综述
Review

昼夜节律与甲状腺功能及疾病的关系研究进展

杨钰坪[1]，陈卿[2]，张莉雯[2]，韩珊珊[1]，周妮娅[2]，徐琰[3]，明佳[1]

1. 重庆医科大学附属第二医院乳腺甲状腺外科，重庆 400010
2. 陆军军医大学（第三军医大学）军事预防医学系毒理学研究所，重庆 400038
3. 陆军特色医学中心（大坪医院）乳腺甲状腺外科，重庆 400042

CC BY NC ND

DOI 10.11836/JEOM22016

摘要：

昼夜节律是生物钟基因的转录-翻译反馈环受外界环境条件影响而形成的生命活动昼夜周期性变化现象。昼夜节律系统控制着生物体内几乎所有的生理过程，这些过程会随着外界环境的变化而发生改变。既往研究显示哺乳动物中下丘脑-垂体-甲状腺轴受下丘脑视交叉上核中央昼夜节律起搏器的调控，故甲状腺部分功能受生物钟控制，血液中甲状腺激素的分泌能呈现出昼夜节律特征。但生物钟对甲状腺调控作用的分子机制尚不明确，昼夜节律干扰是否与甲状腺功能的紊乱和甲状腺疾病的发生有关值得关注。本文围绕生物钟和昼夜节律与甲状腺功能的研究进展，从甲状腺生理功能的昼夜节律特性以及睡眠剥夺、夜间光照、夜班轮班对甲状腺功能的影响方面，重点综述了昼夜节律紊乱与甲状腺功能和以甲状腺恶性肿瘤为代表的甲状腺疾病的关系。分析表明，昼夜节律紊乱可能扰乱甲状腺激素的节律性分泌，但对甲状腺疾病特别是甲状腺恶性肿瘤的影响尚无明确结论，有必要进一步加强相关流行病学和分子机制研究。

关键词：昼夜节律；生物钟；甲状腺；内分泌；甲状腺癌

Research progress on relationships of circadian rhythm with thyroid function and diseases

YANG Yuping[1], CHEN Qing[2], ZHANG Liwen[2], HAN Shanshan[1], ZHOU Niya[2], XU Yan[3], MING Jia[1] (1. Department of Breast and Thyroid Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Institute of Toxicology, College of Military Preventive Medicine, Army Military Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400038, China; 3. Department of Breast and Thyroid Surgery, Army Specialty Medical Center (Daping Hospital), Chongqing 400042, China)

Abstract:

Circadian rhythm is a phenomenon of diurnal changes in life activities formed by a transcription-translation feedback loop of biological clock genes affected by external environmental conditions. The circadian rhythm system controls almost all physiological processes in the organism, and these processes will change as the external environment changes. Previous studies have shown that the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in mammals is regulated by the central diurnal pacemaker of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus, so part of the thyroid function is controlled by the biological clock, and the secretion of thyroid hormones in blood can present a circadian rhythm. However, the molecular mechanism of the biological clock's regulatory effect on thyroid is still unclear. Whether circadian rhythm interference is related to the disorder of thyroid function or the occurrence of thyroid diseases is worthy of attention. This paper focused on the research progress of biological clock, circadian rhythm, and thyroid function, specifically the characteristics of circadian rhythm of thyroid physiological function and the effects of sleep deprivation, light at night, and night shift work on thyroid function, elaborated the relationships of circadian rhythm disorder with thyroid function and thyroid diseases represented by thyroid malignant tumors. The review summarized that circadian rhythm disorder may disrupt the rhythmic secretion of thyroid hormones, but no clear conclusion is reached yet on any effect on thyroid diseases, especially thyroid malignant tumors, so it is necessary to further strengthen the relevant epidemiological and molecular mechanism research.

Keywords: circadian rhythm; biological clock; thyroid; endocrine; thyroid cancer

基金项目
国家自然科学基金项目（81871208）；宽仁英才（KY2019G016）

作者简介
杨钰坪（1997—），女，本科；
E-mail：913018044@qq.com

通信作者
明佳，E-mail：mingjia@cqmu.edu.cn

伦理审批 不需要
利益冲突 无申报
收稿日期 2022-01-16
录用日期 2022-08-10

文章编号 2095-9982(2022)09-1051-06
中图分类号 R12
文献标志码 A

▸引用
杨钰坪，陈卿，张莉雯，等. 昼夜节律与甲状腺功能及疾病的关系研究进展[J]. 环境与职业医学，2022，39(9)：1051-1056.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22016

Funding
This study was funded.

Correspondence to
MING Jia, E-mail: mingjia@cqmu.edu.cn

Ethics approval Not required
Competing interests None declared
Received 2022-01-16
Accepted 2022-08-10

▸ To cite
YANG Yuping, CHEN Qing, ZHANG Liwen, et al. Research progress on relationships of circadian rhythm with thyroid function and diseases [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(9): 1051-1056.

▸ Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22016

生物钟是一种控制生物体内各种功能或活动的周期性的内源性计时机制，例如睡眠——觉醒周期、激素释放和代谢等均受其调控[1]。几乎所有生物

体内都存在生物钟，它可以感受外界环境因素（如光照、运动、摄食等）的信号，并形成响应，能够使生物的行为模式与太阳日保持一致，并通过预测和协调所需的生理功能来支持生命活动适应环境[2]。这种在生物钟与光照、温度等外界环境因子相互作用下，在 24 h 周期交替变化条件下表现出的生理或行为节律，被称为昼夜节律。生物钟具有稳定性和可塑性 2 个特点[3]。稳定性是指生物体在基因层面形成了一套自主运转的内源性转录-翻译调控机制，从而使机体可在不依赖外界信号的条件下保持生命活动稳定的周期性。可塑性是指环境光照等因素可对生物钟进行调控，从而使人体内源性节律与外界环境变化规律保持一致。昼夜节律紊乱是一种生物时序的紊乱，可以发生在不同的组织水平，从个体细胞的分子节律紊乱到行为周期与环境变化的不一致[4]。由于外部因素（如跨时区旅行、夜间轮班作业、夜间光照暴露）和内部因素（如失明）造成的昼夜节律失调，或由于疾病（如肿瘤、损伤）和有害的遗传变异造成的视交叉上核受损引起的昼夜节律失调，都可能导致生理节律紊乱，并对健康产生各种不良影响，包括体内各种激素水平紊乱[5]、体重增加[6]、2 型糖尿病[7]、心血管疾病[8]和多种癌症[9]的风险增加。

甲状腺疾病是当前内分泌系统疾病中仅次于糖尿病的常见病和多发病。我国 18 岁及以上成年人的甲状腺疾病总体患病率高达 50%。甲状腺功能异常会影响正常人机体内新陈代谢、产热、细胞的发育和分化以及生长，也会损伤多系统、多器官。甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤，在过去几十年中其发病率呈显著上升趋势[10]。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。本文从哺乳动物生物钟的基本运行原理、甲状腺功能的昼夜节律、昼夜节律紊乱与甲状腺功能的关系这三个方面阐述昼夜节律对甲状腺功能及相关疾病影响的研究进展。

1 哺乳动物生物钟的基本运行原理

在哺乳动物中，生物钟是以等级结构组织的。位于等级结构核心的是下丘脑前部视交叉上核（suprachiasmatic nucleus, SCN）中的一群神经元和星形胶质细胞。SCN 被认为是驱动行为节律的主要昼夜节律起搏器[11]。环境光输入信号通过视网膜-下丘脑束直接传递到 SCN 神经元，继而，SCN 通过直接神经信号和体液信号的复杂组合（自主神经系统和糖皮质激素、褪黑激素水平的 24 h 节律等）使外周器官中的从属振荡器与中枢同步化[3]。除光照以外，SCN 还可间接响应休息-运动、摄食-禁食等外界环境的变化信号，从而进一步在生物体内外建立同步化[12]。

在过去的 15 年里，研究者们通过在许多模型系统中使用表型驱动的遗传分析来揭示生物钟的分子机制，并在 2017 年获诺贝尔生理学或医学奖[13]。目前研究已经明确，生物钟主要由生物钟基因和蛋白组成的转录-翻译反馈环路产生。在哺乳动物中，主环由正调控因子脑和肌肉芳香烃受体核转运样蛋白 1（brain and muscle arnt-like 1, BMAL1）和昼夜节律运动输出周期故障蛋白（circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK）组成异源二聚体形成转录激活复合物，并通过与周期基因（period, *PER*，包括 *PER1*、*PER2* 和 *PER3*）和隐花色素基因（cryptochrome, *CRY*，包括 *CRY1* 和 *CRY2*）启动子上游含有 *E-BOX* 元件的增强子结合，从而激活 *PER* 和 *CRY* 基因的转录。在细胞质中经过翻译后的 PER 和 CRY 蛋白达到一定水平后，二者可形成二聚体进入细胞核，反过来抑制 *CLOCK*、*BMAL1* 基因的转录，从而开始一个新的昼夜节律周期。另外，CLOCK-BMAL1 异源二聚体还诱导核受体亚家族 1 组 D（nuclear receptor subfamily 1, group D, NR1D；也称 *REV-ERB*，包括 *REV-ERBα*、*REV-ERBβ*）和视黄酸相关孤儿受体（retinoic acid-related orphan receptor, *ROR*，包括 *RORα*、*RORβ*、*RORγ*）转录，然后通过正调控（ROR 蛋白）和负调控（REV-ERB 蛋白）上游 *RRE* 元件来调节 *BMAL1* 基因的节律性表达，从而构成第二个重要的连锁反馈环[14]。同时，还有研究发现了另一个自动调节反馈环。软骨分化表达基因（differentiated embryo-chondrocyte, *DEC*，包含 *DEC1*、*DEC2*）通过其启动子中的 *E-BOX* 元件被 CLOCK-BMAL1 反式激活。DEC 蛋白再通过直接与 BMAL1 蛋白结合或通过与 CLOCK-BMAL1 竞争其启动子中 *E-BOX*、*RRE* 等序列来抑制自身的转录[15]。除此之外，生物钟基因的转录-翻译反馈环还能通过核心生物钟蛋白结合靶基因启动子区的 *E-BOX*、*RRE* 等元件来调节下游许多钟控基因（clock controlled gene, *CCG*）的节律性表达[16]。这些基因涉及转录调节、信号转导、蛋白质生产和新陈代谢等各种功能，从而使得各种组织器官的生理功能呈现周期性变化规律[17]。昼夜节律转录和翻译反馈环路机制见图 1。

2 甲状腺功能的昼夜节律

大量研究表明，正常人体内甲状腺相关激素的分

泌有明显的昼夜节律特性。这主要是因为甲状腺内分泌功能受下丘脑-垂体-甲状腺(hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT)轴调控，而 HPT 轴由下丘脑 SCN 中央昼夜节律起搏器控制[18]。褪黑素受体在 HPT 轴广泛存在，致使褪黑素对此轴具有全面的调节作用。同时，褪黑素又是中枢生物钟同步外周生物钟的信号分子[19]。因此，受 HPT 轴调控的甲状腺激素，如促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)和游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)，存在昼夜节律特性。其中 TSH 是甲状腺功能最敏感的指标[20]，其昼夜节律特性最为明显，故对甲状腺激素昼夜节律特性的研究调查中，常以 TSH 为观察目标。TSH 在睡眠期间的释放会受到抑制，这与睡眠-觉醒周期和睡眠结构有关[21]。有研究对志愿者血液中 TSH 水平的昼夜变化进行了高时间分辨率的研究，证实 TSH 激素水平呈现大幅度的昼夜波动，存在明显的夜间峰值[22]。在正常睡眠条件下，血浆 TSH 水平在午后或入睡前的傍晚开始上升，并在夜间早些时候达到最高水平。在夜间 TSH 水平达到峰值之后，会在睡眠期间下降，直到白天达到较低水平。TSH 振荡的幅度不受性别、体重指数或年龄的影响。然而，夜间 TSH 激增的起始时间随着体重指数的增加而显著延迟，同时随着年龄的增长而提前[23]。在健康人中，FT3 的昼夜节律曲线和 TSH 之间存在很强的相关性，因此 FT3 也能表现出较高的昼夜振幅，并且 FT3 峰值时间滞后于 TSH 峰值时间约 90 min。相比之下，FT4 的昼夜节律振幅很低[24]。下丘脑-垂体-甲状腺轴受昼夜节律调节途径见图 2。

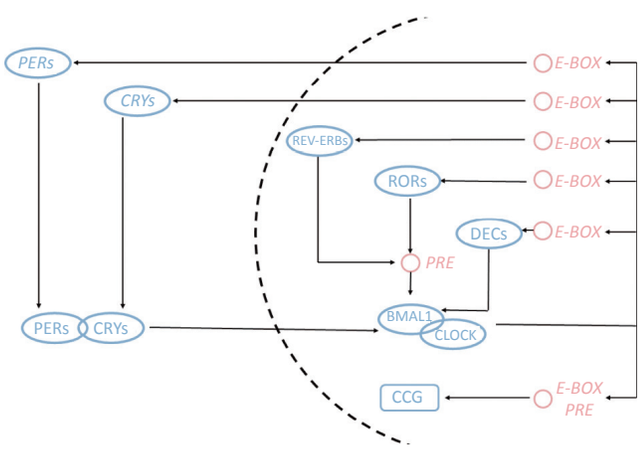


图 1 昼夜节律转录和翻译反馈环路机制

Figure 1 Diurnal rhythm transcription and translation feedback loop mechanism

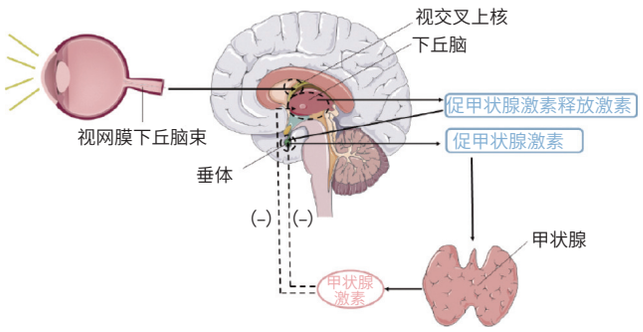


图 2 下丘脑-垂体-甲状腺轴受昼夜节律调节途径

Figure 2 Hypothalamus-pituitary-thyroid axis regulated by circadian rhythm

3 昼夜节律紊乱与甲状腺功能的流行病学调查

当生物钟受到外界影响时，有可能导致昼夜节律紊乱，从而引起疾病的产生。夜班工作、人工夜间光照以及睡眠剥夺引起的昼夜节律紊乱可能导致甲状腺功能异常，造成各类甲状腺疾病甚至是甲状腺肿瘤的发生。

3.1 睡眠剥夺与甲状腺功能

睡眠剥夺是一种睡眠障碍，是指由各种原因引起的睡眠缺失，它会导致睡眠时间不足，从而不能满足使机体保持警觉和清醒所需时间。可能造成昼夜节律的紊乱[25]。目前多项研究调查了短期睡眠剥夺对甲状腺功能的影响：Jauch-Chara 等[26]、Sadamatsu 等[27]、Brabant 等[28]的结果一致显示，与夜间正常睡眠的受试者相比，睡眠剥夺的受试者早晨血浆中的 TSH 水平更高。这可能是因为睡眠剥夺消除了睡眠对 TSH 分泌的抑制作用[29]。此外，Brabant 等[28]的研究还发现，睡眠剥夺后的恢复期睡眠比正常睡眠更能抑制 TSH 水平。研究者认为这是因为恢复期睡眠包括较大比例的深度睡眠，深度睡眠在一定程度上更显著地抑制了 TSH 的分泌，同时这种影响也可能是通过昼夜节律的相位变化来调节的。虽然在上述的短期睡眠剥夺中均发现 TSH 浓度在第一天晚上和第二天都升高，但 Schmid 等[30]发现连续 2d 睡眠剥夺后 TSH 水平降低，这与 Spiegel 等[31]连续 6 个晚上限制睡眠至 4 h 后的观察结果一致。在前一项研究[30]中还观察到，TSH 水平降低的同时游离甲状腺素指标(FT3、FT4)却升高，这表明 HPT 轴的负反馈调节机制可能是导致 TSH 下降的主要原因。上述研究结果提示短期的睡眠剥夺会影响 TSH 和其他甲状腺相关激素的水平，这可能导致甲状腺功能紊乱，而长期睡眠剥夺对甲状腺功能的影响有待进一步明确。同时，睡眠剥夺是否可以导致甲状腺疾病也需要

进一步研究。

3.2 夜间光照与甲状腺功能

夜间光照诱导的昼夜节律紊乱可能对甲状腺内分泌功能有影响。在几个不同物种中都发现，当从短光周期转为长光周期时，TSH 和 FT3 水平升高[32–33]。这可能是因为夜间光照从根本上将机体转变为白天更长的状态，从而减少了睡眠对甲状腺激素分泌的抑制作用。同时有研究表明，一方面夜间光照可以直接增加下丘脑和结节中 TSH 受体的表达，另一方面夜间光照还可通过褪黑激素的变化间接影响甲状腺活动[34]。自然状态下，血液、脑脊液和唾液中的褪黑素水平在白天很低，在夜晚升高，其中午夜至凌晨 4 点之间是褪黑激素分泌高峰期，若夜间光照暴露发生在这期间，褪黑素的分泌会完全被抑制[35]。

与之相反的是，若长期暴露在夜间光照中，甲状腺激素将降至非常低的水平[36]。例如，对生活在极地地区的居民进行的流行病学调查发现，他们存在所谓的“极地 T3 综合征”现象，这种综合征的一个特点是血液 FT3 水平长期处于低水平[37]。另外，美国一项包含 464 371 名参与者的大型队列研究将基于卫星遥感数据估计的夜间光照暴露情况与相应地点的甲状腺肿瘤发病率进行回归分析，结果表明，由夜间光照造成的昼夜节律紊乱与患甲状腺癌风险呈正相关，在人群整体中夜间光照暴露者患甲状腺癌的风险比（hazard ratio, *HR*）是对照组的 1.55 倍（95%*CI*：1.18~2.02），其中，在女性中夜间光照与甲状腺癌的相关性更强（女性：*HR*=1.81，95%*CI*：1.26~2.60；男性：*HR*=1.29，95%*CI*：0.86~1.94）[38]。这可能是因为夜间光照对褪黑素分泌的抑制作用会促进恶性肿瘤的发生[39]。然而目前只有这一项研究调查夜间光照与甲状腺癌的关系，其研究结果还待进一步验证。

3.3 夜班、倒班与甲状腺功能

夜班、倒班工作使从业者长时间暴露在人造灯光下，改变其日常活动和饮食的时间，减少睡眠时间，引起睡眠时间和质量的改变，这会导致生物钟的功能受到干扰，造成昼夜节律紊乱。大量有关夜班、倒班工作与甲状腺功能关系的流行病学调查结果普遍一致：Chang 等[40]与 Harbeck 等[41]均发现与正常夜间睡眠的受试者相比，夜班后的受试者早晨血浆中的 TSH 水平更高，从而促进甲状腺激素的分泌。这与睡眠剥夺和夜间光照对甲状腺激素分泌的影响结果一致。这是因为同睡眠剥夺和夜间光照一样，夜班会减轻睡眠对 TSH 分泌的抑制作用和增加 TSH 受体的表达[42]。Chen 等[43]研究发现夜间值班次数越多，甲状腺疾病发生的相对危险度越高。与上述研究相似的是，Magrini 等[44]也发现夜班工人患亚临床自身免疫性甲状腺功能减退的风险更高，这可能是因为夜班工作也会影响免疫系统的功能[45]。同时，Rizza 等[46]发现夜班工人比白班工人甲状腺结节发病风险更高（*OR*=1.78，95%*CI*：1.09~3.23）。甲状腺结节与甲状腺癌关系密切，约有 10%~15%的甲状腺结节会发展成甲状腺癌[47]。可以认为，夜班工人的甲状腺癌发病风险也更高。这可能一方面是因为 TSH 水平增高会促进甲状腺癌的发生[48–49]，另一方面，生物钟基因调控着许多细胞周期相关的基因，昼夜节律的紊乱会引起基因相关的细胞凋亡、DNA 损伤、细胞周期的改变，从而与癌症的发生有关[50]。因此，在甲状腺恶性肿瘤中生物钟基因表达异常[51]。Mannic 等[52]的研究发现与正常甲状腺和甲状腺良性结节相比，生物钟基因 *Bmal1* 在滤泡性甲状腺癌和乳头状甲状腺癌组织中表达上调，而 *Cry2* 在滤泡性甲状腺癌和乳头状甲状腺癌中表达下调。在滤泡性甲状腺癌和乳头状甲状腺癌中的甲状腺细胞表现出与正常甲状腺组织和良性结节相似的时钟转录振荡（除了乳头状甲状腺癌中的 *Per2* 改变），而来自低分化甲状腺癌的细胞则表现出了昼夜振荡的改变。另一项研究也报告了甲状腺癌中 *REV-ERBα* 和 *RORα* 基因的表达改变，特别是在 v-raf 鼠科肉瘤病毒癌基因同源物 B1（v-raf murine sarcoma viral oncogene B1, *BRAF*）基因突变为阳性的甲状腺癌患者中[53]。上述研究提示，从事夜班、倒班的人更易患甲状腺疾病。然而，上述的研究均未能得出昼夜节律紊乱与甲状腺疾病之间存在确切的关系，并且相关研究非常有限，特别是甲状腺癌方面。

4 结论

虽然目前昼夜节律对甲状腺功能的研究结果较为一致，但仍存在一些问题有待解决，特别是目前的临床研究大多立足于昼夜节律紊乱对甲状腺激素水平的影响，而较少关注甲状腺疾病。这可能是因为甲状腺疾病多为慢性疾病，需要长期随访，给研究造成了较大困难。关于昼夜节律紊乱与甲状腺癌的关系，有研究发现与良性甲状腺结节相比，恶性肿瘤的生物钟基因的表达有所不同，同时也有研究发现夜班工人患甲状腺结节的风险更高。这似乎说明昼夜节律紊乱与甲状腺癌之间存在一定关系。但甲状腺癌的高发是否归因于由昼夜节律改变而引发的甲状腺激素波动的因果关系还需进一步证明。虽然 TSH 水平升高为甲

状腺癌的危险因素，但甲状腺激素水平具有自我调节功能，短期的甲状腺激素水平的波动，可能并不会导致甲状腺癌的发生，昼夜节律改变对甲状腺癌发病的影响可能是涉及多因素复杂调节的综合结果。同时，目前仅有一项队列研究提示暴露于夜间光照人群患甲状腺癌的风险可能增加，尚未见到有其他研究验证昼夜节律紊乱为甲状腺癌的危险因素，故迫切需要更多具有足够样本量的流行病学研究来验证这一发现。此外，现有的流行病学研究的研究对象局限于特殊职业人群，研究结果外推到一般人群的时候需要非常谨慎。而且目前相关研究多在国外人群中开展，国内相关调查较少。从人种差异和环境差异等角度考虑，现有研究结果对我国人群的参考价值有一定限制。同时国内外对昼夜节律紊乱与甲状腺疾病的机制研究较少，并缺乏统一科学证据证实两者之间的关系。未来可从以下几个方面开展研究：1）在我国人群中开展昼夜节律紊乱对甲状腺功能影响的流行病学调查；2）在更多人群中探索昼夜节律紊乱对甲状腺疾病的影响；3）进一步明确昼夜节律紊乱是否为甲状腺癌的危险因素；4）开展实验室研究阐明昼夜节律紊乱影响甲状腺功能和诱发相关疾病特别是甲状腺癌的具体机制。深入开展相关研究了解昼夜节律与甲状腺功能的关系在甲状腺疾病的预防、诊断和治疗方面均具有重要意义。

综上所述，目前研究已经明确，HPT 轴受生物钟的调控，血液中甲状腺激素呈昼夜节律性。由睡眠剥夺、夜班轮班、夜间光照暴露引起的昼夜节律紊乱可能扰乱甲状腺激素（TRH、TSH、FT3 和 FT4）的节律性分泌。

参考文献

[1] PATKE A, YOUNG M W, AXELROD S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(2): 67-84.

[2] PARTCH C L, GREEN C B, TAKAHASHI J S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock[J]. Trends Cell Biol, 2014, 24(2): 90-99.

[3] MOHAWK J A, GREEN C B, TAKAHASHI J S. Central and peripheral circadian clocks in mammals[J]. Annu Rev Neurosci, 2012, 35: 445-462.

[4] VETTER C. Circadian disruption: what do we actually mean?[J]. Eur J Neurosci, 2020, 51(1): 531-550.

[5] TSANG A H, BARCLAY J L, OSTER H. Interactions between endocrine and circadian systems[J]. J Mol Endocrinol, 2014, 52(1): R1-R16.

[6] RÁCZ B, DUŠKOVÁ M, STÁRKA L, et al. Links between the circadian rhythm, obesity and the microbiome[J]. Physiol Res, 2018, 67(Suppl 3): S409-S420.

[7] JAVEED N, MATVEYENKO A V. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus [J]. Physiology (Bethesda), 2018, 33(2): 138-150.

[8] ZHANG L, JAIN M K. Circadian regulation of cardiac metabolism[J]. J Clin Invest, 2021, 131(15): e148276.

[9] SULLI G, LAM M T Y, PANDA S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment[J]. Trends Cancer, 2019, 5(8): 475-494.

[10] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.

[11] ALBRECHT U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks[J]. Neuron, 2012, 74(2): 246-260.

[12] DIBNER C, SCHIBLER U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans[J]. J Intern Med, 2015, 277(5): 513-527.

[13] SEHGAL A. Physiology flies with time[J]. Cell, 2017, 171(6): 1232-1235.

[14] KINOUCHI K, SASSONE-CORSI P. Metabolic rivalry: circadian homeostasis and tumorigenesis[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(11): 645-661.

[15] SATO F, KOHSAKA A, BHAWAL U K, et al. Potential roles of *Dec* and *Bmal1* genes in interconnecting circadian clock and energy metabolism[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 781.

[16] ZHANG R, LAHENS N F, BALLANCE H I, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(45): 16219-16224.

[17] DIBNER C, SCHIBLER U, ALBRECHT U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks[J]. Annu Rev Physiol, 2010, 72: 517-549.

[18] ORTIGA-CARVALHO T M, CHIAMOLERA M I, PAZOS-MOURA C C, et al. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis[J]. Compr Physiol, 2016, 6(3): 1387-1428.

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

[20] DA SILVEIRA DUVAL M A, ZANELLA A B, CRISTO A P, et al. Impact of serum TSH and anti-thyroglobulin antibody levels on lymph node fine-needle aspiration thyroglobulin measurements in differentiated thyroid cancer patients[J]. Eur Thyroid J, 2017, 6(6): 292-297.

[21] ZHANG Z, BOELEN A, BISSCHOP P H, et al. Hypothalamic effects of thyroid hormone[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 458: 143-148.

[22] EHRENKRANZ J, BACH P R, SNOW G L, et al. Circadian and circannual rhythms in thyroid hormones: determining the TSH and free T4 reference intervals based upon time of day, age, and sex[J]. Thyroid, 2015, 25(8): 954-961.

[23] PAGANI L, SCHMITT K, MEIER F, et al. Serum factors in older individuals change cellular clock properties[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(17): 7218-7223.

[24] RUSSELL W, HARRISON R F, 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.

[25] GRANDNER M A, ALFONSO-MILLER P, FERNANDEZ-MENDOZA J, et al. Sleep: important considerations for the prevention of cardiovascular disease[J]. Curr Opin Cardiol, 2016, 31(5): 551-565.

[26] JAUCH-CHARA K, SCHMID S M, HALLSCHMID M, et al. Pituitary-gonadal and pituitary-thyroid axis hormone concentrations before and during a hypoglycemic clamp after sleep deprivation in healthy men[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54209.

[27] SADAMATSU M, KATO N, IIDA H, et al. The 24-hour rhythms in plasma growth hormone, prolactin and thyroid stimulating hormone: effect of sleep deprivation[J]. J Neuroendocrinol, 1995, 7(8): 597-606.

[28] BRABANT G, PRANK K, RANFT U, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70(2): 403-409.

[29] 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.

[30] SCHMID S M, HALLSCHMID M, JAUCH-CHARA K, et al. Partial sleep restriction modulates secretory activity of thyrotropic axis in healthy men[J]. J Sleep Res, 2013, 22(2): 166-169.

[31] SPIEGEL K, LEPROULT R, VAN CAUTER E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function[J]. Lancet, 1999, 354(9188): 1435-1439.

[32] YOSHIMURA T. Neuroendocrine mechanism of seasonal reproduction in birds and mammals[J]. Anim Sci J, 2010, 81(4): 403-410.

[33] NAKAO N, ONO H, YAMAMURA T, et al. Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response[J]. Nature, 2008, 452(7185): 317-322.

[34] IKENO T, WEIL Z M, NELSON R J. Dim light at night disrupts the short-day response in Siberian hamsters[J]. Gen Comp Endocrinol, 2014, 197: 56-64.

[35] TOUITOU Y, REINBERG A, TOUITOU D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: health impacts and mechanisms of circadian disruption[J]. Life Sci, 2017, 173: 94-106.

[36] DOMINONI D M, QUETTING M, PARTECKE J. Long-term effects of chronic light pollution on seasonal functions of European blackbirds (*Turdus merula*)[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e85069.

[37] PALINKAS L A, SUEDFELD P. Psychological effects of polar expeditions[J]. Lancet, 2008, 371(9607): 153-163.

[38] ZHANG D, JONES R R, 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.

[39] REITER R J, TAN D X, KORKMAZ A, et al. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review[J]. Crit Rev Oncog, 2007, 13(4): 303-328.

[40] CHANG Y S, CHEN H L, HSU C Y, et al. Nurses working on fast rotating shifts overestimate cognitive function and the capacity of maintaining wakefulness during the daytime after a rotating shift[J]. Sleep Med, 2013, 14(7): 605-613.

[41] HARBECK B, SUEFKE S, HAAS C S, et al. No stress after 24-hour on-call shifts?[J]. J Occup Health, 2015, 57(5): 438-447.

[42] LESO V, VETRANI I, SICIGNANO A, et al. The impact of shift-work and night shift-work on thyroid: a systematic review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(5): 1527.

[43] CHEN T Y, HSU C C, FENG I J, et al. Higher risk for thyroid diseases in physicians than in the general population: a Taiwan nationwide population-based secondary analysis study[J]. QJM, 2017, 110(3): 163-168.

[44] MAGRINI A, PIETROIUSTI A, COPPETA L, et al. Shift work and autoimmune thyroid disorders[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2006, 19(4 Suppl): 31-36.

[45] ZIELINSKI M R, SYSTROM D M, ROSE N R. Fatigue, sleep, and autoimmune and related disorders[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1827.

[46] RIZZA S, NERI A, CAPANNA A, et al. Night shift working is associated with an increased risk of thyroid nodules[J]. J Occup Environ Med, 2020, 62(1): 1-3.

[47] DIBNER C, SADOWSKI S M, TRIPONEZ F, et al. The search for preoperative biomarkers for thyroid carcinoma: application of the thyroid circadian clock properties[J]. Biomark Med, 2017, 11(3): 285-293.

[48] HAYMART M R, REPPLINGER D J, LEVERSON G E, 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.

[49] POLYZOS S A, KITA M, EFSTATHIADOU Z, et al. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(9): 953-960.

[50] MASRI S, SASSONE-CORSI P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms[J]. Nat Med, 2018, 24(12): 1795-1803.

[51] SANCAR A, LINDSEY-BOLTZ L A, KANG T H, et al. Circadian clock control of the cellular response to DNA damage[J]. FEBS Lett, 2010, 584(12): 2618-2625.

[52] 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.

[53] MOND M, ALEXIADIS M, ERIKSSON N, et al. Nuclear receptor expression in human differentiated thyroid tumors[J]. Thyroid, 2014, 24(6): 1000-1011.

(**英文编辑**：汪源; **责任编辑**：汪源)