

轮班工作、昼夜节律改变与健康效应

谢立亚

夜间轮班作业能够破坏正常的昼夜节律,引起昼夜节律生物钟的紊乱并引致疾病。正常昼夜生物节律的改变与疾病发生的关系已逐步引起公众的关注。昼夜节律(circadian rhythms)源于人体本身,受控于下丘脑视交叉上核(hypothalamic suprachiasmatic nuclei, SCN),在正常情况下以 24 h 制运行并与白天-黑夜的循环同步。当外源的节律与内源生物钟失谐(mismatch),例如跨越不同时区或白班转夜班的轮班作业,昼夜节律就可能出现紊乱。研究认为,核心体温、可的松、褪黑素和促甲状腺激素的水平是衡量人体昼夜节律的 4 个主要指标,其中褪黑素的分泌节律被认为是评估人体生物钟节律的最可靠的生物指标。除了测量血浆或唾液中的褪黑素浓度,人们也测量尿 6-硫酸根褪黑素(6-sulphatoxymelatonin, aMT6s)的浓度变化状况来评估人体昼夜节律情况。在正常 24 h 制及昼夜同步的环境下,褪黑素的分泌高峰期是凌晨 2:00—3:00,其后逐步下降,到早晨 9:00—10:00 将达到基础水平;而 aMT6s 的分泌高峰则比褪黑素的高峰期迟后约 1 h。一般来说,人们的睡眠起始于褪黑素开始分泌后的 1~2 h,结束于褪黑素降至基础水平前的 1~2 h。生物钟昼夜节律是根据褪黑素分泌的起始时间、高峰及降至基础水平的时点来评定的^[1]。

无可非议,可见光的暴露(ocular light)是维持人体正常昼夜节律与同步化最主要的时间线索(zertgeber),而与轮班作业相关的夜间灯光暴露(light-at-night, LAT)则可导致一系列的“非成像反应”,即昼夜节律的重新设置、抑制夜间褪黑素的产生、增加核心体温和心率等,而其中以不规则的夜间轮班作业(irregular shifts)对引起昼夜节律紊乱的影响尤其大。夜间轮班作业广泛存在于医疗卫生、交

通运输、公共服务等行业中。根据国际劳工组织的定义,凌晨 0:00—5:00 的工作为夜班作业,包括此时间段的轮班工作则为夜间轮班作业。迄今,研究者们已经认识到,夜间轮班不仅与胃溃疡有关联,而且与许多重大疾病的发生发展有着密切的关系,如乳腺癌、心脑血管疾病以及糖尿病等。

乳腺癌是女性最常见的癌症,亚洲女性乳腺癌的发病率在过去的二十年间快速递增。一直以来,人们认为乳腺癌快速增长的趋势可能与日趋普及的西方生活习惯有关,如内源及外源性激素的改变、缺乏锻炼、向心性肥胖等。但这些已知的危险因素联合遗传因素的共同作用最多只能在病因学上解释 41% 乳腺癌的发病,而乳腺癌绝大部分病因尚未清楚。国际癌症研究组织(International Agency for Research on Cancer, IARC)在 2007 年对有关文献进行系统性评估,基于充分的实验室依据并结合有限的流行病学证据,认为“影响昼夜节律的轮班工作对人体可能致癌(Group 2A)”^[2]。据估计,在 2004—2005 年期间,在美国,需从事轮班工作的职业女性人数占总数的比例为 12.5%,在欧洲为 17.4%,而在香港甚至高达 20%。我国目前就业人口约七亿八千万,由此估计,约一亿五千万人从事不同程度的轮班工作。笔者对现有文献进行系统综述^[3],发现夜间轮班作业与女性患乳腺癌的风险呈剂量-反应关系,即夜间轮班工龄每增加 5 年,女性患乳腺癌的风险则上升 3% ($RR = 1.03, 95\% CI: 1.01 \sim 1.05$);而每增加 500 次夜间轮班,女性患乳腺癌的机会则上升 13% ($RR = 1.13, 95\% CI: 1.07 \sim 1.21$)。夜间轮班作业导致昼夜节律改变,能抑制褪黑素的分泌,同时刺激视交叉上核对生物节律重新进行设定。降低了的褪黑素能加速诱导雌激素分泌,改变雌激素受体(ER)的功能,及抑制启动“抗肿瘤增生机制(tumor-anti-proliferative mechanisms)”,使得女性增加罹患乳腺癌的风险。进一步的研究显示,褪黑素对乳腺癌细胞的抑制作用是通过褪黑素受体来传导,其中褪黑素受体 MT1 和 MT2 起着关键性的作用。如果人体 MT 受体的

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.09.002

基金项目:国家自然科学基金(81273172,81372964);香港研究资助局项目(474811)

作者单位:999077 香港中文大学赛马会公共卫生及基层医疗学院 香港中文大学深圳研究院 深圳卫生风险分析重点实验室

Email: shelly@cuhk.edu.hk

功能存在遗传缺陷,那么 ER 的功能可能由此改变,女性患乳腺癌的风险也相应增加。也有学者开始关注是否夜间轮班作业与雌激素受体阳性(ER positive, ER+)的乳腺癌更相关,但至今对乳腺癌的环境基因交互作用及分子分型的研究还较少。近年来,科学家甚至发现夜间轮班与前列腺癌及大肠癌有关^[4-5],但这方面的研究则更有限,发病机制亟待探索。

流行病学研究显示长期从事夜班工作可导致胰岛素抵抗相关的机体代谢紊乱,临床表现包括中心性肥胖、血脂异常、血糖和血压升高等^[6],甚至出现代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)。据中华医学会糖尿病学会 2004 年的调查显示,中国 20 岁以上的人群中, MetS 患病率为 10%~14%,且有不断增高的趋势。已有研究表明, MetS 人群患心脑血管疾病(冠心病和卒中)及糖尿病发病的风险增加^[7]。大约有 13 份有关夜间轮班作业与代谢综合征发病的研究报告,但由于此类研究均存在样本量偏少,夜班作业暴露评价过于简单而不足,其结论仅具有提示意义,因此,夜间轮班作业与 MetS 发病之间的剂量-反应关系及其机制需要通过大规模的队列研究来阐明。笔者研究组在连续两年获得国家自然科学基金的支持下,进行了轮班工作与健康效应的研究,选择了相对稳定的职业人群并充分利用国内现场的优势,积极完善夜间轮班职业队列基线,并建立了生物样本库,随访工作也已展开,我们拟采用加权夜间轮班作业指数定量评估夜班暴露水平,建立夜间轮班作业与 MetS 发病的剂量-反应模型。同时,研究环境双酚 A(BPA)与夜间轮班作业的联合暴露下的健康效应,利用现有队列资料来分析二者的联合暴露对 II 型糖尿病发病的交互作用,可为前沿的科学提供新的研究证据。

随着城市化进程的加速发展,越来越多的人选

择“夜猫子”似的生活方式,昼夜生物节律因此被打乱;与此同时,户外灯火通明的街灯霓虹灯亦对睡眠构成很大的滋扰。研究显示,夜间灯光照射,尤其是蓝光等(如 LED 节能灯)的照射对正常昼夜节律的损害影响最大。癌症及心脑血管疾病已经成为严重威胁我国人民健康的公共卫生问题,而这些重大疾病的发生与引起昼夜节律改变的社会活动密切相关,因此,确立良好的作息时间并尽量避免有害身体的工作时段,对疾病的预防尤其是预防乳腺癌和心脑血管疾病的发生、发展具有重要现实意义。迄今,优化的光环境和适当的褪黑素处方是治疗生物钟周向移动的最好方法,褪黑素同时亦能有效地改善轮班工人白天的睡眠质量,而定时运动和定时进餐则可以加强对治疗的效果,并帮助人体维持与白天-黑夜节律的同步。

参 考 文 献

- [1] Skene DJ, Arendt J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin [J]. *Ann Clin Biochem*, 2006, 43(Pt 5): 344-353.
- [2] Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(12): 1065-1066.
- [3] Wang F, Yeung KL, Chan WC, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer [J]. *Ann Oncol* 2013, 24(11): 2724-2732.
- [4] Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(11): 825-828.
- [5] Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, et al. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(7): 1002-1011.
- [6] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome [J]. *Lancet*, 2005, 365(9468): 1415-1428.
- [7] Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(7): 1769-1778.

(收稿日期:2014-04-30)

(本文编辑:郑湃)