XXXX DOI:

昼夜节律与甲状腺功能调控及疾病机制的研究进展

袁梳尘[1],孙丹蕾[2],邱渝珺[3],桂燕珊[4],许 颖[1]
(1.成都医学院第一附属医院检验科,四川 610500;2.重庆大学附属人民医院检验科,重庆 401147;
3.昆明医科大学生命科学与检验医学学院;昆明 650500;4.重庆大学医学院生物与医药专业,重庆 401147)

【摘 要】昼夜节律作为机体内源性计时系统,是维持生理稳态的关键调控机制,其在甲状腺疾病发生发展中的作用正受到广泛关注。研究表明,昼夜节律通过下丘脑-垂体-甲状腺轴调控甲状腺激素分泌节律,节律紊乱可引发甲状腺功能异常。核心节律基因不仅参与免疫应答、细胞周期等关键生理过程,其表达失调还可能破坏免疫稳态、促进自身抗体产生,进而加重甲状腺组织损伤,并在甲状腺肿瘤发生发展中发挥重要作用。本文系统综述了昼夜节律的生物学功能及其在甲状腺相关疾病中的潜在机制,旨在为基于节律调控的精准检测与干预策略提供理论支撑,拓展甲状腺疾病防治的新路径。

【关键词】昼夜节律;甲状腺疾病;自身免疫性甲状腺疾病;甲状腺癌
【中图分类号】R335 **【文献标志码】**B **【收稿日期】**2025-05-31

Role of circadian rhythms in physiology and pathogenesis of the thyroid gland: a comprehensive review

Yuan Shuchen[1], *Sun Danlei*[2], *Qiu Yujun*[3], *Gui Yanshan*[4], *Xu Ying*[1]
(*1.Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College;*
2.Department of Laboratory Medicine, Chongqing General Hospital, Chongqing University;
3.College of Life Science and Laboratory Medicine, Kunming Medical University;
4.Department of Biology and Medicine, College of Medicine, Chongqing University)

【Abstract】Circadian rhythms, an endogenous timekeeping system, play a fundamental role in maintaining physiological homeostasis, which has attracted widespread attention in research on the development and progression of thyroid diseases. The circadian system modulates the rhythm of thyroid hormone secretion via the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, and its disruption can cause thyroid dysfunction. Core circadian clock genes are integral to key physiological processes such as immune response and cell cycle progression. Dysregulation of these genes may disturb immune homeostasis, promote autoantibody production, exacerbate thyroid tissue damage, and even contribute to the development and progression of thyroid tumors. In this review, we summarize current insights into the biological functions of circadian rhythms and the potential association with thyroid diseases. We aim to provide a theoretical basis for circadian-based approaches for precise diagnosis and therapeutic intervention, offering novel perspectives for the prevention and management of thyroid disorders.

【Key words】circadian rhythm; thyroid disease; autoimmune thyroid disease; thyroid cancer

昼夜节律(circadian rhythm)是生物体自身的一种适应性机制,表现为以约24 h为周期的内源性生理节律,广泛存在于包括人类在内的哺乳动物中[1]。多种生命活动如睡眠—觉醒周期、体温调节、激素分泌、能量代谢以及血压波动等,均受到昼夜节律的精密调控。作为一种高度保守的时间维持系统,昼夜节律的调控机制不仅存在于中枢神经系统,也在全身几乎所有组织和细胞中得以表达,并通过转录、转录后、翻译后调控及表观遗传等多层次机制共同维持节律波动的稳定性。

随着工业化进程加快与生活方式剧烈变化,现代人越来越频繁地面临昼夜节律的干扰。例如,失眠障碍作为最具代表性的节律紊乱表现,全球患病率持续升高。2025年1项覆盖31个国家和地区,纳入262 582参与者的大规模荟萃分析显示,全球约有16.2%的成年人经历失眠问题,且有7.9%患有严重失眠[2]。这一流行趋势不仅显著影响个体健康和生活质量,更从侧面反映出昼夜节律紊乱已成为当代社会广泛存在的公共健康隐患。随着研究的深入,昼夜节律紊乱已被

作者介绍:袁梳尘,Email:1060071582@qq.com,
研究方向:临床检验诊断学。
通信作者:许 颖,Email:xuying1977121@163.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82273574)。

证实与多种疾病的发生发展密切相关，尤其在代谢综合征、自身免疫性疾病及肿瘤中等方面的潜在作用引起了广泛关注[3]。鉴于昼夜节律失调与多种肿瘤发病率增加及不良预后密切相关，国际癌症研究机构已将轮班工作引发的昼夜节律失调归类为潜在致癌因素（2A类）[4]。近15年来，借助表型驱动遗传分析技术及多种动物模型的系统性研究，科学家逐步揭示了昼夜节律的分子调控网络，相关研究成果于2017年获得诺贝尔生理学或医学奖，标志着昼夜节律机制研究的重要里程碑[5]。然而，目前昼夜节律与疾病之间的因果关系及其分子机仍处于探索阶段，尚需更多基础与临床研究予以阐明。

在众多受昼夜节律影响的生理系统中，内分泌系统的节律性调控尤为显著[6]。大量研究表明，昼夜节律紊乱可通过扰乱相关基因的节律性表达，继而干扰多种激素的合成、分泌与反馈调节。例如，褪黑素通常在夜间分泌增加，促进睡眠并维持内分泌节律的稳定，而节律紊乱状态下褪黑素水平降低，不仅影响睡眠质量，也会波及皮质醇、胰岛素等激素的正常波动[6]。皮质醇的正常分泌呈现晨高夜低的典型昼夜节律，若节律失调可导致其长期处于高水平状态，增加2型糖尿病、肥胖及心血管疾病等代谢性疾病的发生风险[6]。甲状腺作为受多重内分泌轴调控的重要器官，其节律性功能同样受到广泛关注。目前，甲状腺相关疾病的疾病负担已跃居内分泌系统第二位，仅次于糖尿病[7]，以高患病率、多系统受累和恶变风险增加为特征。据全国大规模人群调查数据显示，我国成年居民中甲状腺功能异常的患病率不容忽视：甲亢为0.78%，甲减为1.02%，亚临床甲减高达12.93%，而甲状腺结节的患病率更是达到20.43%[8]。上述各类甲状腺疾病的发病率均随年龄增长而升高，表明其在老龄化社会中将带来更严重的公共健康挑战[8]。甲状腺癌发病率近30年增长20倍，2022年新发病例达82.1万，成为增速最快的实体瘤，且年轻化趋势显著[9]。探寻影响甲状腺功能的致病因素，对防治甲状腺相关疾病具有重要意义。近年来，越来越多研究提示，甲状腺功能及病理变化可能受到昼夜节律的影响。已有研究发现，昼夜节律紊乱不仅能改变甲状腺激素的分泌模式[10]，还可能通过调节局部或系统性炎症状态、细胞周期通路和相关基因表达节律[10]，参与甲状腺疾病的发病机制。因此，系统探讨昼夜节律，尤其是昼夜节律基因在甲状腺功能调控及相关疾病之间的交互作用，具有重要的理论意义和潜在的临床应用价值。本文将系统综述昼夜节律基因的生物学功能、调控机制，以及其在甲状腺生理与疾病状态中的研究进展及与甲状腺相关疾病之间的潜在关联。

1 昼夜节律基因的生物学功能及调控机制

昼夜节律是生物体对太阳日周期的一种适应性调节机制，其由体内节律系统精密调控，能够感知外界环境信号（如光照、温度、食物等），并通过预测性调节调控体内行为、代谢与生理功能，使机体活动与昼夜周期保持同步[11]。其中，位于下丘脑视交叉上核（suprachiasmatic nucleus，SCN）的节律中枢是维持昼夜节律的核心枢纽[11]。SCN通过神经-内分泌通路将节律信号传递至全身各组织器官，协调外周器官的节律波动，以确保系统性节律的一致性[11]。

在分子水平上，昼夜节律依赖于一系列核心昼夜节律基因之间形成的转录-翻译负反馈环（transcription - translation feedback loop，TTFL）维持[6,10]，见图一。常见的中央昼夜节律基因主要包括[4-5]：昼夜节律基因 *CLOCK*（Circadian Locomotor Output Cycles Kaput，CLOCK）、昼夜节律基因 BMAL1（Brain and Muscle ARNT-like 1，BMAL1）、*Period* 家族（*Period*，*PER*）、*Cryptochrome* 家族（*Cryptochrome*，*CRY*），以及 *REV-ERBα/β*（Nuclear Receptor Subfamily 1，Group D，Member 1，*NR1D1/NR1D2*）等[12-14]。在核心分子环路中，CLOCK和BMAL1蛋白形成异源二聚体，并结合至下游靶基因启动子区域的E-box序列，激活 *PER* 和 *CRY* 等基因的转录。随后，PER和CRY蛋白在细胞质中积累并形成复合物，进入细胞核后抑制CLOCK-BMAL1的转录活性，从而形成经典的负反馈调控机制，维持昼夜节律的周期性重复[15]。

进一步的研究发现，各核心基因在节律调控中发挥独特作用。例如，*PER* 基因家族具有各自独特的功能：*PER1* 在节律的同步和对光信号的响应中起关键作用，*PER2* 调控周期的长度与稳定性，*PER3* 则参与睡眠调节和节律的维持[12-13]。CRY蛋白除了与PER蛋白共同构成负反馈环外，还通过影响下丘脑-垂体-胰岛轴以及胰岛β细胞的功能，在胰岛素分泌和能量代谢的调控中发挥重要作用[12-14]。此外，*REV-ERBα/β*（*NR1D1/2*）与视黄酸受体相关孤儿受体（RAR-related orphan receptor，ROR）*α/β/γ* 构成另一调节回路，通过调控BMAL1表达共同参与脂质代谢、免疫炎症与神经发育等过程[16]。例如 *REV-ERB* 通过与RORE序列结合来抑制 *BMAL1* 转录，而 *ROR* 则促进其表达，二者相互拮抗维持核心节律的动态平衡[16]。此外，其他参与调节的因子还包括由CLOCK-BMAL1驱动表达的分化胚软骨细胞表达基因1/2（differentiated embryo-chondrocyte expressed 1/2，DEC1/DEC2），它们作为节律性抑制因子对下游节律基因发挥负向调控作用，从而增强核心环路的稳定性[13]。值得一提的是，PER蛋白复合物中的多聚嘧啶结合蛋白相关剪接因子（polypyrimidine tract-binding protein-associated splicing factor，PSF）还可招募转录抑制复合物的支架蛋白SIN3转录调控家族成员A（SIN3 transcription regulator family member A，SIN3A），介导组蛋白去乙酰化修饰，从表观遗传层面精细调控节律基因的活性[15]。

除了基础生理功能外，昼夜节律基因在细胞周期调控和肿瘤发生中的作用也受到广泛关注。研究表明，昼夜节律紊乱则可能影响机体的肿瘤易感性。例如，*PER2* 基因过表达会诱导细胞周期停滞，表现出一定的抑癌作用[10]，此外 *PER1/2/3* 的表达在结直肠癌、胰腺癌、胃癌、口腔癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌和非小细胞肺癌以及神经胶质瘤、肝细胞癌、头颈部鳞状细胞癌和髓系白血病中表达发生改变[10]，这可能预示着 *PER* 基因家族是揭示昼夜节律与肿瘤发生机制的关联的潜在机制纽带。更进一步的研究发现，昼夜节律基因还通过与癌基因及信号通路的互作调控肿瘤相关机制，如BMAL1和神经元PAS结构域蛋白2（neuronal PAS domain protein 2，NPAS2）可调控c-MYC的转录表达，CRY2则影响其蛋白水平[17-18]；RAS/MAPK通路和其中

的 PI3K 都被认为与昼夜节律基因调控癌细胞相关机制有关[17,19-20]。

长期以来，视网膜被视作唯一可识别环境光线变化的器官，因此 SCN 被广泛认为是哺乳动物控制机体昼夜节律的唯一主导中心，而外周器官的节律有赖于SCN的调控[21]。然而，近年来研究表明，外周时钟也具有一定的自主性，能够直接响应诸如食物摄入和环境温度等非光源刺激，并可与中枢节律实现协同调控[4]，例如，进食信号会比光照变化更优先调控肝组织的节律震荡[4]。除了非光源刺激调控外周器官的节律以外，免疫系统作为典型的外周节律器官，也具备完整的分子钟机制，广泛参与炎症反应和免疫应答的时序调控，为节律干预在免疫相关疾病中的应用提供了新的思路[7]。研究表明昼夜节律基因会影响免疫细胞活性和炎症反应，如巨噬细胞和单核细胞在核心节律基因和节律控制基因的表达上表现出明显的昼夜震荡[8]，而功能也有明显的节律性，中性粒细胞、嗜酸粒细胞和自然杀伤（natural killer，NK）细胞中也有类似的发现[8]。此外，关键生理屏障如皮肤、肺、肠道及血脑屏障等功能也受昼夜节律调控[16]，进一步说明其在免疫防御中也起重要作用（见图1）。

2 昼夜节律与甲状腺功能的关系

在昼夜节律调控的研究中，甲状腺作为内分泌系统的重要组成部分，其功能近年来逐渐受到关注。大量流行病学与基础研究表明，昼夜节律紊乱与甲状腺功能异常密切相关[22-23]，提示二者存在潜在的因果联系调控，相关研究进展见表1。正常情况下，甲状腺激素的节律性主要由下丘脑-垂体-甲状腺轴（hypothalamic-pituitary-thyroid，HPT axis）所维持[24]。该轴受SCN的中央时钟主导，通过调节促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）的昼夜分泌模式，进而影响外周甲状腺组织中三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T3）与四碘甲状腺原氨酸（thyroxine，T4）的释放[6,13]。

TSH 被认为是最具昼夜节律特征的甲状腺功能指标。多个研究发现，血浆 TSH 浓度在傍晚或入睡前升高，夜间达到高峰，随后在清晨逐渐下降至白天的低水平[25]。相比之下，夜班工作或通宵熬夜的人群中昼夜颠倒或慢性熬夜等节律紊乱状态会显著扰乱 TSH 的日内波动，表现为清晨 TSH 水平可显著升高，甚至达到正常睡眠者的两倍，提示昼夜节律紊乱可显著干扰 TSH 的生理波动，对甲状腺功能或许产生实质性影响[6,26]。相比 TSH，甲状腺激素（T3、T4）是否具有稳定的昼夜节律，目前尚存在分歧。例如 Russell W 等[25]指出游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT3）显示出类似 TSH 的昼夜节律，但具有一定延迟性，提示其可能主要受 TSH 驱动，而游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）的昼夜节律不明显，波动幅度很小，且个体差异显著，导致研究结果难以统一复现[25]。Mannic T 等[27]则认为 T4 虽有节律，但其幅度

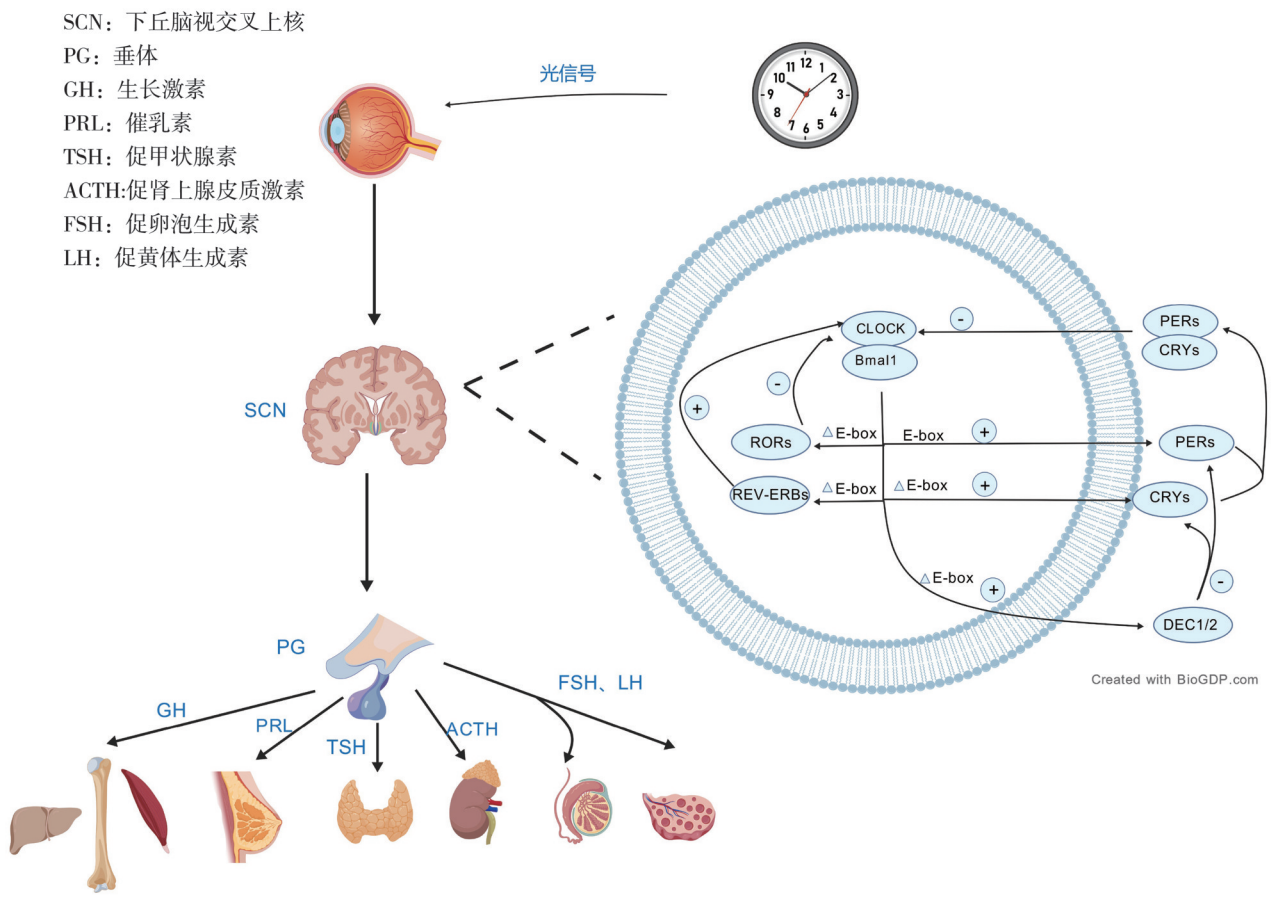


图1 昼夜节律-下丘脑-垂体-靶腺轴与核心分子机制

极低，这可能是由于T4主要受整体合成-清除平衡的长期调节影响，而不是短期的TSH波动的调控。值得注意的是，垂体切除模型中，尽管会消除甲状腺激素水平的昼夜波动，甲状腺组织中*Per1*和*Bmal1*基因表达的节律性仍然存在[28]。然而，该局部节律并不足以维持全身甲状腺激素水平的日内稳定，说明中枢SCN通过调控TSH节律仍为甲状腺激素昼夜波动的主要驱动因素[28]。此外，甲状旁腺滤泡细胞被发现其中的*PER1*基因表达和血清甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）也呈现节律性[29]，进一步提示外周内分泌腺体中亦存在自主昼夜节律机制[29]。另有研究证明昼夜节律信号的中枢向外周传导也依赖于特定通路，如血管活性肠肽受体2（vasoactive intestinal peptide receptor 2，VPAC2），参与免疫系统、神经系统的调节，被认为是SCN主时钟将节律信号传导至外周器官的重要通路之一[28]，然而即使在VPAC2缺失模型中，部分外周组织仍可维持昼夜节律基因的振荡，说明除中枢驱动外，外周组织亦具有一定的节律自主性[28]。这些研究共同揭示：甲状腺昼夜节律的调控机制复杂，既受到中枢调节，也存在一定的外周自主性，两者相互作用、共同维持激素平衡[28]。类似的机制也在其他外周器官中有所体现，如在肝脏和心脏中，尽管昼夜节律基因的表达节律持续存在，但皮质醇水平、心率、体温等生理参数却不呈现节律性波动[30]。这种中枢-外周节律表达的不一致，可能源于不同器官对SCN的依赖程度、信号传导路径的差异以及各自节律系统的稳定性[2,16,18]，提示不同器官对中枢节律依赖程度及调控机制存在差异。

进一步的研究表明，昼夜节律基因不仅调控激素的中枢节律，还可通过影响激素的活性转换参与局部调节。例如，核心昼夜节律基因*BMAL1*能直接结合至编码Ⅱ型脱碘酶（type Ⅱ deiodinase，Dio2）的启动子区域，调节其转录活性[31]。而Dio2在外周组织中负责将T4转化为更具活性的T3，是激活局部甲状腺激素所必需的关键酶[31]。这一发现提示，昼夜节律基因不仅通过HPT轴实现系统性激素调节，也可通过组织特异性机制影响甲状腺激素的活化过程，从而在组织发育中起到重要作用。

表1 甲状腺激素及相关昼夜节律基因研究进展

激素	相关昼夜节律基因	研究进展	参考文献
TSH（促甲状腺激素）	*BMAL1*，*CLOCK*，*PER1*，*PER2*，*CRY1*，*DEC1/2*	（1）TSH呈明显昼夜节律波动（夜间高、清晨低）；（2）夜班或节律紊乱状态下TSH晨高加重；VPAC2缺失小鼠中TSH节律失调但甲状腺内节律基因仍振荡	［28］
FT3（三碘甲状腺原氨酸）	*BMAL1*，Dio2间接调控	（1）*BMAL1*可直接调控Dio2启动子，影响T4→T3激活；（2）*Bmal1*缺失小鼠T3水平失衡，但外源性激素补充可逆转	［31］
FT4（甲状腺素）	核心节律基因未直接调控，但受TSH→FT4间接影响	（1）FT4存在昼夜节律争议，可能取决于个体、取样时段与实验模型	［25］
TRH（促甲状腺激素释放激素）	SCN核心时钟	（1）SCN调控下丘脑TRH分泌；（2）TRH调节紊乱参与中枢性甲减；（3）昼夜节律紊乱可削弱TRH信号	［3］

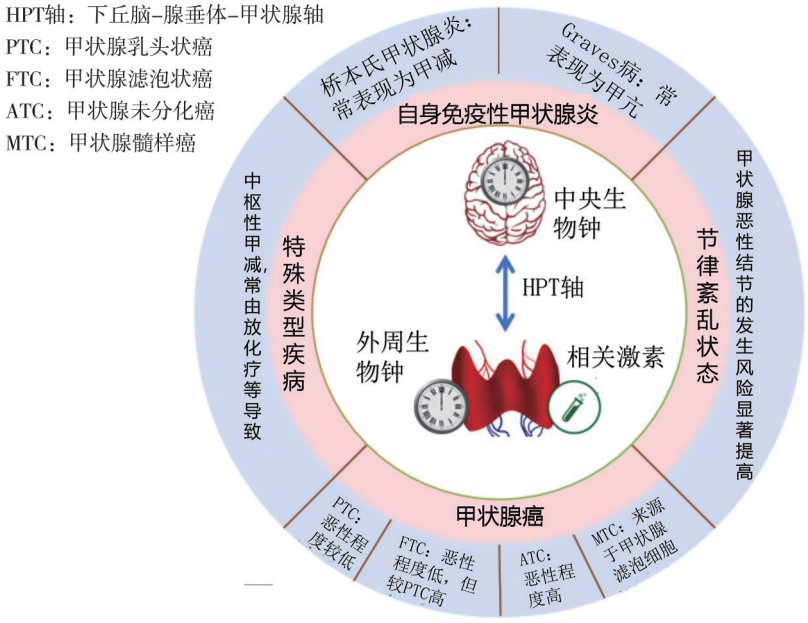


图2 昼夜节律相关甲状腺疾病临床或病理特点

3 昼夜节律与甲状腺疾病的研究进展

随着昼夜节律在多系统调控中的重要性逐渐显现，甲状腺作为代谢和免疫调节的重要内分泌器官，其节律依赖性开始受到研究者的广泛关注。近年来大量流行病学和基础研究逐步揭示：昼夜节律紊乱不仅影响甲状腺激素的分泌节律，还可能通过干扰免疫平衡、细胞周期控制以及激素轴反馈机制，参与包括甲状腺功能异常、自身免疫病变和肿瘤发生在内的多种甲状腺疾病的发病过程[32]，见图2。

3.1 从激素节律失衡到甲状腺功能紊乱

在甲状腺功能异常相关疾病中，昼夜节律紊乱通常表现为TSH分泌节律的破坏，伴随核心节律基因表达失衡（表2）。研究发现，夜班工作或跨时区旅行等外部时序扰动可显著升高清晨TSH水平，并提高亚临床甲减的风险[33]。在轻度甲减中，虽然TSH升高，但节律性仍部分保留[3,28]；而在重度甲减患者中，TSH可能升高至正常值的数十甚至上百倍，从而掩盖其日内波动[26]。中枢性甲减患者（如接受颅脑放疗的脑瘤患者）也会导致促甲状腺激素释放激素（thyrotropin-releasing hormone，TRH）分泌节律异常，从而导致TSH节律紊乱或缺失[24]，相关研究中并未明确机制，猜测可能是放疗导致的TRH受体受损或临床常与化疗联用有关。相对的，在甲状腺功能亢进状态下，尽管TSH受体仍表达正常，但因甲状腺激素水平持续升高，下丘脑-腺垂体-甲状腺轴的负反馈机制会抑制TSH分泌，打破其原有的昼夜节律[26]。更为复杂的是，由垂体TSH瘤引起的少见甲亢类型中，TSH分泌虽异常增强，但其节律性可能部分保留[26]，提示垂体或下丘脑-垂体通路中仍存在一定的节律调控残余。该现象可能与腺瘤细胞保留部分昼夜节律基因（如*BMAL1*、*PER*、*CRY*）功能有关，也可能涉及甲状腺组织中其他基因表达节律的变化[13-26]。

3.2 从免疫失衡到自身免疫性甲状腺病

除内分泌激素调控外，昼夜节律还在维持免疫系统稳态中发挥关键作用。昼夜节律紊乱不仅影响免疫细胞的分化、迁移与功能激活，还可能打破免疫耐受，促进异常免疫应答的发生[34]。因此，昼夜节律紊乱在自身免疫性疾病，特别是自身免疫性甲状腺疾病（autoimmune thyroid disease，AITD）中的潜在作用，日益受到关注。AITD是最常见的自身免疫性内分泌疾病[35]，主要包括桥本甲状腺炎（Hashimoto's thyroiditis）和Graves病（Graves' disease）。其发病机制虽然尚未完全明晰，但被认为是遗传易感性与环境诱因相互作用下，免疫耐受机制失调所致。临床上，这些疾病还常合并其他自身免疫病（如1型糖尿病、系统性红斑狼疮等），提示其潜在的系统性免疫异常。

近年来，有研究聚焦于昼夜节律在AITD中的表达变化与免疫调控作用。一项针对桥本甲状腺炎患者的研究发现，其甲状腺组织中*BMAL1*和*PER2*在mRNA和蛋白表达水平均明显降低，提示局部甲状腺节律受损[36]。同时，患者的血清炎症因子（包括IL-1β、CXCL10、IL-7、IL-2、IL-10、IL-17和TNF-α）显著升高，甲状腺组织中也观察到TNF-α、IFN-γ、CXCR4和IL-17的上调，反映出明显的局部炎症状态。进一步相关性分析显示，*BMAL1*表达水平与抗甲状腺过氧化物酶抗体（thyroid peroxidase antibody，TPOAb）和IL-2水平呈负相关；*PER2*表达水平与血清TPOAb和CXCL10水平呈负相关，并与甲状腺组织中*CXCR4*的mRNA表达呈负相关，节律基因表达的下降与自身免疫性炎症的增强存在明确关联，昼夜节律紊乱可能通过免疫因子网络影响甲状腺局部的节律性表达，进而参与病理过程[36]。尽管昼夜节律紊乱本身并不会直接诱发甲状腺自身免疫反应，但受夜间光照的自身免疫性甲状腺炎小鼠模型会进一步增强甲状腺淋巴细胞浸润程度，并伴随抗甲状腺球蛋白抗体（thyroglobulin antibody，TgAb）和多种炎症因子的过度表达[36]。这表明光照干扰作为昼夜节律的扰动因子，可能通过放大局部免疫应答加重病变进程。现有证据虽尚不能证实昼夜节律紊乱是AITD发病的直接诱因，但其作为免疫调控的时序维持机制，在维持甲状腺组织的免疫稳态中可能发挥重要作用[36-37]。

此外，有研究开始关注昼夜节律基因中单一核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNPs）的作用。这类遗传变异可能通过调控基因表达或蛋白活性，改变个体对某些内分泌相关肿瘤的易感性[38]。已有研究发现多种昼夜节律基因的SNPs与多种肿瘤的易感性相关，尤其是在人类生殖系统肿瘤和胰腺癌中，这种关联较为明确[38]。然而，目前甲状腺相关疾病的研究仍较为有限，1项研究评估了*PER3*基因rs2797685（G/A）多态性与AITD易感性之间的关系。结果显示，在Graves病患者中，*PER3*多态性可能通过调节炎症因子IL-6的表达影响免疫反应过程，进而影响疾病表型，但在甲状腺癌中未观察到类似情况[39]。这一结果提示，特定SNP位点可能在甲状腺免疫相关疾病中具有病理特异性，值得未来深入挖掘。

3.3 从节律基因失控到甲状腺癌发生

肿瘤是一种细胞周期异常调控与微环境失衡共同作用的结果。已有研究显示，昼夜节律在细胞周期控制、DNA修复、凋亡与分化中发挥关键作用，其紊乱可导致组织稳态丧失，诱发肿瘤发生[40-41]。甲状腺癌作为目前发病率增长最快的实体瘤之一，其与节律紊乱的关系正逐渐被揭示。尽管结论尚存争议，但该领域已成为内分泌肿瘤研究的新兴方向[40-41]。

在甲状腺恶性肿瘤中，多个昼夜节律核心基因的表达出现紊乱。例如，*CLOCK*和*BMAL1*常在肿瘤组织中呈上调趋势，而*CRY2*表达下调[24]。此外*PER*、*REV-ERB*、*ROR*等在甲状腺癌中也被发现表达异常或发生突变[29-30]。机制研究表明，昼夜节律基因可能通过调控细胞周期参与肿瘤发生[17]。例如，*PER1*和*PER2*被认为与细胞周期检查点有关，其突变可能导致细胞增殖失控，从而促发垂体腺瘤等内分泌相关肿瘤[42]。*PER1*和*CLOCK/BMAL1*还可调控*WEE1 G2检查点激酶（WEE1 G2 checkpoint kinase，WEE1）*的表达，后者参与cyclin B1介导的有丝分裂调控[17,26]，推测与甲状腺癌的发生相关联。此外，甲状腺癌患者中*DEC1*显著上调，可通过结合E-box位点，调控多个与细胞周期相关的基因表达，从而促进肿瘤细胞增殖[26,43]，沉默信息调节因子1（sirtuin 1，SIRT1）作为一种NAD^+依赖性脱乙酰酶，是稳定昼夜节律的关键调控蛋白，可调控CLOCK、BMAL1、PER和CRY的乙酰化状态，

进而影响其转录活性和稳定性[44]。其表达下调被认为可能参与甲状腺疾病的发生[17]。此外，最新研究指出，甲状腺激素可通过激活SIRT1，促进其对下游转录因子叉头框O1（forkhead box O1，FOXO1）和过氧化物受体γ辅激活因子1α（peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α，PGC-1α）的去乙酰化，增强其核定位与转录活性[56]。与此同时，PGC-1α作为SIRT1的主要靶蛋白之一，已被证实可通过共激活ROR核受体，显著上调核心节律基因BMAL1和Rev-erbα的表达，是连接昼夜节律与能量代谢的关键枢纽。PGC-1α缺失小鼠中表现出显著的行为节律紊乱与组织分子振荡失调，提示其在中枢和外周组织节律维持中均具有重要作用[45]。因此推测在甲状腺组织中亦可能存在类似的TH-SIRT1-PGC-1α-BMAL1通路，该通路不仅可能参与甲状腺局部节律调控，还可能通过影响肿瘤细胞分化状态与生物行为，在甲状腺癌的发生发展中发挥潜在作用，有待进一步实验验证。

此外，不同实验模型对节律基因的依赖程度并不一致。例如，在p53缺失的背景下，*CRY1/2*的缺失反而呈现抑癌效应[11]。说明节律基因在肿瘤发生中可能具有组织特异性或双重功能，其具体作用受到微环境与遗传背景的共同调控[17]。

值得注意的是，不同分化程度的甲状腺癌在昼夜节律基因表达方面亦存在差异。分化癌（乳头状癌和滤泡状癌）通常*Bmal1*上调，而*Cry2*下调，而其余部分昼夜节律基因仍维持与正常甲状腺组织及良性结节相似的表达节律[27,46]。而低分化癌则呈现更广泛的节律改变[46]。这一现象提示昼夜节律基因的表达可能与甲状腺癌的分化程度密切相关。此外，在甲状腺癌中，*NPAS2*的表达增强，可调控细胞周期及黏附信号，促进肿瘤恶性表型的形成[27]。这提示节律系统完整性可能与肿瘤的分化程度、恶性程度密切相关，有望成为预后分型的重要指标。

近年来的研究逐渐揭示，昼夜节律基因不仅通过调控细胞周期和信号通路直接影响肿瘤细胞行为，还可能通过改变肿瘤免疫微环境（tumor immune microenvironment，TIME）间接参与肿瘤发生发展过程。例如，*CLOCK*基因在甲状腺癌组织中高表达，TCGA与单细胞数据联合分析发现，*CLOCK*水平升高与$CD8^+$T细胞、树突状细胞等免疫细胞的浸润程度显著负相关，可能通过调节免疫抑制因子，如分化簇47（cluster of differentiation 47，CD47）、脊髓灰质炎病毒受体（poliovirus receptor，PVR）等表达，削弱抗肿瘤免疫作用，形成“冷肿瘤”免疫表型[51]。在体外实验中，*CLOCK*敲低可增强T细胞对甲状腺癌细胞的杀伤活性，提示其在免疫逃逸中发挥关键作用[51]。此外，其他研究显示，巨噬细胞中*BMAL1*缺失可促进M2型极化与肿瘤进展，而在内皮细胞中，*BMAL1*可调控免疫细胞黏附分子的表达节律，影响T细胞进入肿瘤组织的时间窗[52-53]。这一系列发现提示，昼夜节律紊乱不仅影响甲状腺癌细胞的恶性表型，也通过重塑肿瘤微环境中的免疫节律通路，参与肿瘤的免疫逃逸与进展过程。

TSH和T3等激素的日节律在节律紊乱状态下常出现波动丧失，而TSH水平升高常被认为是甲状腺癌风险增加的可能因素之一[47]。然而这与多项流行病学研究结果并不完全一致，1项美国女性空乘人员的研究未能在昼夜节律紊乱（如频繁跨时区飞行）与甲状腺癌发病率之间建立显著关联[22]。而在另一项针对冰岛女性频繁跨时区飞行的空乘人员的研究中，发现甲状腺癌风险有所升高，但未达到统计学显著性；然而，在1项纳入该冰岛队列的后续北欧空乘人员研究中，并未发现甲状腺癌风险升高[22-23]。另一方面，夜间人工光照亦被认为是重要的节律干扰源。一项2021年的前瞻性队列研究提出，夜间光照暴露较高的人群，其甲状腺癌（特别是乳头状癌）发病风险显著升高[夜间人工光照暴露分五分位（Q1~Q5），HRQ5对Q1=1.55，95%CI=1.18~2.02]，女性尤为敏感，未分化癌风险也有所增加[48]。而1项面向老年人群的研究发现，睡眠障碍状态下呈现出昼夜节律基因异常表达模式，与甲状腺恶性结节的发病风险升高密切相关[49-50]。不同流行病学研究的结果不同，可能是由于地区差异和人群特征的差异的影响。该发现提示睡眠质量下降可能通过扰乱节律基因网络，成为甲状腺肿瘤发生的潜在危险因素，也有望作为预测性生物标志物或干预靶点。

随着对精准医学的理念不断推进，昼夜节律在疾病早期筛查与个体化风险预测中的应用潜力亦逐渐显现。在治疗方面，以节律为核心的治疗策略——节律疗法（chrono-therapy）和节律靶向药物已在抗肿瘤、内分泌及心血管疾病

表2 甲状腺疾病与昼夜节律基因及相关指标变化的关系表

甲状腺疾病类型	昼夜节律基因表达	相关指标变化	节律变化	文献
重度甲减	*BMAL1*↑、*PER*↑	TSH极度升高（正常值几十倍-上百倍），掩盖日节律波动	严重TSH节律丧失	[22][54]
甲亢（Graves病）	节律基因异常报道较少	T3/T4升高、TSH抑制消失、昼夜节律紊乱	TSH节律消失	[26]
桥本甲状腺炎	*BMAL1*↓、*PER2*↓、*PER3 SNP*相关；*SIRT1*↓	TPOAb↑、TgAb↑；IL-1β、IL-7、IL-2、IL-10、IL-17、CXCL10、TNF-α、IFN-γ、CXCR4等炎症因子升高	*BMAL1*与炎症指标负相关；*PER2*表达节律紊乱	[36][37]
未分化甲状腺癌（ATC）	*NPAS2*↑、*WEE1*↑；*DEC1*↑	激素轴失衡、晚期病变阶段激素紊乱严重	昼夜节律整体紊乱，节律性丧失明显	[43][46]
高分化甲状腺癌（PTC、FTC）	*CLOCK*↑、*BMAL1*↑、*PER2*↓、*CRY2*↓、*PER*家族突变	有时TSH轻度升高；T3/T4变化不稳定	部分基因仍保留节律性，节律幅度下降	[22][23][24]

等领域展现出提升疗效、降低毒副作用的巨大潜力，特别是在肿瘤治疗中前景广阔[40]。尽管甲状腺疾病的相关治疗策略已经较为成熟，且多数甲状腺癌的预后均较为良好，但对昼夜节律的研究仍有为甲状腺疾病治疗提供重要补充的潜力，进一步改善相关预后。未来应聚焦昼夜节律关键因子在甲状腺癌中的作用机制，深入开展疾病筛查、节律药物的适应证研究与临床试验，加快其向临床应用的推进，例如，最近有研究已提出酪氨酸激酶1ε（casein kinase 1 epsilon，CSNK1E）可作为甲状腺癌的昼夜节律基因的治疗靶点[55]。同时，也应关注季节性节律等其他生物节律在疾病调控中的潜在作用[47]，为甲状腺癌等疾病的个体化治疗拓展新的研究路径与应用前景[17,24,56-57]。

4 展 望

昼夜节律作为机体内源性时间调控系统，在维持甲状腺功能稳态、调控免疫反应及影响肿瘤发生发展等方面发挥着重要作用。然而，当前针对昼夜节律与甲状腺相关疾病的研究仍处于初步探索阶段，存在多个亟待解决的问题。首先，现有研究多集中于昼夜节律对甲状腺激素分泌节律的影响，对其在甲状腺疾病，尤其是自身免疫性甲状腺病和甲状腺癌发病机制中的具体作用阐释尚不充分。其次，虽然流行病学证据提示夜班工作、夜间光照暴露及睡眠障碍等与甲状腺癌风险升高存在一定关联，但因存在样本量小、研究人群局限、潜在混杂因素未完全控制等局限，且不同研究之间结论尚不统一，不足以明确证实昼夜节律紊乱为甲状腺癌的独立危险因素。此外，目前多数研究样本来源于欧美等西方人群，缺乏针对中国人群的系统性流行病学调查，限制了研究结果的外推性和针对性。

未来的研究可以从以下几个方面加以拓展：一是开展多中心、大样本的前瞻性队列研究，系统评估昼夜节律紊乱对不同甲状腺疾病（包括功能异常、AITD及甲状腺癌）的长期影响；二是结合基因组学、表观遗传学及代谢组学等多组学技术，深入解析昼夜节律基因变异、表达调控与甲状腺疾病易感性及临床表型之间的关联；三是加强对节律基因在甲状腺局部组织及微环境中的动态表达研究，明确其对免疫微环境、细胞周期及肿瘤演进的具体调控机制；四是探索节律干预（如光照疗法、行为调整、节律药物）在甲状腺疾病防治中的潜在应用价值，推动精准干预策略的开发与临床转化。随着昼夜节律与甲状腺功能关系研究的不断深入，有望为甲状腺疾病的早期筛查、个体化治疗及预后评估提供新的生物学标志物和干预靶点，进一步完善以节律调控为核心的精准医学体系，促进甲状腺相关疾病防治水平的提升。

参 考 文 献

[1] Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock[J]. Nat Rev Genet, 2016, 18(3): 164-179.

[2] Benjafield AV, Sert Kuniyoshi FH, Malhotra A, et al. Estimation of the global prevalence and burden of insomnia: a systematic literature review-based analysis[J]. Sleep Med Rev, 2025, 82: 102121.

[3] Evans JA, Davidson AJ. Health consequences of circadian disruption in humans and animal models[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2013, 119: 283-323.

[4] Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(12): 1065-1066.

[5] Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017[EB/OL]. 2025. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/summary/.

[6] Neumann AM, Schmidt CX, Brockmann RM, et al. Circadian regulation of endocrine systems[J]. Auton Neurosci, 2019, 216: 1-8.

[7] Hassan-Kadle MA, Adani AA, Eker HH, et al. Spectrum and prevalence of thyroid diseases at a tertiary referral hospital in Mogadishu, *Somalia*: a retrospective study of 976 cases[J]. Int J Endocrinol, 2021, 2021: 7154250.

[8] Li YZ, Teng D, Ba JM, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of China[J]. Thyroid, 2020, 30(4): 568-579.

[9] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[10] Malaguarnera R, Ledda C, Filippello A, et al. Thyroid cancer and circadian clock disruption[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11): 3109.

[11] Challet E. Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals[J]. Endocrinology, 2007, 148(12): 5648-5655.

[12] Angelousi A, Kassi E, Nasiri-Ansari N, et al. Clock genes alterations and endocrine disorders[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(6): e12927.

[13] Buhr ED, Takahashi JS. Molecular components of the Mammalian circadian clock[J]. Handb Exp Pharmacol, 2013(217): 3-27.

[14] Philippe J, Dibner C. Thyroid circadian timing: roles in physiology and thyroid malignancies[J]. J Biol Rhythms, 2015, 30(2): 76-83.

[15] Duong HA, Robles MS, Knutti D, et al. A molecular mechanism for circadian clock negative feedback[J]. Science, 2011, 332(6036): 1436-1439.

[16] Baxter M, Ray DW. Circadian rhythms in innate immunity and stress responses[J]. Immunology, 2020, 161(4): 261-267.

[17] Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment[J]. Trends Cancer, 2019, 5(8): 475-494.

[18] Miki T, Matsumoto T, Zhao ZY, et al. p53 regulates Period2 expression and the circadian clock[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2444.

[19] Morishita Y, Miura D, Kida S. PI3K regulates BMAL1/CLOCK-mediated circadian transcription from the Dbp promoter[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2016, 80(6): 1131-1140.

[20] Relógio A, Thomas P, Medina-Pérez P, et al. Ras-mediated deregulation of the circadian clock in cancer[J]. PLoS Genet, 2014, 10(5): e1004338.

[21] Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals[J]. Annu Rev Neurosci, 2012, 35: 445-462.

[22] Pinkerton LE, Hein MJ, Anderson JL, et al. Melanoma, thyroid cancer, and gynecologic cancers in a cohort of female flight attendants [J]. Am J Ind Med, 2018, 61(7): 572-581.

[23] Liu GS, Cook A, Richardson M, et al. Thyroid cancer risk in airline cockpit and cabin crew: a meta-analysis[J]. Cancers Head Neck, 2018, 3: 7.

[24] Bellastella G, Maiorino MI, Scappaticcio L, et al. Chronothyroidol-

ogy: chronobiological aspects in thyroid function and diseases[J]. Life (Basel), 2021, 11(5): 426.

[25] Russell W, Harrison RF, Smith N, et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(6): 2300-2306.

[26] Ikegami K, Refetoff S, Van Cauter E, et al. Interconnection between circadian clocks and thyroid function[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(10): 590-600.

[27] Mannic T, Meyer P, Triponez F, et al. Circadian clock characteristics are altered in human thyroid malignant nodules[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11): 4446-4456.

[28] Georg B, Fahrenkrug J, Jørgensen HL, et al. The circadian clock is sustained in the thyroid gland of VIP receptor 2 deficient mice[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 737581.

[29] Georg B, Jørgensen HL, Hannibal J. PER1 oscillation in rat parathyroid hormone and calcitonin producing cells[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(23): 13006.

[30] Duffield GE. DNA microarray analyses of circadian timing: the genomic basis of biological time[J]. J Neuroendocrinol, 2003, 15(10): 991-1002.

[31] Sawant OB, Horton AM, Zucaro OF, et al. The circadian clock gene Bmal1 controls thyroid hormone-mediated spectral identity and cone photoreceptor function[J]. Cell Rep, 2017, 21(3): 692-706.

[32] Miro C, Docimo A, Barrea L, et al. "Time" for obesity-related cancer: The role of the circadian rhythm in cancer pathogenesis and treatment[J]. Semin Cancer Biol, 2023, 91: 99-109.

[33] Moon SH, Lee BJ, Kim SJ, et al. Relationship between thyroid stimulating hormone and night shift work[J]. Ann Occup Environ Med, 2016, 28: 53.

[34] Keller M, Mazuch J, Abraham U, et al. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(50): 21407-21412.

[35] Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4/5): 391-397.

[36] Fu JR, Fan ZH, He L, et al. Circadian clock disruption in autoimmune thyroiditis[J]. Eur Thyroid J, 2023, 12(5): e230035.

[37] Shaker S, Megahed M, Mahfouz M, et al. Thyroid-pineal axis: Melatonin, circadian clock gene expression and vitamin D in Hashimoto's thyroiditis patients[J]. J Med Res Inst, 2025, 46(1): 1-11.

[38] Morales-Santana S, Morell S, Leon J, et al. An overview of the polymorphisms of circadian genes associated with endocrine cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 104.

[39] Helvaci N, Oguz SH, Kabacam S, et al. Clock gene *PERIOD3* polymorphism is associated with susceptibility to Graves' disease but not to Hashimoto's thyroiditis[J]. Chronobiol Int, 2019, 36(10): 1343-1350.

[40] Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P, et al. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(8): 3038-3045.

[41] Lou XD, Wang HD, Tu YY, et al. Alterations of sleep quality and circadian rhythm genes expression in elderly thyroid nodule patients and risks associated with thyroid malignancy[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 13682.

[42] Guo LX, Cen HB, Weng JX, et al. PER2 integrates circadian disruption and pituitary tumorigenesis[J]. Theranostics, 2023, 13(8): 2657-2672.

[43] Gallo C, Fragliasso V, Donati B, et al. The bHLH transcription factor DEC1 promotes thyroid cancer aggressiveness by the interplay with NOTCH1[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(9): 871.

[44] Asher G, Gatfield D, Stratmann M, et al. *SIRT1* regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation[J]. Cell, 2008, 134(2): 317-328.

[45] Liu C, Li SM, Liu TC, et al. Transcriptional coactivator PGC-1α integrates the mammalian clock and energy metabolism[J]. Nature, 2007, 447(7143): 477-481.

[46] Angelousi A, Kassi E, Ansari-Nasiri N, et al. Clock genes and cancer development in particular in endocrine tissues[J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(6): R305-R317.

[47] Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(3): 809-814.

[48] Zhang D, Jones RR, James P, et al. Associations between artificial light at night and risk for thyroid cancer: A large US cohort study[J]. Cancer, 2021, 127(9): 1448-1458.

[49] Hood S, Amir S. The aging clock: circadian rhythms and later life [J]. J Clin Invest, 2017, 127(2): 437-446.

[50] Lee J, Sul HJ, Choi H, et al. Loss of thyroid gland circadian PER2 rhythmicity in aged mice and its potential association with thyroid cancer development[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(10): 898.

[51] Shen Z, Zhao YL, Xu XX, et al. Single-cell RNA sequencing integrated with bulk RNA sequencing analysis of clock circadian regulator with prognostic and immune microenvironment in thyroid cancer[J]. Transl Oncol, 2025, 53: 102299.

[52] Alexander RK, Liou YH, Knudsen NH, et al. Bmal1 integrates mitochondrial metabolism and macrophage activation[J]. Elife, 2020, 9: e54090.

[53] Wang C, Zeng Q, Gül ZM, et al. Circadian tumor infiltration and function of $CD8^+$ T cells dictate immunotherapy efficacy[J]. Cell, 2024, 187(11): 2690-2702.

[54] Gibbs JE, Blaikley J, Beesley S, et al. The nuclear receptor REV-ERBα mediates circadian regulation of innate immunity through selective regulation of inflammatory cytokines[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(2): 582-587.

[55] Chi SY, Hsu YC, Tsai CH, et al. Identifying CSNK1*E* as a therapeutic target in thyroid cancer among the core circadian clock genes[J]. Histochem Cell Biol, 2025, 163(1): 30.

[56] Sinha RA, Yen PM. Metabolic messengers: thyroid hormones[J]. Nat Metab, 2024, 6(4): 639-650.

(责任编辑:李青颖)