

文章编号 1006-8147(2020)01-0091-05

综述

多囊卵巢综合征与生物钟的研究进展

邹怡欣¹, 时雨杰¹综述, 刘煜², 刘畅¹审校

(1.中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198; 2.南京医科大学附属逸夫医院, 南京 211166)

摘要 多囊卵巢综合征(PCOS)的临床特征主要为不孕、闭经、肥胖以及多毛等,是妇科常见的内分泌失调性疾病。目前临床上主要通过降低雄激素水平、改善胰岛素抵抗和诱发排卵等方法改善PCOS。有研究发现,经常倒班工作和跨时区飞行会导致女性生物钟紊乱,提高了生殖系统疾病发生的风险。本文从生物钟调控的角度综述了PCOS的发病机制及其药物治疗的现状,从而为运用时辰治疗学的原理改善包括PCOS在内的生殖系统疾病提供更广阔的思路。

关键词 多囊卵巢综合征; 节律紊乱; 时辰药理学

中图分类号 R1

文献标志码 A

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种常见的内分泌异常导致的排卵功能障碍性疾病。据估计,约1/5的育龄妇女受其影响^[1-2]。该病症在临床上的表现为:(1)在生殖方面,常表现为稀发排卵或无排卵、不孕、雄激素过多和多毛;(2)在代谢方面,显示出胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、葡萄糖耐量降低、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)以及心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)多发等症状;(3)在心理上则表现为焦虑、抑郁^[3]。因持续无排卵,在严重情况下PCOS还会使子宫内膜过度增生,增加子宫内膜癌的风险^[4-5]。此外,PCOS对其他系统也有影响,如还能引发口腔病症^[6]。

一般认为,由PCOS导致的激素失调主要表现为胰岛素和雄激素水平升高。同时,遗传、环境与其他因素相结合导致内分泌紊乱^[7]。生殖神经内分泌功能障碍使促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)、促黄体激素(luteinizing hormone, LH)的分泌频率和幅度增加,是PCOS的病理生理机制之一^[8]。有研究证明,肥胖、卵巢功能不全和下丘脑垂体轴各水平的功能紊乱也是促成PCOS的原因。PCOS患者易发肥胖;反之,肥胖同样可导致PCOS的发生^[9]。肥胖诱发的代谢紊乱不仅可增加罹患高雄激素血症(hyperandrogenemia, HA)、多毛症、不育症和妊娠期并发症的风险,还能协同IR进一步加剧T2DM和心血管疾病的发生。此外,PCOS伴随肥胖症还可以使IR恶化,增加CVDs的

基金项目 国家自然科学基金资助项目(31771298, 31800992, 81800512);国家重点基础研究发展计划“973”项目(2012CB947601);江苏省自然科学基金资助项目(BK20180554, BK20180577)

作者简介 邹怡欣(1995-),女,硕士在读,研究方向:代谢调控与代谢紊乱的分子发病机制;通信作者:刘畅, E-mail: changliu@cqu.edu.cn。

患病率^[10]。

1 生物钟和女性生殖功能的关系

在自然界中,从单细胞到高等生物,乃至人类的几乎所有生命活动均存在着按照一定规律进行的周期性现象,这种生命活动现象称为生物钟^[11]。以哺乳动物为例,生物钟控制着各种生理进程,如睡眠周期、血压、血液激素水平及能量代谢等,使之呈现出大约以24 h为周期的节律性变化。由于生物钟的存在,从细胞到器官乃至个体在不同时期,对外界环境的各种理化因子表现出反应性和敏感性的差异。

生物钟基因在细胞和分子水平上与哺乳动物的生殖生理和生殖内分泌密切相关,流行病学研究表明生物钟失调的女性更易表现出生殖力低下和不良妊娠的特征。目前人们对生物钟如何影响生殖的机制尚不清楚,钟基因的表达与PCOS临床病理学特征之间的分子机制也未完全阐明。因此,深入生物钟紊乱与PCOS发病机制的关联,可以在临床中更好地运用时间生物学原理为治疗PCOS服务^[12-13],实现个性化精准医疗。

1.1 生物钟及其分子机制 昼夜节律由一系列钟基因的转录和转录后调控产生的分子振荡引起,机体内不同水平的生命活动均表现出一定的时间顺序性及周期节律性^[14]。生物钟以位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的中枢振荡器为主起搏点,其他外周组织为次起搏点。中枢和外周生物钟共同构成一个完整的调节系统,产生并维持以24 h为一个循环周期的昼夜波动^[15-16]。生物钟依赖于钟基因“转录-翻译-加工”的自我调节反馈环路,对其表达和各种生理活动进行调控。核心反馈调节环路如下:核心转录因子BMAL1(aryl

hydrocarbon receptor nuclear translocator-like, Arntl) 与 CLOCK (circadian locomotor output kaput) 相互结合形成异源二聚体,随后在转录水平上调控其他钟基因的表达,例如 PER 1/2/3 (Period 1/2/3) 和 CRY 1/2 (cryptochrome 1/2)。转录结束后,PER 和 CRY 在细胞质内进入翻译阶段,当胞质内二者蛋白水平达到一定浓度阈值时,则重新转位至细胞核,抑制 CLOCK/BMAL1 二聚体的转录活性,同时 PER 和 CRY 的转录活性也被抑制,由此形成反馈调节^[17]。除核心反馈调节环路以外,CLOCK/BMAL1 异源二聚体还可以诱导核受体 (nuclear hormone receptors, NHRs) 的调节,如 RORs (retinoic-acid-receptor-related orphan receptors, ROR α/β) 和 NR1D1/REV-ERBs (nuclear receptor subfamily 1, group D, member),二者分别激活和抑制 BMAL1 的转录^[18-19]。

1.2 卵巢生物钟的调控作用 研究表明,约 43% 的基因在外周组织中呈现出节律性表达,包括肝脏、心脏、骨骼肌和卵巢^[20]。由此可见,除了由 SCN 调控的主生物钟外,各外周器官也存在相应的外周生物钟。外周时钟节律与能量稳态之间存在直接关系,且时钟基因的表达与代谢基因的转录活性是可控的^[21]。例如,Kobayashi 等^[22]研究发现,胃动脉中雌二醇 (17 β -estradiol, E2) 水平表现出明显的昼夜节律,且与胃门静脉 E2 水平呈现正相关,与肝脏中 Esr1 (estrogen receptor α , ER α mRNA) 的基因表达呈现负相关。由此可以得出结论,血液 E2 水平的昼夜节律受控于胃门静脉 E2 的量和肝脏中 ESR1 的表达。

卵巢生物钟在中枢生物钟的调控下影响排卵并控制类固醇激素的释放。PER1、PER2 和 BMAL1 等时钟基因在大鼠卵巢中的表达具有昼夜节律性,进而调节卵泡和黄体内颗粒细胞和卵泡膜细胞的生理活动。Fahrenkrug 等^[23]利用 RT-PCR 和免疫组学等技术发现,雌鼠卵巢细胞内生物钟基因 Per1 和 Per2 表达具有明显的昼夜周期性,该研究证明了卵巢生物钟的存在。同样,Karman 等^[24]通过 RT-PCR 技术发现核心振荡器元件 (Clock, Bmal1, Cry1, Per1, Per2 等核心生物钟基因) 在卵巢中节律性表达,为发现卵巢中昼夜节律转录翻译反馈环路奠定了基础。

另外,在下丘脑-垂体-卵巢 (hypothalamus-pituitary-ovary, HPO) 轴的各个水平上均存在生物钟,而生物钟的失调,正是导致各种生殖疾病的原因。由此可以认为,PCOS 是由于中枢时钟和 HPO 轴上各时钟不同步导致的。张芹等^[25]选取了雌性

Rev-erb- α 敲除型 (Rev-erb- $\alpha^{-/-}$) 和野生型 (Rev-erb- $\alpha^{+/+}$) 小鼠,分别与雄性野生型 C57BL/6J 小鼠交配观察雌鼠的生理周期,发现敲除型小鼠生理周期延长导致其生殖能力下降,表明生物节律在维持生理周期稳态上扮演着重要角色。马广军等^[26]的研究表明,持续光照会降低卵巢雌激素的合成与分泌,并且卵巢颗粒细胞内瘦素受体 (leptin receptor, Lepr) 的表达受 BMAL1 的正向调控,光照周期紊乱会破坏生物钟系统的稳定,抑制 Lepr 的 mRNA 表达从而阻断瘦素对 E2 合成的调控作用。Shimizu 等^[27]研究发现,昼夜节律基因还与雌性动物的发情周期有关,Per2 和 Clock 时钟基因均能调节卵巢颗粒细胞的功能,PER2 能够通过刺激 E2 的产生和 P450 的表达增加颗粒细胞黄体酮的生成,而 CLOCK 则与 PER2 有着相反的调控作用。

主生物钟主要受光暗周期的调节。SCN 对光线高度敏感,可以接收由视网膜传入的明暗光线的神经冲动,将其转化为化学信号,从而调节褪黑素 (melatonin, MT) 的分泌。MT 随着光暗的变化呈现昼低夜高的节律,与 MT 受体结合引起以 24 h 为周期的近日节律的变化。值得注意的是,MT 受体在子宫肌层、卵巢颗粒细胞和黄体细胞^[28-29]中均有分布,由此可见,MT 对 HPO 轴具有重要的调节作用,主要体现在 MT 能促进黄体期卵巢颗粒细胞和黄体细胞中孕酮的合成分泌^[30-31]。诸多研究表明,MT 浓度可以影响排卵:经常口服避孕药的女性群体中,MT 水平在黄体中期和中卵泡期相较于正常群体均明显偏高,证明在无排卵月经周期内 MT 水平是上升的^[32]。下丘脑性闭经患者 MT 的昼夜水平均明显高于正常人群,且夜间水平约为正常水平的 3 倍^[33]。总之,生物钟的紊乱,会引发 MT 合成分泌异常,进而影响性激素的合成,直接导致月经周期异常及生殖系统疾病的发生。

1.3 生物钟紊乱与生殖系统疾病 生物钟对机体的影响人的生理功能正常与否和生物钟密切相关,主要表现在体温、行为模式上。内源性昼夜节律主要调节以 24 h 为周期的生理机能,如体温、脉搏、呼吸、血压、激素、酶、血液和组织细胞内的生化反应等,基因功能活动也同样呈节律性。不同的组织振荡器对激素都具有调节作用,昼夜节律的变化影响内分泌信号的产生和下游反应的应答,而内分泌信号存在反馈干扰生理和代谢稳态的机制^[34]。研究表明,生物钟基因多态性和环境因素导致的 HPO 轴上各水平生物钟失同步,是一些复杂生殖系统疾病的病因之一。

生物钟参与控制生殖过程中的排卵、类固醇激素释放、卵泡发育等生殖生理进程。Alvarez 等^[35]的研究指出, Bmal1 基因敲除可导致小鼠不孕不育, 且小鼠体内的类固醇合成急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR)功能障碍, 类固醇激素合成水平降低, 最终导致小鼠的生殖能力下降。Hickok 等^[36]发现, 生物钟基因在人 GnRH 神经元中存在节律性表达。Smarr 等^[37]的研究表明, 雌鼠下丘脑前腹侧室旁核中 Per1、Bmal1 表达呈现出节律性振荡, 从而调控 LH 的周期性合成及分泌。可见, 生物钟失调与生殖系统疾病密切相关, 研究钟基因与生殖疾病间的作用机制, 将有助于为相关疾病的治疗提供更广阔的思路。王朝霞等^[38]通过在裸鼠移植瘤肿瘤组织中导入 Per2 基因, 证明 PER2 可以下调凋亡抑制基因 Bcl-2, 促进凋亡基因 Bax 表达, 进而诱发肿瘤细胞凋亡, 通过抑制卵巢癌的生长转移发挥其抑瘤效果。Hideki 等^[39]发现 Cry1 和 Bmal1 与上皮卵巢癌的临床病理指标(发病年龄、临床分期、病理类型和分级)存在相关性, 这两个基因的表达丰度可以代表肿瘤分期和病理分型。另外, 子宫内膜癌的发病进程可能与 Cry1、Per1、Per2 的 CpG 岛甲基化引起的生物钟紊乱有关。

2 生物钟与 PCOS 的关系

时钟基因变异或被人为敲除则会导致昼夜节律变化、HPO 轴上各水平生物钟失同步、激素分泌模式改变等多种生理功能的紊乱, 会进一步导致相关疾病的发生。流行病学调查表明, 女性由于长期熬夜、倒班工作、跨时区飞行等不健康的生活方式, 正常的昼夜节律受到光暗和时间的影响, 致使生殖能力低下和不良妊娠的概率更高^[40]。同时, 基于卵巢生物钟在调节女性内分泌代谢中发挥关键性作用这一观点, 越来越多的证据显示昼夜节律紊乱导致女性群体患 PCOS 的风险增加。

2.1 PCOS 的发作时辰节律性 PER2 在海马体突触可塑性和记忆中发挥重要作用, 与神经性疾病阿尔茨海默病密切相关^[41-42]。Clock 突变小鼠表现出低胰岛素及高血糖血症^[43-44], 与 T2DM 及心肌疾病相关^[45]。这些研究揭示了生物钟在行为、代谢及认知等相关疾病方面的重要性。心血管疾病、脑血管疾病, 心源性猝死多发生在清晨醒后数小时, 这些疾病的发作都可能与夜间较低水平的血压在清晨觉醒后迅速上升有关联^[46]。因此, 了解生物钟对于疾病发生与发作时间的了解具有重大意义。

光照或生物钟的紊乱通过影响 MT 的合成分泌, 导致月经周期紊乱。而 PCOS 患者通常在月经时

限性、节律周期性和功能状态性上表现异常:(1)时限异常:有研究发现 PCOS 在青春期启动提前^[47]并表现为发育亢进, 另外还表现为绝经延迟。(2)状态异常:PCOS 是原发卵巢的疾病, 卵泡功能异常是 PCOS 病变的核心^[48], 卵泡数量多, E2 浓度高, 易发卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS), 即卵巢对促性腺激素的过度应答。(3)节律异常:激素调节下节律性的破坏, 如年节律, 月节律等^[49]。PCOS 患者主要表现为月节律性延长或者消失, 月经后期稀发、闭经。PCOS 患者在月经周期的不同时期临床表现均有所不同:在经后期即卵泡期, 卵泡发育过程中数目过多, 且卵泡仅能发育至 2~9 mm, 在卵泡发育的早期即停止生长;在经间期临床表现为排卵障碍^[50]。在月经周期节律中, 各种生理水平不停发生节律性变化, 生物钟对于卵泡的发育成熟、排卵起着不可替代的作用。而生物钟的紊乱, 会导致一些女性内分泌疾病的发病率显著升高。

2.2 PCOS 的药物时辰治疗 PCOS 是一种以持续性无排卵、HA 或 IR 为特征的内分泌紊乱综合征, 是无排卵性不孕的重要原因, 而促排卵是现今治疗 PCOS 的主要措施。在此基础上可以结合生物钟的昼夜节律进行给药, 遵循人类疾病发生和人体对药物代谢调节的时间特异性分子机制, 进而为不同患者提供最佳的用药时间以及精准化的治疗手段。

关于时辰药理学^[51-52]的诸多研究已经证实, 药物作用与人体生物钟有着极其密切的内在联系。在不同的作用时辰上, 相同剂量的同种药物给药可呈现出差异很大的治疗效果。因此, 根据机体对药物的反应节律决定最佳的给药剂量和时间, 考虑药物的血药浓度与生物钟的配合不仅可以提高疗效和节省药物, 还能将药物的不良反应降到最低限度。李伟等^[53]在类风湿性关节炎患者 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的浓度随时间变化且零点前达到峰值的事实基础上, 进一步证实了晚间给药的用药效果优于传统的晨间给药。胡洁等^[54]基于肺癌患者在 6 点到 12 点时间段内 DNA 合成达到高峰的现象而建立小鼠时辰给药系统, 筛选出 ZT15 (Zeitgeber time 15)是紫杉醇抗肿瘤效果最佳的给药时间。目前已有证据表明, 高分子量制剂治疗癌症的给药时间受到昼夜血压波动的影响^[55]。对于 PCOS 而言, 相关激素在发情周期存在明显的昼夜节律:血浆皮质醇值早上比下午高 2~3 倍, 其最大值出现在凌晨 4~8 点之间, 最小值出现在下午 4~8 点之间;LH 高峰值多数发生在上午 8 点, 而在排卵前最

高峰出现于凌晨 4 点^[56];MT 浓度在夜间达到高峰,且受到光照的影响。由此可见,PCOS 患者的生理特征及激素水平是呈现周期性变化的,不同的给药时间会影响药物的干预效果,依据 PCOS 患者相关激素的周期节律确定给药时间,将是时辰治疗学在 PCOS 治疗中更深层次的应用。

目前,相关治疗药物(例如达英-35、来曲唑、二甲双胍等)的给药时间对 PCOS 疗效差异还没有进一步的研究。现有结果指出,在月经周期的不同时期给药会对治疗效果有影响。张新平等^[57]通过观察克罗米芬结合人绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, HCG)治疗 PCOS 的研究,分析患者血清胰岛素、胰岛素抵抗指数的变化证明该药在一定时期或药物诱发排卵期间,若能合理得当地掌握时间和药量,可起到类似黄体生成激素的疗效诱发排卵。苏静等^[58]通过比较在不同时间应用 GnRH 拮抗剂的方案表明,对于基础 LH 较高的 PCOS 患者,为降低 OHSS 的发病率,可以提前使用拮抗剂从而降低血清 E2 水平达到减少获卵数的目的;而采取灵活的拮抗剂方案则能够获得较多的卵子。

3 展望

目前的研究还远未揭示 PCOS 的病因学基础,对 PCOS 发病机制的研究主要集中在肥胖、IR、激素失调等方面。越来越多的证据表明生物钟紊乱是多数生殖疾病的病因之一,但对基于生物钟的 PCOS 发病进程的研究却鲜有报导。通过创新性地提出了生物钟与 PCOS 的关系,拟分析生物钟紊乱导致 PCOS 的潜在发病机制并对 PCOS 的时辰治疗提出了新的见解与思路。相信随着研究的深入,可以填补这一领域的空缺,从时辰治疗学的角度出发,为 PCOS 发病机制及其治疗提供更系统、更完善的理论支持,也有助于在临床中更好地运用生物钟,以期在精准医疗中发挥重要作用。

参考文献:

- [1] Erol O, Ozel M K, Ellidag H Y, et al. Assessment of circulating betatrophin concentrations in lean glucose-tolerant women with polycystic ovary syndrome[J]. J Obstet Gynaecol, 2017(37):633
- [2] Lim S S, Norman R J, Davies M J, et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Obes Rev, 2013, 14(2):95
- [3] Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 182:27
- [4] Dokras A. Cardiovascular disease risk in women with PCOS[J]. Steroids, 2013, 78(8):773
- [5] Hsu M I. Changes in the PCOS phenotype with age[J]. Steroids, 2013, 78(8):761
- [6] Akcali A, Bostanci N, Ozcaka O, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome, Oral Microbiota and Systemic Antibody Responses[J]. PLoS One, 2014, 9(9):e108074
- [7] Dumesic D A, Oberfield S E, Stener-Victorin E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome[J]. Endocr Rev, 2015, 36(5):487
- [8] Roland A V, Moenter S M. Reproductive neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome: Insight from animal models[J]. Front Neuroendocrinol, 2014, 35(4):494
- [9] Chen J, Shen S, Tan Y, et al. The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome[J]. J Ovarian Res, 2015, 8(1):1
- [10] 王芳芳. 多囊卵巢综合征:一种与心理、生殖和代谢密切相关的复杂性疾病[J]. 科学技术创新, 2013(1):76
- [11] 陈思禹, 钱近春, 刘畅. 代谢生物钟研究进展[J]. 生命科学, 2015, 27(11):1409
- [12] McKenna H, Horst G, Reiss I, et al. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine[J]. Crit Care, 2018, 22(1):124
- [13] Rosenwasser A M. Chronobiology of ethanol: Animal models[J]. Alcohol, 2015, 49(4):311
- [14] 石斌. 生物节律的研究进展[J]. 中国医药指南, 2012, 10(11):92
- [15] Hastings M H, Reddy A B, Maywood E S. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4(8):649
- [16] Buhr E D, Takahashi J S. Molecular components of the mammalian circadian clock[J]. Handb Exp Pharmacol, 2013, 217:3
- [17] 李琳娜, 杨馥铭, 张艾, 等. 昼夜节律紊乱与胰岛 β 细胞缺陷关系的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2018(5):994
- [18] Vieira E, Merino B, Quesada I. Role of the clock gene Rev-erb- α in metabolism and in the endocrine pancreas[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(S1):106
- [19] Trott A J, Menet J S. Regulation of circadian clock transcriptional output by CLOCK:BMAL1[J]. PLoS Genet, 2018, 14(1):e1007156
- [20] Storch K F, Lipan O, Leykin I, et al. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart[J]. Nature, 2002, 417(6884):78
- [21] Reznick J, Preston E, Wilks D L, et al. Altered feeding differentially regulates circadian rhythms and energy metabolism in liver and muscle of rats[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(1):228
- [22] Kobayashi H, Yoshida S, Sun Y J, et al. Gastric 17 β -estradiol in portal vein and liver Esr1 make a circadian rhythm in systemic circulation in male rats[J]. Endocrine, 2016, 53(2):565
- [23] Fahrenkrug J, Georg B, Hannibal J, et al. Diurnal rhythmicity of the clock genes Per1 and Per2 in the rat ovary[J]. Endocrinology, 2006, 147(8):3769
- [24] Karman B N, Tischkau S A. Circadian clock gene expression in the ovary: Effects of luteinizing hormone[J]. Biol Reprod, 2006, 75(4):624
- [25] 张芹, 董珍, 吴曦, 等. 生物钟基因 Rev-erb- α 缺失导致雌鼠生理周期延长[J]. 生理学报, 2013, 65(4):395
- [26] 马广军. 光照周期紊乱影响雌激素分泌的机制研究[D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2018
- [27] Shimizu T, Hirai Y, Murayama C, et al. Circadian clock genes per2

- and clock regulate steroid production, cell proliferation, and luteinizing hormone receptor transcription in ovarian granulosa cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 412(1):132
- [28] Braga D P, Setti A, Figueira R C, et al. Seasonal variability in the fertilization rate of women undergoing assisted reproduction treatments[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(7):549
- [29] Yu K, Deng S L, Sun T C, et al. Melatonin regulates the synthesis of steroid hormones on male reproduction: a review[J]. *Molecules*, 2018, 23(2):447
- [30] Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans[J]. *J Pineal Res*, 2010, 21(4):200
- [31] Bruening A, Hoelker F, Franke S, et al. Influence of light intensity and spectral composition of artificial light at night on melatonin rhythm and mRNA expression of gonadotropins in roach *Rutilus rutilus*[J]. *Fish Physiol Biochem*, 2018, 44(1):1
- [32] Kostoglouathanassiou I, Athanassiou P, Treacher D F, et al. Neurohypophysial hormone and melatonin secretion over the natural and suppressed menstrual cycle in premenopausal women[J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 49(2):209
- [33] Carmina E, Fruszzetti F, Lobo R A. Features of polycystic ovary syndrome (PCOS) in women with functional hypothalamic amenorrhea (FHA) May be reversible with recovery of menstrual function[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(4):301
- [34] Tsang A H, Barclay J L, Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems[J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52(1):R1
- [35] Alvarez J D, Hansen A, Ord T, et al. The circadian clock protein BMAL1 is necessary for fertility and proper testosterone production in mice[J]. *J Biol Rhythms*, 2008, 23(1):26
- [36] Hickok J R, Tischkau S A. In vivo circadian rhythms in gonadotropin-releasing hormone neurons[J]. *Neuroendocrinol*, 2010, 91(1):110
- [37] Smarr B L, Morris E, De La Iglesia H O. The dorsomedial suprachiasmatic nucleus times circadian expression of kiss1 and the luteinizing hormone surge[J]. *Endocrinol*, 2012, 153(6):2839
- [38] 王朝霞, 李莉, 李风艳, 等. 生物钟基因 *Period2* 对卵巢癌裸鼠移植瘤生长抑制作用的机制研究[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(1):42
- [39] Hideki T, Yuji T, Hiroki U, et al. Clinicopathological significance of circadian rhythm-related gene expression levels in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 87(10):1060
- [40] Kerkhof G A. Shift work and sleep disorder comorbidity tend to go hand in hand[J]. *Chronobiol Int*, 2018, 35(2):219
- [41] Pittman-Polletta B R, Scheer F A, Butler M P, et al. The role of the circadian system in fractal neurophysiological control[J]. *Biol Rev*, 2013, 88(4):873
- [42] Wang X H, Wang L, Yu Q Q, et al. Alterations in the expression of *Per1* and *Per2* induced by A beta 1-35 in the suprachiasmatic nucleus, hippocampus, and heart of C57BL/6 mouse[J]. *Brain Res*, 2016, 1642:51
- [43] Saad A, Dallaman C, Nandy D, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals[J]. *Diabetes*, 2012, 61(11):2691
- [44] Barclay J L, Shostak A, Leliavski A, et al. High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resistance in cry-deficient mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(10):E1053
- [45] Zeman M, Herichova I. Melatonin and clock genes expression in the cardiovascular system[J]. *Front Biosci*, 2013, 5(5):743
- [46] Bilo G, Grillo A, Guida V, et al. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects[J]. *Integr Blood Press Control*, 2018, 11:47
- [47] 史继娥, 王丽梅, 张立新, 等. 青春期多囊卵巢综合征发病机制及治疗进展研究[J]. *甘肃科技*, 2016, 32(7):77
- [48] 戴梅, 李华. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征不孕的临床研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, (7):987
- [49] 马红丽, 侯丽辉, 吴效科. 多囊卵巢综合征“天癸失序”学说的研究进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7(2):174
- [50] 郭丽, 陆华, 任志红. 从月经周期节律探讨多囊卵巢综合征的病机及治疗[J]. *内蒙古中医药*, 2014, 33(19):30
- [51] Holford N, Karlsson M O. Time for quantitative clinical pharmacology: a proposal for a pharmacometrics curriculum[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(1):103
- [52] Martin D, McKenna H, Galley H. Rhythm and cues: role of chronobiology in perioperative medicine[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(2):345
- [53] 李伟. 小剂量糖皮质激素在类风湿性关节炎治疗中给药时间点分析[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(24):11
- [54] 胡洁. 紫杉醇纳米粒时辰给药对肺癌的抑制作用研究[D]. 西南医科大学, 2017
- [55] Matsunaga T, Matsunaga N, Kusunose N, et al. Angiotensin-II regulates dosing time-dependent intratumoral accumulation of macromolecular drug formulations via 24 h blood pressure rhythm in tumor-bearing mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(1):86
- [56] Kerdellhué B, Brown S, Lenoir V, et al. Timing of initiation of the pre-ovulatory luteinizing hormone surge and its relationship with the circadian cortisol rhythm in the human[J]. *Neuroendocrinol*, 2002, 75(3):158
- [57] 张新平. 克罗米芬结合人绒毛膜促性腺激素治疗多囊卵巢综合征的临床分析[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2015(3):74
- [58] 苏静, 薛惠英, 张继跃, 等. 3种拮抗剂方案在PCOS患者行IVF治疗中的临床应用价值分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(26):2940

(2019-03-01 收稿)