

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.15.009
文章编号: 1005-8982 (2024) 15-0058-07

综述

昼夜节律紊乱与胚胎着床失败关系的研究进展*

度银凤¹, 王宝¹, 王清仪¹, 陈璐², 冯晓玲²

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150006; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 胚胎着床失败可能与昼夜节律紊乱有关。人体的生理功能和代谢活动受昼夜节律的调控, 昼夜节律紊乱可能对生殖系统功能产生负面影响。昼夜节律紊乱会导致激素分泌异常、免疫功能紊乱及细胞周期调控失衡, 这些因素可能影响子宫内膜的状态和胚胎着床过程。因此, 维持良好的昼夜节律对于胚胎着床的成功至关重要。该综述旨在探讨昼夜节律与胚胎着床失败的关系, 以此为基础进行调护, 为隐性流产患者提供更有效的治疗策略, 从而提高胚胎植入成功的机会。

关键词: 胚胎着床失败; 昼夜节律紊乱; 配子发生; 胚胎

中图分类号: R714.8

文献标识码: A

Advances in the study of the relationship of circadian rhythm disorder and embryo implantation failure*

Tuo Yin-feng¹, Wang Bao¹, Wang Qing-yi¹, Chen Lu², Feng Xiao-ling²

(1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150006, China;

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine,

Harbin, Heilongjiang 150040, China)

Abstract: Embryo implantation failure may be associated with circadian disturbances. Studies have shown that the human physiological function and metabolic activities are regulated by the circadian rhythm, and this rhythm disturbance may negatively affect the reproductive system function. Circadian rhythm disorder can lead to abnormal hormone secretion, disturbed immune function and imbalance of cell cycle regulation, all of which may affect the state of the endometrium and the process of embryo implantation. Therefore, maintaining a good circadian rhythm is crucial for successful embryo implantation. Here, we aimed to explore the correlation between circadian rhythm and embryo implantation failure, based on which conditioning was performed to provide more effective treatment strategies for patients with recessive abortion, thus improving the chance of successful embryo implantation.

Keywords: embryo implantation failure; circadian rhythm disorder; gametogenesis; embryo

成熟卵子受精是妊娠的开始, 大约在受精6~7 d后胚胎植入子宫内膜的过程称为着床。若在妊娠初期胚胎不能成功着床则可导致妊娠无法持续, 胚胎着床失败的概率在不同情况下有所不同,

一般来说, 自然怀孕中胚胎着床失败的概率大约为50%^[1]。虽然目前尚无直接证据表明胚胎着床失败与昼夜节律紊乱(circadian rhythm disorder, CRD)存在直接的因果关系, 但有研究^[2]表明, 在哺

收稿日期: 2024-02-13

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No: 8217150728); 黑龙江省重点研发计划项目 (No: 2022ZX06C19); 校基金-博士创新基金 (No: 2018BS07); 黑龙江省高等学校青年创新人才培养计划 (No: UNPYSCT-2020234)

[通信作者] 冯晓玲, E-mail: doctorfxl@163.com; Tel: 13604800585

乳动物中,昼夜节律的中枢调控对生理调节至关重要,且可能会对生育过程产生一定影响。本文就 CRD 与胚胎着床失败的关系,人体生理功能和代谢活动如何受生物钟调控,以及这些节律的失调如何可能导致生殖系统功能受损进行综述,为提高胚胎着床的成功率及治疗不孕不育提供更有效的策略,帮助更多的不孕不育患者实现生育愿望。

1 昼夜节律

昼夜节律是指生命活动以大约 24 h 为周期的变动,其产生和维持由位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的中枢生物钟及外周器官组织的外周生物钟共同协同作用来调控。中枢生物钟作为生物节律的起搏器,可接收由视网膜上特异性黑视素传递至 SCN 的光信号,主要通过控制褪黑素(Melatonin, MLT)的合成及释放,然后同步外周组织器官的昼夜节律变化,精细调节全身器官、组织及细胞的分子节律^[3]。在细胞层面,细胞内源性节律是由生物钟通过整合外部光信息和生理信号从而调控转录因子转录-翻译反馈环所产生的^[4]。在基因层面,目前发现控制哺乳动物生物钟的基因有昼夜节律运动输出周期故障 *Kaput* (*Clock*) 基因;周期蛋白(*Period*) 基因,包括 *Per1*、*Per2* 及 *Per3*;隐花色素(*Cryptochrome*) 基因,包括 *Cry1* 和 *Cry2*;脑和肌肉组织芳香烃受体核转运蛋白的类似蛋白 1 基因(*brain and muscle arnt-like protein 1, BMAL1*) 等,这些基因及其相关蛋白产物组成一组特异的的核心元件,构成了生物钟基因调控网络^[5]。昼夜节律长期被破坏会引起失眠、疲劳、肥胖、性欲低下,甚至影响整体健康。目前已有研究显示,昼夜节律中断是生殖结果不佳的主要原因之一^[5]。

2 胚胎着床

胚胎着床是指胎生哺乳类动物活化状态下的胚胎与处于容受状态的子宫内膜相互黏着,直至胚泡完全埋入子宫内膜,从而建立母胚/胎间结构上的联系以达到物质交换的一个连续复杂的动力学过程。这个过程主要分为 3 步:定位、黏附、侵入。着床后的胚胎通过逐渐成熟的胎盘传

递妊娠信号及摄取母体血液中的营养物质来支持胚胎发育的需要,从而继续发育。成功的胚胎植入是胎生胚胎发育早期阶段的一个重要环节,是决定妊娠能否成功的关键步骤之一。胚胎着床失败受多种因素影响,如生殖器异常、配子发生、受精卵发育,以及胚胎因素、母体内环境等^[6]。生殖器异常包括子宫畸形或宫腔黏连等;配子发生包括精、卵细胞异常;受精卵发育和胚胎因素可能源自于遗传缺陷或发育不良;母体内环境因素可能涉及子宫内膜条件不适宜、内分泌和代谢紊乱、血栓前状态和免疫系统失衡等。以上因素均可能导致胚胎着床失败。而这些异常不排除与昼夜节律的失调有关。CRD 可能直接或间接影响上述各方面,从而增加胚胎着床失败风险。因此,维持正常的昼夜节律可能对优化生殖健康和提高胚胎着床成功率具有潜在的重要性。

3 CRD 与胚胎着床失败的关系机制

3.1 CRD 对生殖器的影响

胚胎着床失败可能与母体生殖器异常有关,包括先天发育异常和后天继发性异常。先天发育异常主要包括先天性子宫畸形、输卵管和卵巢发育异常等,后天继发性异常包括输卵管疾病、子宫内膜异位症、子宫内膜息肉、子宫肌瘤、宫腔黏连、子宫内膜炎症等,这些异常因素可能与 CRD 具有一定的关系,其具体机制可能涉及到人体内部的生理节律调控^[7]。生殖发育起源于胎儿早期,即人类的下丘脑-垂体-性腺轴(*hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG*) 在胎儿早期已形成,胎儿在胚胎发育中期至出生 6 个月内,HPG 轴通过精确调控性激素的产生和释放,参与调控生殖器发育。有报道称,昼夜节律存在于整个 HPG 轴上,即在这一轴上的相关生理过程受昼夜周期的影响,虽然女性与男性的性腺不同,但是昼夜计时系统对男女而言,几乎都是协调着体内所有的生理过程,包括性腺的发育及功能,这对男女生殖健康都至关重要^[4]。REITER 等^[8]提出胎儿是母体系统内的外围振荡器,即胎儿的外周生物钟不是由胎儿 SCN 控制的,而是主要由母体昼夜节律系统控制,所以当母体的昼夜节律失调会影响到胎儿生殖器的发育。但是胚胎发育期胎儿本身昼

夜节律究竟是从什么时候开始建立的?怎么建立的?目前还没有共识。已有动物实验研究报道,胎羊在孕晚期时,生殖激素分泌就已经建立了昼夜节律,扰乱光周期可改变相应生殖激素释放入血,影响生殖系统发育^[9]。因此,CRD可能通过影响HPG轴的功能,进而影响生殖器官的正常发育和功能。

3.2 对配子发生的影响

3.2.1 对精子的影响 HPG轴在胎儿出生6个月后随着年龄增长逐渐被抑制,直至青春期再次被启动。下丘脑释放的促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)作用于垂体GnRH受体,刺激垂体合成并释放促性腺激素,包括促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH),进而刺激性腺分泌性激素,启动青春期发育,维持生育功能。HPG轴释放激素的精确时间对生育能力至关重要,且生殖激素表现出昼夜节律性,并通过SCN同步。男性的促性腺激素刺激睾丸分泌睾酮,促进精子的生成。LH是睾酮产生所必需的,而FSH参与精子的生成^[10]。睾酮是一种生殖激素,大部分是在每天睡眠期间释放,其对男性性征发育与维持、性行为及维持生殖能力至关重要。

首先,CRD可能会影响精子的生成。精子生成需要一个相对稳定的环境,而昼夜节律不同步可能会破坏这种环境,导致精子生成困难,从而降低精子数量^[11]。由于昼夜节律不同步,睡眠不足本质上会产生压力刺激,增加下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活,从而增加皮质酮的产生,皮质类固醇水平的升高导致睾酮生成减少^[12]。同时,精液中的皮质酮水平在受孕时具有重要的生物学意义,尤其是在昼夜节律被干扰的情况下。有研究^[13]发现,精液中皮质酮的节律性变化与父亲的昼夜节律紧密相关,并且这种变化能够通过影响母体在受孕时对皮质酮的响应,进而影响胎盘和胎儿肝脏的转录程序。通过降低母体在受孕时的糖皮质激素受体表达,即可模拟由父亲昼夜节律干扰引起的胎盘和胎儿肝脏转录改变,这进一步支持了精液中的皮质酮在调节胚胎发育和生长中可能扮演关键角色的假设。因此,精液中的皮质酮不仅是一个传递父亲生理状态的信号分子,也

可能直接影响胚胎的早期发育环境和长期的健康状况。其次,有研究指出,育龄期男性睡眠时间短会导致精液质量异常^[14],这可能是通过影响精子的活力和生存能力,使其在竞争中处于劣势而导致的。而男性的生殖能力主要取决于精子的质量和数量。熬夜会增加精子早期凋亡率,同时使精子的活细胞率下降,还与催乳素(Prolactin, PRL)的分泌呈正相关,熬夜可以使PRL分泌增加^[15]。PRL升高通过抑制GnRH脉冲释放导致性腺功能低下、精子发生改变及生成降低甚至生精停滞^[16]。病例对照研究显示,睡眠障碍是弱精子症发生的一个危险因素^[17]。综上所述,男性的精子从生成到成熟,甚至射精均受昼夜节律的影响。

3.2.2 对卵泡(发育)及卵子质量的影响 稳定的昼夜节律不仅对生殖激素合成和分泌途径很重要,而且对卵泡发育、排卵及卵子质量也很重要。在卵巢组织中,卵泡主要由3种细胞类型组成:卵泡细胞、颗粒细胞、卵母细胞。这些细胞均受到卵巢生物钟和SCN的神经内分泌信号的共同调节^[18]。研究^[19]显示,长期的人工光照可以破坏自然的生物钟平衡,引发CRD,这种紊乱可能导致细胞内基因表达失调。在CRD模型小鼠中,卵母细胞展现出多种异常:一方面,卵母细胞的成熟可能异常,表现为成熟率下降、纺锤体形态和染色体排布异常,以及非整倍体数量增加。另一方面,卵母细胞的质量可能下降,伴随胞内氧化应激的增加、线粒体功能障碍、自噬和凋亡的增加。此外,卵母细胞中的DNA和RNA甲基化水平、微管的乙酰化及组蛋白的修饰也可能发生不同程度的变化,这些变化进一步导致卵母细胞的异常,从而降低胚胎的质量。这些卵母细胞的异常直接影响了其功能和发展潜力,最终可能影响到胚胎的着床和发展。生物钟系统还通过影响FSH水平促进卵泡生长和性类固醇激素的产生、通过影响雌二醇的循环水平以促进卵泡成熟,并控制排卵前LH激增的时间,从而触发排卵^[20-21]。昼夜紊乱会扰乱卵巢的生殖周期,周期被扰乱或能使卵泡生长受限的某些疾病会使卵巢生物钟的基因表达节律进一步被破坏,导致FSH、LH、雌孕激素和性激素结合球蛋白的24h特殊节律被破坏,最终通

过影响卵细胞质量、黄体生成素水平及子宫内膜的转化从而影响胚胎着床^[18,22]。另外,动物实验发现,卵巢类固醇生成细胞中 BMAL1 的缺失会降低孕酮水平和升高卵巢与输卵管的细胞内活性氧水平从而降低雌性小鼠卵母细胞受精、植入前胚胎发育和囊胚植入的潜力^[23]。综上所述,CRD 会严重影响卵泡发育的正常生理过程。

3.3 CRD 对受精卵发育及胚胎的影响

受精卵是成熟卵细胞在合适的时间排出后,与高质量的精子相遇形成的。除了上述精卵异常导致受精卵异常外,CRD 还可能引起氧化应激增加从而影响受精卵的发育,包括影响 DNA 稳定性、线粒体功能、细胞凋亡、抗氧化能力等^[24]。这些影响可能导致受精卵的发育受阻、存活能力下降,甚至影响胚胎的着床与发育过程。

受精 30 h 后,受精卵向宫腔移动同时卵裂。KENNAWAY 等^[25]研究了大鼠输卵管中时钟的节律性表达和时钟控制基因的节律性表达,首次表明女性生殖道具有内在的节律性,并表明植入前的胚胎过渡到子宫的过程中可能会受到输卵管产生的内环境的节律性变化的影响而降低早期胚胎发育和着床潜力。此外,十溴二苯乙烷暴露诱导的 CRD 小鼠出现内源性 MLT 水平降低,从而抑制了植入前胚胎的发育;还会导致透明带硬度和滋养外胚层皮质张力的变化^[26]。透明带在卵子受精前和胚胎孵化着床前是用来保护卵子和胚胎的,当这层“保护屏障”太厚或太硬,均有可能引起着床失败。除此之外,还有囊胚滋养层细胞的侵袭力对于胚胎着床和妊娠的成功也至关重要。当生物钟基因 BMAL1 表达降低时可能引起涉及与细胞迁移、侵袭有关的调节因子表达降低,从而抑制滋养细胞迁移和侵袭能力,导致胚胎着床失败^[27]。

3.4 CRD 影响母体内环境

3.4.1 子宫内膜条件 胚胎植入是一个关键的过程,为了成功植入,胚胎需要发育到囊胚期,且子宫必须处于容受状态。时钟基因可能还参与了调节子宫生理机能,从而调节植入。BMAL1 无效小鼠模型会导致青春期延迟、发情周期不规则、孕酮水平降低、子宫和卵巢变小及植入失败增加^[23]。有研究发现,CRD 截断 MLT 会改变子宫的微环境,

使治疗组小鼠子宫的植入部位数量显著减少^[26]。蜕膜化一旦启动,分化的子宫内膜基质细胞(human endometrial stromal cell, HESC)会产生短暂的促炎反应,而这个阶段就是靠雌、孕激素支持从而能接受植入的窗口期。而母体 HESC 的分化会受到 CRD 干扰^[28],从而导致子宫内膜与胚胎发育不同步,最终种植失败。MUTER 等^[29]对复发性流产患者黄体中段新鲜子宫内膜活检进行原代培养并分析,发现 Per2 同步人 HESC 的有丝分裂扩增和蜕膜转化,若 Per2 过早丢失会消除 HESC 的有丝分裂扩增,并容易出现高度紊乱的蜕膜反应。有研究报道,通过采集蜕膜样本进行实验证明复发性流产中 BMAL1 的下调通过调节金属蛋白酶组织抑制剂导致蜕膜化受损和异常滋养层侵袭,从而使胚胎植入失败^[30]。

3.4.2 内分泌和代谢 妊娠与内分泌及代谢功能息息相关,昼夜节律失调会引起内分泌及代谢功能异常,可以通过影响饮食习惯、血糖调节、脂质代谢、激素水平、脂肪积累等方面,增加患糖尿病、心血管疾病、代谢综合征或肥胖等风险^[31-33]。其严重可能会扰乱蜕膜化的过程,如多囊卵巢综合征、肥胖、高胰岛素血症、糖尿病、高雄激素血症、高催乳素血症、甲状腺功能异常等会影响胚胎种植^[34]。例如在高脂饮食诱导的肥胖早孕小鼠中糖酵解会引起子宫内膜蜕膜化损伤^[35]。而且在窗口期,在雌孕激素共同作用下,子宫内膜建立对胚胎的良好容受性,形成胞饮突。胞饮突发育及囊胚着床相关功能活动都是耗能的,糖原储备不足或代谢异常均无法为其提供能量来源从而导致着床失败^[36]。有报道称,机体分泌的糖皮质激素呈 24 h 昼夜节律,早晨达高峰,对生育能力而言,在男性体内促进精子成熟和类固醇生成;在女性体内调节胎儿生长发育,子宫中糖皮质激素的增加会降低胚胎着床率^[5,37]。昼夜节律失调后 MLT 分泌不规则和低循环水平影响子宫稳态、蜕膜形成和胎盘形成,与低着床率、难以维持妊娠有关^[38]。

3.4.3 血栓前状态 CRD 是增加罹患心血管疾病风险的关键危险因素,与动脉粥样硬化密切相关^[39],血液呈现高凝状态,从而易于形成血栓,动脉粥样硬化进展和不稳定斑块的主要特征是内皮

细胞向间质转化(endothelial mesenchymal transition, End MT)。体外研究表明, BMAL1抑制氧化低密度脂蛋白诱导的细胞内活性氧积累及随后的End MT^[40]。凝血机制异常导致胎盘局部形成微血栓甚至引起胎盘梗死、胚胎缺血缺氧、胚胎着床率下降、流产风险增加。绒毛组织中血管内皮生长因子与缺氧诱导因子-1 α 的低表达会导致滋养细胞的表型转换障碍、血管密度减少、血管生成受阻,从而引起血管生成及螺旋动脉重置障碍,导致胎盘浅着床而发生流产^[41]。

3.4.4 免疫功能 CRD可能会影响免疫细胞的数量、分布和功能,从而干扰整个免疫系统的活动,例如,免疫细胞的活性和数量受到影响会导致免疫系统的失衡,增加对胚胎的排斥反应^[42-43]。此外,CRD还可能会影响免疫细胞产生细胞因子和释放信号分子,近年来研究发现,这些分子亦可在胚胎种植和胎盘形成的过程中发挥重要作用^[44]。星形胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫细胞之一,受昼夜节律调控。CRD会促进这些细胞的炎症反应,例如,缺失时钟基因Per1可能增加脊髓星形胶质细胞白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和趋化因子2的表达,缺失BMAL1可以诱导皮质星形胶质细胞表达IL-2、IL-6,而且细胞因子IL-1、肿瘤坏死因子 α 的分泌也存在昼夜节律振荡^[45]。趋化因子及其受体主要参与调控母-胎界面免疫细胞的定向募集、迁移及活化,滋养层细胞的分化增殖和侵袭过程,以及蜕膜螺旋小动脉重构等,若其表达异常,则可诱发流产^[43]。因此,CRD可能会影响母体子宫内膜的免疫环境,破坏母-胎免疫界面的稳态从而降低胚胎着床的成功率。

对于女性来说,虽然男性的精子、精浆在生理上被视为异物,但在正常情况下,女性体内并不会产生针对精子的抗体。然而,在特定情况下,例如生殖道发生炎症或受到损伤时,可能会在血清和宫颈黏液中产生抗体。有报道^[46]称,炎症或损伤可以影响免疫细胞的昼夜节律表达,导致免疫细胞的昼夜节律失调,如抗炎调节性T细胞(anti-inflammatory regulatory T cell, Treg)、巨噬细胞等。尽管Treg细胞的昼夜节律可能不是内在的,但其在昼夜节律的调控下,可能在夜间增加,通过抑制炎性介质的表达和调节其他免疫细胞的

活性,从而在夜间有效抑制炎症或损伤的发展。此外,SNEHA等^[47]证明,子宫巨噬细胞能强烈促进绒毛外滋养层侵袭。而这一过程也受昼夜节律的调控。有研究^[48]揭示,脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的小鼠流产模型的胎盘中,巨噬细胞表现出M1样偏向,并且Rev-erb α 这一重要的时钟基因的表达降低。使用Rev-erb α 的激动剂SR9009可以通过激活PI3K信号通路(而非NF- κ B信号通路)来减少LPS诱导的巨噬细胞M1极化,并且能够降低LPS诱导的小鼠胚胎吸收率。因此,昼夜节律的调节可能影响免疫细胞的极化和功能,进而对生殖系统的免疫调节产生影响。

另外,CRD还可能加剧由系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、炎性肌病等自身免疫性疾病引起的局部或全身免疫炎症损伤^[49]。这些免疫反应和炎症损伤可能导致血管内皮受损,促进血栓形成,进而影响胎盘的供血,最终可能导致胚胎着床失败。因此,对于患有系统性自身免疫性疾病的患者,昼夜节律的稳定对于维持正常的免疫功能和促进成功的胚胎着床至关重要。

4 小结

胚胎着床作为妊娠成功的关键步骤之一,受多种因素的影响。现代社会中,作息不规律会导致CRD,可能会影响身体内的激素分泌和代谢功能,从而影响男女生殖系统的正常工作。这可能会导致生殖器异常、胚胎质量差、母体内环境不适合胚胎着床等问题,进而影响胚胎的着床和发育。因此,CRD可能是导致胚胎着床失败的一个可能因素。维持良好的昼夜节律对于促进正常的生殖系统功能和早孕的成功建立是非常重要的。故临床应通过个性化治疗,嘱患者慎起居,夜卧早起,与阳俱生。

参 考 文 献 :

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [2] BUSTAMANTE-VALDEZ D J, FUENTES-CANO M A, GONZALEZ-RUANO J S, et al. Intrauterine and early-life malnutrition in rats disrupts the circadian rhythm programming of energy metabolites through adulthood[J]. PLoS One, 2024, 19(3): e0299554.
- [3] BLANCAS-VELAZQUEZ A S, BERING T, BILLE S, et al. Role

- and neural regulation of clock genes in the rat pineal gland: Clock modulates amplitude of rhythmic expression of Aanat encoding the melatonin-producing enzyme[J]. *J Pineal Res*, 2023, 75(2): e12893.
- [4] van LOH B M, YAW A M, BREUER J A, et al. The transcription factor VAX1 in VIP neurons of the suprachiasmatic nucleus impacts circadian rhythm generation, depressive-like behavior, and the reproductive axis in a sex-specific manner in mice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1269672.
- [5] SCIARRA F, FRANCESCHINI E, CAMPOLO F, et al. Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of infertility[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3943.
- [6] 贾婉璐, 王海燕, 乔杰, 等. 反复着床失败患者的临床病例对照研究[J]. *中国生育健康杂志*, 2024, 35(1): 40-47.
- [7] ABDALOVA A M, SHURLYGINA A V, DERGACHEVA T I, et al. Circadian variations in cellular composition of lymphoid organs in rats with experimental endomyometritis[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2020, 169(6): 742-746.
- [8] REITER R J, SHARMA R, da CHUFFA L G, et al. Melatonin-mediated actions and circadian functions that improve implantation, fetal health and pregnancy outcome[J]. *Reprod Toxicol*, 2024, 124: 108534.
- [9] 陶建英. 昼夜节律对分娩启动、胎儿生殖和心血管发育的影响[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [10] 中华医学会男科学分会, 下丘脑促性腺激素释放激素脉冲泵在男科疾病中应用专家共识编写组. 下丘脑促性腺激素释放激素脉冲泵在男科疾病中应用专家共识[J]. *中华男科学杂志*, 2022, 28(3): 273-280.
- [11] ZHANG P, LI C, GAO Y, et al. Altered circadian clock gene expression in the sperm of infertile men with asthenozoospermia[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(1): 165-172.
- [12] LATEEF O M, AKINTUBOSUN M O. Sleep and reproductive health[J]. *J Circadian Rhythms*, 2020, 18: 1.
- [13] LASSI M, TOMAR A, COMAS-ARMANGUÉ G, et al. Disruption of paternal circadian rhythm affects metabolic health in male offspring via nongerm cell factors[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(22): eabg6424.
- [14] 唐颖. 睡眠行为和昼夜节律紊乱与育龄夫妇不孕不育关联研究及其 DNA 甲基化的中介效应[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [15] 高雅静. 补肾生精复方对微波辐射环境 HSP70 介导雄性生殖细胞凋亡通路的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [16] 何明. 续断种子方治疗高泌乳素少精子症患者的临床研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2020.
- [17] 赵晓龙. 弱精子症影响因素的病例对照研究及氧化应激与精子质量的关联性研究[D]. 西安: 空军军医大学, 2023.
- [18] BEROUKHIM G, ESENCAN E, SEIFER D B. Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 16.
- [19] 张慧亭. 持续人工光照对小鼠卵母细胞成熟及质量影响的研究[D]. 南宁: 广西大学, 2020.
- [20] 黄亮, 褚瑰燕, 杨公社. 生物钟在卵巢生理和病理中的作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38(1): 49-57.
- [21] BITTMAN E L. Circadian function in multiple cell types is necessary for proper timing of the preovulatory LH surge[J]. *J Biol Rhythms*, 2019, 34(6): 622-633.
- [22] 杜文豪, 高富敏, 李小龙, 等. 持续光照和熬夜对雌性生殖功能的影响[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2023, 42(3): 245-249.
- [23] JIANG Y, LI S P, XU W M, et al. Critical roles of the circadian transcription factor *BMAL1* in reproductive endocrinology and fertility[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 818272.
- [24] SHAFIEI G, MOGHANI-GHOROGHI F, MIYAN J, et al. Melatonin protects against visible light-induced oxidative stress and promotes the implantation potential of mouse blastocyst *in vitro*[J]. *Res Vet Sci*, 2023, 155: 29-35.
- [25] KENNAWAY D J, VARCOE T J, MAU V J. Rhythmic expression of clock and clock-controlled genes in the rat oviduct[J]. *Mol Hum Reprod*, 2003, 9(9): 503-507.
- [26] SHI F F, QIU J Y, ZHANG S Z, et al. Exogenous melatonin protects preimplantation embryo development from decabromodiphenyl ethane-induced circadian rhythm disorder and endogenous melatonin reduction[J]. *Environ Pollut*, 2022, 292(Pt B): 118445.
- [27] 徐丹, 左萌, 张文倩. 生物钟基因 *Bmal1* 对早期自然流产的影响[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2018, 37(4): 338-341.
- [28] 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.
- [29] MUTER J, LUCAS E S, CHAN Y W, et al. The clock protein period 2 synchronizes mitotic expansion and decidual transformation of human endometrial stromal cells[J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1603-1614.
- [30] LIŪ S J, WANG N, MA J, et al. Impaired decidualization caused by downregulation of circadian clock gene *BMAL1* contributes to human recurrent miscarriage[J]. *Biol Reprod*, 2019, 101(1): 138-147.
- [31] LIU H Y, WU Y X, ZHU H, et al. Association between napping and type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1294638.
- [32] ZHANG H H, ZHANG X N, WANG S F, et al. Adipocyte-derived exosomal miR-22-3p modulated by circadian rhythm disruption regulates insulin sensitivity in skeletal muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(12): 105476.
- [33] XIN M L, BI F J, WANG C, et al. The circadian rhythm: a new target of natural products that can protect against diseases of the metabolic system, cardiovascular system, and nervous system[J]. *J Adv Res*, 2024. DOI: 10.1016/j.jare.2024.04.005. Epub ahead of print.
- [34] 赵佳琳, 陈萍, 徐广立, 等. 多囊卵巢综合征所致复发性流产的中西医病因病机研究述评[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(11): 1952-1956.
- [35] 陈子轩. 糖酵解在高脂饮食诱导的肥胖早孕小鼠子宫内膜蜕

- 膜化损伤中的作用研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [36] 马永丹, 王翊丞, 岳利民. 子宫内膜糖原代谢在胚胎着床中的作用研究进展[J]. 生理学报, 2022, 74(2): 255-264.
- [37] 郑宏涛. 小鼠子宫内膜中糖皮质激素的局部调控机制研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2019.
- [38] CHUFFA L G D A, LUPI L A, CUCIELO M S, et al. Melatonin promotes uterine and placental health: potential molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 300.
- [39] 余皖杰, 曲荟龙, 梁春. 昼夜节律紊乱在动脉粥样硬化发病机制中的作用及其干预的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(14): 53-58.
- [40] ZHU M J, TANG H F, TANG X, et al. *BMAL1* suppresses ROS-induced endothelial-to-mesenchymal transition and atherosclerosis plaque progression via BMP signaling[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10): 3150-3161.
- [41] 柏青, 黄尤光, 李涓, 等. HIF-1 α 信号通路参与胎盘内皮增生的可能机制[J]. 西南国防医药, 2018, 28(12): 1142-1145.
- [42] JERIGOVA V, ZEMAN M, OKULIAROVA M. Circadian disruption and consequences on innate immunity and inflammatory response[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13722.
- [43] 冯晓玲, 郭鲁秦, 曹雯雯, 等. 补肾活血方对于 URSA 未孕患者免疫调节因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 132-135.
- [44] BOURDON M, MAGET A S, JELJELI M, et al. Reduced fertility in an adenomyosis mouse model is associated with an altered immune profile in the uterus during the implantation period[J]. *Hum Reprod*, 2024, 39(1): 119-129.
- [45] 许继岩, 彭良玉, 顾小萍. 昼夜节律紊乱对星形胶质细胞功能的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(3): 150-153.
- [46] HAND L E, GRAY K J, DICKSON S H, et al. Regulatory T cells confer a circadian signature on inflammatory arthritis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1658.
- [47] MANI S, GARIFALLOU J, KIM S J, et al. Uterine macrophages and NK cells exhibit population and gene-level changes after implantation but maintain pro-invasive properties[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1364036.
- [48] CUI L Y, XU F, WANG S C, et al. Pharmacological activation of rev-erb α suppresses LPS-induced macrophage M1 polarization and prevents pregnancy loss[J]. *BMC Immunol*, 2021, 22(1): 57.
- [49] AWUAH W A, HUANG H, KALMANOVICH J, et al. Circadian rhythm in systemic autoimmune conditions: potential of chron-immunology in clinical practice: a narrative review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(32): e34614.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 虞银凤, 王宝, 王清仪, 等. 昼夜节律紊乱与胚胎着床失败关系的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(15): 58-64.

Cite this article as: TUO Y F, WANG B, WANG Q Y, et al. Advances in the study of the relationship of circadian rhythm disorder and embryo implantation failure[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(15): 58-64.