

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.04.007
文章编号: 1005-8982 (2024) 04-0045-06

妊娠并发症专题·综述

生物钟基因调控妊娠并发症及其对 子代发育的影响*

张雨淋¹, 杨春燕¹, 刘美姿¹, 冯晓玲²

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院,
黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 母体的昼夜节律信号与生物钟基因相互作用可以影响胎盘及胎儿的发育, 引发妊娠期糖尿病、子痫前期、流产、早产、子代发育异常等结局。该文综述了生物钟基因与母体、胎盘及胎儿之间的联系, 以及如何诱导母胎界面不良妊娠结局的发生, 从而预测相关风险对子代的影响, 提高临床妊娠并发症的风险管理和疾病控制及预防方案的准确性, 为人类生殖健康提供重要指引。

关键词: 妊娠期糖尿病; 子痫前期; 生物钟基因; 流产; 早产; 子代发育

中图分类号: R711.75

文献标识码: A

Role of circadian clock genes in regulating pregnancy complications and their effects on offspring development*

Zhang Yu-lin¹, Yang Chun-yan¹, Liu Mei-zi¹, Feng Xiao-ling²

(1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China;
2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine,
Harbin, Heilongjiang 150040, China)

Abstract: The interaction between maternal circadian rhythm signaling and circadian clock genes may affect the development of the placenta and the fetus, leading to outcomes such as gestational diabetes mellitus, preeclampsia, miscarriage, premature birth, and abnormal development of offspring. This review summarizes the associations of circadian clock genes with maternal conditions as well as placental and fetal development, and how circadian clock genes induce the occurrence of adverse pregnancy outcomes via the maternal-fetal interface, so as to predict the impact of related risks on the offspring, to improve the risk management of pregnancy complications and the accuracy of disease control and prevention programs, and to provide important guidelines for human reproductive health.

Keywords: circadian clock gene; gestational diabetes mellitus; preeclampsia; miscarriage; premature birth; offspring development

生物钟基因是使生物体产生昼夜节律并控制其运转的基因, 生物钟基因及其蛋白以转录-翻译反馈回路表达, 周期约为 24 h^[1]。女性的卵巢、子

宫、输卵管等生殖器官都存在生物钟基因, 其节律性表达调控下丘脑-垂体-卵巢轴 (hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPOA), 促进妊娠期胚胎发育,

收稿日期: 2023-08-16

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82174421, No: 81973894); 黑龙江省自然科学基金 (No: ZD2021H006)

[通信作者] 冯晓玲, E-mail: doctorfxl@163.com; Tel: 0451-82111401

对于母胎健康具有重要意义^[2]。胚胎植入过程需要胚胎与子宫内膜之间协调的相互作用,若胚胎与子宫内膜之间发育不同步将会导致种植失败,而母体的昼夜节律紊乱会干扰子宫内膜基质细胞的分化^[3]。在人胎盘形成过程中,外渗滋养细胞(extravillous trophoblast, EVT)侵入母体蜕膜,重建母体螺旋状动脉,通过降低动脉收缩力来维持母体足够的血液流入绒毛间隙,如果这种血管重建在妊娠早期受到母体生物钟基因调控而中断,随之而来的胎盘绒毛间隙血供不良将引起胎盘功能障碍,同时诱发各种妊娠并发症,如妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、妊娠期高血压疾病、早产、流产、胎儿生长受限、甚至出现胎儿出生后发育异常等^[4]。

1 生物钟基因概述

在哺乳动物中,生物钟系统同步每日的稳态节律,使生物体能够在时间上协调生理,并使其与地球物理时间保持一致。普遍存在的节律转录程序由核心时钟转录因子网络控制,包括脑和肌肉芳亭羟受体核转录因子样蛋白 1 (brain and muscle Arnt-like protein1, Bmal1)、昼夜节律运动输出周期(Clock)、阻遏物周期(Period, PER)和隐花色素蛋白(Cryptochrome, CRY), Clock-Bmal1 靶基因包括孤儿核激素受体 Rev-erb α 和 Rev-erb β , 也称为核受体亚家族 1 组 D 成员 1 和 2 (nuclear receptor subfamily 1 group D member, NR1D1/NR1D2), 其与视黄酸相关孤儿核受体 α 、 β 和 γ (retinoic acid receptor-related orphan receptor, ROR $\alpha/\beta/\gamma$) 共同构成第二环,从而保证 Bmal1 的节律性表达,中央和外围振荡器基于生物钟基因的节律性表达产生昼夜节律振荡^[5]。生物钟基因具有复杂的转录-翻译反馈回路,其中转录因子 Bmal1 和 Clock 控制由基因 PER1、2、3 和 Cry1 和 2 编码的负因子的节律性表达,同时这些负因子反馈并抑制 Bmal1 和 Clock 基因的表达, Bmal1 和 Clock 形成的异二聚体也积极激活 PER、CRY 和 Rev-erb α 的表达,内源性的昼夜节律计时器主要由位于下丘脑的视交叉神经上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)、非 SCN 大脑结构和体内的大量细胞振荡器组成,能够对日常环境的变化迅速做出反应,使体内的生物钟与外界环境趋于一致^[6]。

2 母体生物钟基因与妊娠并发症

2.1 母体生物钟基因与 GDM

GDM 是指妊娠期女性出现的糖代谢异常^[7]。与非妊娠状态相比,孕妇体内需要分泌更多的因子来拮抗胰岛素,于是糖代谢水平容易发生改变。伴随生物节律的紊乱,若通过干扰生物钟基因的表达,会进一步加重胰岛素抵抗、胰腺功能障碍,抑制夜间褪黑素的分泌、进食时间异常等导致糖耐量受损^[8]。一项样本量为 10 038 例孕妇的前瞻性队列研究结果表明,通过分析妊娠期夜间和不规则轮班工作所产生的不良妊娠结局,最终证实了夜班工作与 GDM 密切相关,这种关系可能由睡眠时间的变异性介导^[9]。肠道微生物群已被确定为参与宿主昼夜节律响应饮食线索的关键参与者,其自身也经历昼夜振荡,妊娠期妇女晚睡进食异常激活肝脏代谢及肠道菌群的调控,肠道微生物群主要通过激活宿主过氧化物酶增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR)的昼夜节律来调节肝脏脂质代谢^[10]。生物钟与组织转录之间的不协调使孕妇糖脂代谢紊乱,引起妊娠肥胖,而不良的妊娠代谢状态使胎儿暴露在次优的宫内环境中,这可能会破坏胎儿发育,并对后代健康和疾病产生长期影响^[11]。

2.2 母体生物钟基因与子痫前期

子痫前期(Preeclampsia, PE)是妊娠期女性严重并发症之一,其特征是高血压发作,全身小血管痉挛、内皮损伤及局部缺血^[12]。研究发现,来自子痫前期女性的胎盘中 CRY1 mRNA 相对表达量升高, NR1D2 和 PER3 mRNA 相对表达量降低,这表明 NR1D2、Clock 和 PER3 的共改变与足月子痫前期显著相关^[13]。产前胎儿缺氧对心脏、血管及肾脏形态学功能变化有重要影响,是妊娠期高血压疾病的危险因素。据报道低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)与生物钟基因相互作用, HIF-1 α 控制多个昼夜节律基因的表达,产前缺氧会降低昼夜节律的振幅,而胎儿的抗氧化能力较弱,胎儿不足以克服活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过量产生,对 24 h 内产前缺氧的昼夜节律具有高敏感性,因此母体健康状况和环境条件对胎儿的氧气供应至关重要^[14]。妊娠期缺氧可通过沉默生物钟基因 Clock 表达,提高调节滋养

层细胞的增殖、迁移及侵袭能力,由于Clock比HIF更稳定,因此被认为是胎盘缺氧更可靠的标志^[15]。

研究发现,妊娠期高血压疾病妇女在妊娠晚期由于生物钟基因缺失致使蜕膜活检中子宫自然杀伤细胞(uterine natural killer cells, uNK)数量减少,尤其是在母体uNK细胞直接与胎儿滋养层相互作用的海绵层、滋养层,这表明局部细胞因子的失衡在病理性妊娠的滋养层侵袭和螺旋动脉转化中起重要作用^[16]。螺旋动脉减少或缺失滋养细胞浸润被认为是先兆子痫的原因之一,螺旋动脉重塑不良的胎盘发育异常会对胎盘血流动力学和胎盘扩散能力产生不利影响,绒毛发育异常也可导致胎儿氧合降低,危及胎儿发育^[17]。有研究表明,通过外源性添加孕激素介导糖皮质激素受体可调节uNK细胞,从而减少妊娠期高血压疾病发生^[18]。还有研究发现,褪黑素是一种多效性化合物,不仅调节昼夜节律蛋白,还具有很强的抗氧化作用,降低了平均动脉血压,改善压力反射控制^[19]。

2.3 母体生物钟基因与流产

妊娠是同种半异型胎儿的移植过程,母胎界面良好的免疫耐受状态至关重要^[20]。在母胎界面中,子宫内膜基质细胞(endometrial stromal cells, ESCs)的正常蜕膜化、滋养细胞侵袭的精密调控在很大程度上影响妊娠结局;子宫内膜异常表达的PER2基因可调节相关蛋白质编码基因1(Shootin 1, SHTN1)、前列腺六跨膜上皮抗原4(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 4, STEAP4)和Kruppel样因子5(Kruppel-like factor 5, KLF5),引起子宫内膜容受性受损,导致复发性植入失败(recurrent implantation failure, RIF)^[21]。目前研究认为,在妊娠早期的不同阶段,生物钟基因表达下调会增加流产的风险,并且雌性小鼠敲除生物钟基因后出现了多器官功能障碍和不孕^[22]。子宫内的生物钟基因Bmal1表达在一定程度上调节母体的生殖功能,但不能维持妊娠,主要是胚胎发育和卵巢产生的孕酮不足以实现胚胎着床;一旦子宫内的Bmal1基因缺失会引发胎盘结构异常,损害胎盘血运并诱导宫内胎儿死亡^[23]。研究表明,22.37%(17/76)不孕或流产的患者伴有睡眠障碍,同时出现Rev-erb α 表达下降和ESCs蜕膜缺陷,Rev-erb α 可介导白细胞介素-6(Interleukin6, IL-6)

及其受体调控蜕膜化。Rev-erb α 激动剂和促炎细胞因子IL-6的中和抗体可作为未来治疗睡眠障碍引起流产的新靶点^[24]。研究证实,通过补充孕酮或正常卵巢移植可以挽救胚胎着床失败,孕酮主要通过糖皮质激素受体调节NK细胞,从而使海绵滋养层uNK细胞上CD161表达,抑制NK细胞的杀伤性实现免疫耐受,对于不明原因的复发性流产的妇女流产也有预防作用^[25]。

2.4 母体生物钟基因与早产

早产是世界上婴儿死亡的最常见原因,ZHOU等^[26]最近发现,在自发性早产(spontaneous preterm birth, sPTB)妇女的母体血液和子痫前期妇女的胎盘中,驱动细胞昼夜节律的分子钟基因是不受调控的,5个昼夜lincRNAs参与了导致sPTB的胎盘交织病理生理过程。在一项样本量为190例健康女性的前瞻性纵向观察性研究中,评估了孕前睡眠时间对胎儿冠臀长(crown rump length, CRL)和卵黄囊大小的影响,睡眠时间越短,卵黄囊和CRL越大,且早产风险增加^[27]。光是生物钟最重要的光诱导剂,位于视交叉上核。据报道持续人造光(continuous artificial light, LL)扰乱了中央和外周(子宫和卵巢)时钟基因的稳定性,导致孕鼠发情周期和孕酮水平改变,以及子宫生理关键标志物失调,除了SCN上Per2基因失衡外,LL显著改变了SCN、卵巢和子宫中24h周期时钟基因转录物之间的协调性,出现产后维护不良,进一步增加早产风险^[28],此外,一项系统回顾和荟萃分析表明,睡眠时间短和睡眠质量差可致使早产发生,怀孕期间失眠和睡眠呼吸暂停分别使早产的风险增加30%和40%。与一般人群相比,孕妇更容易遇到与睡眠有关的问题,睡眠时间最短的女性早产的可能性是睡眠时间最长的女性的1.23倍,而睡眠时间短和睡眠质量差可能是由压力引起的,作为一种生理压力源,压力“过载”和应激系统的激活可通过损害下丘脑-垂体-肾上腺轴和激活促炎系统而导致早产^[29]。

3 母体生物钟基因与子代发育

3.1 子代母源生物钟基因的获得

健康与疾病的发育起源理论认为,除了成人期的生活方式和基因遗传之外,如果生命在发育过程的早期(包括胎儿和婴幼儿时期)经历不利

因素如营养或环境不良等,将会增加其成年后罹患肥胖、糖尿病、心血管疾病等慢性疾病的概率,这种影响甚至会持续好几代人^[30]。胎儿昼夜节律系统在妊娠期间逐渐发育,同时受到母体体温、喂养及激素周期的影响,发育中的胎儿昼夜节律系统可以由外部环境编程,时钟紊乱改变了上游基因的调控,从而扰乱了母体产前和产后子宫健康的昼夜节律协调。胎盘位于发育中的母体昼夜节律系统和发育中的胎儿昼夜节律系统的边界,可能是生理昼夜节律时钟系统的外周振荡器,将母体光信号和其他信号传递给胎儿,母体的雌孕激素具有昼夜节律性,其中孕激素改变了昼夜节律信号和下丘脑-垂体-性腺轴的基因^[31]。

昼夜节律信号由母亲通过胎盘传递给胎儿,氧气、褪黑素和糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)的节律为外围时钟提供同步信号,其中氧的生理节律重置了细胞中的分子钟,缺氧反应的转录因子与生物钟基因之间存在双向关系,胎儿产前缺氧的昼夜节律具有高敏感性^[12],母体褪黑素和GC可以横贯胎盘,因此其可以向胎儿提供暂时的信号,胎盘来源的褪黑素还具有多效性生物学功能,控制昼夜节律、氧化还原稳态、炎症、表观遗传调节和胎儿发育^[32],妊娠期间生物时钟紊乱,以及褪黑素减少/缺失,可作为慢性疾病风险增加的预测因素。此外,产前母体压力也对子代的昼夜节律系统有长期影响。有研究观察到母胎之间单个SCN神经元之间不同步,中央振荡器和外周组织中的典型生物钟基因节律受损,于是胎儿的内源性昼夜节律受损,并在出生后才开始自主发挥作用,因此,母体和胎盘之间健康传递对防止后代患上非传染性疾病至关重要^[33]。

3.2 子代母源生物钟基因与代谢系统发育

妊娠期间昼夜节律紊乱使母体的新陈代谢发生变化,为确保胎儿最佳发育,孕妇体内出现胰岛素抵抗,从而为胎儿提供充足的葡萄糖,当高血糖孕妇的胰腺不能产生足够的胰岛素来维持血糖时,更多的葡萄糖就会通过胎盘屏障进入胎儿,致使胎儿出现高血糖,因此,胎儿高胰岛素血症会导致胎儿的大小和代谢增加^[34]。孕妇皮质酮水平在怀孕期间显著增加,并表现出昼夜节律,在怀孕结束时消失,GC可以在胎儿体内设定昼夜节律,

并加速昼夜节律振荡器和昼夜节律的发展,褪黑素和GC是胎儿的重要同步因素^[35],褪黑素作为一种有效的自由基清除剂、抗氧化剂和细胞保护剂,对母体-胎盘-胎儿起着关键的保护作用,能够改善胎盘功能,并直接作用于许多胎儿发育器官,抑制母体褪黑素会导致胎儿生长发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)、几种基因的差异表达及胎儿肾上腺皮质酮节律的改变^[36]。此外,胎盘葡萄糖和氨基酸转运蛋白的表达也可能表现出昼夜节律,生物钟可以直接调节表观遗传修饰酶,而这些酶反过来又对生物钟产生反馈,有助于振荡子的相互调节。

3.3 子代母源生物钟基因与神经系统发育

妊娠期间母体的内分泌信号驱动胎儿发育并在一定程度上影响子代的神经功能,与内源性昼夜节律GC节律相比,接受GC治疗的母亲其后代更易出现焦虑、压力应对受损和应激轴调节失调,这表明母体稳态GC的破坏、妊娠期间的压力及其昼夜节律紊乱都会增加子代在未来发展成精神疾病的风险^[37]。此外,母亲的活动/进食状态可能触发胎儿SCN的神经元活动,导致相关基因表达的节律变化,生物钟系统与下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPAO)之间具有很强的相互作用,光激活的中央时钟通过SCN和下丘脑室旁核(paraventricular nucleus of hypothalamus PVN)之间的突触控制HPAO轴,从而诱导肾上腺GC的释放,子代的生物钟基因可通过控制下丘脑GC受体(glucocorticoid receptor, GR)的可用性来确定应激轴对GC治疗的敏感性,白天活跃的Rev-erb α 作为Bmal1表达的抑制剂,能够稳定GR的核定位,增强其转录活性,通过这种复杂的相互作用网络,GC和生物钟基因可以相互调节,但过量的GC会使这一屏障饱和,干扰生物钟和压力系统的发育程序^[33]。

3.4 子代母源生物钟基因与循环系统发育

生物钟基因能改变胎儿产前缺氧对心血管系统的影响,导致成年后高血压和心血管疾病的发生,因为所有重要器官(肾脏、心脏及血管)都受位于大脑下丘脑视交叉上核的主昼夜节律振荡器的控制;此外,其通过体液和神经途径同步^[32]。母体与胎儿的血液不混合,但它们的循环在胎儿-

母体界面中非常接近。胎盘血管活性物质从胎盘释放到胎儿体内,从而调节对缺氧的反应,缺氧导致ROS增加,一氧化碳NO减少,胎儿ROS/NO表示外周血管收缩增强,并使血流从外周循环重新分布到重要器官,如大脑和心脏,氧气通过浓度梯度的简单扩散穿过胎盘屏障,因此,其运输效率主要取决于子宫血流、胎盘形态及胎盘代谢。若胎盘发育受到干扰,胎盘供氧可能会受到限制,胎盘屏障变厚,交换表面积缩小,导致胎儿生长受限^[38]。正是由于产前缺氧,胎儿激活复杂的适应性调节机制,包括化学反射、自主神经系统、NO、ROS、腺苷、儿茶酚胺和肾素-血管紧张素-醛固酮系统,这些机制可由胎盘和母体体液因素调节,其中胎盘起关键作用,其可以补偿低氧分压,从而维持胎儿的需求^[39]。因此,生物钟基因调节昼夜节律系统为未来产前计划的制订和防止成年后心血管高血压的发生开辟了新的途径。

4 总结与展望

胎盘是妊娠过程中母体与胎儿之间进行物质交换的重要场所。近年来研究证实,人胎盘存在生物钟基因,其参与整个妊娠过程,包括激素分泌、排卵、受精与着床。当生物钟基因异常表达时,会引起多种妊娠并发症并通过胎盘传递给子代,一旦发生突变,不仅影响胚胎在妊娠早期种植及后期生长发育过程,而且还会对子代的发育系统产生影响。此外,光周期-信号传导-基因表达-生殖调控是一个复杂的系统,生物钟基因的组蛋白修饰、组蛋白变异、DNA甲基化等会引起表观遗传学的变化,这是否与妊娠相关疾病的发生存在联系仍需进一步研究。同时,鉴于母体生物钟基因对子代的影响只有少数的人类研究,而且这些观察性研究不能直接建立孕产妇昼夜节律中断与后代终身健康之间的因果关系,因此建立动物模型对于确定哪些机制可能影响后代表型的规划,并制订特定预防干预措施至关重要。

参 考 文 献 :

- [1] 李文强,张新晨.生物钟基因 Rev-erb 和 ROR 在抗炎及免疫调节中的作用研究进展[J].中国现代医学杂志,2022,32(11):67-72.
- [2] SEN A, HOFFMANN H M. Role of core circadian clock genes in hormone release and target tissue sensitivity in the reproductive axis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 501: 110655.
- [3] PHILPOTT J M, TORGRIMSON M R, HAROLD R L, et al. Biochemical mechanisms of period control within the mammalian circadian clock[J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 126: 71-78.
- [4] ALVORD V M, KANTRA E J, PENDERGAST J S. Estrogens and the circadian system[J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 126: 56-65.
- [5] MAYWOOD E S. Synchronization and maintenance of circadian timing in the mammalian clockwork[J]. Eur J Neurosci, 2020, 51(1): 229-240.
- [6] ROSENWASSER A M, TUREK F W. Neurobiology of circadian rhythm regulation[J]. Sleep Med Clin, 2022, 17(2): 141-150.
- [7] 余昕焯,吴侠霏,漆洪波. 昆士兰卫生组织《妊娠期糖尿病指南(2021年版)》要点解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(9): 933-936.
- [8] ZLACKÁ J, ZEMAN M. Glycolysis under Circadian Control[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13666.
- [9] WALLACE D A, REID K, GROBMAN W A, et al. Associations between evening shift work, irregular sleep timing, and gestational diabetes in the nulliparous pregnancy outcomes study: monitoring mothers-to-be (nuMoM2b) [J]. Sleep, 2023, 46(4): zscac297.
- [10] CHOI H, RAO M C, CHANG E B. Gut microbiota as a transducer of dietary cues to regulate host circadian rhythms and metabolism[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(10): 679-689.
- [11] MANELLA G, SABATH E, AVIRAM R, et al. The liver-clock coordinates rhythmicity of peripheral tissues in response to feeding[J]. Nat Metab, 2021, 3(6): 829-842.
- [12] 唐瑶,顾蔚蓉,李笑天. 2021年ISSHP妊娠期高血压疾病临床指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(11): 832-838.
- [13] ZHOU G L, WINN E, NGUYEN D, et al. Co-alterations of circadian clock gene transcripts in human placenta in preeclampsia[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 17856.
- [14] SUTOVSKA H, BABARIKOVA K, ZEMAN M, et al. Prenatal hypoxia affects foetal cardiovascular regulatory mechanisms in a sex- and circadian-dependent manner: a review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2885.
- [15] LI Y Y, LI J P, HOU Y, et al. Circadian clock gene clock is involved in the pathogenesis of preeclampsia through hypoxia[J]. Life Sci, 2020, 247: 117441.
- [16] MILLER D, MOTOMURA K, GALAZ J, et al. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia[J]. J Leukoc Biol, 2022, 111(1): 237-260.
- [17] STAFF A C, FJELDSTAD H E, FOSHEIM I K, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2S): S895-S906.
- [18] WU H L, ZHANG S Y, LIN X N, et al. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes following progesterone

- supplementation before 20 weeks of pregnancy in spontaneously achieved singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 165.
- [19] KANE A D, KOTHMANN E, GIUSSANI D A. Detection and response to acute systemic hypoxia[J]. *BJA Educ*, 2020, 20(2): 58-64.
- [20] 王士萌, 韩昕宇, 亓丁, 等. 热休克蛋白在不明原因复发性流产中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(22): 69-74.
- [21] ZHAI J Y, LI S, HU J W, et al. *In silico, in vitro, and in vivo* analysis identifies endometrial circadian clock genes in recurrent implantation failure[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(7): 2077-2091.
- [22] ONO M, TOYODA N, KAGAMI K, et al. Uterine deletion of *Bmall* impairs placental vascularization and induces intrauterine fetal death in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7637.
- [23] JIANG Y, LI S P, XU W M, et al. Critical roles of the circadian transcription factor *BMALI* in reproductive endocrinology and fertility[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 818272.
- [24] CUI L Y, XU F, XU C F, et al. Circadian gene *rev-erba* influenced by sleep conduces to pregnancy by promoting endometrial decidualization via IL-6-PR-C/EBP β axis[J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 101.
- [25] BARINOV S V, TIRSKAYA Y I, SHAMINA I V, et al. Placental blood flow and pregnancy outcomes in women with abnormal placental localization and absence of placental "migration"[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(21): 3496-3502.
- [26] ZHOU G L, FICHOVA R N, HOLZMAN C, et al. Placental circadian lincRNAs and spontaneous preterm birth[J]. *Front Genet*, 2023, 13: 1051396.
- [27] VIETHEER A, KISERUD T, HAALAND Ø A, et al. Effect of maternal sleep on embryonic development[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 17099.
- [28] DAS M, MINOCHA T, KUMAR D, et al. Continuous artificial light potentially disrupts central and peripheral reproductive clocks leading to altered uterine physiology and reduced pregnancy success in albino mice[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2022, 21(7): 1217-1232.
- [29] WANG L, JIN F. Association between maternal sleep duration and quality, and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 125.
- [30] HSU C N, TAIN Y L. Light and circadian signaling pathway in pregnancy: programming of adult health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2232.
- [31] ANDERSON S T, FITZGERALD G A. Sexual dimorphism in body clocks[J]. *Science*, 2020, 369(6508): 1164-1165.
- [32] ASTIZ M, OSTER H. Feto-maternal crosstalk in the development of the circadian clock system[J]. *Front Neurosci*, 2021, 14: 631687.
- [33] YUN S, LEE E J, CHOE H K, et al. Programming effects of maternal stress on the circadian system of adult offspring[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(3): 473-484.
- [34] TARVONEN M, HOVI P, SAINIO S, et al. Intrapartur cardiotocographic patterns and hypoxia-related perinatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(11): 1563-1573.
- [35] LAMADÉ E K, HENDLMEIER F, WUDY S A, et al. Rhythm of fetoplacental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 - fetal protection from morning maternal glucocorticoids[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(6): 1630-1636.
- [36] MENDEZ N, HALABI D, SALAZAR-PETRES E R, et al. Maternal melatonin treatment rescues endocrine, inflammatory, and transcriptional deregulation in the adult rat female offspring from gestational chronodisruption[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 1039977.
- [37] ASTIZ M, HEYDE I, FORTMANN M I, et al. The circadian phase of antenatal glucocorticoid treatment affects the risk of behavioral disorders[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3593.
- [38] MORLEY L C, DEBANT M, WALKER J J, et al. Placental blood flow sensing and regulation in fetal growth restriction[J]. *Placenta*, 2021, 113: 23-28.
- [39] ISSAH Y, NAIK A, TANG S Y, et al. Loss of circadian protection against influenza infection in adult mice exposed to hyperoxia as neonates[J]. *Elife*, 2021, 10: e61241.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 张雨淋, 杨春燕, 刘美姿, 等. 生物钟基因调控妊娠并发症及其对子代发育的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(4): 45-50.

Cite this article as: ZHANG Y L, YANG C Y, LIU M Z, et al. Role of circadian clock genes in regulating pregnancy complications and their effects on offspring development[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(4): 45-50.