物有38种代谢物 恢复了昼夜节律性振荡,其中包括参与糖原、果糖、 甘露糖和半乳糖等糖类物质代谢的代谢产物<sup>[59]</sup>。与 Bmall全身性敲除鼠相比, Liver-RE小鼠糖原代谢相 关蛋白的昼夜节律性振荡基本上与WT小鼠一致, 肝

糖原含量恢复了昼夜节律性变化,且在WT和Liver-RE小鼠中,BMAL1被有节奏地招募到Gys2和Glut2 启动子上,促使其产生节律性转录<sup>[59]</sup>。上述证据表 明,肝糖原代谢的昼夜节律性振荡受肝脏生物钟控 制。

#### 4.3 肝脏生物钟调控肝糖原代谢

肝脏是血糖感受器和调节器,当血糖浓度过高 时,葡萄糖被肝细胞摄取并转化为肝糖原储存在肝 脏组织,而当血糖浓度过低时,肝脏通过分解肝糖 原并释放葡萄糖进入血液,以供机体利用。结合前 期研究证据,本文绘制了肝脏生物钟调控肝糖原代 谢的示意图。如图2所示,进食后,胰岛素通过胰岛 素受体向肝脏传递降糖信号以促进肝脏对血液中 游离葡萄糖的摄取和肝糖原的合成,肝细胞胰岛素 受体的表达受生物钟调控,具有显著的昼夜节律性 变化<sup>[43,75]</sup>。葡萄糖在GLUT2的协助下以主动运输的 方式进入肝细胞;葡萄糖进入肝脏后,需要在GCK 的作用下转化为6-磷酸葡萄糖,然后在GYS2的作 用下合成肝糖原;研究表明,小鼠肝脏中的GLUT2、 GCK、GYS2的表达量均具有显著的昼夜节律性变 化[3,37,72,76-77]。饥饿状态下,胰高血糖素通过胰高血 糖素受体向肝脏传递饥饿信号以促进糖原的分解和 糖异生,肝脏中的胰高血糖素受体表达量亦呈现出 昼夜节律性变化,同时胰高血糖素信号通路还受到 CRY1/2的抑制,即肝脏生物钟通过调控肝细胞对胰 高血糖素的敏感性来控制糖原分解<sup>[43,75]</sup>。糖原分解 时,需要PYG将糖原磷酸化,肝脏中的PYG也受生物 钟调控,具有明显的昼夜节律性振荡[73,75]。

#### 5 昼夜节律紊乱对葡萄糖稳态的影响

随着现代社会的快速发展,人工光照及工作社 会需求常导致环境、行为与机体内源性节律不匹配, 其中最为典型的是轮班工作(shift work)和倒时差(jet lag)<sup>[78]</sup>。流行病学调查及实验室研究结果表明,长期 轮班工作等原因常导致睡眠不足、睡眠不规律及饮 食不规律等,从而影响中枢与外周生物钟,引起昼夜 节律紊乱,增加患2型糖尿病的风险<sup>[78]</sup>。与固定夜班 工作者相比,轮班工作者患2型糖尿病的风险更高, 且轮班工作者患糖尿病风险与每周夜班工作天数呈 正相关<sup>[78]</sup>。此外,CROSBY等揭示了轮班工作导致2 型糖尿病发病率增加的可能原因,即轮班工作时不 规律的进食时间,导致错误的胰岛素信号通过迅速





上调PER蛋白的表达重置机体生物钟,引起昼夜节 律紊乱。同时,该团队通过胰岛素及糖皮质激素在 不同时间的处理,体内外模拟了轮班工作中不同时 间线索冲突的情况<sup>[79]</sup>。

肾上腺皮质激素对糖代谢稳态的维持具有重要意义,其分泌主要受下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamo-pituitary-adrenal axis, HPA axis)的调控,而HPA的日常节律主要受SCN的调节<sup>[80]</sup>。DESIR等<sup>[81]</sup> 检测了5名健康男性在向东或向西飞行造成7h时差 时促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)和皮质醇分泌的变化情况,结果表明,在经历 时差后,即使睡眠节律恢复正常,垂体-肾上腺节律仍 处于紊乱状态,需要较长的时间恢复。CAUFRIEZ等<sup>[82]</sup> 将受试者睡眠时间提前8h,模拟一种在轮班工作与时 差中均可出现的情况,这种转变导致血浆皮质醇最低 点和静止期结束时间提前6~9h,但对皮质醇峰值无 影响。上述证据表明,轮班工作或时差会通过影响 肾上腺皮质激素分泌的节律性振荡,进而影响机体 糖代谢。

#### 6 总结与展望

综上所述,哺乳动物中枢生物钟SCN调控进食 节律和能量的消耗,接收光信号以同步内源性生物 钟,并通过神经和体液途径调控胰腺、肠道、脂肪 组织、肌肉和肝脏中的外周生物钟,协调外周生物 钟的节律性振荡。外周生物钟通过调控胰岛素、胰 高血糖素、糖皮质激素、瘦素等激素的节律性分泌 及其激素敏感性协调不同组织的代谢节律;同时,外 周生物钟还通过调控各组织中代谢相关限速酶基 因的转录及营养代谢信号的转导,影响葡萄糖转运、 糖原合成及分解、糖异生等代谢过程进而维持葡萄 糖稳态。

生物钟基因突变、时差、轮班工作等因素导致 的内源性生物钟系统与睡眠--觉醒行为节律或摄食节 律的不同步可能是糖代谢紊乱发生的重要因素。已 有研究提出,生物钟紊乱导致中枢生物钟同步信号(如 糖皮质激素)与进食、活动节律产生的胰岛素、胰高 血糖素等外周生物钟信号相位的"错位",进而产生胰 岛素抵抗等代谢紊乱症状,但具体的机制仍有待进一 步探究。值得注意的是,REV-ERB激动剂、ROR激动 剂和CRY稳定剂等药物可能是通过改变生物钟--肝脏 糖代谢轴来治疗胰岛素抵抗等疾病的潜在药物<sup>[83-85]</sup>。 小鼠灌服RORα和RORγ激动剂,其昼夜运动的振幅和 肝脏等组织中生物钟基因和代谢基因表达节律性显 著增强,肥胖小鼠的能量消耗增加,胰岛素抵抗改善, 脂肪减少<sup>[86]</sup>。CRY的稳定剂被证明可以改善饮食诱 导的肥胖小鼠的糖耐量<sup>[87]</sup>。然而,这些药物通过影响生物钟系统调控机体代谢的具体作用机制仍有待 阐明。

近年来,随着人们对生物钟与内环境稳态认识 的不断深入,逐渐揭示了生物钟从多种层面调控葡 萄糖代谢的分子机制,然而这只是生物钟调控机体 内环境稳态的冰山一角。目前可以肯定的是,生物 钟在协调机体代谢稳态方面发挥重要作用,糖脂代 谢紊乱相关疾病的发生也与生物钟系统的异常密切 相关。然而,由于相关作用机制尚不明确,后期需要 更多的研究来阐明生物钟调控糖脂代谢的具体分子 机制,为糖尿病、酮病、糖原贮存障碍等糖代谢紊 乱相关疾病的防治提供新的研究思路。

#### 参考文献 (References)

- DUNLAP J C, Molecular bases for circadian clocks [J]. Cell, 1999, 96(2): 271-90.
- [2] ZHOU B, ZHANG Y, ZHANG F, et al. CLOCK/BMAL1 regulates circadian change of mouse hepatic insulin sensitivity by SIRT1 [J]. Hepatology, 2014, 59(6): 2196-206.
- [3] UDOH U S, VALCIN J A, SWAIN T M, et al. Genetic deletion of the circadian clock transcription factor BMAL1 and chronic alcohol consumption differentially alter hepatic glycogen in mice [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 314(3): G431-47.
- [4] GACHON F, LOIZIDES-MANGOLD U, PETRENKO V, et al. Glucose homeostasis: regulation by peripheral circadian clocks in rodents and humans [J]. Endocrinology, 2017, 158(5): 1074-84.
- [5] SERIN Y, ACAR T N. Effect of circadian rhythm on metabolic processes and the regulation of energy balance [J]. Ann Nutr Metab, 2019, 74(4): 322-30.
- [6] PETERSEN M C, VATNER D F, SHULMAN G I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(10): 572-87.
- [7] PARTCH C L, GREEN C B, TAKAHASHI J S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock [J]. Trends Cell Biol, 2014, 24(2): 90-9.
- [8] TAKAHASHI J S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock [J]. Nat Rev Genet, 2017, 18(3): 164-79.
- [9] COX K H, TAKAHASHI J S. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism [J]. J Mol Endocrinol, 2019, 63(4): R93-102.
- [10] KO C H, TAKAHASHI J S. Molecular components of the mammalian circadian clock [J]. Hum Mol Genet, 2006, 15 (Suppl 2): R271-7.
- [11] ARYAL R P, KWAK P B, TAMAYO A G, et al. Macromolecular assemblies of the mammalian circadian clock [J]. Mol Cell, 2017, 67(5): 770-82.
- [12] PREITNER N, DAMIOLA F, LOPEZ-MOLINA L, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERBα controls circadian transcription

within the positive limb of the mammalian circadian oscillator [J]. Cell, 2002, 110(2): 251-60.

- [13] LIU A C, TRAN H G, ZHANG E E, et al. Redundant function of REV-ERBα and β and non-essential role for Bmall cycling in transcriptional regulation of intracellular circadian rhythms [J]. PLoS Genet, 2008, 4(2): e1000023.
- [14] GUO G, WANG K, HU S S, et al. Autokinase activity of casein kinase 1 δ/ε governs the period of mammalian circadian rhythms
  [J]. J Biol Rhythms, 2019, 34(5): 482-96.
- [15] EPHRUSSI A, CHURCH G M, TONEGAWA S, et al. B lineagespecific interactions of an immunoglobulin enhancer with cellular factors *in vivo* [J]. Science, 1985, 227(4683): 134-40.
- [16] HAO H, ALLEN D L, HARDIN P E. A circadian enhancer mediates PER-dependent mRNA cycling in Drosophila melanogaster [J]. Mol Cell Biol, 1997, 17(7): 3687-93.
- [17] GIGUERE V, TINI M, FLOCK G, et al. Isoform-specific aminoterminal domains dictate DNA-binding properties of ROR α, a novel family of orphan hormone nuclear receptors [J]. Genes Dev, 1994, 8(5): 538-53.
- [18] PATKE A, YOUNG M W, AXELROD S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(2): 67-84.
- [19] ETCHEGARAY J P, LEE C, WADE P A, et al. Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock [J]. Nature, 2003, 421(6919): 177-82.
- [20] YANG Y, LI N, QIU J, et al. Identification of the repressive domain of the negative circadian clock component CHRONO [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2469
- [21] GORIKI A, HATANAKA F, MYUNG J, et al. A novel protein, CHRONO, functions as a core component of the mammalian circadian clock [J]. PLoS Biol, 2014, 12(4): e1001839.
- [22] ANAFI R C, LEE Y, SATO T K, et al. Machine learning helps identify CHRONO as a circadian clock component [J]. PLoS Biol, 2014, 12(4): e1001840.
- [23] CANAPLE L, RAMBAUD J, DKHISSI-BENYAHYA O, et al. Reciprocal regulation of brain and muscle Arnt-like protein 1 and peroxisome proliferator-activated receptor alpha defines a novel positive feedback loop in the rodent liver circadian clock [J]. Mol Endocrinol, 2006, 20(8): 1715-27.
- [24] LAMIA K A, STORCH K F, WEITZ C J. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(39): 15172-7.
- [25] GUILLAUMOND F, GRECHEZ-CASSIAU A, SUBRAMA-NIAM M, et al. Kruppel-like factor KLF10 is a link between the circadian clock and metabolism in liver [J]. Mol Cell Biol, 2010, 30(12): 3059-70.
- [26] JEYARAJ D, SCHEER F A, RIPPERGER J A, et al. KIf15 orchestrates circadian nitrogen homeostasis [J]. Cell metabolism. 2012, 15(3): 311-23.
- [27] MA X, ZHOU Z, CHEN Y, et al. RBP4 functions as a hepatokine in the regulation of glucose metabolism by the circadian clock in mice [J]. Diabetologia, 2016, 59(2): 354-62.
- [28] YOON J C, PUIGSERVER P, CHEN G, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1 [J]. Nature, 2001, 413(6852): 131-8.
- [29] Le MARTELOT G, CLAUDEL T, GATFIELD D, et al. REV-ERBα participates in circadian SREBP signaling and bile acid

homeostasis [J]. PLoS Biol, 2009, 7(9): e1000181.

- [30] ARKO J J, DEBELJAK M, TANSEK M Z, et al. A patient with glycogen storage disease type 0 and a novel sequence variant in *GYS2*: a case report and literature review [J]. J Int Med Res, 2020, 48(8): 300060520936857.
- [31] IIJIMA H, AGO Y, FUJIKI R, et al. Novel GYS2 mutations in a Japanese patient with glycogen storage disease type 0a [J]. Mol Genet Metab Rep, 2021, 26: 100702.
- [32] OZEN H. Glycogen storage diseases: new perspectives [J]. World J Gastroenterol. 2007, 13(18): 2541-53.
- [33] BEAUCHAMP N J, TAYBERT J, CHAMPION M P, et al. High frequency of missense mutations in glycogen storage disease type VI [J]. J Inherit Metab Dis, 2007, 30(5): 722-34.
- [34] CHANG S, ROSENBERG M J, MORTON H, et al. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI [J]. Hum Mol Genet, 1998, 7(5): 865-70.
- [35] TUPS A, BENZLER J, SERGI D, et al. Central regulation of glucose homeostasis [J]. Compr Physiol, 2017, 7(2): 741-64.
- [36] GONZALEZ J T, FUCHS C J, BETTS J A, et al. Liver glycogen metabolism during and after prolonged endurance-type exercise [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 311(3): E543-53.
- [37] RUI L. Energy metabolism in the liver [J]. Compr Physiol, 2014, 4(1): 177-97.
- [38] MÜLLER TD, FINAN B, CLEMMENSEN C, et al. The new biology and pharmacology of glucagon [J]. Physiol Rev, 2017, 97(2): 721-66.
- [39] PERELIS M, MARCHEVA B, RAMSEY K M, et al. Pancreatic β-cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion [J]. Science, 2015, 350(6261): aac4250.
- [40] TUREK F W, JOSHU C, KOHSAKA A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian *Clock* mutant mice [J]. Science, 2005, 308(5724): 1043-5.
- [41] RUDIC R D, MCNAMARA P, CURTIS A M, et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. [J]. PLoS Biol. 2004, 2(11): e377.
- [42] IKEDA H, YONG Q, KUROSE T, et al. Clock gene defect disrupts light-dependency of autonomic nerve activity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 364(3): 457-63.
- [43] ZHANG E E, LIU Y, DENTIN R, et al. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis [J]. Nat Med, 2010, 16(10): 1152-6.
- [44] 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): 123-7.
- [45] KALSBEEK A, YI C X, La FLEUR S E, et al. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis [J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21(7): 402-10.
- [46] RUITER M, LA FLEUR S E, VAN HEIJNINGEN C, et al. The daily rhythm in plasma glucagon concentrations in the rat is modulated by the biological clock and by feeding behavior [J]. Diabetes, 2003, 52(7): 1709-15.
- [47] PETRENKO V, DIBNER C, Circadian orchestration of insulin and glucagon release [J]. Cell Cycle, 2017, 16(12): 1141-2.
- [48] MARCHEVA B, RAMSEY K M, BUHR E D, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes [J]. Nature, 2010, 466(7306): 627-31.

- [49] PULIMENO P, MANNIC T, SAGE D, et al. Autonomous and self-sustained circadian oscillators displayed in human islet cells
   [J]. Diabetologia, 2013, 56(3): 497-507.
- [50] PETRENKO V, SAINI C, GIOVANNONI L, et al. Pancreatic α- and β-cellular clocks have distinct molecular properties and impact on islet hormone secretion and gene expression [J]. Genes Dev, 2017, 31(4): 383-98.
- [51] HARFMANN B D, SCHRODER E A, KACHMAN M T, et al. Muscle-specific loss of *Bmall* leads to disrupted tissue glucose metabolism and systemic glucose homeostasis [J]. Skeletal Muscle, 2016, 6: 12.
- [52] HODGE B A, WEN Y, RILEY L A, et al. The endogenous molecular clock orchestrates the temporal separation of substrate metabolism in skelet muscle [J]. Skelet Muscle, 2015, 5: 17.
- [53] FENEBERG R, LEMMER B, Circadian rhythm of glucose uptake in cultures of skeletal muscle cells and adipocytes in Wistar-Kyoto, Wistar, Goto-Kakizaki, and spontaneously hypertensive rats [J]. Chronobiol Int, 2004, 21(4/5): 521-38.
- [54] OTWAY D T, FROST G, JOHNSTON J D. Circadian rhythmicity in murine pre-adipocyte and adipocyte cells [J]. Chronobiol Int, 2009, 26(7): 1340-54.
- [55] RAMANATHAN C, XU H, KHAN S K, et al. Cell type-specific functions of *period* genes revealed by novel adipocyte and hepatocyte circadian clock models [J]. PLoS Genet, 2014, 10(4): e1004244.
- [56] VAN DER VEEN D R, SHAO J, CHAPMAN S, et al. A diurnal rhythm in glucose uptake in brown adipose tissue revealed by *in vivo* PET-FDG imaging [J]. Obesity, 2012, 20(7): 1527-9.
- [57] KÖNIG M, BULIK S, HOLZHÜTTER H, et al. Quantifying the contribution of the liver to glucose homeostasis: a detailed kinetic model of human hepatic glucose metabolism [J]. PLoS Comput Biol, 2012, 8(6): e1002577.
- [58] MCCOMMIS K S, BUTLER A A. The importance of keeping time in the liver [J]. Endocrinology, 2021, 162(2): bqaa230.
- [59] KORONOWSKI K B, KINOUCHI K, WELZ P S, et al. Defining the independence of the liver circadian clock [J]. Cell, 2019, 177(6): 1448-62.
- [60] MORTIMER T, WELZ P S, BENITAH S A, et al. Collecting mouse livers for transcriptome analysis of daily rhythms [J]. STAR Protoc, 2021, 2(2): 100539.
- [61] WELZ P S, ZINNA V M, SYMEONIDI A, et al. BMAL1-driven tissue clocks respond independently to light to maintain homeostasis [J]. Cell, 2019, 177(6): 1436-47.
- [62] IKEDA Y, KAMAGATA M, HIRAO M, et al. Glucagon and/or IGF-1 production regulates resetting of the liver circadian clock in response to a protein or amino acid-only diet [J]. EBioMedicine, 2018, 28: 210-24.
- [63] SUN X, DANG F, ZHANG D, et al. Glucagon-CREB/CRTC2 signaling cascade regulates hepatic BMAL1 protein [J]. J Bio Chem, 2015, 290(4): 2189-97.
- [64] MUKHERJI A, KOBIITA A, CHAMBON P. Shifting the feeding of mice to the rest phase creates metabolic alterations, which, on their own, shift the peripheral circadian clocks by 12 hours [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(48): E6683-90.
- [65] MUKHERJI A, KOBIITA A, DAMARA M, et al. Shifting eating to the circadian rest phase misaligns the peripheral clocks with the master SCN clock and leads to a metabolic syndrome [J].

Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(48): E6691-8.

- [66] WU R, DANG F, LI P, et al. The circadian protein period2 suppresses mTORC1 activity via recruiting Tsc1 to mTORC1 complex [J]. Cell Metab. 2019, 29(3): 653-67.
- [67] DANG F, SUN X, MA X, et al. Insulin post-transcriptionally modulates *Bmal1* protein to affect the hepatic circadian clock [J]. Nat Commun, 2016, 7: 12696.
- [68] LAMIA K A, PAPP S J, YU R T, et al. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor [J]. Nature, 2011, 480(7378): 552-6.
- [69] MACHICAO F, PETER A, MACHANN J, et al. Glucoseraising polymorphisms in the human clock gene cryptochrome 2 (CRY2) affect hepatic lipid content [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0145563.
- [70] KENNAWAY D J, OWENS J A, VOULTSIOS A, et al. Metabolic homeostasis in mice with disrupted *Clock* gene expression in peripheral tissues [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 293(4): R1528-37.
- [71] GREENWELL B J, TROTT A J, BEYTEBIERE J R, et al. Rhythmic food intake drives rhythmic gene expression more potently than the hepatic circadian clock in mice [J]. Cell Rep, 2019, 27(3): 649-57.
- [72] DOI R, OISHI K, ISHIDA N. CLOCK regulates circadian rhythms of hepatic glycogen synthesis through transcriptional activation of *Gys2* [J]. J Biol Chem, 2010, 285(29): 22114-21.
- [73] ZANI F, BREASSON L, BECATTINI B, et al. PER2 promotes glucose storage to liver glycogen during feeding and acute fasting by inducing *Gys2 PTG* and  $G_L$  expression [J]. Mol Metab, 2013, 2(3): 292-305.
- [74] RAY S, VALEKUNJA U K, STANGHERLIN A, et al. Circadian rhythms in the absence of the clock gene *Bmal*1 [J]. Science, 2020, 367(6479): 800-6.
- [75] STENVERS D J, SCHEER F, SCHRAUWEN P, et al. Circadian clocks and insulin resistance [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(2): 75-89.
- [76] OISHI K, AMAGAI N, SHIRAI H, et al. Genome-wide expression analysis reveals 100 adrenal gland-dependent circadian genes in the mouse liver [J]. DNA Res, 2005, 12(3): 191-202.

- [77] ROESLER W J, KHANDELWAL R L. The diurnal rhythm of liver glycogen phosphorylase: correlating changes in enzyme activity and enzymic protein [J]. Febs Lett, 1986, 195(1/2): 344-6.
- [78] GAN Y, YANG C, TONG X, et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Occup Environ Med. 2015, 72(1): 72-8.
- [79] CROSBY P, HAMNETT R, PUTKER M, et al. Insulin/IGF-1 drives PERIOD synthesis to entrain circadian rhythms with feeding time [J]. Cell, 2019, 177(4): 896-909.
- [80] LIYANARACHCHI K, ROSS R, DEBONO M. Human studies on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2017, 31(5): 459-73.
- [81] DESIR D, Van CAUTER E, FANG V S, et al. Effects of "jet lag" on hormonal patterns. I. Procedures, variations in total plasma proteins, and disruption of adrenocorticotropin-cortisol periodicity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1981, 52(4): 628-41.
- [82] CAUFRIEZ A, MORENO-REYES R, LEPROULT R, et al. Immediate effects of an 8-h advance shift of the rest-activity cycle on 24-h profiles of cortisol [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 282(5): E1147-53.
- [83] SOLT L A, WANG Y, BANERJEE S, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists [J]. Nature, 2012, 485(7396): 62-8.
- [84] ZHANG Y, LUO X Y, WU D H, et al. ROR nuclear receptors: Structures, related diseases, and drug discovery [J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(1): 71-87.
- [85] LEE J W, HIROTA T, KUMAR A, et al. Development of smallmolecule cryptochrome stabilizer derivatives as modulators of the circadian clock [J]. ChemMedChem, 2015, 10(9): 1489-97.
- [86] SOLT L A, BANERJEE S, CAMPBELL S, et al. ROR inverse agonist suppresses insulitis and prevents hyperglycemia in a mouse model of type 1 diabetes [J]. Endocrinology, 2015, 156(3): 869-81.
- [87] HUMPHRIES P S, BERSOT R, KINCAID J, et al. Carbazolecontaining sulfonamides and sulfamides: discovery of cryptochrome modulators as antidiabetic agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(3): 757-60.