

· 共识与指南 ·

消化系统疾病伴生物节律紊乱的临床管理专家共识*

中华消化心身联盟

摘要 睡眠-觉醒、休息-活动、饮食摄入、激素分泌、体温和血压波动等生物节律行为可对消化系统的病理生理过程产生影响。生物节律紊乱尤其是昼夜节律紊乱与消化系统疾病的发生、进展和转归存在显著关联。重建正常生物节律对维护消化系统健康具有重要意义。然而,对于消化系统疾病与生物节律紊乱相关临床问题的处理,尚缺乏专家共识。中华消化心身联盟组织有关专家,基于国内外研究进展和临床经验,针对消化系统疾病伴生物节律紊乱的临床管理形成包含 21 条陈述的共识。陈述内容及其循证医学等级和讨论结果呈现于本文中。

关键词 生物节律; 昼夜节律; 消化系统疾病; 功能性胃肠病; 消化心身疾病; 褪黑素; 褪黑素受体激动剂

Expert Consensus on Clinical Management of Digestive System Diseases Associated With Biorhythm Disorders
Chinese Digestive Psychosomatic Union

Correspondence to: CHEN Shengliang, Division of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai (200001), Email: chenslmd@163.com

Abstract Biorhythm such as sleep-wake, resting-activity, dietary intake, hormone secretion, temperature and blood pressure fluctuation affect the pathophysiological process of digestive system. Disturbances of biorhythm, especially circadian rhythm, are associated with the development, progress and outcome of digestive system diseases. Reconstructing normal biorhythm is of great significance for the maintaining of health of digestive system. However, there is lack of consensus on the management of clinical issues related to digestive system diseases and biorhythm disorders. The Chinese Digestive Psychosomatic Union organized experts to form a consensus on clinical management of digestive system diseases associated with biorhythm disorders on the basis of systemic review of research progress and clinical experience. The consensus opinion contains 21 statements. Each statement with evidence-based medicine grade and interpretations were reported.

Key words Biorhythm; Circadian Rhythm; Digestive System Diseases; Functional Gastrointestinal Disorders; Digestive Psychosomatic Diseases; Melatonin; Melatonin Receptor Agonists

随着社会经济的发展,与精神心理应激、昼夜睡眠节律、饮食行为、微生物等环境因素相关的胃肠道疾病,如功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等的发病率攀升,成为消化系统健康的巨大挑战。“肠-脑互动”机制的研究进展,使消化专科医师对消化系统自身结构和功能的改变与包括生物节律(biorhythm)紊乱在内的精神心理因素的双向调节作用有了深入理解^[1]。在处理消化心身疾病时,消化专科医师应用神经调节药物(主要是抗抑郁焦虑药物)的意识和能力得到了较大幅度的提升,但对于伴有生物节律紊乱的消化系统疾病的处理,尚显经验不足,亦无可供参考的用药共识或建议。

近年来,关于通过重建正常生物节律改善消化系统疾病的研究成果不断出现,可供借鉴以指导临床医师对消化系统疾病伴生物节律紊乱的评估、药物治疗和管理。因此,中华消化心身联盟组织消化心身疾病领域 37 位著名专家,在检索 Medline、Embase、Cochrane 图书馆和中国学术期刊数据库(CSPD)相关文献的基础上,结合临床工作经验和体会,酝酿形成了 21 项陈述条款。陈述的证据来源质量参照美国预防服务工作组(U. S. Preventive Services Task Force, USPSTF)的分级方法^[2]并修改:Ⅰ级,来自含有随机对照试验的 meta 分析,或至少一项设计良好的随机对照试验的证据;Ⅱa 级,来自设计良好的非随机对照试验的证据;Ⅱb 级,来自设计良好的队列研究或病例对照研究(最好是多中心研究)的证据;Ⅱc 级,来自多个带有或不带有干预的时间序列研究的证据,非对照试验中得出的差异极为明显的结果有时也可作为这一等级的证据;Ⅲ级,来自临床经验、描述性研究或专家委员会报告的权威意见。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2021.10.007

* 本文通信作者:陈胜良,上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科(200001),Email: chenslmd@163.com

前期经过多轮投票并参照全国专家建议修改形成共识草案,而后组织召开专家会议,与会专家对草案进行充分讨论并投票,直至达成共识。推荐等级标准:A级,支持该条款的高质量证据;B级,支持该条款的一般证据;C级,支持该条款的较弱证据,有其他推荐基础;D级,不支持或驳倒该条款的一般证据;E级,不支持或驳倒该条款的高质量证据。对每条陈述进行投票,投票意见中完全同意推荐或有某些保留意见的同意推荐比例 $\geq 80\%$ 的条款方可通过,同意推荐比例 $< 80\%$ 的条款予以删除。

一、生物节律紊乱与消化系统疾病的关系概述

【陈述1】生物节律紊乱通常表现为睡眠-觉醒节律、休息-活动周期、饮食摄入、激素分泌、体温和血压波动等方面的异常改变,执行调控功能的中枢结构定位于下丘脑视交叉上核。

证据等级: I; 推荐等级: A; 陈述同意率: 100%

生物节律是指所有生命活动均按一定时间顺序,周而复始地发生节律性变化。根据变化周期时间不同,生物节律可分为日节律、月节律和年节律^[3]。产生和维持生物节律的生理基础包括中枢和外周节律系统、节律输入和输出系统。中枢节律主要受下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)控制,节律输入系统感知光信号等环境信号,并将其传递至中枢生物钟(circadian clock)。中枢生物钟通过节律输出系统将节律信号传递至外周,并与外周器官的生物钟配合,维持机体生理活动。人体固有的生物节律受生活习惯、心理状态、躯体疾病等各种内、外部因素影响。生物节律紊乱可表现为睡眠-觉醒节律、休息-活动周期、饮食摄入、激素分泌、体温和血压波动等方面的异常^[4]。

【陈述2】生物节律紊乱(昼夜睡眠-觉醒、进食时间/频率等)影响胃肠道功能,可作为消化系统疾病的病因或诱因。

证据等级: II a; 推荐等级: A; 陈述同意率: 100%

随着人们生活方式的改变(如轮班工作、熬夜、饮食不规律、情绪问题等),生物节律紊乱的现象已非常普遍。其中研究最多的是日节律,即周期近24 h的机体功能变化,主要表现为昼夜节律(circadian rhythm)紊乱导致的睡眠-觉醒节律障碍。研究表明,生物节律紊乱可能导致代谢性疾病(如糖尿病、肥胖)、肿瘤、神经退行性疾病等多种慢性疾病^[3-4],甚至造成心脑血管不良后果,如增加心血管和卒中相关死亡风险^[46]。胃肠道功能也受生物节律调控,包括胃酸分泌、小肠营养物质吸收、胃肠道运动功能、肠道菌群稳态等^[7-8]。同时,消化系统疾病可伴有生物节律紊乱,如反酸、消化不良、排便不规律等不符合胃肠道功能正常节律的临床症状和睡眠-觉醒节律紊乱^[7]。

【陈述3】生物节律紊乱可合并精神心理因素,共同参与消化心身疾病的发病机制。

证据等级: II c; 推荐等级: A; 陈述同意率: 100%

许多抑郁、焦虑和睡眠障碍的主要原因之一是睡眠-觉醒周期被打乱。流行病学调查显示,约50%~90%的抑郁症患者有睡眠障碍主诉^[9]。生物节律紊乱是抑郁症重要的临床特征和病理生理学机制之一^[10-11]。消化心身疾病患者也常以睡眠障碍为主诉就诊,被诊断为存在精神心理状态异常,提示生物节律紊乱合并精神心理因素共同参与了消化心身疾病的发病机制。

【陈述4】功能性胃肠病(肠-脑互动紊乱性疾病)常伴有生物节律紊乱的表现。

证据等级: II c; 推荐等级: A; 陈述同意率: 94.6%

对天津市6所医院消化科门诊931例FGIDs患者睡眠质量和精神心理状况的调查显示,69.9%的患者存在睡眠障碍^[12]。另一项睡眠障碍调查发现,在消化科住院患者中,消化道肿瘤和FGIDs患者的睡眠障碍发生率最高,分别为82.6%和81.2%^[13]。轮班工作者的肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患病率显著高于日班工作者(48%对31%, $P < 0.01$)^[14]。一项以社区为基础的横断面研究^[15]显示,消化系统症状与睡眠障碍之间存在显著正相关性(校正OR=1.29, 95% CI: 1.22~1.36)。

二、发病机制

【陈述5】睡眠节律紊乱影响胃酸分泌,可与酸相关疾病有关。

证据等级: II c; 推荐等级: A; 陈述同意率: 100%

人类胃酸分泌有明确的昼夜节律性波动^[16],分泌量最小的时间段是5 a.m.~10 a.m.,2 p.m.后逐渐增加,分泌量最大的时间段为8 p.m.~2 a.m.,之后分泌量逐渐减小。临床观察也发现酸相关疾病常与睡眠节律紊乱有关。胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)与睡眠障碍的诸多类型密切相关,如睡眠持续时间减少、入睡困难、睡眠中惊醒、睡眠质量不佳、晨起早醒等^[17]。食管24 h pH监测结果显示,食管内pH值在晚间和清晨最低,部分GERD患者使用双倍剂量质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗后仍存在夜间酸突破现象(nocturnal acid breakthrough)^[18]。同时,有研究^[19]发现,与睡眠正常者相比,睡眠障碍者存在食管酸暴露异常(酸反流总时间:6.15%±5.89%对1.74%±1.54%, $P < 0.05$)。韩国一项调查显示,与睡眠时间为7 h的女性相比,睡眠时间较长(≥ 9 h)的女性消化性溃疡病(peptic ulcer disease, PUD)患病率更低^[20],提示了昼夜节律调节对PUD的重要意义,充足的睡眠可能具有消化道黏膜保护作用。

【陈述6】睡眠节律影响抗胃食管反流机制,可与胃食管反流病相关。

证据等级: II b; 推荐等级: A; 陈述同意率: 91.9%

健康人一般不会在睡眠中发生胃食管反流,但夜间反酸、失眠或睡眠质量差是门诊就诊者报告的常见症状^[17]。除影响胃酸分泌外,昼夜节律紊乱尚有可能通过影响食管胃

连接处抗反流机制、食管对反流物的清除以及胃内压力等参与反流和反流症状发生。Eastwood 等^[21]的研究发现,下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)功能不受睡眠和姿势影响,清醒直立位和睡眠期间的反流大多与一过性下食管括约肌松弛(transient lower esophageal sphincter relaxation, TLESR)有关。在 GERD 患者中,仰卧位时的 TLESR 发生率明显低于直立位,其原因可能是仰卧位时胃内空气分布相对较均匀,对位于胃底的机械感受器的刺激兴奋较少。TLESR 的发生受大脑皮质调控,深睡眠时 TLESR 发生率降低,夜间稳定睡眠时不会出现 TLESR,只有从睡眠中短暂觉醒或完全清醒时才会出现 TLESR^[22]。

十二指肠低度炎症导致的运动紊乱是功能性消化不良(functional dyspepsia, FD),特别是 FD 合并 GERD 和(或)IBS 新的治疗靶点^[23-24]。生物节律紊乱会影响胃-十二指肠运动的协调性或反流事件。胃肠道内容物的传输受由生物钟控制的各个节段的周期性协调活动影响,这些生物钟定位于纵肌层与环肌层之间的特殊间质细胞。胃肠道各个节段的慢波节律分别为:胃,约 3 周期/min;十二指肠,12 周期/min;空肠和回肠,7~10 周期/min;结肠,12 周期/min^[25]。由睡眠障碍或轮班工作造成的昼夜节律紊乱可能导致与食管-胃-十二指肠协调运动障碍相关的胃肠道疾病,包括 IBS、GERD 和 PUD^[25]。

【陈述 7】睡眠节律和进食节律紊乱可参与消化性溃疡病发病。

证据等级:Ⅱc;推荐等级:A;陈述同意率:94.6%

胃酸分泌的昼夜节律与随人类进化形成的进食节律具有互相匹配的合理性^[26]。每日进食频率和进食时间的改变,尤其是不规律改变,是 PUD 的发病因素之一。此外,上腹痛反复周期性发作是 PUD 的特征之一,溃疡疼痛与饮食之间有明显相关性并具有节律性。精神刺激、失眠等因素可诱发或加重 PUD。研究^[27]发现部分胃溃疡患者胃内 pH 值较健康人显著降低($P < 0.0001$),夜间尤为明显,尤其是睡前曾进食者,可出现夜间疼痛症状。

【陈述 8】生物节律紊乱可影响胃肠道黏膜屏障功能,削弱黏膜防御机制。

证据等级:Ⅱc;推荐等级:A;陈述同意率:97.3%

IBD 患者常因临床症状、疾病活动等问题造成睡眠障碍^[8,28-30]。而睡眠节律紊乱又会进一步促进 IBD 进展,影响患者的生活质量。近期一项在大学生中开展的横断面研究^[31]发现,睡眠不足和睡眠类型为晚睡型的个体血浆炎症因子水平显著增高,在睡眠不足者中,晚睡型与白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-10 水平呈显著正相关。临床研究^[32]也表明睡眠质量差与 IBD 患者的外科手术和住院风险相关。动物实验研究证实昼夜节律紊乱可加重结肠炎模型小鼠的结肠炎症以及腹泻、腹胀、便血症状^[33];急性和慢性

间歇性睡眠剥夺均可加重小鼠结肠炎症,上调血浆 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平^[34]。昼夜节律也参与调节先天免疫和适应性免疫,如小肠中 Th17 细胞的比例变化可能受生物钟功能影响。野生型小鼠小肠黏膜固有层中的 Th17 细胞比例变化呈时间依赖性,而在生物钟基因 CLOCK ^{Δ 19}缺失/突变小鼠或饲养于暗光条件下的小鼠中,Th17 细胞的比例变化则缺乏此种昼夜节律特性^[35]。此外,昼夜节律紊乱还可通过改变紧密连接蛋白闭锁蛋白(occludin)表达增加肠道黏膜通透性,影响肠黏膜屏障功能^[36]。

【陈述 9】生物节律紊乱可与肠道菌群失衡有关。

证据等级:Ⅱc;推荐等级:A;陈述同意率:97.3%

胃肠道微环境在生物节律系统的影响下不断变化。研究发现慢性时差改变的小鼠可出现肠道菌群失衡,粪便和空肠细菌丰度和生物多样性均明显降低^[37],肠道菌群失衡可进一步造成肠黏膜屏障功能障碍和肠道炎症^[8]。肠道菌群代谢产物如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸代谢物、神经活性物质以及免疫反应过程中释放的细胞因子可介导微生物与宿主间的相互作用,参与“肠-脑轴”的调节^[38]。SCFAs 水平的昼夜规律波动可调节结肠肌间神经丛游离脂肪酸受体 3(free fatty acid receptor 3, FFAR3)的表达节律,影响小鼠结肠收缩运动^[39]。

【陈述 10】生物节律紊乱可影响胃泌素、胃动素、胆囊收缩素等胃肠激素水平,破坏十二指肠规律运动,从而导致或加重胆汁反流。

证据等级:Ⅲ;推荐等级:A;陈述同意率:100%

十二指肠炎症和运动紊乱是 FD 以及 FGIDs 症状重叠的重要治疗靶点^[23,40]。精神心理应激以及睡眠和进食节律紊乱是十二指肠炎症和运动紊乱的重要致病因素。上述病因作用下肽类激素如胃泌素(gastrin)、胃动素(motilin)、胆囊收缩素(cholecystokinin)的改变是十二指肠炎症状态下其运动反馈调节紊乱的主要机制。胆汁酸异常暴露既是十二指肠运动紊乱的病因,也是其结果。临床上抑郁焦虑和睡眠障碍患者出现胆汁反流的躯体化症状,可能与昼夜节律紊乱破坏胆汁酸代谢稳态有关^[41]。近期研究^[42]发现,昼夜节律紊乱小鼠不仅出现肠道菌群失衡,还表现为肝脏参与胆汁酸和胆固醇代谢的基因如 Hmgcr、Soat2、Abcg5/8、Cyp7a1、Cyp2c70 等表达异常,进而促进胆结石形成。

三、诊断和评估

关于消化系统疾病伴生物节律紊乱的诊断和评估,目前国内外均缺乏相关资料。综合消化心身医学专家的临床经验,可参考 FGIDs 的常规检查方法^[43-44],首先进行常规病因排查,明确是否存在器质性疾病,再结合胃肠道功能和睡眠/精神心理状况进行综合评估。睡眠节律紊乱通常表现为入睡困难、睡眠碎片化、早醒、日间嗜睡、疲劳等。睡眠节律紊乱评估有助于快速识别患者是否伴有生物节律紊乱,匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI)、清晨型

与夜晚型问卷评定量表(Morning and Evening Questionnaire, MEQ)、爱泼沃斯嗜睡量表(Epworth Sleepiness Scale, ESS)、失眠严重程度指数(Insomnia Severity Index, ISI)、睡眠障碍评定量表(Sleep Dysfunction Rating Scale, SDRS)等可作为评估工具。

【陈述 11】在胃食管反流病的诊疗实践中,评估生物节律紊乱有助于对其病因和发病机制的全面认识以及提升临床处理水平。

证据等级: II c; 推荐等级: A; 陈述同意率: 100%

GERD 的发病机制主要是胃酸分泌异常和胃食管运动障碍,后者包括抗反流机制障碍、食管对反流物的清除能力减弱、胃内压力升高、十二指肠阻力增加、胆汁反流等。这两大类机制均与睡眠节律、进食节律等紊乱有关^[17,19,45]。GERD 与生物节律紊乱相关因素或临床表现的评估,主要包括三个方面:①睡眠障碍评估。睡眠障碍与 GERD 互为因果,评估工具可采用 PSQI、医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)、ISI、ESS 和 8 项简短健康调查量表(8-item Short-Form Health Survey, SF-8)。一项关于 GERD 患者睡眠障碍特征的研究^[46]结果显示,GERD 患者睡眠障碍患病率(66/124)显著高于非 GERD 患者(89/226);与无睡眠障碍者相比,抑郁和焦虑更常见于有睡眠障碍者;在有睡眠障碍者中,GERD 患者日间嗜睡较非 GERD 患者更为常见;有睡眠障碍者健康相关生活质量更差。研究结论提示,伴有睡眠障碍的 GERD 患者通常会出現日间嗜睡和健康相关生活质量受损。②进食节律紊乱评估。有研究显示不规律进食、频繁进食、睡前进食是 GERD 的独立危险因素^[45]。③抑郁和焦虑状态评估。前文已述,生活节律紊乱常与抑郁和焦虑并存,互为因果。精神心理层面的评估对于识别 GERD 伴生物节律紊乱是必要的。

【陈述 12】在酸相关疾病的诊疗实践中,评估生物节律紊乱有助于对疾病病因的全面认识。

证据等级: II c; 推荐等级: A; 陈述同意率: 100%

酸相关疾病通常包括胃酸引发的黏膜损伤、酸敏感以及胃酸分泌异常相关胃肠道功能改变。PUD 为最常见的酸相关疾病。除前述胃酸分泌与昼夜节律有关外,PUD 还伴有机体其他系统的昼夜节律紊乱表现,如交感-肾上腺系统和尿电解质排泄昼夜节律异常^[47-48]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是 PUD 的主要病因,研究^[49]显示 Hp 阳性个体胃酸分泌的昼夜节律性波动幅度降低。这些证据确定了 PUD 与昼夜节律紊乱之间的联系。动物研究^[50]表明,昼夜节律紊乱和褪黑素(melatonin)水平降低可削弱胃黏膜防御机制,与溃疡发生有关。一项同时纳入健康人和活动性十二指肠溃疡患者的研究^[51]显示,胃酸分泌的昼夜节律与血浆胃泌素水平改变无关,而是受中枢神经系统-肠神经系统(central nervous system-enteric nervous system, CNS-ENS)调控。因此,在 PUD 的临床诊疗实践中应注重评估和处理包

括昼夜节律紊乱在内的生物节律紊乱。PUD 等酸相关疾病生物节律紊乱的评估内容与前文(陈述 11)叙述一致,主要包括三个方面:①睡眠障碍评估;②进食行为异常评估;和③伴随的精神心理异常评估。建议的评估工具和方法如前文所述。

【陈述 13】在胆汁反流、消化不良症状等的诊疗实践中,评估生物节律紊乱可能会产生有益的处理思路。

证据等级: II a; 推荐等级: A; 陈述同意率: 97.3%

近年来大量文献提示,十二指肠炎症是 FD 以及 FD 重叠其他上消化道或下消化道疾病的关键机制^[40,52]。除前文所述昼夜节律紊乱和进食节律破坏引发的十二指肠运动紊乱外,十二指肠内胆汁暴露及其代谢产物异常也是引发十二指肠炎症的重要因素^[23]。动物实验显示,胆盐与肠腔内微生物改变相互影响,共同引发十二指肠黏膜炎症^[23]。通过推迟开灯时间逐渐改变昼夜节律,在大鼠中可检测到空肠和粪便样本微生物生态以及粪便样本代谢组学的改变^[37]。一项叠加昼夜节律紊乱与破坏饮食行为的研究^[42]显示,违反昼夜节律的饮食会影响小鼠胆汁酸和胆固醇代谢相关基因表达以及肠道菌群的昼夜节律性,从而促进胆结石形成。临床研究^[53]发现,与 PPI 治疗有效的 GERD 患者相比,PPI 治疗失败者夜间食管内胆汁酸暴露有所增加。另一项临床研究^[54]结果显示,反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者中胃液内含有胆汁酸者的比例显著高于健康对照者(85%对 59%, $P < 0.05$),其日间胆汁酸浓度是健康对照者的 6~8 倍;约 10%的 RE 患者胃液样本 pH > 7,所有样本胆汁酸浓度均在 500 $\mu\text{mol/L}$ 以上;在胃液 pH < 4 的 RE 患者中,98%的胃液样本中同时存在胆汁酸和胃蛋白酶。上述发现提示胆汁反流在日夜周期中具有不同的病理生理特征,可能与昼夜节律紊乱有关。因此,在针对食管和胃内存在胆汁反流患者的诊疗实践中,进行昼夜节律紊乱相关评估是必要的。评估内容、方法和量表工具如前文所述。

【陈述 14】生物节律紊乱常合并抑郁焦虑状态等精神心理异常表现,综合评估有利于对中枢神经系统致病因素的全面掌握。

证据等级: II b; 推荐等级: A; 陈述同意率: 91.9%

生物节律紊乱的主要表现是社会活动和由自然环境改变驱动的昼夜节律失调和睡眠中断。昼夜节律系统和睡眠被打乱对机体各个系统的功能状态影响深远^[55]。昼夜节律紊乱与抑郁、焦虑等精神心理异常合并存在、互为因果。荷兰一项研究^[56]客观评价了 359 例受试者的睡眠持续时间、睡眠效率、日间与夜间活动相对振幅、休息日睡眠中期、大肌肉运动活动和中至剧烈体育运动,结果显示现症抑郁/焦虑患者的客观昼夜节律和体育运动与对照者存在显著差异,同时主观报告的睡眠持续时间可更短或更长,失眠也更多;抑郁/焦虑症状越多,客观指标的波动越大,体育运动越少,昼夜节律紊乱越显著。睡眠障碍的神经生物学基础包括皮质-

网络系统 (cortex-network system) 紊乱以及自主神经系统 (autonomic nervous system) 和下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴失调^[57], 其发生是精神心理应激干扰睡眠的个体化反应。遗传因素、家族失眠史、女性和环境压力是引发应激相关睡眠障碍的危险因素。荷兰一项大样本 ($n = 1\ 944$) 队列研究^[58] 显示, 现症抑郁和 (或) 焦虑障碍与晚睡型睡眠类型相关 (经校正社会人口学、躯体健康和睡眠相关因素, $\beta = 0.09$, $P = 0.03$); 进一步分析各型抑郁或焦虑情绪与晚睡型之间的联系, 结果显示相关性仅存在于重度抑郁症与晚睡型之间; 晚睡型患者还表现出更显著的日间情绪变化 (清晨情绪更差)。

社会节律性系指个体从事社会和生活活动的规律性, 其对于包括心理障碍在内的机体疾病的预防和治疗具有重要意义。目前关于社会节律性的研究主要聚焦于其与双相情感障碍和抑郁症之间的联系, 而睡眠也可能与之存在潜在关联。一项纳入 3 284 例成人的研究^[59] 显示, 社会节律性越强, 则抑郁和焦虑症状越少, 健康的睡眠行为和思维介导了两者间的此种关联。该研究结果还强调了睡眠行为与思维之间的互补作用。上述发现表明生活节律紊乱与精神心理应激、抑郁和焦虑以及认知障碍等常为共病, 且互为因果。在生物节律紊乱相关疾病的临床诊疗中, 评估精神心理状态是必需的, 评估方法参阅相关文献。

四、治疗

【陈述 15】调整生活方式、建立正常生物节律 (包括充足睡眠、规律饮食、体育运动等) 对于伴有生物节律紊乱的消化系统疾病, 可发挥基础预防和治疗作用。

证据等级: II a; 推荐等级: A; 陈述同意率: 97.3%

生物节律对胃肠道分泌功能、各部位协调运动、肠道微生态、黏膜防御机制等具有直接或间接影响。因此, 恢复正常的睡眠、饮食行为等对于消化系统疾病的预防和治疗均会产生积极影响^[7-8, 25, 60]。韩国一项研究^[20] 调查了 2008—2009 年间 14 290 例受试者 (女性 8 209 例) 的睡眠情况, 应用多元 Logistic 回归模型评估 PUD 与睡眠持续时间关系, 结果显示人群 PUD 患病率为 5.7%, 男性患病率高于女性 (6.8% 对 4.9%); 睡眠时间 ≥ 9 h 的女性 PUD 患病率显著低于睡眠时间为 7 h 者, 睡眠时间 ≥ 9 h 在男性中亦有预防 PUD 发生的倾向。进餐时间和节律也是与消化系统疾病发生及其严重程度相关的重要因素^[26]。进餐时间和食物营养成分应与人体日常节律相协调。限时进食, 即每天在规律时间进食可能具有减轻体重、改善胰岛素敏感性、减少氧化应激、降低血压的作用。此外, 规律运动对胃肠道疾病的有益作用表现为可增强碳水化合物、脂肪酸、酮体、氨基酸等能量代谢^[60]。规律、适度的运动对 RE、PUD、胆石症、便秘、IBD 等胃肠道疾病有良好的症状缓解作用^[61], 有助于器质性疾病的恢复。此外, 规律运动还可降低结肠癌发生和复发风险^[62]。同时, 大量证据表明高强度训练或长时间耐力训练可加重胃肠道疾病症状^[61]。综上, 符合昼夜节律的睡眠

(特别是避免晚睡)、饮食行为 (包括合理的进食时间、进食频率) 以及规律、适度的体育运动有益于胃肠道疾病的预防和治疗。

【陈述 16】褪黑素和褪黑素受体激动剂可作为消化系统疾病伴生物节律紊乱和 (或) 抑郁焦虑问题的治疗选择。

证据等级: I; 推荐等级: A; 陈述同意率: 100%

褪黑素又称褪黑激素, 化学名为 N-乙酰基-5-甲氧基色胺 (N-acetyl-5-methoxytryptamine), 在正常昼夜节律下主要由松果体于夜间产生, 随后进入血液循环, 通过褪黑素受体 (melatonin receptor) 在生物体内发挥内源性同步节律作用, 能稳定和加强昼夜节律^[63]。人体大脑、视网膜、肝脏、肾脏、消化道、皮肤和免疫细胞中均存在褪黑素受体。褪黑素和褪黑素受体激动剂 (melatonin receptor agonist) 治疗胃肠道疾病的作用靶点可能包括 CNS、肠-脑互动中的外周机制和 CNS-ENS 交互作用机制。一项纳入 19 项随机安慰剂对照试验的 meta 分析表明, 与安慰剂相比, 褪黑素有助于缩短入睡时间 [加权均差 (weighted mean difference, WMD) = 7.06 min, 95% CI: 4.37 ~ 9.75 min, $P < 0.001$], 增加总睡眠时间 (WMD = 8.25 min, 95% CI: 1.74 ~ 14.75 min, $P = 0.013$), 提高总体睡眠质量 [标准化均差 (standardized mean difference, SMD) = 0.22, 95% CI: 0.12 ~ 0.32, $P < 0.001$]^[64]。然而, 褪黑素具有首过效应, 口服后大部分被肝脏代谢, 仅少部分发挥作用, 且半衰期较短 (约 40 min), 作用维持时间短^[65]。与褪黑素本身相比, 其受体激动剂半衰期较长 (1 ~ 2 h), 对褪黑素受体的亲和力大于褪黑素^[66]。目前以褪黑素受体 (MT1、MT2) 为靶点、应用于临床治疗的药物主要有阿戈美拉汀 (agomelatine)、雷美替胺 (ramelteon)、他司美琼 (tasimelteon) 等^[66-69]。

基础研究显示胃肠道中存在褪黑素及其合成酶, 表明褪黑素可由胃肠道原位生物合成^[70]。使用放射性核素标记的褪黑素激动剂 2-¹²⁵I 褪黑素研究褪黑素受体在胃肠道中的分布和作用, 发现鸭、鸡、人类胃肠道内有其结合位点, 位点与配体的结合具有快速、稳定、饱和、可逆、特异和高亲和力的特点。在鸭胃肠道中, 2-¹²⁵I 褪黑素结合位点密度由高至低依次为回肠、空肠 > 十二指肠、结肠 > 盲肠 > 食管, 最高浓度位于小肠绒毛以及盲肠和结肠黏膜层; 结合位点的亚细胞分布由高至低依次为细胞核 > 微粒体 > 线粒体 > 细胞质。上述发现与褪黑素在胃肠道中的作用相一致。由此推测褪黑素受体激动剂类药物在胃肠道疾病的治疗中或有应用前景。

研究发现褪黑素还具有抗氧化和抗炎作用。一项使用小鼠结肠炎模型的研究^[71] 中, 模型小鼠分别接受褪黑素 4 mg/kg 口服或不同种类、剂量褪黑素受体激动剂口服、腹腔注射或静脉注射治疗, 每日 2 次, 连续 3 d, 结果显示仅褪黑素可显著降低肉眼和组织学损伤评分, 抑制髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性, 而两种褪黑素受体激动剂对结肠炎症均无缓解作用, 提示了褪黑素在胃肠道中的直接治

疗作用。

根据上述研究结果,褪黑素或褪黑素受体激动剂可能的适应证为:①胃肠道疾病伴有昼夜节律紊乱相关的睡眠问题;②胃肠道各部位节律性功能协调异常;③胃肠道疾病伴有抑郁、焦虑问题。

【陈述 17】褪黑素或褪黑素受体激动剂可作为辅助治疗药物,用于胃食管反流病伴生物节律紊乱相关问题的治疗。

证据等级:IIa;推荐等级:B;陈述同意率:91.9%

昼夜节律紊乱通过影响胃酸分泌、抗反流机制、食管-胃-十二指肠协调运动以及黏膜防御功能等多种机制参与 GERD 发病。胃肠道产生的褪黑素具有黏膜保护作用,可抑制胃酸分泌,同时增加胃泌素释放,从而刺激 LES 收缩^[72]。因此,褪黑素或褪黑素受体激动剂适用于治疗伴有生物节律紊乱的 GERD 患者。既往研究提示褪黑素及其受体激动剂能改善 GERD 患者合并的睡眠障碍或抑郁焦虑状态,并增强食管黏膜防御机制^[73-75]。此外,动物实验研究^[76]证实褪黑素预处理可预防食管损伤,增加食管黏膜血流和黏膜前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 含量,同时降低 TNF-α 水平。另一项观察褪黑素对酸反流相关食管黏膜损伤治疗作用的研究^[77]显示,褪黑素可通过激活 MT2 受体,刺激感觉神经释放一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP),以及抑制 TNF-α 和 IL-1β 表达和释放,对酸反流诱导的损伤发挥保护作用。

一项临床研究^[78]显示,与单用奥美拉唑相比,接受奥美拉唑联合褪黑素治疗 4 周的 GERD 患者基础酸排出量 (basal acid output, BAO) 减少 [(15.8 ± 0.9) mmol/h 对 (17.2 ± 0.7) mmol/h, $P=0.09$], LES 压力增加 [(14.5 ± 1.3) mm Hg 对 (10.4 ± 4.0) mm Hg, $P=0.002$; 1 mm Hg = 0.133 kPa], 且联合用药可加速奥美拉唑的治疗作用,缩短治疗时间。另一项小样本 ($n=16$) 研究^[79]显示,伴有失眠症状的 GERD 患者使用雷美替胺治疗后,反流症状和睡眠体验明显改善,与安慰剂相比,日间烧心 (-42% 对 -29%)、夜间烧心 (-42% 对 78%)、24 h 烧心 (-42% 对 -3%) 和 24 h 酸反流 (-26% 对 19%) 症状评分均显著下降 (P 均 <0.05), 同时 ISI 评分显著降低 (-46% 对 -5%, $P<0.05$)。

一篇综述性文献对褪黑素在食管保护机制中的作用进行了讨论,从褪黑素对急性 RE 的短期保护作用入手,深入分析其对 GERD、Barrett 食管直至食管腺癌的远期预防作用^[80]。文中提供了补充褪黑素在各类动物模型和临床 GERD 患者中对食管糜烂、Barrett 食管甚至肿瘤发挥保护作用的证据。

综合上述基础和临床研究结果,目前考虑褪黑素或褪黑素受体激动剂用于 GERD 的适应证包括:①GERD 伴有生物节律紊乱相关睡眠障碍;②GERD 伴有抑郁焦虑问题相关病因或临床表现;③难治性食管-胃-十二指肠运动紊乱。

【陈述 18】消化性溃疡病伴有生物节律紊乱时,可尝试使用褪黑素或褪黑素受体激动剂。

证据等级:III;推荐等级:B;陈述同意率:97.3%

褪黑素及其受体激动剂一方面通过调节胃酸分泌、减轻炎症反应、提升黏膜防御修复能力、协调胃肠运动等作用机制减少胃酸和胆汁反流以治疗 PUD^[81];另一方面,还可通过改善睡眠、抑郁和焦虑的机制减少 PUD 发生。有研究^[82]以乙酸诱导胃溃疡大鼠模型,并予褪黑素或其前体左旋色胺酮干预,结果显示除通过影响环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)-PG 系统促进 PG 产生、激活结构型一氧化氮合酶 (constitutive nitric oxide synthase, cNOS)-NO 系统、刺激感觉神经 CGRP 等的表达和释放等机制外,褪黑素还可通过胃泌素和胃饥饿素 (ghrelin) 的释放促进胃黏膜细胞增殖和黏膜修复,从而加速溃疡愈合。在吡啶美辛诱导的胃溃疡动物模型中,阿戈美拉汀可降低胃黏膜组织促炎细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 表达和氧化应激水平,加速胃黏膜愈合,疗效与奥美拉唑相似^[83]。

综上,目前基础和临床研究结果提示,在 PUD 的治疗中,褪黑素及其受体激动剂能加速溃疡愈合,可能具有辅助治疗价值。选择应用该类药物的关键词包括生物节律相关睡眠障碍、抑郁焦虑、黏膜修复、减轻炎症、调节胃酸和胃蛋白酶分泌、非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 相关损伤等。

【陈述 19】功能性胃肠病可尝试使用褪黑素或褪黑素受体激动剂,以改善生物节律相关睡眠障碍、抑郁焦虑状态、胃肠道功能协调性等,作为缓解症状的补充治疗。

证据等级:I;推荐等级:A;陈述同意率:91.9%

国内外已有一些研究将褪黑素或褪黑素受体激动剂应用于 IBS 和 FD 的治疗^[84-87]。国内一项随机对照试验评估了褪黑素能否有效改善伴有睡眠障碍的 IBS 患者的肠道症状和睡眠障碍,共 40 例患者纳入研究,随机接受褪黑素 3 mg 或安慰剂治疗 2 周,结果显示,与安慰剂相比,褪黑素能显著降低腹痛评分 (2.35 对 0.70, $P<0.001$),并增加直肠痛觉阈值 (8.9 mm Hg 对 -1.2 mm Hg, $P<0.01$)^[85]。另一项研究^[86]观察了阿戈美拉汀联合马来酸曲美布汀对 IBS 的临床疗效,结果显示联合用药组胃肠道症状改善的总有效率显著高于曲美布汀单药对照组 (93.7% 对 68.7%, $P<0.05$),抑郁、焦虑和睡眠状况评分在治疗 1 周后即有明显改善,并随治疗时间的延长持续下降,同时疗效均显著优于单药对照组 (P 均 <0.05)。研究^[87]还发现阿戈美拉汀 (25 mg/d) 联合低剂量奥氮平 (1.7 mg/d) 可改善 FD 餐后不适综合征患者的消化不良症状、抑郁焦虑状态和睡眠障碍,8 周总有效率显著高于氟哌噻吨美利曲辛对照组 (94.9% 对 84.9%, $P=0.026$),便秘 (2.0% 对 9.3%, $P=0.047$) 和嗜睡 (1.0% 对 8.1%, $P=0.027$) 不良反应发生率显著低于对照组。

【陈述 20】肠道黏膜炎症相关疾病伴有生物节律紊乱时,可尝试使用褪黑素或褪黑素受体激动剂。

证据等级:III;推荐等级:C;陈述同意率:81.1%

研究^[88]发现褪黑素能改善睡眠剥夺诱导的小鼠结肠

炎。睡眠剥夺引起的肠黏膜损伤和肠道菌群失衡与褪黑素分泌受抑密切相关。褪黑素作为一种抗氧化剂,可通过抑制氧化应激和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路活性逆转睡眠剥夺引起的肠道屏障功能障碍和黏膜损伤^[88-90]。使用褪黑素治疗 IBD 患者睡眠障碍的研究结果揭示了炎症进展与昼夜节律紊乱之间的相关性^[91-92]。溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 患者的肠黏膜自由基积聚、细胞凋亡和炎症损伤与褪黑素产生减少相关^[93]。有必要进行大样本前瞻性随机对照试验以明确褪黑素及其受体激动剂对 IBD 的临床疗效,使之能更合理、安全地应用于 IBD 的预防和治疗。

【陈述 21】肠道菌群失衡相关问题伴有生物节律紊乱时,可尝试使用褪黑素或褪黑素受体激动剂。

证据等级:Ⅲ;推荐等级:C;陈述同意率:83.8%

褪黑素通过多重机制,包括影响脂质等营养成分代谢以及宿主神经免疫功能等影响肠道微生态,对肠道菌群产生选择作用。睡眠缺乏会增加机体对感染的易感性以及食物摄入量、减少身体活动、激活 HPA 轴,从而影响肠道菌群分布,而肠道菌群又可通过调控肠道神经递质或免疫途径影响睡眠^[94-95]。动物实验研究^[96]证实,移植接受褪黑素治疗小鼠的肠道菌群或乙酸钠治疗可缓解高脂饮食诱导的脂质代谢紊乱;高脂饮食小鼠肠道 SCFAs 显著减少,而褪黑素治疗可通过恢复拟杆菌属 (*Bacteroides*) 和另枝菌属 (*Alistipes*) 相对丰度使乙酸产生增加。上述结果提示肠道菌群的重建,特别是拟杆菌属和另枝菌属丰度增加介导的乙酸生成可能是褪黑素改善脂质代谢的潜在机制。另一项研究^[97]发现口服褪黑素可通过减少大肠埃希菌产生脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 改善回肠和附睾白色脂肪组织的脂质代谢紊乱。与对照组小鼠相比,昼夜节律紊乱小鼠回肠脂质摄取、附睾白色脂肪组织脂肪蓄积增加,循环中血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin-like 4, ANGPTL4) 水平降低,同时大肠埃希菌丰度和 LPS 显著增加;口服补充褪黑素则可显著逆转上述改变。肠道菌群耗竭试验进一步证实褪黑素对昼夜节律紊乱小鼠脂质代谢的改善作用有赖于肠道菌群的存在。上述研究结果提示肠道菌群及其代谢产物可能是改善和缓解昼夜节律紊乱相关脂质代谢紊乱的潜在治疗靶点。

五、结语

本共识将生物节律因素纳入消化系统疾病的评估体系中,有助于提高消化专科医师对生物节律紊乱的认识,确定潜在风险人群,更好地理解消化系统疾病的发生机制,并探寻新的治疗靶点。对于伴有生物节律紊乱的消化系统疾病患者,通过重建正常生物节律以提高疗效是一种新的治疗方向。生物节律调节有望使难治性消化心身疾病患者有更多获益。期待未来能开展更多大规模、高质量的研究,提供更有利的证据,以进一步完善消化系统疾病伴生物节律紊乱的临床管理共识意见。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

执笔者:颜秀娟(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科)

共识专家组(按姓氏汉语拼音排序):

白文元(河北医科大学第二医院),曹建新(苏州大学附属第三医院),陈东风(中国人民解放军陆军特色医学中心大坪医院),陈胜良(上海交通大学医学院附属仁济医院),戴菲(西安交通大学第二附属医院),邓明明(西南医科大学附属医院),段志军(大连医科大学附属第一医院),费素娟(徐州医科大学附属医院),韩炜(山东大学齐鲁医院),柯美云(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院),兰玲(河南省人民医院),蓝宇(首都医科大学附属北京积水潭医院),李岩(中国医科大学附属盛京医院),李子俊(广东省人民医院),林琳(江苏省人民医院),林志辉(福建省人民医院),刘改芳(河北省人民医院),刘劲松(华中科技大学同济医学院附属协和医院),刘占举(同济大学附属第十人民医院),沈锡中(复旦大学附属中山医院),时永全(空军军医大学第一附属医院),宋军(华中科技大学同济医学院附属协和医院),苏秉中(内蒙古医科大学附属医院),田德安(华中科技大学同济医学院附属同济医院),王东旭(中国人民解放军联勤保障部队第 983 医院),魏良洲(青岛大学附属医院),肖英莲(中山大学附属第一医院),熊小强(中山大学孙逸仙纪念医院),杨大平(贵州省人民医院),虞阳(复旦大学附属华东医院),袁耀宗(上海交通大学医学院附属瑞金医院),张长青(福建省泉州市第一医院),张方信(西安国际医学中心医院消化病医院),张军(西安交通大学第二附属医院),祝荫(南昌大学第一附属医院),左国文(广西壮族自治区人民医院),左秀丽(山东大学齐鲁医院)

参考文献

- [1] DROSSMAN D A, HASLER W L. Rome IV: functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction [J]. Gastroenterology, 2016, 150 (6): 1257-1261.
- [2] MICKALIDE A D. U. S. Preventive Services Task Force [J]. Pediatr Clin North Am, 1986, 33 (4): 1007-1009.
- [3] ALLADA R, BASS J. Circadian mechanisms in medicine [J]. N Engl J Med, 2021, 384 (6): 550-561.
- [4] MONTARULI A, CASTELLI L, MULÈ A, et al. Biological rhythm and chronotype: new perspectives in health [J]. Biomolecules, 2021, 11 (4): 487.
- [5] PAUDEL M L, TAYLOR B C, ANCOLI-ISRAEL S, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. Rest/activity rhythms and mortality rates in older men: MrOS Sleep Study [J]. Chronobiol Int, 2010, 27 (2): 363-377.
- [6] TRANAH G J, BLACKWELL T, ANCOLI-ISRAEL S, et al; Study of Osteoporotic Fractures Research Group.

- Circadian activity rhythms and mortality: the study of osteoporotic fractures[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 58 (2): 282-291.
- [7] ORR W C, FASS R, SUNDARAM S S, et al. The effect of sleep on gastrointestinal functioning in common digestive diseases [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5 (6): 616-624.
- [8] VOIGT R M, FORSYTH C B, KESHAVARZIAN A. Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13 (5): 411-424.
- [9] MONTELEONE P, MARTIADIS V, MAJ M. Circadian rhythms and treatment implications in depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35 (7): 1569-1574.
- [10] EMENS J, LEWY A, KINZIE J M, et al. Circadian misalignment in major depressive disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2009, 168 (3): 259-261.
- [11] 中国抑郁障碍协作组. 伴生物节律紊乱特征抑郁症临床诊治建议[J]. *中华精神科杂志*, 2019, 52 (2): 110-116.
- [12] 张馨,赵威,陈秋宇,等. 一组功能性胃肠病患者伴有睡眠障碍状况的临床调查[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38 (9): 618-622.
- [13] 田倩弟,徐俊荣,黑利娟,等. 消化科住院患者睡眠障碍调查研究[J]. *黑龙江医学*, 2018, 42 (2): 152-155.
- [14] NOJKOV B, RUBENSTEIN J H, CHEY W D, et al. The impact of rotating shift work on the prevalence of irritable bowel syndrome in nurses [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105 (4): 842-847.
- [15] HYUN M K, BAEK Y, LEE S. Association between digestive symptoms and sleep disturbance: a cross-sectional community-based study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19 (1): 34.
- [16] MOORE J G, ENGLERT E Jr. Circadian rhythm of gastric acid secretion in man [J]. *Nature*, 1970, 226 (5252): 1261-1262.
- [17] LIM K G, MORGENTHAUER T I, KATZKA D A. Sleep and nocturnal gastroesophageal reflux: an update [J]. *Chest*, 2018, 154 (4): 963-971.
- [18] CROSS L B, JUSTICE L N. Combination drug therapy for gastroesophageal reflux disease [J]. *Ann Pharmacother*, 2002, 36 (5): 912-916.
- [19] YAMASAKI T, QUAN S F, FASS R. The effect of sleep deficiency on esophageal acid exposure of healthy controls and patients with gastroesophageal reflux disease [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31 (12): e13705.
- [20] KO S H, BAEG M K, KO S Y, et al. Women who sleep more have reduced risk of peptic ulcer disease; Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2008-2009) [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36925.
- [21] EASTWOOD P R, KATAGIRI S, SHEPHERD K L, et al. Modulation of upper and lower esophageal sphincter tone during sleep [J]. *Sleep Med*, 2007, 8 (2): 135-143.
- [22] QUITADAMO P, TAMBUCCI R, ALESSANDRELLA A, et al. Association between body positioning and gastroesophageal reflux in paediatric age [J]. *Acta Paediatr*, 2020, 109 (5): 1033-1039.
- [23] WAUTERS L, TALLEY N J, WALKER M M, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia [J]. *Gut*, 2020, 69 (3): 591-600.
- [24] WAUTERS L, CEULEMANS M, FRINGS D, et al. Proton pump inhibitors reduce duodenal eosinophilia, mast cells, and permeability in patients with functional dyspepsia [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (5): 1521-1531. e9.
- [25] KONTUREK P C, BRZOZOWSKI T, KONTUREK S J. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2011, 62 (2): 139-150.
- [26] PAOLI A, TINSLEY G, BIANCO A, et al. The influence of meal frequency and timing on health in humans: the role of fasting [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (4): 719.
- [27] SAVARINO V, MELA G S, ZENTILIN P, et al. Circadian acidity pattern in gastric ulcers at different sites [J]. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90 (2): 254-258.
- [28] RANJBARAN Z, KEEFER L, FARHADI A, et al. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22 (11): 1748-1753.
- [29] VERNIA F, DI RUSCIO M, CICCONE A, et al. Sleep disorders related to nutrition and digestive diseases: a neglected clinical condition [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18 (3): 593-603.
- [30] ALI T, CHOE J, AWAB A, et al. Sleep, immunity and inflammation in gastrointestinal disorders [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (48): 9231-9239.
- [31] ZHAI S, TAO S, WU X, et al. Associations of sleep insufficiency and chronotype with inflammatory cytokines in college students [J]. *Nat Sci Sleep*, 2021, 13: 1675-1685.

- [32] SOFIA M A, LIPOWSKA A M, ZMETER N, et al. Poor sleep quality in Crohn's disease is associated with disease activity and risk for hospitalization or surgery [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26 (8): 1251-1259.
- [33] AMARA J, SALIBA Y, HAJAL J, et al. Circadian rhythm disruption aggravates DSS-induced colitis in mice with fecal calprotectin as a marker of colitis severity[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64 (11): 3122-3133.
- [34] TANG Y, PREUSS F, TUREK F W, et al. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis [J]. *Sleep Med*, 2009, 10 (6): 597-603.
- [35] THU LE H P, NAKAMURA Y, OH-OKA K, et al. The frequency of Th17 cells in the small intestine exhibits a day-night variation dependent on circadian clock activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490 (2): 290-295.
- [36] SUMMA K C, VOIGT R M, FORSYTH C B, et al. Disruption of the circadian clock in mice increases intestinal permeability and promotes alcohol-induced hepatic pathology and inflammation [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e67102.
- [37] LI Q, WANG B, QIU H Y, et al. Chronic jet lag exacerbates jejunal and colonic microenvironment in mice [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 648175.
- [38] VERNIA F, DI RUSCIO M, CICCONE A, et al. Sleep disorders related to nutrition and digestive diseases: a neglected clinical condition[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18 (3): 593-603.
- [39] SEGERS A, DESMET L, THIJS T, et al. The circadian clock regulates the diurnal levels of microbial short-chain fatty acids and their rhythmic effects on colon contractility in mice [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 225 (3): e13193.
- [40] WAUTERS L, BURNS G, CEULEMANS M, et al. Duodenal inflammation: an emerging target for functional dyspepsia? [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24 (6): 511-523.
- [41] FERRELL J M, CHIANG J Y. Short-term circadian disruption impairs bile acid and lipid homeostasis in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2015, 1 (6): 664-677.
- [42] HE C, SHEN W, CHEN C, et al. Circadian rhythm disruption influenced hepatic lipid metabolism, gut microbiota and promoted cholesterol gallstone formation in mice [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 723918.
- [43] 方秀才. 中国功能性胃肠病规范化诊治的特殊性 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28 (4): 361-364.
- [44] DROSSMAN D A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV [J]. *Gastroenterology*, 2016: S0016-5085 (16) 00223-7.
- [45] TARASZEWSKA A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet[J]. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 2021, 72 (1): 21-28.
- [46] IWAKURA N, FUJIWARA Y, SHIBA M, et al. Characteristics of sleep disturbances in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Intern Med*, 2016, 55 (12): 1511-1517.
- [47] KRAVCHENKO T V, SULIMA T A. Circadian rhythm and the functional reserves of the sympathetic-adrenal system in peptic ulcer patients[Article in Russian][J]. *Vrach Delo*, 1984 (11): 88-91.
- [48] PELESHCHUK A P, PERSIDSKIĬ V Ia, KRIMKEVICH E I, et al. Circadian rhythm of electrolyte excretion in peptic ulcer[Article in Russian][J]. *Vrach Delo*, 1979 (1): 58-62.
- [49] SAITOH T, WATANABE Y, KUBO Y, et al. Intra gastric acidity and circadian rhythm [J]. *Biomed Pharmacother*, 2001, 55 Suppl 1: 138s-141s.
- [50] KATO K, MURAI I, ASAI S, et al. Circadian rhythm of melatonin and prostaglandin in modulation of stress-induced gastric mucosal lesions in rats [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16 Suppl 2: 29-34.
- [51] MOORE J G, HALBERG F. Circadian rhythm of gastric acid secretion in active duodenal ulcer: chronobiological statistical characteristics and comparison of acid secretory and plasma gastrin patterns with healthy subjects and postvagotomy and pyloroplasty patients[J]. *Chronobiol Int*, 1987, 4 (1): 101-110.
- [52] NOJKOV B, ZHOU S Y, DOLAN R D, et al. Evidence of duodenal epithelial barrier impairment and increased pyroptosis in patients with functional dyspepsia on confocal laser endomicroscopy and "ex vivo" mucosa analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (11): 1891-1901.
- [53] HERSHCOVICI T, JHA L K, CUI H, et al. Night-time intra-oesophageal bile and acid: a comparison between gastro-oesophageal reflux disease patients who failed and

- those who were treated successfully with a proton pump inhibitor[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33 (7): 837-844.
- [54] FIORUCCI S, DISTRUTTI E, DI MATTEO F, et al. Circadian variations in gastric acid and pepsin secretion and intragastric bile acid in patients with reflux esophagitis and in healthy controls [J]. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90 (2): 270-276.
- [55] POTTER G D, SKENE D J, ARENDT J, et al. Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures [J]. *Endocr Rev*, 2016, 37 (6): 584-608.
- [56] DIFRANCESCO S, LAMERS F, RIESE H, et al. Sleep, circadian rhythm, and physical activity patterns in depressive and anxiety disorders: a 2-week ambulatory assessment study [J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36 (10): 975-986.
- [57] KALMBACH D A, ANDERSON J R, DRAKE C L. The impact of stress on sleep: pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders[J]. *J Sleep Res*, 2018, 27 (6): e12710.
- [58] ANTYPAN N, VOGELZANGS N, MEESTERS Y, et al. Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study[J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33 (1): 75-83.
- [59] SABET S M, DAUTOVICH N D, DZIERZEWSKI J M. The rhythm is gonna get you: social rhythms, sleep, depressive, and anxiety symptoms[J]. *J Affect Disord*, 2021, 286: 197-203.
- [60] SEGERS A, DEPOORTERE I. Circadian clocks in the digestive system [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18 (4): 239-251.
- [61] BILSKI J, MAZUR-BIALY A, MAGIEROWSKI M, et al. Exploiting significance of physical exercise in prevention of gastrointestinal disorders[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24 (18): 1916-1925.
- [62] ORANGE S T, JORDAN A R, ODELL A, et al. Acute aerobic exercise-conditioned serum reduces colon cancer cell proliferation *in vitro* through interleukin-6-induced regulation of DNA damage[J]. *Int J Cancer*, 2022, 151 (2): 265-274.
- [63] MARQUEZE E C, NOGUEIRA L F R, VETTER C, et al. Exogenous melatonin decreases circadian misalignment and body weight among early types[J]. *J Pineal Res*, 2021, 71 (2): e12750.
- [64] FERRACIOLI-ODA E, QAWASMI A, BLOCH M H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders[J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e63773.
- [65] CLAUSTRAT B, LESTON J. Melatonin: physiological effects in humans[J]. *Neurochirurgie*, 2015, 61 (2-3): 77-84.
- [66] DE BODINAT C, GUARDIOLA-LEMAITRE B, MOCAËR E, et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9 (8): 628-642.
- [67] DE BERARDIS D, FORNARO M, SERRONI N, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (1): 1111-1130.
- [68] LIU J, CLOUGH S J, HUTCHINSON A J, et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 56: 361-383.
- [69] WANG Q, LU Q, GUO Q, et al. Structural basis of the ligand binding and signaling mechanism of melatonin receptors[J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 454.
- [70] LEE P P, PANG S F. Melatonin and its receptors in the gastrointestinal tract[J]. *Biol Signals*, 1993, 2 (4): 181-193.
- [71] ZIELIŃSKA M, JARMUŻ A, SAŁAGA M, et al. Melatonin, but not melatonin receptor agonists Neu-P11 and Neu-P67, attenuates TNBS-induced colitis in mice [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2016, 389 (5): 511-519.
- [72] BANG C S, YANG Y J, BAIK G H. Melatonin for the treatment of gastroesophageal reflux disease; protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (4): e14241.
- [73] PATRICK L. Gastroesophageal reflux disease (GERD): a review of conventional and alternative treatments[J]. *Altern Med Rev*, 2011, 16 (2): 116-133.
- [74] KLUPIŃSKA G, WIŚNIEWSKA- JAROSIŃSKA M, HARASIUK A, et al. Nocturnal secretion of melatonin in patients with upper digestive tract disorders [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2006, 57 Suppl 5: 41-50.
- [75] STEIN D J, AHOKAS A, MÁRQUEZ M S, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study [J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75 (4): 362-368.
- [76] KONTUREK S J, ZAYACHKIVSKA O, HAVRYLUK X O, et al. Protective influence of melatonin against acute esophageal lesions involves prostaglandins, nitric oxide

- and sensory nerves[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58 (2): 361-377.
- [77] KONTUREK P C, BRZOZOWSKA I, TARGOSZ A, et al. Esophagoprotection mediated by exogenous and endogenous melatonin in an experimental model of reflux esophagitis[J]. *J Pineal Res*, 2013, 55 (1): 46-57.
- [78] KANDIL T S, MOUSA A A, EL-GENDY A A, et al. The potential therapeutic effect of melatonin in gastroesophageal reflux disease [J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10: 7.
- [79] JHA L K, FASS R, GADAM R, et al. The effect of ramelteon on heartburn symptoms of patients with gastroesophageal reflux disease and chronic insomnia: a pilot study[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50 (2): e19-e24.
- [80] MAJKA J, WIERDAK M, BRZOZOWSKA I, et al. Melatonin in prevention of the sequence from reflux esophagitis to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: experimental and clinical perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (7): 2033.
- [81] BRZOZOWSKA I, STRZALKA M, DROZDOWICZ D, et al. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. Implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20 (30): 4807-4815.
- [82] KONTUREK P C, KONTUREK S J, BURNAT G, et al. Dynamic physiological and molecular changes in gastric ulcer healing achieved by melatonin and its precursor L-tryptophan in rats[J]. *J Pineal Res*, 2008, 45 (2): 180-190.
- [83] ERASLAN E, TANYELI A, GÜLER M C, et al. Agomelatine prevents indomethacin-induced gastric ulcer in rats[J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72 (4): 984-991.
- [84] ESTEBAN-ZUBERO E, LÓPEZ-PINGARRÓN L, ALATORRE-JIMÉNEZ M A, et al. Melatonin's role as a co-adjuvant treatment in colonic diseases: a review [J]. *Life Sci*, 2017, 170: 72-81.
- [85] SONG G H, LENG P H, GWEE K A, et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study[J]. *Gut*, 2005, 54 (10): 1402-1407.
- [86] 李树华, 张红梅, 梁艳旭, 等. 阿戈美拉汀联合马来酸曲美布汀治疗肠易激综合征临床疗效观察[J]. *天津医科大学学报*, 2016, 22 (6): 534-536.
- [87] 王欣, 陈一鸣, 梁凌, 等. 阿戈美拉汀联合低剂量奥氮平对 184 例伴抑郁、焦虑和睡眠障碍的餐后不适综合征的疗效和安全性[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41 (9): 593-598.
- [88] GAO T, WANG Z, CAO J, et al. Melatonin ameliorates corticosterone-mediated oxidative stress-induced colitis in sleep-deprived mice involving gut microbiota [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9981480.
- [89] GAO T, WANG Z, DONG Y, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice [J]. *J Pineal Res*, 2019, 67 (1): e12574.
- [90] GAO T, WANG Z, CAO J, et al. Melatonin alleviates oxidative stress in sleep deprived mice: involvement of small intestinal mucosa injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 106041.
- [91] SWANSON G R, BURGESS H J, KESHAVARZIAN A. Sleep disturbances and inflammatory bowel disease: a potential trigger for disease flare? [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, 7 (1): 29-36.
- [92] MOZAFFARI S, ABDOLLAHI M. Melatonin, a promising supplement in inflammatory bowel disease: a comprehensive review of evidences [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17 (38): 4372-4378.
- [93] RAKHIMOVA O Iu, PAİZULLAEVA Z K, ALEKSANDROV V B. Neuroendocrine changes in patients with inflammatory diseases and colonic cancer [Article in Russian] [J]. *Klin Med (Mosk)*, 2010, 88 (4): 56-60.
- [94] OGAWA Y, MIYOSHI C, OBANA N, et al. Gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment alters the sleep/wake architecture and sleep EEG power spectra in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 19554.
- [95] MATENCHUK B A, MANDHANE P J, KOZYRSKYJ A L. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 53: 101340.
- [96] YIN J, LI Y, HAN H, et al. Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice [J]. *J Pineal Res*, 2018, 65 (4): e12524.
- [97] RONG B, WU Q, REITER R J, et al. The mechanism of oral melatonin ameliorates intestinal and adipose lipid dysmetabolism through reducing *Escherichia coli*-derived lipopolysaccharide[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 12 (5): 1643-1667.