2026, 51(5) DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2026.260074

昼夜节律、肥胖与炎症的交互作用及运动调控

曹丹妮，张培珍

(北京体育大学运动医学与康复学院，北京 100084)

[摘 要] 昼夜节律是人体内在的、24 h的生理活动节律，其紊乱与肥胖和慢性炎症密切相关。生物钟基因不仅调控代谢过程，也参与炎症反应的调节。生物钟失调可导致节律紊乱、肥胖与炎症之间的恶性循环。规律的运动可以作为一种有效的“时间调节器”，帮助调整紊乱的生物节律，并降低与肥胖相关的炎症水平。运动效果可能受运动时间、强度等因素的影响，如不同时段运动对血糖和睡眠的改善作用有所差异。然而，目前尚不清楚针对生物钟已经失调的个体，是否存在一个普遍适用的“最佳”运动时间。系统梳理并总结昼夜节律、肥胖与炎症之间的相互作用机制，并揭示运动在调节生物钟、减轻炎症方面的潜在价值，对制订运动干预策略具有重要意义。未来研究可进一步探索个性化运动处方的制订，特别是针对轮班工作者等高危人群，以推动“时间医学”在代谢健康管理中的应用。

[关键词] 昼夜节律；肥胖；炎症；运动；时间疗法

Interactions among circadian rhythm, obesity, and inflammation and their regulation by exercise

CAO Danni, ZHANG Peizhen

(School of Sports Medicine and Rehabilitation, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

ABSTRACT Circadian rhythm is an intrinsic 24-hour physiological rhythm of the human body, and its disruption is closely associated with obesity and chronic inflammation. Circadian clock genes not only regulate metabolic processes but also participate in the regulation of inflammatory responses. Circadian clock disruption can lead to a vicious cycle involving rhythm disturbance, obesity, and inflammation. Regular exercise can serve as an effective zeitgeber, helping to realign disrupted biological rhythms and reduce obesity-related inflammation. The effects of exercise may be influenced by factors such as exercise timing and intensity; for example, exercise performed at different times of the day may have different effects on improving blood glucose and sleep. However, it remains unclear whether there is a universally applicable “optimal” exercise time for individuals whose biological clocks are already disrupted. Systematically reviewing and summarizing the mechanisms underlying the interactions among circadian rhythm, obesity, and

收稿日期(Date of reception)：2026-02-25
第一作者(First author)：曹丹妮，Email: m13789058298@163.com, ORCID: 0009-0005-5019-993X
通信作者(Corresponding author)：张培珍，教授，Email: zhpzh17@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-3394-0587
基金项目(Foundation item)：国家重点研发计划(2022YFC2010201)。This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2022YFC2010201).
开放获取(Open access)：本文遵循知识共享许可协议，允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式，在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

inflammation, and revealing the potential value of exercise in regulating the biological clock and reducing inflammation, are of great significance for developing exercise intervention strategies. Future studies may further explore the formulation of personalized exercise prescriptions, particularly for high-risk populations such as shift workers, to promote the application of chronomedicine in metabolic health management.

KEY WORDS circadian rhythm; obesity; inflammation; exercise; chronotherapy

生命是一个周期化的过程，这种周期化并非简单的重复，而是一种动态的、有方向的振荡，其总体趋势是走向衰老。但在整个生命的大周期中，又蕴含着无数个小周期来维持其整体的稳定与延续[1]。昼夜节律是指频率为一天(24 h)的生命活动节律，由内在时钟驱动，并受到许多外在因素影响[2]。然而，随着现代生活方式的改变，昼夜节律紊乱已成为全球性的健康隐患[3]，这种节律紊乱可能加剧代谢失调并放大不良生活方式带来的负面影响。

随着社会经济的发展和饮食、睡眠、运动等生活方式的改变，肥胖在中国已成为重大公共卫生问题。预计到2030年，中国成人超重和肥胖的患病率将达65.3%，学龄儿童和青少年的患病率将达31.8%[4]。在肥胖状态下，脂肪组织成为全身低度炎症的主要来源：一方面，脂肪分泌大量促炎性脂肪因子，包括肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha，TNF-α)、白细胞介素(interleukin，IL)-6、IL-1等；另一方面，脂联素(adiponectin，APN)等抗炎脂肪因子的分泌减少；同时，脂肪组织中巨噬细胞浸润显著增加，进一步释放炎症因子，形成正反馈循环，加剧局部和全身炎症[5]。

运动作为一种有效的节律调节器和抗炎干预手段，在缓解肥胖相关炎症中展现出独特作用。规律运动能够在一定程度上改善超重和肥胖人群的炎症状态。Tan等[6]将超重和肥胖的绝经后女性随机分为力量训练组和日常活动组，在经过12周干预后发现：力量训练组的C反应蛋白水平较干预前下降了21.3%，2组间的TNF-α水平也存在显著差异，且日常活动组的APN水平显著降低(P<0.01)。上述结果表明，力量训练可能有助于抑制TNF-α水平的升高和APN水平的下降。值得注意的是，不同运动参数对炎症标志物的影响存在差异[7]，提示运动干预效果可能受个体特征和运动方案的影响。

然而，目前关于运动如何通过调节节律以影响炎症的机制尚未完全阐明，尤其针对昼夜节律紊乱的肥胖人群，仍不明确是否存在“最佳”运动时间窗口或需避免的“禁忌时段”。因此，系统探讨运动在节律-肥胖-炎症轴中的作用路径，对制订个性化运动干预策略具有重要意义。系统梳理昼夜节律紊乱、肥胖和炎症三者之间的相互关系，分析运动干预对昼夜节律紊乱的肥胖患者炎症因子影响的现有证据，阐明其潜在分子机制，有望为未来的研究方向和实践应用提供理论依据。

1 昼夜节律系统

周期为24 h的连续生命周期的波动变化称为昼夜节律[8]。在哺乳动物中，位于视交叉上核(suprachiasmatic nucleus，SCN)的中央起搏器通过接受光照/黑暗、活动/休息、进食/禁食等外部刺激来激活昼夜节律系统[3]。同时，SCN还通过激素的周期性分泌及自主神经系统来影响身体中的其他生物钟[4]。几乎所有的器官和组织，如肝、脂肪、胰腺、心脏等均拥有自己的昼夜节律钟，它们受SCN的总体协调，但也受局部因素影响，如进食时间，即使SCN节律正常，不规律的进食也会扰乱外周节律[9]。

哺乳动物的生物钟具备自主性，主要由2条相互交织的转录-翻译反馈环路构成[10]。1)核心负反馈环路：由昼夜节律运动输出周期蛋白(circadian locomotor output cycles kaput，CLOCK)与脑和肌肉芳香烃受体核转运样蛋白1(brain and muscle ARNT-like 1，BMAL1)形成异源二聚体，作为转录激活因子发挥调控作用。该二聚体结合到周期蛋白(period，*PER*)和隐花色素(cryptochrome，*CRY*)的启动子区域E-box元件上，激活二者转录；PER和CRY蛋白在细胞质中积累、形成复合物后进入细胞核。细胞核内的PER/CRY复合物会抑制*CLOCK*与*BMAL1*的转录活性，从而抑制自身的表达，形成一个约24 h的延迟负反馈循环。2)辅助调控环路：CLOCK-BMAL1也可激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR)α、核受体亚家族1D组成员11(nuclear receptor subfamily 1 group D member 1，*Nr1d1*)和视黄酸相关孤儿受体(retinoic

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

acid-related orphan receptor，*ROR*)α/β等基因的转录。它们的蛋白质产物可竞争结合*BMAL1*基因启动子上的ROR反应元件(ROR response element，RORE)：RORα可激活*BMAL1*转录，而Nr1d1则抑制其转录，由此形成第2个反馈环路，增强整个系统的稳健性和精确性[11]。

2 昼夜节律与肥胖、炎症的交叉调控

生物钟可以自我维持振荡，但它仍对来自外界的信号保持敏感，以此保持内源性和外界时钟的一致，其失调与多种代谢性疾病密切相关[12]。CLOCK-BMAL1可驱动数千个控制生理过程(如代谢)的时钟调控基因的表达[13]。此外，CRY和PER可以独立于其他核心时钟对其进行补充调节[14]。例如，脂肪细胞*BMAL1*缺失导致细胞胰岛素敏感性增加，进而抑制脂肪细胞的脂解，导致细胞肥大[15]，而髓系细胞特异性*BMAL1*缺失会使小鼠易发生与急、慢性炎症相关的病理改变[16]。这可能归因于*BMAL1*可通过调控染色质可及性、与其他转录因子相互作用，以组织特异性方式结合目标基因[17]。研究[18]显示，夜班工作时长10年以内的工人代谢综合征的患病率为37.5%，而超过10年者患病率为50.0%。此外，睡眠时间越短，体重指数(body mass index，BMI)越倾向于升高[19]；不规律的进食模式不仅增加了总能量摄入，也会进一步增加体重[20]。

肥胖可通过脂肪组织炎症进一步加剧代谢紊乱。中性粒细胞是最早浸润脂肪组织的免疫细胞。研究[21]表明，小鼠高脂饮食(high fat diet，HFD)喂养3 d后，脂肪组织中的中性粒细胞数量显著增加并分泌趋化因子和细胞因子，促进巨噬细胞浸润，引起肥胖导致的胰岛素抵抗和全身低度慢性炎症；此外，中性粒细胞还通过分泌弹性蛋白酶等物质，直接降解胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1，IRS1)，破坏胰岛素信号。而巨噬细胞作为慢性炎症的主要效应细胞在脂肪组织中大量积聚，并节律性分泌TNF-α和IL-6来促进炎症、维持胰岛素抵抗[22]。

肥胖及相关并发症是由核因子-κB(nuclear factor-kappa B，NF-κB)异常激活引发的代谢炎症驱动的。Maury等[23]将非肥胖和肥胖患者的大网膜脂肪组织进行细胞分离后发现，肥胖患者大网膜脂肪中炎症因子表达显著升高(P<0.05)，而时钟抑制基因*PER2*和*Nr1d1*均显著下降(均P<0.01)，且大网膜脂肪前体细胞中PER2蛋白节律周期延长(P<0.01)。这是由于肥胖组中的NF-κB p65亚基与*PER2*启动子的结合强度较非肥胖组升高近10倍(P<0.01)，同时NF-κB抑制BMAL1与*PER2*启动子的结合，从而降低PER2表达并损害昼夜节律功能。使用NF-κB抑制剂可逆转上述变化，恢复PER2表达及正常节律。该研究使用了2种NF-κB抑制剂(Bay11-7085和JSH-23)，2种抑制剂均可降低NF-κB活性(Bay11-7085降低29%，JSH-23降低79%)，诱导PER2表达升高，缩短PER2蛋白节律周期(Bay11-7085约20 min，JSH-23>1 h)，且JSH-23使NF-κB p65亚基与*PER2*启动子的结合比例显著降低，同时PER2与BMAL1的结合增加了近4倍[23]。

炎症与生物钟之间的调控是双向的，时钟基因也在不断调控炎症通路。例如，与日间工作者相比，轮班工作者的外周血白细胞计数增加了约300/μL，而白细胞计数增加正是全身性炎症的典型生物标志物之一[24]。动物实验进一步佐证了节律-炎症的关联：夜间光照增加导致小鼠体重增加和外周炎症[25]，而重返黑夜环境可以改善由夜间光照所引起的代谢紊乱[26]。在临床研究中，Zinna等[27]将25例接受减重手术的肥胖患者分为3类作息类型并收集内脏脂肪组织样本进行分析，结果显示，尽管各组的体成分和生物参数相似，但夜晚型个体炎症因子分泌增多，PER1和CLOCK表达升高，而BMAL1与炎症因子呈负相关趋势。该研究提示，夜晚型作息与内脏脂肪中的炎症反应和时钟基因表达异常相关[27]。其中，PER1和CLOCK的高表达可能通过调控炎症因子加剧脂肪组织炎症，而BMAL1的低表达则可能削弱其抗炎作用[28]。Maury等[23]通过分析BMAL1转录因子在人类脂肪前体细胞中的全基因组结合图谱发现，BMAL1在全基因组范围结合数千个靶基因，肥胖导致BMAL1结合位点发生重定位，差异结合基因涉及炎症、纤维化、代谢、染色质修饰和抗氧化等功能。以上表明时钟基因功能障碍可能直接参与肥胖的多种病理过程，如脂肪组织重塑/纤维化、代谢改变及通过直接转录重编程引发的炎症增强。靶向抑制NF-κB可恢复时钟基因功能并改善代谢炎症。小鼠模型实验[23]证实，HFD喂养1周即出现PER2、Nr1d1的表达下调，PER2蛋白节律周期显著延长(脂肪前体细胞延长约2 h，脂肪组织延长约4 h)，且生物钟功能紊乱先于肥胖相关编码基因的表达改变，提示生物钟功能紊乱可能是引发这些变化的始动因素。为了探究抑制NF-κB信号通路是否能够预防HFD引起的脂肪组织生物钟功能障碍，该研究[23]对HFD小鼠分别进行水杨酸治疗或脂肪细胞特异性*Ikkβ*敲除以抑制NF-κB；结果显示，进行水杨酸钠治疗虽然未影响体重，但可显著降低循环中葡萄糖和胰岛素水平，抑制脂肪组织中NF-κB活性的上调，缓解HFD诱导

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

的PER2表达下调，提示水杨酸盐可有效预防脂肪组织生物钟功能障碍；通过他莫昔芬诱导建立的脂肪细胞特异性*IKKβ*敲除小鼠，其脂肪组织中*Ikkβ*信使RNA的水平降低，PER2表达恢复，同时C-C趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2，CCL2)及巨噬细胞标志物F4/80的表达降低，细胞外基质重塑相关基因表达亦得到改善，可减少肥胖诱导的脂肪组织中巨噬细胞的积聚、改善代谢性炎症[23]。以上结果表明，HFD诱导的脂肪组织生物钟功能障碍发生于肥胖相关基因表达改变之前，且这一过程主要依赖于IKKβ/NF-κB信号通路在脂肪前体细胞及成熟脂肪细胞中的激活，靶向该通路可有效逆转或预防脂肪组织生物钟功能异常及相关的炎症与微环境紊乱。

肥胖通过激活NF-κB通路，竞争性抑制BMAL1与*PER2*启动子的结合，导致生物钟功能紊乱。这种紊乱进一步引起BMAL1在全基因组范围内的结合发生重定位，影响炎症、纤维化、代谢、氧化应激等多个通路的基因表达，最终促进肥胖相关的代谢性炎症和并发症的发生、发展。抑制NF-κB可部分恢复时钟基因功能，为肥胖及其并发症的治疗提供了新的潜在靶点。

3 运动作为节律调节器对肥胖和炎症的影响

生物钟受光暗周期调节，但非光性时间线索也可以改变外周组织的昼夜节律和时钟基因的表达。生物钟在维持骨骼肌质量、代谢功能和收缩能力方面发挥重要作用[29]。体育锻炼作为一种“非光性时间线索”，可以调节生物钟的相位、振幅和周期，影响时钟基因的表达，对改善代谢性疾病等具有潜在价值[30]。

3.1 运动对生物钟的重置作用与机制

规律的运动刺激能够有效重置外周生物钟。Wolff等[31]将在12 h光照/12 h黑暗环境饲养的小鼠分为3组：实验组(在光照期进行自愿跑轮或强制跑步机运动，每天2 h，持续4周)、限制进食组(每天4 h进食，持续2周)、对照组(移至运动环境但不运动)。实验结束后发现，与对照组相比，运动组的骨骼肌节律相位显著提前2~3 h，但SCN的节律未发生相位变化；限制进食组同样可引起外周组织相位变化，且肺组织相位提前更显著(约13 h)。该研究提示，规律运动可以作为一种有效的非光性时间线索，重置外周组织的生物钟。

迄今为止，运动对骨骼肌生物钟的调节机制尚未完全明确，但已有研究提示其可能通过以下通路发挥作用：1)运动通过升高体温、影响褪黑素分泌、改变视网膜光信号等方式，间接通过SCN调控外周时钟[32]。2)骨骼肌收缩的直接驱动因素。环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein，CREB)是一种常见的转录因子，可以在运动后发生磷酸化等翻译后修饰。骨骼肌收缩引起的Ca^{2+}内流激活CREB，磷酸化的CREB结合到*PER1*和*PER2*基因的启动子区域，促进其表达[33]。PER2蛋白的增加可抑制BMAL1-CLOCK复合体的活性，从而调节生物钟相位。3)运动通过激活多种细胞信号通路，调节时钟基因的表达。例如，AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase，AMPK)在食物摄入和能量代谢中起重要作用，与明暗循环同步。运动可以激活AMPK，促进CRY1降解，并通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide，NAD)/沉默信息调节因子(silence information regulator，SIRT)1通路调节BMAL1-CLOCK活性[34]；高强度运动诱导缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor，HIF)-1α的表达，进而调控*PER*、*CRY*等时钟基因[35]；此外，运动还可以上调过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子-1α(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator l alpha，PGC-1α)的表达，通过激活*ROR*家族基因以促进BMAL1和Nr1d1的表达，稳定生物钟分子环路[36]。4)运动诱导的应激激素(如糖皮质激素、醛固酮、肾上腺素)可通过发育及DNA损伤反应调节蛋白1(regulated in development and DNA damage response 1，REDD1)信号通路调节时钟基因表达。不同运动模式对激素信号通路的影响不同，进而对时钟基因的调控也存在差异[37]。5)运动可能通过改变染色质可及性(如调控组蛋白修饰)来增强时钟基因的节律性表达，长期运动可显著增加骨骼肌内节律性表达基因的丰度，放大生物钟的调控效应[38]。

对于脂肪生物钟的干预，目前尚无直接证据证明运动可以重置脂肪生物钟[39]。但急性运动会影响SCN的昼夜节律模式，进而可能间接调节脂肪生物钟[40]。此外，运用胰岛素增敏剂治疗的小鼠可以避免HFD对生物钟的负面影响[41]。因此，运动作为一种“生理性胰岛素增敏剂”，可能通过改善代谢状态间接恢复生物钟功能。

3.2 运动对肥胖和炎症的节律性调节

在脂肪组织中，白色脂肪(white adipose tissue，WAT)的脂解、脂储存、激素分泌和棕色脂肪(brown adipose tissue，BAT)的葡萄糖摄取、脂肪酸氧化、产热活性均呈现昼夜波动[42]。运动不仅消耗能量，更是

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

一个强大的时间线索，能够重置和优化生物钟，从而改善脂肪组织的代谢和炎症状态。

3.2.1 运动对肥胖的节律性调节

运动通过不同方式影响脂肪组织。例如，急性运动虽然可能诱导轻度炎症反应，但可通过调节关键酶来促进脂肪分解、恢复脂解作用的正常昼夜节律，使游离脂肪酸在活动期高效释放供能，而非在休息期异常升高[39]；人类皮下脂肪组织的胰岛素敏感性在中午前后达到峰值，长期运动训练可提高脂肪细胞对胰岛素的敏感性[43]；运动诱导WAT褐变，其特征是存在小的多房脂滴和产热基因表达增加。生物钟通过调节HIF-1α、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)和肾上腺素能信号来控制这一过程。因此在一天中这些信号通路最活跃的时候运动，可能最大程度地促进褐变[39]；运动训练还可以增加脂联素的释放、调节瘦素的节律性分泌、诱导新型脂肪因子的释放，促进脂肪酸的摄取与氧化[44]；此外，运动促进脂肪组织与骨骼肌之间的“组织间通讯”。运动诱导骨骼肌分泌肌因子来促进白色脂肪“褐变”或改善其代谢功能[44]。

3.2.2 运动对炎症的节律性调节

目前研究表明，运动能够以组织特异性和年龄依赖性的方式重置生物钟网络，尤其是通过调节BMAL1的表达来发挥抗炎和抗衰老作用[45]。基于此，运动可能通过以下几种机制来缓解因节律紊乱所导致的炎症：1)NF-κB是连接炎症和昼夜节律的关键分子桥梁，运动可能通过抑制NF-κB通路的过度激活来缓解炎症。Zhao等[46]的研究表明，与久坐对照组相比，所有运动组与衰老相关的炎症和氧化应激水平均显著降低，且长期游泳运动可显著下调NF-κB的表达并抑制其活性。抑制NF-κB的过度激活可以增加BMAL1与*PER2*启动子的结合，使PER2表达升高、周期恢复正常，以此改变昼夜节律紊乱并减轻炎症[23]；2)巨噬细胞等免疫细胞具有内在生物钟[22]，肥胖脂肪组织中常有大量促炎性M1型巨噬细胞浸润[22]，且昼夜节律紊乱会加重这种巨噬细胞的浸润。运动可能改变免疫细胞的昼夜节律性迁移，减少巨噬细胞总体浸润并通过多种信号通路来促进巨噬细胞向抗炎性M2型极化并抑制M1型极化，从而缓解脂肪组织炎症[47]；3)正常人的肠道菌群主要包括共生菌、致病菌、中性菌，肠道菌群与宿主互惠共生，组成了人体复杂的肠道微环境。Liang等[48]发现，小鼠肠道菌群总丰度在晚上11点左右达到峰值，随后逐渐下降，直到早上7点左右达到最低水平。*BMAL1*或*PER*敲除小鼠的微生物昼夜节律消失，微生物组成发生改变，微生物功能通路也失去昼夜波动[49]。这说明肠道菌群组成和功能具有昼夜节律，而节律的紊乱会导致肠道屏障受损[50]，肠道屏障受损会破坏肠道上皮细胞节律，使肠道炎症加重[51]。富含脂质的膳食可能会影响微生物衍生促炎因子的浓度，而肠道微生物群可以通过Toll样受体(Toll-like receptor，TLR)信号通路加剧代谢炎症[52]。因此，运动可能通过改善菌群多样性、强化肠道屏障、抑制TLR信号通路激活等来减轻由菌群节律紊乱引起的代谢性炎症。

3.3 基于昼夜节律对运动参数的优化：强度与时间

3.3.1 运动强度对昼夜节律的差异化调节

在人类中，运动训练可以改变骨骼肌时钟基因的表达[53]，而不同运动强度对骨骼肌时钟基因的表达是否有差异仍存在争议。Popov等[54]发现，健康成年男性分别完成50%与70% VO_2max强度的急性有氧运动后，其骨骼肌中时钟基因的表达水平差异无统计学意义。但另有研究[55]将12月龄的中老年雄性C57BL/6小鼠分为3组：不运动组、低强度运动组(4%体重负荷，40 min/次)和高强度运动组(6%体重负荷，20 min/次)。运动组训练持续12周，每周3次，均在早晨8点进行。结果显示，相较于高强度运动，低强度运动可更有效地调控小鼠骨骼肌中*BMAL1*、*CRY1*、*CRY2*、*Nr1d1*等时钟基因的节律表达，改善空腹血糖、增强胰岛素敏感性，减轻衰老引起的节律退化；而高强度运动虽然对心功能和运动能力的提升更明显，但在生物钟基因调控方面效果较弱，仅部分基因有变化。这提示低强度运动可能更适合用于调节昼夜节律相关疾病。

3.3.2 运动时间对昼夜节律的差异化调节

研究[56]表明，即便是单次运动也可以影响骨骼肌的昼夜节律，其相位变化方向高度依赖于运动时间。Kemler等[56]采用*PER2::LUC*转基因小鼠，分别在3个不同时间点开展单次60 min跑台运动：休息阶段中期(ZT5)、休息阶段结束(ZT11)和活动阶段中期(ZT17)，并测量小鼠骨骼肌中*PER2::LUC*的节律变化。结果显示，在ZT5时进行运动，骨骼肌生物钟相位提前约100 min；在ZT11时相位延迟约62 min，在ZT17时运动相位无显著变化。配套开展的体外细胞实验[56]中，研究人员通过电脉冲刺激模拟肌肉收缩并检测生物钟的相位变化，结果与体内实验一致。这表明运动是一种有效的生物钟时间线索，可用于调节外周生物钟相位，且单次运动或肌肉收缩足以引起骨骼肌生物钟相位变化，其变化方向取决于运动时间，这为“运动时间疗法”提供了理论基础。

尽管运动时间的调控效应已在大量啮齿类动物

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

模型中得到验证，但在人类研究中其证据仍较为有限。已有的证据表明，在上午/休息期运动，人体骨骼肌转录反应较弱，差异表达基因数量少，会上调与炎症、应激和凋亡相关的通路，同时氨基酸类代谢物水平升高[57]；而下午/傍晚/活动期运动：骨骼肌转录反应强烈，差异表达基因数量增多至4倍以上，可上调与糖酵解、生长因子相关的通路，碳水化合物和脂质代谢物均发生显著调控，激活糖酵解途径[57]。在临床应用层面，运动训练可以增强肌肉对葡萄糖的摄取和利用，改善胰岛素敏感性，因此，2型糖尿病患者下午进行训练比早晨更能有效降低24 h血糖水平，早晨运动有时反而会引发不利的高血糖反应[58-59]。早晨运动倾向于提前昼夜节律相位，尤其是暗光褪黑素初始释放时间；晚上运动通常延迟昼夜节律相位，推迟褪黑素分泌和睡眠起始时间。因此，对于晚睡型人群，早晨运动有助于将睡眠-觉醒周期提前，改善睡眠质量[60]。

4 结 语

昼夜节律紊乱、肥胖和炎症三者之间存在复杂的双向交互作用：节律紊乱促进肥胖和炎症，肥胖和炎症状态又反过来加剧节律失调。节律紊乱→代谢失调→肥胖/炎症→进一步破坏节律→更多代谢和免疫问题。这种循环在长期轮班工作、社交时差、夜间光照暴露等现代生活模式下尤为明显。

运动作为一种有效的“时间调节器”，可通过重置外周生物钟、优化代谢节律、抑制炎症通路等成为打破这一循环的关键非药物干预手段。研究[61]表明，骨骼肌生物钟昼夜紊乱会改变底物的利用、减少碳水化合物的代谢和降低能量代谢效率，底物利用的失衡则显著增加肥胖、糖尿病和心血管疾病风险。因此，未来可将运动纳入“时间医学”框架，发展为一种非药物性节律干预手段，并进一步研究运动参数对生物钟的影响。在制订运动计划时，可参考个体的昼夜节律。建议普通人群和以调整睡眠节律为主要目标的晚睡型人群选择早晨运动，以改善睡眠质量并提前入睡时间；对于存在节律紊乱相关代谢问题的人群，规律的中低强度运动在调节生物钟、改善代谢方面，可能比单纯追求高强度运动更为基础和有效。目前虽无足够的证据明确一天中调控葡萄糖稳态的最佳运动时间，但将运动时间和进餐时间与昼夜节律同步可能会最大限度地发挥运动对全身代谢健康的促进作用。未来的“时间医学”干预还应关注轮班工作者等昼夜节律高危人群，将规律作息作为与热量控制、运动锻炼同等重要的干预靶点，研究可探索结合定时运动、定时光照和定时进食的综合生活方式干预方案，以最大限度地重塑其紊乱的生物钟，降低肥胖和代谢综合征的风险。

作者贡献声明：曹丹妮 论文撰写与修改；张培珍 论文指导与修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明：作者声称无任何利益冲突。

参考文献

[1] Dunlap J. Molecular bases for circadian clocks[J]. Cell, 1999, 96(2): 271-290. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80566-8.

[2] 罗晓菲, 肖盼盼, 李丽君, 等. 昼夜节律在癌症患者心理康复应用中的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(12): 1740-1747. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.220245.
LUO Xiaofei, XIAO Panpan, LI Lijun, et al. Research progress in circadian rhythms in the application of psychological rehabilitation of cancer patients[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2022, 47(12): 1740-1747. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.220245.

[3] Rajaratnam S, Arendt J. Health in a 24-h society[J]. Lancet, 2001, 358(9286): 999-1005. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06108-6.

[4] Wang Y, Zhao L, Gao L, et al. Health policy and public health implications of obesity in China[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(7): 446-461. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00118-2.

[5] Rohm T, Meier D, Olefsky J, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders[J]. Immunity, 2022, 55(1): 31-55. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013.

[6] Tan L, Humińska-Lisowska K, Sawczyn M, et al. Can strength training modulate inflammatory markers in postmenopausal women with overweight and obesity? Evidence from a 12-week quasi-experimental study[J]. Complementary Ther Med, 2025, 93: 103214. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2025.103214.

[7] Tan L, Huang D, Liu B, et al. The intensity of exercise and inflammation markers in women with overweight & obesity: A systematic review and network meta-analysis[J]. Int J Obes, 2025, 49(7): 1229-1239. https://doi.org/10.1038/s41366-025-01777-7.

[8] Lee Y, Field J, Sehgal A. Circadian rhythms, disease and chronotherapy[J]. J Biol Rhythms, 2021, 36(6): 503-531. https://doi.org/10.1177/07487304211044301.

[9] 张慧, 宋明明, 张雯翔, 等. 限时进食与代谢综合征的研究进展[J]. 生命科学, 2022, 34(4): 376-384. https://doi.org/10.13376/j.cbls/2022044.
ZHANG Hui, SONG Mingming, ZHANG Wenxiang, et al. Research progress on time-restricted feeding and metabolic syndrome[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2022, 34(4): 376-384. https://doi.org/10.13376/j.cbls/2022044.

[10] Liu X, Zhang Y. Post-translational modifications in animal circadian clocks[J/OL]. Adv Sci, 2026, 13(16): e21751[2026-

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

05-20]. https://doi.org/10.1002/advs.202521751.

[11] Adlanmerini M, Lazar M. The REV-ERB nuclear receptors: timekeepers for the core clock period and metabolism [J]. Endocrinology, 2023, 164(6): bqad069. https://doi.org/10.1210/endocr/bqad069.

[12] Fishbein A, Knutson K, Zee P. Circadian disruption and human health[J/OL]. J Clin Invest, 2021, 131(19): e148286[2026-05-20]. https://doi.org/10.1172/JCI148286.

[13] Bass J, Lazar M. Circadian time signatures of fitness and disease[J]. Science, 2016, 354(6315): 994-999. https://doi.org/10.1126/science.aah4965.

[14] Kriebs A, Jordan S, Soto E, et al. Circadian repressors CRY1 and CRY2 broadly interact with nuclear receptors and modulate transcriptional activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114 (33): 8776-8781. https://doi.org/10.1073/pnas.1704955114.

[15] Ishii H, Kitaura S, Wada T, et al. Deletion of *Arntl*, a component of the molecular clock, in adipocytes leads to cellular hypertrophy by increasing insulin sensitivity via FGF21 [J]. NPJ Biol Timing Sleep, 2025, 2(1): 6. https://doi.org/10.1038/s44323-025-00023-7.

[16] Nguyen K, Fentress S, Qiu Y, et al. Circadian gene *Bmal1* regulates diurnal oscillations of Ly6C^{hi} inflammatory monocytes[J]. Science, 2013, 341(6153): 1483-1488. https://doi.org/10. 1126/science.1240636.

[17] Beytebiere J, Trott A, Greenwell B, et al. Tissue-specific BMAL1 cistromes reveal that rhythmic transcription is associated with rhythmic enhancer-enhancer interactions[J]. Genes Dev, 2019, 33(5/6): 294-309. https://doi.org/10.1101/gad.322198.118.

[18] de Holanda N, de Castro Moreno C, Marqueze E. Metabolic syndrome components: Is there a difference according to exposure to night work?[J]. Chronobiol Int, 2018, 35(6): 801-810. https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1450267.

[19] Mokhlesi B, Temple K, Tjaden A, 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. https://doi.org/10.2337/dc19-0298.

[20] Kolbe I, Oster H. Chronodisruption, metabolic homeostasis, and the regulation of inflammation in adipose tissues[J]. Yale J Biol Med, 2019, 92: 317-325. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31249492/.

[21] Talukdar S, Oh D, Bandyopadhyay G, et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase[J]. Nat Med, 2012, 18(9): 1407-1412. https://doi.org/10.1038/nm.2885.

[22] Keller M, Mazuch J, Abraham U, et al. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(50): 21407-21412. https://doi.org/10.1073/pnas.0906361106.

[23] Maury E, Navez B, Brichard SM. Circadian clock dysfunction in human omental fat links obesity to metabolic inflammation [J]. Nat Commun, 2021, 12: 2388. https://doi.org/10.1038/s41467-021-22571-9.

[24] Sookoian S, Gemma C, Fernández Gianotti T, et al. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation[J]. J Intern Med, 2007, 261(3): 285-292. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01766.x.

[25] Fonken L, Lieberman R, Weil Z, et al. Dim light at night exaggerates weight gain and inflammation associated with a high-fat diet in male mice[J]. Endocrinology, 2013, 154(10): 3817-3825. https://doi.org/10.1210/en.2013-1121.

[26] Fonken L, Weil Z, Nelson RJ. Dark nights reverse metabolic disruption caused by dim light at night[J]. Obesity, 2013, 21(6): 1159-1164. https://doi.org/10.1002/oby.20108.

[27] Zinna L, Verde L, Di Tolla M, et al. Chronodisruption enhances inflammatory cytokine release from visceral adipose tissue in obesity[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 231. https://doi.org/10.1186/s12967-025-06250-7.

[28] Hepler C, Bass J. Circadian mechanisms in adipose tissue bioenergetics and plasticity[J]. Genes Dev, 2023, 37(11/12): 454-473. https://doi.org/10.1101/gad.350759.123.

[29] Morena da Silva F, Esser K, Murach K, et al. Inflammation o'clock: interactions of circadian rhythms with inflammation-induced skeletal muscle atrophy[J]. J Physiol, 2024, 602(23): 6587-6607. https://doi.org/10.1113/JP284808.

[30] Martin RA, Viggars M, Esser KA. Metabolism and exercise: the skeletal muscle clock takes centre stage[J]. Nat Rev Endocrinol, 2023, 19(5): 272-284. https://doi.org/10.1038/s41574-023-00805-8.

[31] Wolff G, Esser K. Scheduled exercise phase shifts the circadian clock in skeletal muscle[J]. Med Sci Sports Exerc, 2012, 44(9): 1663-1670. https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318255cf4c.

[32] 刘恒旭, 陈佩杰, 卢文云, 等. 体育锻炼: 介导骨骼肌昼夜节律分子钟的时间线索[J]. 上海体育学院学报, 2022(6): 94-106. https://doi.org/10.16099/j.sus.2021.04.30.0002.
LIU Hengxu, CHEN Peijie, LU Wenyun, et al. Physical exercise: the time clue that mediates the molecular clock of skeletal muscle circadian rhythm[J]. Journal of Shanghai University of Sport, 2022(6): 94-106. https://doi.org/10.16099/j.sus.2021.04.30.0002.

[33] Small L, Altıntaş A, Laker R, et al. Contraction influences Per2 gene expression in skeletal muscle through a calcium-dependent pathway[J]. J Physiol, 2020, 598(24): 5739-5752. https://doi.org/10.1113/JP280428.

[34] Um J, Pendergast J, Springer D, et al. AMPK regulates circadian rhythms in a tissue- and isoform-specific manner [J/OL]. PLoS One, 2011, 6(3): e18450[2026-05-20]. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018450.

[35] Ghorbel M, Coulson J, Murphy D. Cross-talk between hypoxic and circadian pathways: cooperative roles for hypoxia-inducible factor 1alpha and CLOCK in transcriptional activation of the vasopressin gene[J]. Mol Cell Neurosci, 2003, 22(3): 396-404. https://doi.org/10.1016/s1044-7431(02)00019-2.

[36] Sundekilde U, Kristensen C, Olsen M, et al. Time-dependent regulation of hepatic cytochrome P450 mRNA in male liver-specific PGC-1α knockout mice[J]. Toxicology, 2022, 469: 153121. https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153121.

[37] Saracino P, Rossetti M, Steiner J, et al. Hormonal regulation of core clock gene expression in skeletal muscle following acute

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

aerobic exercise[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(3): 871-876. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.12.034.

[38] Casanova-Vallve N, Duglan D, Vaughan ME, et al. Daily running enhances molecular and physiological circadian rhythms in skeletal muscle[J]. Mol Metab, 2022, 61: 101504. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101504.

[39] Dollet L, Zierath J. Interplay between diet, exercise and the molecular circadian clock in orchestrating metabolic adaptations of adipose tissue[J]. J Physiol, 2019, 597(6): 1439-1450. https://doi.org/10.1113/JP276488.

[40] Maywood E, Mrosovsky N, Field M, et al. Rapid down-regulation of mammalian*Period*genes during behavioral resetting of the circadian clock[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(26): 15211-15216. https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.15211.

[41] Ribas-Latre A, Fekry B, Kwok C, et al. Rosiglitazone reverses high fat diet-induced changes in BMAL1 function in muscle, fat, and liver tissue in mice[J]. Int J Obes, 2019, 43(3): 567-580. https://doi.org/10.1038/s41366-018-0090-5.

[42] Heyde I, Begemann K, Oster H. Contributions of white and brown adipose tissues to the circadian regulation of energy metabolism[J/OL]. Endocrinology, 2021, 162(3): bqab009 [2026-05-20]. https://doi.org/10.1210/endocr/bqab009.

[43] van Moorsel D, Hansen J, Havekes B, et al. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity [J]. Mol Metab, 2016, 5(8): 635-645. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.06.012.

[44] Stanford K, Lynes M, Takahashi H, et al. 12, 13-diHOME: an exercise-induced lipokine that increases skeletal muscle fatty acid uptake[J]. Cell Metab, 2018, 27(5): 1111-1120. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.020.

[45] Sun S, Ma S, Cai Y, et al. A single-cell transcriptomic atlas of exercise-induced anti-inflammatory and geroprotective effects across the body[J]. Innovation, 2023, 4(1): 100380. https://doi.org/10.1016/j.xinn.2023.100380.

[46] Zhao X, Bian Y, Sun Y, et al. Effects of moderate exercise over different phases on age-related physiological dysfunction in testes of SAMP8 mice[J]. Exp Gerontol, 2013, 48(9): 869-880. https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.05.063.

[47] 罗维, 景涛, 戴剑松. 代谢性疾病中巨噬细胞极化的机制及运动对其调控作用的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(2): 421-426. https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-484X.2023.02.037.

LUO Wei, JING Tao, DAI Jiansong. Advance of effect of exercise on macrophage polarization in metabolic diseases and its potential mechanism[J]. Chinese Journal of Immunology, 2023, 39(2): 421-426. https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-484X.2023.02.037.

[48] Liang X, Bushman FD, FitzGerald GA. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(33): 10479-10484. https://doi.org/10.1073/pnas.1501305112.

[49] Heddes M, Altaha B, Niu Y, et al. The intestinal clock drives the microbiome to maintain gastrointestinal homeostasis[J]. Nat Commun, 2022, 13: 6068. https://doi.org/10.1038/s41467-022-33609-x.

[50] Zhang Z, Li W, Han X, et al. Circadian rhythm disruption-mediated downregulation of Bmal1 exacerbates DSS-induced colitis by impairing intestinal barrier[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1402395. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1402395.

[51] Pai Y, Li Y, Turner J, et al. Transepithelial barrier dysfunction drives microbiota dysbiosis to initiate epithelial clock-driven inflammation[J]. J Crohns Colitis, 2023, 17(9): 1471-1488. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad064.

[52] Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling[J]. Cell Metab, 2015, 22(4): 658-668. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.026.

[53] Harmsen J, Kotte M, Habets I, et al. Exercise training modifies skeletal muscle clock gene expression but not 24-hour rhythmicity in substrate metabolism of men with insulin resistance[J]. J Physiol, 2024, 602(23): 6417-6433. https://doi.org/10.1113/JP285523.

[54] Popov D, Makhnovskii P, Kurochkina N, et al. Intensity-dependent gene expression after aerobic exercise in endurance-trained skeletal muscle[J]. Bs, 2018, 35(3): 277-289. https://doi.org/10.5114/biolsport.2018.77828.

[55] Vitorino M, de Luca Corrêa H, de Carvalho Cunha V, et al. Clock gene expression modulation by low- and high-intensity exercise regimens in aging mice[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(17): 8739. https://doi.org/10.3390/ijms26178739.

[56] Kemler D, Wolff C, Esser K. Time-of-day dependent effects of contractile activity on the phase of the skeletal muscle clock[J]. J Physiol, 2020, 598(17): 3631-3644. https://doi.org/10.1113/JP279779.

[57] Sato S, Basse A, Schönke M, et al. Time of exercise specifies the impact on muscle metabolic pathways and systemic energy homeostasis[J]. Cell Metab, 2019, 30(1): 92-110. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.013.

[58] Savikj M, Stocks B, Sato S, et al. Exercise timing influences multi-tissue metabolome and skeletal muscle proteome profiles in type 2 diabetic patients-A randomized crossover trial[J]. Metabolism, 2022, 135: 155268. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155268.

[59] Moholdt T, Parr E, Devlin B, et al. The effect of morning vs evening exercise training on glycaemic control and serum metabolites in overweight/obese men: a randomised trial[J]. Diabetologia, 2021, 64(9): 2061-2076. https://doi.org/10.1007/s00125-021-05477-5.

[60] Glavin E, Ceneus M, Chanowitz M, et al. Relationships between sleep, exercise timing, and chronotype in young adults [J]. J Health Psychol, 2021, 26(13): 2636-2647. https://doi.org/10.1177/1359105320926530.

[61] Erickson M, Esser K, Kraus W, et al. A role for exercise to counter skeletal muscle clock disruption[J]. Exerc Sport Sci Rev, 2021, 49(1): 35-41. https://doi.org/10.1249/jes.0000000000000235.

（责任编辑 吴旭芳）

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.