

从钟基因到临床节律紊乱：甲状腺疾病的昼夜节律新视角

张佩如¹, 马建^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月27日

摘要

近年来, 生物钟基因在甲状腺疾病的发生和发展中发挥着日益显著的作用, 逐渐引起了研究者的广泛关注。昼夜节律的失调与甲状腺功能异常之间的紧密关联, 不仅影响了患者的临床表现, 还可能对治疗效果产生重要影响。现有研究表明, 生物钟基因通过调节甲状腺激素的合成与分泌, 影响甲状腺的生理功能及其代谢活动。然而, 关于昼夜节律紊乱如何具体影响甲状腺功能的机制仍需进一步探索。此外, 相关的临床研究也揭示了节律紊乱在甲状腺疾病治疗中的潜在影响。本文旨在综述钟基因在甲状腺疾病中的作用机制, 探讨昼夜节律紊乱对甲状腺功能的影响, 并分析相关临床研究成果, 为未来的研究和治疗提供新的视角和方向。

关键词

钟基因, 昼夜节律, 甲状腺疾病, 节律紊乱, 临床研究

From Clock Genes to Clinical Rhythm Disturbance: A Novel Circadian Rhythm Perspective on Thyroid Diseases

Peiru Zhang¹, Jian Ma^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 27, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张佩如, 马建. 从钟基因到临床节律紊乱: 甲状腺疾病的昼夜节律新视角[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2699-2707. DOI: 10.12677/acm.2026.1652080

Abstract

In recent years, circadian clock genes have played an increasingly significant role in the pathogenesis and progression of thyroid diseases, garnering widespread attention from researchers. The close association between circadian rhythm disruption and thyroid dysfunction not only influences the clinical manifestations of patients but may also substantially impact treatment efficacy. Current studies indicate that circadian clock genes modulate the physiological functions and metabolic activities of the thyroid gland by regulating the synthesis and secretion of thyroid hormones. However, the precise mechanisms through which circadian rhythm disturbances specifically affect thyroid function require further investigation. Additionally, relevant clinical research has revealed the potential implications of rhythm disruption in the treatment of thyroid disorders. This article aims to review the mechanisms of clock genes in thyroid diseases, explore the impact of circadian rhythm disruption on thyroid function, and analyze relevant clinical research findings, thereby providing new perspectives and directions for future research and treatment.

Keywords

Clock Genes, Circadian Rhythm, Thyroid Disease, Rhythm Disturbance, Clinical Research

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

甲状腺疾病是全球范围内最常见的内分泌疾病之一, 其流行病学数据显示, 甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退在不同人群中均有较高的发病率[1]。这些疾病不仅影响患者的生理健康, 还可能导致一系列严重的并发症, 如心血管疾病、骨质疏松和心理健康问题[2]。因此, 了解甲状腺疾病的机制及其与其他生理过程的关系显得尤为重要。

近年来, 昼夜节律和生物钟基因的研究逐渐成为医学研究的新热点。昼夜节律是指生物体内的一种生理现象, 通常以 24 小时为周期, 调节着生物体的许多生理功能, 包括睡眠、激素分泌和代谢等[3]。生物钟基因则是控制这些节律的关键因子, 它们通过复杂的分子机制调节基因表达和生理活动[4]。研究表明, 昼夜节律的紊乱可能与多种疾病的发生发展密切相关, 包括甲状腺疾病。

甲状腺疾病与昼夜节律之间的潜在联系逐渐受到重视。一些研究发现, 甲状腺激素的分泌存在明显的昼夜变化, 而这些变化与生物钟基因的表达密切相关[5]。例如, 甲状腺功能亢进症患者的甲状腺激素水平在夜间可能显著升高, 这与生物钟的调节机制有关[6]。此外, 昼夜节律的失调还可能导致免疫系统的异常反应, 从而加重自身免疫性甲状腺疾病的病程[7]。

综上所述, 甲状腺疾病的研究不仅要关注其自身的病理机制, 还应考虑昼夜节律和生物钟基因对其发展的影响。这一新视角将为我们提供更全面的理解, 并可能为甲状腺疾病的预防和治疗开辟新的方向。

2. 主体

2.1. 钟基因的基本功能与机制

2.1.1. 生物钟的组成及其调控机制

生物钟是生物体内的一种内在时钟系统, 主要由一组称为“钟基因”的基因构成。这些基因通过复

杂的转录 - 翻译反馈环路, 调控生物体的昼夜节律, 影响生理和行为活动的周期性。例如, 核心钟基因包括 CLOCK、BMAL1、PER 和 CRY 等, 它们在细胞内以周期性方式表达, 形成生物钟的基础[8]。生物钟的调控机制不仅涉及基因的表达, 还包括外部环境因素如光照的影响, 这些因素被称为“时钟同步因子”, 它们通过调节钟基因的表达来影响生物体的昼夜节律[9]。研究表明, 生物钟的紊乱与多种疾病的发生密切相关, 包括代谢紊乱、心血管疾病和精神疾病等[10]。

2.1.2. 钟基因在内分泌系统中的作用

钟基因在内分泌系统中发挥着重要作用, 影响激素的分泌和代谢过程。例如, CLOCK 和 BMAL1 基因的表达周期性地调控着生长激素、皮质醇和胰岛素等激素的分泌, 这些激素在维持能量代谢和生理稳态中至关重要[11]。研究发现, 钟基因的突变或表达失调可能导致内分泌疾病的发生, 如糖尿病和甲状腺功能异常等[12]。此外, 钟基因还通过调节下丘脑 - 垂体 - 腺体轴的功能, 影响体内激素的昼夜节律, 进而影响生理活动的节律性[13]。因此, 深入研究钟基因在内分泌系统中的作用, 不仅有助于理解生物钟的基本机制, 也为相关疾病的治疗提供了新的思路 and 方向。

2.1.3. CLOCK/BMAL1 复合体介导的甲状腺激素合成相关基因节律调控

哺乳动物昼夜节律的分子基础主要在于 CLOCK 与 BMAL1 形成异源二聚体后, 结合靶基因启动子或增强子区域的 E-box 元件, 从而启动节律性转录。该复合体一方面驱动 PER、CRY 等负反馈元件表达, 构成经典的转录 - 翻译负反馈环; 另一方面还可作为上游节律转录因子, 将时间信息传递至器官特异性输出基因, 从而决定细胞功能在 24 h 周期内的振幅与相位[14]。甲状腺作为重要的外周内分泌器官, 并非单纯被动接受下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴调节, 其滤泡细胞内同样存在相对独立的局部节律振荡系统。既往动物研究表明, 甲状腺组织中 Per1、Per2 与 Bmal1 呈现明确的昼夜振荡。进一步研究还发现, 即使在垂体切除或中枢 VIP/VPAC2 信号受损条件下, 甲状腺局部时钟仍可维持一定节律性, 提示甲状腺滤泡细胞具有内源性节律调控能力[15][16]。

从甲状腺激素生物合成过程看, TSHR、TPO 与 TG 分别位于“促甲状腺刺激信号接收 - 碘有机化 - 激素前体形成”三个关键节点, 因此是连接核心钟基因与甲状腺功能输出的重要候选分子。现有研究提示, CLOCK/BMAL1 对上述分子的影响更可能表现为“直接调控可能存在、间接调控证据更充分”的双层机制[17]。从理论上讲, 若 TSHR、TPO 或 TG 等基因的调控区存在可被核心时钟装置识别的 E-box 样元件, 则 CLOCK/BMAL1 可直接参与其转录节律设定。但就目前公开报道而言, 关于 CLOCK/BMAL1 在人体甲状腺滤泡细胞中直接占据 TSHR、TPO、TG 启动子 E-box 位点的证据仍相对有限, 现有研究更多集中于局部时钟现象及 TSH 依赖的分化基因调控。相比之下, 现阶段更充分的证据主要来自间接转录调控通路。Jang 等在成人原代人甲状腺细胞中证实, TSH 可上调 TG、TPO、DIO2、NIS 及 TSHR 等分化相关基因表达, 而这一过程依赖 NKX2-1、FOXE1 和 PAX8 等甲状腺特异性转录因子[17]。此外, PAX8 与 TTF-1/NKX2-1 之间存在直接相互作用, 并可协同增强 TPO 和 TG 等甲状腺功能基因的转录活性[18][19]。

因此, 从分子层面推断, CLOCK/BMAL1 对甲状腺激素合成相关基因的调控, 至少可能通过两条路径实现。第一条为 E-box 介导的直接节律转录调控路径, 即 CLOCK/BMAL1 作为上游时间编码器, 使 TSHR、TPO、TG 等候选靶基因在不同时间点呈现不同的转录活性, 从而赋予甲状腺激素合成过程以“时间窗”特征。第二条为甲状腺特异性转录网络介导的间接调控路径, 即 CLOCK/BMAL1 先影响 PAX8、NKX2-1/TTF-1、FOXE1 等转录因子的活性, 再进一步改变 TSHR、TPO、TG 等下游基因的表达幅度与相位。值得注意的是, TSH 受体信号本身也并非静态过程。近期在原代人甲状腺细胞中的研究显示, TSH 诱导 TG 和 TPO 转录上调在一定程度上依赖 TSHR 内吞, 且与核内 pCREB 水平升高有关, 提示“受体

转运-核转录激活”亦可能是局部时钟输出影响甲状腺功能基因的重要中介环节[20]。换言之，CLOCK/BMAL1未必需要始终直接结合每一个甲状腺功能基因的启动子，也可能通过调节 TSHR 信号转导效率、转录辅因子募集及核内转录活化状态，间接塑造 TG、TPO 等基因的昼夜表达节律。

在疾病状态下，上述“核心时钟-甲状腺特异转录网络-激素合成基因”轴可能进一步失衡。自身免疫性甲状腺炎研究发现，患者甲状腺组织中 BMAL1 和 PER2 表达明显下调，且与 TPOAb 水平呈负相关；动物实验进一步表明，慢性光照错位可加重实验性自身免疫性甲状腺炎的炎症反应并扰乱多种钟基因振荡[21]。另一类研究则显示，衰老甲状腺中 Arntl/Bmal1 下调、PER2 节律减弱，并伴随甲状腺功能维护能力下降[22]。最新研究还提示，BMAL1 下调可通过抑制 NFKBIA、促进细胞衰老和炎症相关表型，进一步损害甲状腺稳态[23]。结合这些结果可认为，昼夜节律紊乱对甲状腺的不利影响，可能并不局限于血清 TSH 日内波动异常，而是进一步深入至滤泡细胞内源性时钟、炎症微环境、转录因子协同和激素合成基因表达程序的系统性失衡。基于此，CLOCK/BMAL1-E-box 轴可被视为连接“时间生物学异常”与“甲状腺激素合成障碍”的关键理论枢纽，也为后续开展启动子报告实验、ChIP-qPCR/ChIP-seq 及多时间点原代甲状腺细胞转录组研究提供了明确方向(见图 1)。

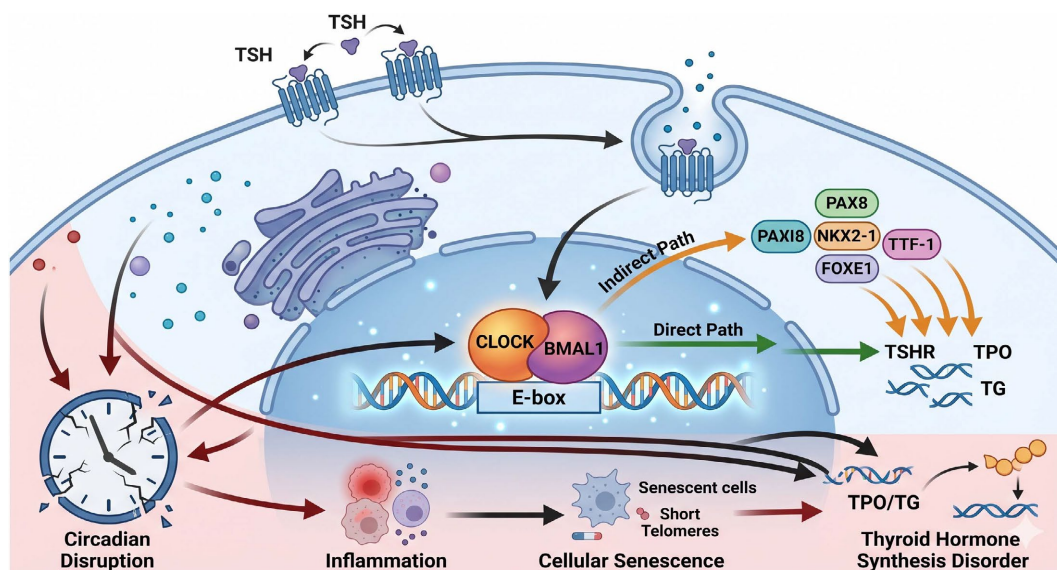


Figure 1. Mechanistic diagram of circadian regulation on thyroid hormone synthesis-related genes mediated by the CLOCK/BMAL1 complex

图 1. CLOCK/BMAL1 复合体介导的甲状腺激素合成相关基因节律调控机制图

2.2. 昼夜节律紊乱的病理生理学

2.2.1. 昼夜节律失调的诱因

昼夜节律失调的诱因多种多样，主要包括环境因素、生活方式和生理因素等。现代社会中，夜班工作、频繁的时区变化(如时差反应)以及不规律的作息时间是导致昼夜节律失调的主要原因。这些因素会干扰生物钟的正常运作，导致生理节律的紊乱，从而影响激素分泌、代谢功能和免疫反应等[9]。例如，夜班工作者常常面临睡眠不足和生物钟错位的问题，这不仅影响其心理健康，还可能导致代谢综合征、心血管疾病等慢性病的发生[11]。此外，环境污染，特别是重金属的暴露，也被发现与昼夜节律失调相关，可能通过影响核心时钟基因的表达来改变生物节律[12]。因此，了解这些诱因对于制定预防和干预措施至关重要。

2.2.2. 昼夜节律与免疫系统的相互作用

昼夜节律与免疫系统之间存在复杂的相互作用。免疫细胞的功能和活动受到生物钟的调控, 昼夜节律影响着免疫反应的强度和时机。例如, 研究表明, 免疫细胞在不同时间点的活性和迁移能力存在显著差异, 这与生物钟的节律性密切相关[24]。此外, 昼夜节律失调会导致免疫系统的功能紊乱, 增加感染和炎症的风险。例如, 夜班工作者和时差反应者的免疫反应往往较弱, 容易导致疾病发生[10]。同时, 昼夜节律的紊乱还可能通过影响炎症因子的分泌, 进而影响慢性疾病的进展, 如糖尿病、心血管疾病等[25]。因此, 深入研究昼夜节律与免疫系统的相互作用, 不仅有助于理解免疫功能的调控机制, 也为临床治疗提供了新的思路 and 方向。

2.3. 甲状腺疾病的类型及其与节律的关系

2.3.1. 甲状腺功能亢进症与昼夜节律的影响

甲状腺功能亢进症(Hyperthyroidism)是一种由甲状腺激素过量分泌引起的疾病, 其临床表现包括体重减轻、心悸、焦虑等症状。研究表明, 甲状腺激素的分泌具有明显的昼夜节律性, 这种节律性受到生物钟的调控。比如, 甲状腺刺激激素(TSH)分泌呈明确的昼夜节律, 其水平通常自傍晚或早夜开始升高, 于夜间至凌晨达到峰值, 随后在白天逐渐下降[26]。在甲状腺功能亢进症患者中, 这种正常的昼夜节律可能会被打乱, 导致 TSH 的分泌模式发生变化, 进而影响患者的整体健康状况。此外, 夜班工作和不规律的作息时间被认为是导致甲状腺功能亢进症的潜在风险因素, 因为这些因素可能会干扰正常的生物节律, 进而影响甲状腺激素的分泌[27]。因此, 理解甲状腺功能亢进症与昼夜节律之间的关系, 对于制定有效的治疗方案具有重要意义。

2.3.2. 甲状腺功能减退症的节律特征

甲状腺功能减退症(Hypothyroidism)是由于甲状腺激素分泌不足而导致的一种疾病, 其症状包括乏力、体重增加、抑郁等。研究发现, 甲状腺功能减退症患者的 TSH 水平在昼夜节律上表现出显著的变化, 通常在夜间 TSH 水平较高, 而在白天则相对较低[28]。这种节律性变化可能与患者的生物钟失调有关, 导致 TSH 的分泌和甲状腺激素的合成受到影响。此外, 甲状腺功能减退症患者的昼夜节律紊乱可能会加重其症状, 影响生活质量。因此, 研究甲状腺功能减退症的节律特征, 不仅有助于理解其病理机制, 也为临床治疗提供了新的思路。例如, 调整药物的服用时间, 以配合患者的生物节律, 可能会提高治疗效果[29]。

2.4. 临床研究与案例分析

2.4.1. 相关临床试验的结果

近年来, 针对甲状腺疾病与昼夜节律之间关系的临床研究逐渐增多, 揭示了生物钟基因在甲状腺功能调节中的重要作用。例如, 一项研究探讨了间歇性禁食(IF)与维生素 E 联合应用对甲状腺功能障碍的影响。结果显示, IF 和维生素 E 能够显著降低甲状腺功能减退的风险, 改善代谢状况[30]。此外, 研究还发现, 下丘脑-垂体-甲状腺轴相关激素具有昼夜节律性, 其中 TSH 的日内波动最为显著, 通常表现为夜间升高、白天较低, 这提示生物钟对甲状腺轴活动具有重要调控作用[31]。另一项研究则强调了昼夜节律失调与内分泌肿瘤(如甲状腺癌)之间的关联, 指出规律的作息时间可能有助于降低甲状腺肿瘤的发生风险[32]。这些研究结果不仅为甲状腺疾病的治疗提供了新的视角, 也为未来的临床干预策略奠定了基础。

2.4.2. 日常生活中节律干预的效果

在日常生活中, 节律干预对甲状腺疾病的管理显示出积极的效果。研究表明, 改善睡眠质量和规律

作息时间能够显著降低甲状腺疾病的发病率[33]。例如, 针对失眠与自身免疫性疾病(如自身免疫性甲状腺炎)的研究发现, 睡眠障碍与甲状腺功能异常之间存在密切关联, 改善睡眠质量有助于恢复免疫系统的平衡, 从而降低甲状腺疾病的风险[34]。此外, 采用光照干预和生物钟调节技术, 如光照疗法和定时进食, 能够有效改善甲状腺功能, 促进激素的正常分泌[35]。通过这些节律干预措施, 患者不仅能够改善甲状腺功能, 还能提升整体健康水平。综上所述, 日常生活中的节律干预为甲状腺疾病的管理提供了新的思路和方法, 值得在临床实践中进一步推广和应用。

2.5. 未来研究方向与临床应用

2.5.1. 钟基因作为治疗靶点的潜力

钟基因在调节生物节律中发挥着关键作用, 其对甲状腺疾病的影响逐渐受到重视。研究表明, 钟基因的失调可能导致甲状腺功能异常, 从而影响患者的代谢和整体健康状态[31]。针对钟基因的治疗策略可能为甲状腺疾病的管理提供新的思路。例如, 利用基因编辑技术调节钟基因的表达, 可能帮助恢复正常的生物节律, 进而改善甲状腺功能。此外, 药物干预也显示出调节钟基因表达的潜力, 特别是在与代谢相关的疾病中, 钟基因的靶向治疗可能有助于缓解甲状腺疾病的症状和改善患者的生活质量[32]。在临床应用层面, 甲状腺功能减退症患者左甲状腺素钠片(优甲乐)的服用时间也体现了昼夜节律的重要性。现有指南认为, 左甲状腺素钠既可于早餐前空腹服用, 也可于睡前且与晚餐间隔足够时间后服用, 关键在于保持相对固定的给药时相并尽量减少食物干扰[36] [37]。相关 Meta 分析显示, 晨服与睡前服在总体疗效上并无显著差异, 提示其争议本质上并非“哪个时间绝对更优”, 而是应结合患者日常作息、进食规律及依从性进行个体化时间治疗学选择[38]。未来的研究应集中在进一步探索钟基因与甲状腺疾病之间的具体机制, 以及开发针对这些机制的治疗方法, 以期为患者提供更有效的治疗方案。

2.5.2. 提高患者生活质量的节律管理策略

节律管理策略在提高甲状腺疾病患者的生活质量方面具有重要意义。研究表明, 良好的生物节律有助于维持内分泌系统的平衡, 进而改善患者的整体健康状况[39]。例如, 实施规律的作息时间、合理的饮食和适度的运动可以有效调节生物节律, 促进甲状腺功能的恢复。近期的研究还发现, 间歇性禁食与维生素补充相结合, 能够显著降低甲状腺疾病的风险, 并改善患者的代谢状态[30]。此外, 心理干预和行为疗法也被证实能够有效缓解因甲状腺疾病引起的焦虑和抑郁症状, 从而提高患者的生活质量。对于未来研究, 可进一步在桥本氏甲状腺炎患者中开展前瞻性随机对照研究, 纳入 TPOAb 和/或 TgAb 持续阳性且甲状腺功能正常或亚临床减退的患者, 比较“标准治疗”与“标准治疗联合节律干预”的辅助效果。节律干预方式可采用固定白天进食时窗或晨间特定光谱光照暴露, 前者已被证实可影响人体昼夜节律相关代谢指标和时钟标志物, 后者则有助于稳定昼夜相位并改善睡眠-觉醒节律[40] [41]。其主要结局可设为 TPOAb、TgAb 及 TSH 的变化, 次要结局可包括 FT4、睡眠质量、疲劳评分及生活质量, 以评估节律干预是否能够在改善症状之外进一步影响桥本氏甲状腺炎的免疫活动性。因此, 未来的研究应着重于开发综合性的节律管理方案, 结合生物、心理和社会因素, 以实现甲状腺疾病患者的全方位管理。

3. 结论

本文综述了钟基因与甲状腺疾病之间的关系, 强调了昼夜节律在甲状腺疾病管理中的重要性。随着对生物钟机制的深入研究, 越来越多的证据表明, 钟基因不仅在调节生理过程上发挥重要作用, 还与甲状腺功能密切相关。特别是在甲状腺疾病的发病机制中, 昼夜节律的失调可能会加剧病情的发展, 影响患者的治疗效果。

在临床实践中, 考虑到昼夜节律的影响, 对于甲状腺疾病的管理具有重要的实际意义。通过调整治

疗时间、优化用药策略,可以在一定程度上提高患者的治疗反应,减轻症状,改善生活质量。然而,现有研究在这一领域仍存在许多不足之处,尤其是在不同个体对昼夜节律干预的反应差异、钟基因多态性对甲状腺功能的影响等方面,尚需进一步探索。

未来的研究应更加注重系统性、跨学科的整合,结合分子生物学、临床医学和心理学等领域的知识,以全面了解钟基因在甲状腺疾病中的作用机制。此外,随着精准医学的发展,个体化的治疗策略将成为未来研究的重要方向。通过深入研究昼夜节律与甲状腺疾病的关系,可能会为患者提供更加有效的治疗方案和干预措施,为甲状腺疾病的管理开辟新的思路。

综上所述,钟基因与甲状腺疾病之间的关系为我们提供了新的研究视角和治疗途径,强调了昼夜节律在疾病管理中的不可忽视的重要性。只有通过不断的研究与探索,才能在理论和实践中找到平衡,为甲状腺疾病患者带来更好的治疗效果。

参考文献

- [1] Studen, K.B., Gaberscek, S., Zaletel, K., Blinc, A., Sabovic, M., Scherthaner, G., *et al.* (2024) Thyroid Disorders and Peripheral Arterial Disease. *Current Vascular Pharmacology*, **22**, 36-40. <https://doi.org/10.2174/0115701611271284231105063148>
- [2] Meling Stokland, A., Ueland, G., Lima, K., Grønning, K., Finnes, T.E., Svendsen, M., *et al.* (2022) Autoimmune Thyroid Disorders in Autoimmune Addison Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, e2331-e2338. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac089>
- [3] Ji, F. and Qiu, X. (2022) Non-Apoptotic Programmed Cell Death in Thyroid Diseases. *Pharmaceuticals*, **15**, Article 1565. <https://doi.org/10.3390/ph15121565>
- [4] Selvaraj, C., Safi, S.Z. and Vijayakumar, R. (2023) Circadian Rhythms and Cancer. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, **137**, 135-159. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2023.05.001>
- [5] Zhai, L. and Gao, X. (2025) Recent Advances in the Study of the Correlation between Obstructive Sleep Apnea and Thyroid-Disorders. *Sleep and Breathing*, **29**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1007/s11325-025-03350-y>
- [6] Wang, Q., Li, P., Qi, S., Yuan, J. and Ding, Z. (2023) Borderline Personality Disorder and Thyroid Diseases: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1259520. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1259520>
- [7] Kravchenko, V. and Zakharchenko, T. (2023) Thyroid Hormones and Minerals in Immunocorrection of Disorders in Autoimmune Thyroid Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1225494. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1225494>
- [8] Maiese, K. (2025) Circadian Rhythm, Clock Genes, and Stroke. *Current Neurovascular Research*, **21**, 343-346. <https://doi.org/10.2174/1567202622999241028121817>
- [9] Chung, J., Kim, Y. and Jeong, J. (2024) Bipolar Disorder, Circadian Rhythm and Clock Genes. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **22**, 211-221. <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1093>
- [10] Rahim, A.R., Will, V. and Myung, J. (2025) Mood Variation under Dual Regulation of Circadian Clock and Light. *Chronobiology International*, **42**, 162-184. <https://doi.org/10.1080/07420528.2025.2455144>
- [11] Xue, Q., Wang, R., Zhu-Ge, R. and Guo, L. (2024) Research Progresses on the Effects of Heavy Metals on the Circadian Clock System. *Reviews on Environmental Health*, **39**, 721-727. <https://doi.org/10.1515/revch-2022-0104>
- [12] Liu, F., Zhang, X., Zhao, B., Tan, X., Wang, L. and Liu, X. (2019) Role of Food Phytochemicals in the Modulation of Circadian Clocks. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**, 8735-8739. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02263>
- [13] de Zavalía, N., Ferraro, S. and Amir, S. (2023) Sexually Dimorphic Role of Circadian Clock Genes in Alcohol Drinking Behavior. *Psychopharmacology*, **240**, 431-440. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06247-w>
- [14] Ikegami, K., Refetoff, S., Van Cauter, E. and Yoshimura, T. (2019) Interconnection between Circadian Clocks and Thyroid Function. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 590-600. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0237-z>
- [15] Fahrenkrug, J., Georg, B., Hannibal, J. and Jørgensen, H.L. (2017) Hypophysectomy Abolishes Rhythms in Rat Thyroid Hormones but Not in the Thyroid Clock. *Journal of Endocrinology*, **233**, 209-216. <https://doi.org/10.1530/joe-17-0111>
- [16] Georg, B., Fahrenkrug, J., Jørgensen, H.L. and Hannibal, J. (2021) The Circadian Clock Is Sustained in the Thyroid Gland of VIP Receptor 2 Deficient Mice. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 737581. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.737581>

- [17] Jang, D., Marcus-Samuels, B., Morgan, S.J., Klubo-Gwiedzinska, J., Neumann, S. and Gershengorn, M.C. (2020) Thyrotropin Regulation of Differentiated Gene Transcription in Adult Human Thyrocytes in Primary Culture. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **518**, Article ID: 111032. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111032>
- [18] Miccadei, S., De Leo, R., Zammarchi, E., Natali, P.G. and Civitareale, D. (2002) The Synergistic Activity of Thyroid Transcription Factor 1 and Pax 8 Relies on the Promoter/enhancer Interplay. *Molecular Endocrinology*, **16**, 837-846. <https://doi.org/10.1210/mend.16.4.0808>
- [19] Di Palma, T., Nitsch, R., Mascia, A., Nitsch, L., Di Lauro, R. and Zannini, M. (2003) The Paired Domain-Containing Factor Pax8 and the Homeodomain-Containing Factor TTF-1 Directly Interact and Synergistically Activate Transcription. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 3395-3402. <https://doi.org/10.1074/jbc.m205977200>
- [20] Jang, D., Eliseeva, E., Klubo-Gwiedzinska, J., Neumann, S. and Gershengorn, M.C. (2022) TSH Stimulation of Human Thyroglobulin and Thyroid Peroxidase Gene Transcription Is Partially Dependent on Internalization. *Cellular Signalling*, **90**, Article ID: 110212. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110212>
- [21] Fu, J., Fan, Z., He, L., Liu, Q., Liu, H., Li, Y., et al. (2023) Circadian Clock Disruption in Autoimmune Thyroiditis. *European Thyroid Journal*, **12**, e230035. <https://doi.org/10.1530/etj-23-0035>
- [22] Lee, J., Sul, H.J., Choi, H., Oh, D.H. and Shong, M. (2022) Loss of Thyroid Gland Circadian PER2 Rhythmicity in Aged Mice and Its Potential Association with Thyroid Cancer Development. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 898. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05342-2>
- [23] Zong, D., Sun, B., Ye, Q., Cao, H. and Guan, H. (2025) Circadian Gene *bmal1* Regulation of Cellular Senescence in Thyroid Aging. *Aging Cell*, **24**, e70119. <https://doi.org/10.1111/accel.70119>
- [24] arrios, B.E., Jaime, C., Piqueras, V.A., Nazar, F.N., Novotny Nuñez, I. and Correa, S.G. (2026) Time-Dependent Imprinting of Gut Homing Receptors on Lymphocytes by Migratory Antigen Presenting Cells. *Experimental Cell Research*, **457**, Article ID: 114965. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2026.114965>
- [25] Faltraco, F., Palm, D., Coogan, A., Simon, F., Tucha, O. and Thome, J. (2022) Molecular Link between Circadian Rhythmicity and Mood Disorders. *Current Medicinal Chemistry*, **29**, 5692-5709. <https://doi.org/10.2174/0929867328666211007113725>
- [26] Bellastella, G., Maiorino, M.I., Scappaticcio, L., De Bellis, A., Mercadante, S., Esposito, K., et al. (2021) Chronothyroidology: Chronobiological Aspects in Thyroid Function and Diseases. *Life*, **11**, Article 426. <https://doi.org/10.3390/life11050426>
- [27] Rounds, S., Lu, Q. and Siamwala, J. (2022) Cigarette Smoking Increases the Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, **132**, 224-235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36196201/>
- [28] Alamara, D.O., Sadeghi, L. and Dehghan, G. (2023) The Relationship between Thyroid Deficiency and Blood-Based Biomarkers of Cognitive Disorders. *Neuro Endocrinology Letters*, **44**, 216-222.
- [29] Miro, C., Docimo, A., Barrea, L., Verde, L., Cernea, S., Sojat, A.S., et al. (2023) "Time" for Obesity-Related Cancer: The Role of the Circadian Rhythm in Cancer Pathogenesis and Treatment. *Seminars in Cancer Biology*, **91**, 99-109. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.03.003>
- [30] Kumar, N., Das, A., Kumari, N., Jain, U., Singh, G., Pandey, D.P., et al. (2025) Preventive Role of Intermittent Fasting and Vitamin E in Mitigating Propylthiouracil-Induced Hypothyroidism Progression in a Rat Model. *British Journal of Nutrition*, **133**, 1193-1201. <https://doi.org/10.1017/s0007114525000832>
- [31] van der Spoel, E., Roelfsema, F. and van Heemst, D. (2021) Within-Person Variation in Serum Thyrotropin Concentrations: Main Sources, Potential Underlying Biological Mechanisms, and Clinical Implications. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 619568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.619568>
- [32] Savvidis, C., Kallistrou, E., Kourogrou, E., Dionysopoulou, S., Gavriiloglou, G., Ragia, D., et al. (2024) Circadian Rhythm Disruption and Endocrine-Related Tumors. *World Journal of Clinical Oncology*, **15**, 818-834. <https://doi.org/10.5306/wjco.v15.i7.818>
- [33] Yan, X., Xu, P. and Sun, X. (2023) Circadian Rhythm Disruptions: A Possible Link of Bipolar Disorder and Endocrine Comorbidities. *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 1065754. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1065754>
- [34] Stenger, S., Vorobyev, A., Bieber, K., Lange, T., Ludwig, R.J. and Hundt, J.E. (2025) Insomnia Increases the Risk for Specific Autoimmune Diseases: A Large-Scale Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Network Physiology*, **5**, Article 1499297. <https://doi.org/10.3389/fnetp.2025.1499297>
- [35] Spinelli, E. and Werner Junior, J. (2022) Human Adaptive Behavior to Antarctic Conditions: A Review of Physiological Aspects. *WIREs Mechanisms of Disease*, **14**, e1556. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1556>
- [36] Centanni, M., Duntas, L., Feldt-Rasmussen, U., Koehle, J., Peeters, R.P., Razvi, S., et al. (2025) ETA Guidelines for the Use of Levothyroxine Sodium Preparations in Monotherapy to Optimize the Treatment of Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*, **14**, e250123. <https://doi.org/10.1530/etj-25-0123>

-
- [37] Jonklaas, J., Bianco, A.C., Bauer, A.J., Burman, K.D., Cappola, A.R., Celi, F.S., *et al.* (2014) Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*, **24**, 1670-1751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
- [38] Pang, X., Pu, T., Xu, L. and Sun, R. (2020) Effect of l-Thyroxine Administration before Breakfast vs at Bedtime on Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Clinical Endocrinology*, **92**, 475-481. <https://doi.org/10.1111/cen.14172>
- [39] Stępniaak, J. and Karbownik-Lewińska, M. (2024) Protective Effects of Melatonin against Carcinogen-Induced Oxidative Damage in the Thyroid. *Cancers*, **16**, Article 1646. <https://doi.org/10.3390/cancers16091646>
- [40] Jamshed, H., Beyl, R., Della Manna, D., Yang, E., Ravussin, E. and Peterson, C. (2019) Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*, **11**, Article 1234. <https://doi.org/10.3390/nu11061234>
- [41] Münch, M., Nowozin, C., Regente, J., Bes, F., De Zeeuw, J., Hädel, S., *et al.* (2016) Blue-Enriched Morning Light as a Countermeasure to Light at the Wrong Time: Effects on Cognition, Sleepiness, Sleep, and Circadian Phase. *Neuropsychobiology*, **74**, 207-218. <https://doi.org/10.1159/000477093>