

心肌再生:心肌细胞增殖与体细胞转分化

王慷慨, 肖献忠

(中南大学湘雅医学院病理生理学系, 湖南省长沙市 410078)

[专家简介] 通讯作者肖献忠, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 中南大学湘雅医学院病理生理学系主任, 湖南省脓毒症转化医学重点实验室主任。兼任国务院学位委员会第七届基础医学学科评议组成员、中国病理生理学学会常务理事、中国病理生理学学会休克专业委员会副主任委员、中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会副主任委员、中国病理生理学学会心血管专业委员会和国际心脏研究会 (ISHR) 中国分会委员、中华医学科技奖评审委员会委员、教育部基础医学教学指导委员会委员。主要从事脓毒症与多器官损伤、心血管病理生理学研究。近年来主持国家自然科学基金重点项目、973 重点项目子课题、国家自然科学基金面上项目等国家级科技项目 15 项, 发表 SCI 收录论文 100 多篇, 部分论文发表在《EMBO J》、《Am J Hum Genet》、《J Immunol》、《Crit Care Med》、《Cardiovasc Res》等国际优秀期刊上, 所发表论文被 SCI 期刊引用 2000 多次, 获国家科技进步一等奖 1 项, 军队及部、省级科技成果奖 12 项。主编普通高等教育本科国家级规划教材《病理生理学》, 并参编多本国家级规划教材、专著和《中华医学百科全书·病理生理学》, 获中南大学教学名师奖和湖南省优秀研究生导师, 获湖南省教学成果一等奖 2 项, 从 1993 年起享受国务院政府特殊津贴。



[关键词] 心肌再生; 心肌细胞增殖; 体细胞转分化

[摘要] 促进心肌再生是治疗心肌梗死、改善心功能的重要手段, 而心肌再生的关键问题即是心肌细胞数量的增加。近年来研究表明, 心肌细胞数量增加主要涉及三个方面的细胞来源, 一为心肌细胞增殖, 即心肌细胞重新进入细胞周期, 激活有丝分裂过程; 二是通过基因重编程使体细胞直接转分化为心肌细胞; 三是通过干细胞向心肌细胞的定向分化。目前上述三方面研究均已取得了良好的进展, 但仍存在诸多问题尚待解决。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Cardiac regeneration: cardiomyocyte proliferation and direct transdifferentiation from somatic cells

WANG Kang-Kai, XIAO Xian-Zhong

(Department of Pathophysiology, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[KEY WORDS] Cardiac regeneration; Cardiomyocyte proliferation; Transdifferentiation from somatic cells

[ABSTRACT] Cardiac regeneration is an important approach for treatment of myocardial infarction and recovery of heart function. The key issue to cardiac regeneration is increasing the number of cardiomyocytes. Up-to-date, increasing studies have revealed that the cell resource of regenerated cardiomyocytes mainly involves three aspects: proliferated cardiomyocytes (cardiomyocytes reentering the cell cycle, activating mitosis procedure), direct reprogramming of somatic cell (cells transdifferentiated into cardiomyocytes directly), directional differentiation based on stem cells. Although stirring progress in the above 3 aspects has been gained, there are still many problems to be solved.

各种致心肌损伤因素 (特别是心肌梗死) 导致 心肌细胞数量减少和残存心肌细胞功能减退, 最终

[收稿日期] 2017-09-02

[修回日期] 2017-09-10

[作者简介] 王慷慨, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 国际心脏研究会 (ISHR) 转化医学专业委员会委员, ISHR 中国分会青年执行委员, 中国病理生理学学会心血管专业委员会青年委员, 湖南省病理生理学学会副理事长兼秘书长, 美国中佛罗里达大学访问学者。主要从事心肌损伤与修复的调控机制研究, 参与心血管领域 973 项目子课题 1 项, 主持国家自然科学基金项目 3 项, 湖南省自然科学基金重点项目 1 项, 发表 SCI 论文 30 余篇, 获省部级科技成果奖 5 项。E-mail 为 wangkangkai@csu.edu.cn。

导致心力衰竭的发生^[1]。恢复受损心肌组织中有功能的心肌细胞数量,改善心功能,一直是心血管领域研究者们努力的方向^[2]。

心肌再生是一个组织水平的概念,其核心内容是指心肌细胞直接通过分裂增殖,或间接通过各种类型干细胞定向分化成心肌细胞,以维持生理或病理状态下心肌细胞数目的稳态,保障心功能的生物学过程,其关键是心肌细胞数量增加。近年来的研究表明,心肌细胞数量增加主要涉及三个方面的来源:一为心肌细胞本身的分裂增殖^[3],二为体细胞(如成纤维细胞)经重编程直接转分化为心肌细胞^[4],三为各种干细胞向心肌细胞定向分化^[5]。在突破心肌细胞为终末分化细胞的固有思维之后,人类竭力揭秘心肌再生的本质,对于修复心肌损伤,治疗心力衰竭,无疑有着十分重要的意义。鉴于已有多篇国内外综述介绍了干细胞定向分化在心肌再生中的作用,本文重点阐述心肌细胞分裂增殖和体细胞重编程直接转分化为心肌细胞的相关研究进展。

1 心肌细胞分裂增殖

1.1 哺乳动物心肌再生的证据

研究发现,少数脊椎动物如斑马鱼和蝾螈具有肢体和内脏器官再生的能力^[6-8]。成年斑马鱼的心室被切除 20% 后,被切除的心脏组织在 2 个月内可完全再生,有多达 20% 的心肌细胞出现 DNA 合成增加。这些发现为成年心肌细胞直接分裂增殖提供了证据^[8]。2011 年 Sadek 团队采用新生小鼠心尖切除术发现出生 1 周内的小鼠能通过心肌自身的再生来修复心脏;而出生 7 天以上的小鼠则逐渐丧失了这一能力,其受损心肌的修复主要依赖于瘢痕形成^[9]。这一发现为后续研究哺乳动物的心肌再生提供了良好的实验模型。随后系列研究表明,小鼠心肌细胞分裂、增殖主要发生在 3 个时期,一是胚胎的第 10 天到第 12 天,第二是出生后的第 4 天左右,第三个阶段为出生后第 14 天^[10-11]。成年小鼠心肌细胞仍保留着非常低的更新率(约为 0.76%),心肌损伤时再生能力会有所增加。如将小鼠长期置于低氧环境处理,可使其心肌的更新率明显提高^[12-13]。2009 年 Bergmann 等^[14]用¹⁴C 年代测定法证明人的一生中约有 45% 的心肌细胞更新,20 岁时心肌年更新率约为 1%,随着年龄的增长,年更新率逐渐下降,到 75 岁时年更新率降为 0.4%。一项有关癌症患者心肌再生的研究发现,其心肌的年更新

率可达 22%^[15]。以上研究表明,心肌细胞并不是绝对的终末分化细胞,不管是低等动物、高等动物,甚至人类,心肌细胞仍保留着部分增殖分裂能力,维持着心肌细胞的新旧更替。因此,揭秘心肌细胞增殖分裂的调控机制,将会为人类修复心肌损伤、治疗心力衰竭开辟新的领域。

1.2 影响心肌细胞增殖的因素

心肌细胞分裂增殖的调控是一个复杂的网路。目前的研究表明,细胞因子及细胞内信号、炎症免疫反应、DNA 甲基化和端粒与中心粒,细胞能量代谢方式转变等均可能参与调节心肌细胞的分裂增殖过程。

1.2.1 细胞因子和细胞内信号传导通路 抑制性的转录因子 Meis1 在小鼠胚胎期和出生后 1 周内的心肌组织中低表达,而在小鼠出生 7 天后的心肌组织中高表达。这与小鼠心肌细胞在出生 7 天后停止有丝分裂、丧失增殖能力的时间相符,且敲除小鼠 Meis1 基因后可延长新生小鼠心肌细胞增殖期,并重新激活成年小鼠心肌的再生过程^[3]。Hippo 信号通路参与胚胎期心脏发育过程的调节。有研究发现,Hippo 突变小鼠心脏损伤后可完全恢复心脏功能,表明 Hippo 通路是成年心肌细胞再生的内源性抑制物^[16-17]。miR-302/367 对胚胎发育期的心肌细胞增殖起重要作用,人为提高新生小鼠心肌中 miR-302/367 表达,可促进心肌细胞增殖,导致小鼠心脏增大,而剔除 miR-302/367 则会减少心肌细胞增殖。成年小鼠实验显示,miR-302/367 抑制 Hippo 信号,减少心肌梗死小鼠瘢痕形成和心肌梗死面积,并改善心功能^[18]。体内外实验表明,miR-199 和 miR590 能促进心肌细胞 DNA 合成、促进培养的新生心肌细胞和成年心肌细胞增殖,改善心功能^[19]。炎症免疫反应伴随并影响着心脏损伤修复的全过程,研究证实早期的炎症反应对蝾螈和青蛙的心脏再生启动十分重要^[20];清除新生小鼠巨噬细胞可阻遏心肌细胞再生和血管新生^[21]。

1.2.2 表观遗传学与端粒和中心粒的调节 全基因组甲基化分析表明小鼠胚胎期心肌细胞、新生心肌细胞和成年的心肌细胞中 DNA 甲基化水平存在差异,导致细胞增殖和细胞周期相关基因的表达差异。在成年心肌细胞中上述促细胞增殖和细胞周期的基因表达下调,导致成年心肌细胞周期停滞,不再进入分裂期。因此基因的表观遗传学调控是心肌细胞增殖调节的重要方式之一^[22]。

端粒是存在于真核细胞线状染色体末端的一小段 DNA-蛋白质复合体,可保持染色体的完整性

和控制细胞分裂周期。端粒长度决定细胞有丝分裂频数和细胞周期,且随着细胞分裂次数增加而逐渐缩短,端粒过短会限制有丝分裂过程^[23]。有研究表明,在小鼠出生的第一周内,心肌细胞端粒长度迅速缩短,同时端粒酶的活性逐渐下降,而过表达端粒酶,使小鼠心肌细胞增殖周期延长,促进心肌再生^[24]。

中心粒的完整性亦是影响心肌再生的重要因素。研究发现,在小鼠出生后 1 周内,心肌细胞中心粒就被分解成两个中心粒,失去完整性,导致心肌细胞周期停滞于 G0/G1 期,有丝分裂终止。相反,成年斑马鱼和蝾螈的心肌细胞的中心体结构完整,因此仍具有自我复制能力^[25]。

1.2.3 心肌细胞能量代谢方式的转变 细胞代谢(能量代谢和物质代谢)水平和能力是细胞赖以生存的重要因素,多种多样的代谢产物参与了细胞内众多复杂的生物学过程的调节,如细胞信号转导、能量传递、细胞运动、细胞周期、细胞间通信等。有研究表明心肌细胞能量代谢由胚胎期以糖酵解为主向出生后逐渐以有氧氧化为主转化,致使出生后的心肌细胞内活性氧产生逐渐增多,引发 DNA 损伤反应和心肌细胞周期的停止^[26]。而成年小鼠经极度低氧(7%)的环境处理,可逆转心肌细胞的代谢方式,由有氧氧化转变为糖酵解,从而减轻心肌细胞内活性氧产生,减轻心肌细胞 DNA 损伤反应,促进成年心肌细胞大量重新进入细胞周期,完成有丝分裂^[13]。

2 体细胞经重编程转分化为心肌细胞

非心肌细胞向心肌细胞的转分化可能是心肌细胞增加的一个重要来源。近年研究表明,心外膜细胞、心房细胞、成纤维细胞等均可能通过基因重编程,以不依赖和依赖于干细胞或祖细胞两种途径向心肌细胞转分化,实现心肌细胞再生补充。不依赖于干细胞或祖细胞方式产生的心肌细胞称为诱导性功能心肌细胞(inducing functional cardiomyocytes, iCMs),这种方式称之为转分化。依赖于干细胞方式产生的心肌细胞称为诱导型多能干细胞(induced-pluripotent stem cells, iPSC)。

2010 年 Ieda 等^[27]首次报道心脏转录因子组合 GMT(Gat、Mef2c 和 Tbx5)共转染可直接使心脏和皮肤的成纤维细胞重编程转分化为心肌细胞。以特异性标志物心肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)评估发现,转分化效率约为 7%,而具有收缩

性能的心肌细胞约为 1%。尽管转分化效率较低,但毫无疑问 Ieda 等首次证实了体细胞尤其是成纤维细胞能够通过基因重编程方式以不依赖于干/祖细胞的方式直接转分化为心肌细胞。

随后,众多研究者试图在 Ieda 体系的基础上提高成纤维细胞的转分化效率和质量,主要采用 3 种方式:一是基于心脏发育或胚胎心肌分化的研究理论,在 GMT 组合基础上添加其他促心肌分化的因子;二是下调成纤维细胞的标志性基因;三是优化 GMT 的剂量。Song 等报道将 HAND2 加入 GMT,通过流式细胞仪检测 cTnT 发现可提高重编程效率 2.5~3 倍。Addis 等以钙活性检测评估发现 Nkx2.5 和 HAND2 联合 GMT 可提高转分化效率近 50 倍。Mathison 等发现 GMT 三联载体比单一基因载体能导致更大的重编程效率和质量,更成熟的肌小节结构,也使梗死后心室功能改善提高近 3 倍^[28-31]。

此外已有研究采用非整合性遗传策略(如 miRNA 组合瞬时转染)和非遗传性策略(小分子化合物组合)来诱导 iCMs。2012 年, Jayawardena 等^[32]首次鉴定发现 miRs 组合(miR-1、miR-133、miR-208、miR-499)共转染同样能促进成纤维细胞重编程为 iCMs。Muraoka 等^[33]发现 GMT 与 miR-133 组合可进一步提高成纤维细胞向心肌细胞转分化的效率以及缩短转分化时间。基于表观遗传调控(DNA 甲基化和乙酰化)在细胞周期、细胞命运中的重要作用,采用甲基化和乙酰化修饰关键酶的化学抑制剂或激动剂,改变特定基因特别是转录因子的表达,调控细胞周期和有丝分裂过程,控制细胞分化命运,也已受到广泛关注。如 DNA 甲基化抑制剂 5-azacytidine 或组蛋白去乙酰化酶抑制剂辛二酰苯胺异羟肟酸、曲古抑菌素 A 等均可提高 iPSC(经典的四因子体系 Oct4、Sox2、Klf4、c-Myc)的重编程转分化效率^[34-37]。

3 问题与展望

心肌细胞数量减少是各种致心肌损伤因素(特别是心肌梗死)导致心力衰竭的主要原因。因此,努力补充这些减少的心肌细胞是近 30 年来心血管发育发生学、再生医学等领域研究的重要课题。体内外研究发现,经早期的干细胞、iPSC 定向分化为心肌细胞,到近期的心肌细胞本身的分裂增殖和体细胞的重编程转分化等途径均有可能实现心肌细胞数目的补充,恢复心脏结构与功能。然而,在心肌细胞分裂增殖和体细胞重编程转分化为心肌细

胞研究领域仍存在诸多问题,如:①体细胞重编程的最优化转录因子组合或 miRs 组合,转分化效率,基因转染的方式方法与手段、风险与伦理,化学药物(小分子化合物)的特异性、毒性等;②促进心肌细胞重新进入有丝分裂过程,激活心肌细胞增殖毫无疑问是一项重要的进展,但成年心肌细胞增殖分裂能力极度降低的分子网络机制是什么,如何重新激活,揭示胚胎心肌细胞发育和增殖分裂的网络调控机制对成年心肌细胞增殖有何指导意义;③心脏生理微环境和病理微环境对心肌再生有何影响;④心肌再生是个复杂的组织学问题,不仅仅限于心肌细胞的增殖,还包括局部血管和细胞外基质等的再生。炎症细胞、免疫细胞、成纤维细胞、心外膜细胞的激活都可能参与到心肌再生的过程。除了心肌细胞之外,深入研究各种细胞之间的相互关系及其分子调节机制对于解开心肌再生之谜均具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture[J]. *Lancet*, 2015, 385(9970): 812-824.
- [2] Graham E, Bergmann O. Dating the heart: Exploring cardiomyocyte renewal in humans [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2017, 32(1): 33-41.
- [3] Mahmoud AI. Meis1 regulates postnatal cardiomyocyte cell cycle arrest[J]. *Nature*, 2013, 497: 249-253.
- [4] Qian L, Huang Y, Spencer CI, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes [J]. *Nature*, 2012, 485(7400): 593-598.
- [5] Terzic A, Behfar A. Stem cell therapy for heart failure: Ensuring regenerative proficiency [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2016, 26(5): 395-404.
- [6] Becker RO, Chapin S, Sherry R. Regeneration of the ventricular myocardium in amphibians[J]. *Nature*, 1974, 248(5444): 145-147.
- [7] Choi Y, Meng F, Cox CS, et al. Regeneration and regrowth potentials of digit tips in amphibians and mammals[J]. *Int J Cell Biol*, 2017, 2017: 5312951.
- [8] Poss KD, Wilson LG, Keating MT. Heart regeneration in zebrafish[J]. *Science*, 2002, 298(5601): 2188-190.
- [9] Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart [J]. *Science*, 2011, 331(6020): 1078-080.
- [10] Soonpaa MH, Kim KK, Pajak L, et al. Cardiomyocyte DNA synthesis and binucleation during murine development [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271(5 Pt 2): H2183-189.
- [11] Naqvi N, Li M, Calvert JW, et al. A proliferative burst during preadolescence establishes the final cardiomyocyte number[J]. *Cell*, 2014, 157(4): 795-807.
- [12] Kimura W, Xiao F, Canseco DC, et al. Hypoxia fate mapping identifies cycling cardiomyocytes in the adult heart[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 226-230.
- [13] Nakada Y, Canseco DC, Thet S, et al. Hypoxia induces heart regeneration in adult mice[J]. *Nature*, 2017, 541(7636): 222-227.
- [14] Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans[J]. *Science*, 2009, 324(5923): 98-102.
- [15] Kajstura J, Urbanek K, Perl S, et al. Cardiomyogenesis in the adult human heart[J]. *Circ Res*, 2010, 107(2): 305-315.
- [16] Morikawa Y, Heallen T, Leach J, et al. Dystrophin glycoprotein complex sequesters Yap to inhibit cardiomyocyte proliferation[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 227-231.
- [17] Bassat E, Mutlak YE, Genzelinakh A, et al. The extracellular matrix protein agrin promotes heart regeneration in mice[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 179-184.
- [18] Tian Y, Liu Y, Wang T, et al. A microRNA-Hippo pathway that promotes cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(279): 279ra38.
- [19] Eulalio A, Mano M, Dal Ferro M, et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration [J]. *Nature*, 2012, 492(7429): 376-381.
- [20] Frangogiannis NG. Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(3): 240-245.
- [21] Aurora AB, Porrello ER, Tan W, et al. Macrophages are required for neonatal heart regeneration[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 1382-392.
- [22] Mysliwiec MR, Carlson CD, Tietjen J, et al. Jarid2 (Jumonji, AT rich interactive domain 2) regulates NOTCH1 expression via histone modification in the developing heart [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(2): 1235-241.
- [23] Chang AC, Ong SG, LaGory EL, et al. Telomere shortening and metabolic compromise underlie dystrophic cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(46): 12012-125.
- [24] Aix E, Gutierrez-Gutierrez O, Sanchez-Ferrer C, et al. Postnatal telomere dysfunction induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through p21 activation[J]. *J Cell Biol*, 2016, 213(5): 571-583.
- [25] Zebrowski DC, Vergarajauregui S, Wu CC, et al. Developmental alterations in centrosome integrity contribute to the post-mitotic state of mammalian cardiomyocytes [J]. *Elife*, 2015, 4, DOI: 10.7554/eLife.05563.

- [26] Puente BN. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response[J]. Cell, 2014, 157: 565-579.
- [27] Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P, et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors[J]. Cell, 2010, 142(3): 375-386.
- [28] Patel V, Mathison M, Singh VP, et al. Direct cardiac cellular reprogramming for cardiac regeneration[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2016, 18(9): 58.
- [29] Song K, Nam YJ, Luo X, et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors[J]. Nature, 2012, 485(7400): 599-604.
- [30] Addis RC, Ifkovits JL, Pinto F, et al. Optimization of direct fibroblast reprogramming to cardiomyocytes using calcium activity as a functional measure of success[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 60: 97-106.
- [31] Nam YJ, Lubczyk C, Bhakta M, et al. Induction of diverse cardiac cell types by reprogramming fibroblasts with cardiac transcription factors[J]. Development, 2014, 141(22): 4267-278.
- [32] Jayawardena TM, Egemnazarov B, Finch EA, et al. MicroRNA-mediated in vitro and in vivo direct reprogramming of cardiac fibroblasts to cardiomyocytes[J]. Circ Res, 2012, 110(11): 1465-473.
- [33] Muraoka N, Yamakawa H, Miyamoto K, et al. MiR-133 promotes cardiac reprogramming by directly repressing Snail and silencing fibroblast signatures[J]. EMBO J, 2014, 33(14): 1565-581.
- [34] Hou P, Li Y, Zhang X, et al. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds[J]. Science, 2013, 341(6146): 651-654.
- [35] Huangfu D, Maehr R, Guo W, et al. Induction of pluripotent stem cells by defined factors is greatly improved by small-molecule compounds[J]. Nat Biotechnol, 2008, 26(7): 795-797.
- [36] Long Y, Wang M, Gu H, et al. Bromodeoxyuridine promotes full-chemical induction of mouse pluripotent stem cells[J]. Cell Res, 2015, 25(10): 1171-174.
- [37] Cheng L, Hu W, Qiu B, et al. Generation of neural progenitor cells by chemical cocktails and hypoxia[J]. Cell Res, 2014, 24(6): 665-679.

(此文编辑 文玉珊)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2017 诺贝尔医学奖揭晓,看完你还敢熬夜吗?

我们都知道诺贝尔奖,但很多人可能觉得它离普通人的生活有点远。其实不然,比如今年的生理学或医学奖,就是颁给了发现“生物钟”的 Jeffrey Hall 博士、Michael Rosbash 博士和 Michael Young 博士。我们对“日出而作,日落而息”感到习以为常,但其实,我们能适应昼夜交替,都要归功于体内的生物钟。而这三位科学家就是发现了人类生物钟背后的作用机制。

人类生物钟为什么重要?看似平平无奇似乎理所当然的生物钟,其实控制了我们身体方方面面的功能,比如行为、激素水平、睡眠、体温、代谢等。当我们的内部生物钟与外界环境存在暂时的不匹配时,比如“倒时差”的时候,我们的健康会受到影响。甚至有迹象表明,如果我们的生活方式长期与内部生物钟有偏差,会增加各种疾病的风险。生物钟使我们能适应一天中的不同阶段,调节睡眠模式、饮食规律、激素水平、血压和体温。

基于生物钟的理论,近来很多研究发现,打破生物钟会对健康产生不良影响。国际癌症研究机构(IACR)在审查过多项研究后认为,值夜班会让生物钟紊乱,可能对人类致癌。2014 年发表在著名期刊《PNAS》上的一篇研究也发现,值夜班和倒时差会对体内超过 1000 个基因产生影响,包括很多对身体有修复和保护作用的基因。所以,为了健康,我们应该遵循生物钟的设定,在合适的时间做合适的事情。比如,就别熬夜刷手机了。