

昼夜节律紊乱对男性不育影响的研究进展



朱安琪¹, 孟飞飞¹, 胡春秀², 付浩², 王健²

1. 中国人民武装警察部队特色医学中心军人全科医学科 (天津 300162)

2. 中国人民武装警察部队特色医学中心军人生殖医学科 (天津 300162)

【摘要】昼夜节律是一种内源性的计时系统, 它能使生物体的细胞、行为和生理过程随地球自转产生节律性规律。昼夜节律系统在维持体内平衡和正常生理功能中起着重要作用。随着现代社会的发展, 生活作息、工作模式等因素给生育带来诸多影响, 男性不育的问题逐渐凸显并愈发严重。越来越多的证据表明, 昼夜节律与男性生育能力密切相关, 昼夜节律紊乱可能通过改变生殖激素的分泌、生物钟基因的表达影响精子发生、降低精子质量。本文就昼夜节律与男性不育之间存在的关系及可能的机制作一综述, 为男性不育症的预防与治疗提供新思路。

【关键词】昼夜节律; 男性不育; 激素; 生物钟基因; 精子发生

【中图分类号】R 698+.2 **【文献标识码】**A

Advances in the study of the effects of circadian rhythm disruption on male infertility

ZHU Anqi¹, MENG Feifei¹, HU Chunxiu², FU Hao², WANG Jian²

1. Department of General Practice, Chinese People's Armed Police Force Special Medical Center, Tianjin 300162, China

2. Department of Reproductive Medicine, Chinese People's Armed Police Force Special Medical Center, Tianjin 300162, China

Corresponding author: WANG Jian, Email: okwjok@163.com

【Abstract】Circadian rhythms are endogenous timekeeping systems that produce rhythmic patterns in the cells, behaviors, and physiological processes of living organisms in response to the earth's rotation. The circadian rhythm system plays a vital role in maintaining homeostasis and normal physiological functions. With the development of modern society, factors such as lifestyle and work patterns have brought about many effects on fertility, and the problem of male infertility has gradually come to the forefront and become more serious. There is increasing growing that circadian rhythms are strongly associated with male fertility, and that circadian disorders may affect spermatogenesis and reduce sperm quality by altering the secretion of reproductive hormones and the expression of biological clock genes. This article provides a review of the relationship and possible mechanisms between circadian rhythms and male infertility to provide new ideas for the prevention and treatment of male infertility.

【Keywords】Circadian rhythm; Male infertility; Hormone; Biological clock gene; Spermatogenesis

DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412028](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412028)

基金项目: 军队计划生育专项课题 (21JSZ23)

通信作者: 王健, 主治医师, Email: okwjok@163.com

随着社会老龄化加剧,受生活方式、工作压力等多种因素的影响,不孕不育的发病率逐年上升,生殖健康问题已成为发达国家和发展中国家共同面临的医学和社会难题。全球约有 12%~15% 的夫妇患有不孕不育,其中因男方因素引起的不育比例占 45%~50%,全世界约有 7% 的男性被诊断为不育^[1-2]。男性不育受到自身生理、心理及环境等多重因素影响,一些因素可直接影响男性精子质量和数量,使其无法与卵子完成受精,还有一些因素则通过影响男性内分泌、精子生成等,间接导致男性生育能力下降。随着现代科技的进步,因日常及工作需要,电子产品的使用率大幅上升,然而,长期生活在发光屏幕下会干扰人体对自然光线的感知,破坏内在的生物钟节律。与此同时,加班、夜班、轮值班等工作模式也日益普遍。这些情况不可避免地会改变睡眠-觉醒周期,并逐渐导致昼夜节律紊乱。研究发现,昼夜节律紊乱可能会通过调节免疫、激素分泌、细胞周期等生理过程,引发多种疾病,甚至破坏生殖健康^[3]。近年来昼夜节律紊乱在男性不育病理生理学中的影响引起广泛关注,本文旨在整合昼夜节律在男性生殖中的作用及可能机制,为深入探讨昼夜节律紊乱引发的男性生殖损伤提供理论基础。

1 昼夜节律系统

1.1 昼夜节律定义

昼夜节律是指生物体在长期进化过程中适应环境昼夜周期性变化而形成的内源性自主计时机制,包括生理、生化、行为等方面的周期性变化,如睡眠-觉醒周期、体温波动、激素分泌等,这些生理作用受到中央生物钟和外周生物钟共同调节^[4]。中央生物钟位于下丘脑的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)区域,该区域被认为是昼夜节律的搏起点。SCN 中的细胞可以通过激活其他中枢昼夜节律振荡器(如下丘脑和垂体)协调内分泌、生理和行为参数的变化,并能接受来自视网膜的光信息^[5]。外界光源激活内在光敏视网膜神经节细胞驱动神经系统,并通过视网膜下丘脑束转化为光敏信号直接转导到 SCN,实现自身生物钟与外部环境时间的同步^[5]。同时 SCN 通过影响视前区-下丘脑前部调节体温节律和下丘脑垂体调节靶器官激素分泌节律,

调控位于其他外周组织中的节律振荡器,使外周生物钟与中央生物钟同步。外周生物钟是除 SCN 以外的器官和组织所具备的生物钟机制,也被称为外周振荡器^[6]。中央生物钟驱动生物钟基因、蛋白质、信使分子等在内的分子生物钟的节律性活动,这些分子生物钟在身体的大多数细胞中表达,从而精细调控全身器官、组织及细胞的分子节律^[6]。

1.2 调控昼夜节律系统的分子机制

在分子层面,昼夜节律系统是由核心生物钟基因及其相关蛋白产物构成的正负转录翻译反馈环。核心生物钟基因包括脑和肌肉芳香烃受体核转样蛋白 1 基因(brain and muscle arnt-like 1, *BMAL1*)、昼夜节律运动输出周期故障基因(circadian locomotor output cycles kaput, *CLOCK*)、周期蛋白基因(period, *PER*) 1、2 及 3、隐花色素基因(cryptochrome, *CRY*) 1 和 2 等^[7]。*BMAL1* 和 *CLOCK* 基因分别表达 BMAL1 和 CLOCK 蛋白,在细胞核中形成 BMAL1/CLOCK 异质二聚体复合物,异二聚体复合物通过与 *PER*、*CRY* 和相关生物钟控制基因启动子上的增强子元件 E-box 序列结合,以激活 *PER* 和 *CRY* 等下游基因的转录和翻译,形成正反馈环路^[8-9]。*PER* 和 *CRY* 蛋白在细胞质内积累,形成异质二聚体并经过一定时间延迟转运回细胞核,抑制 *CLOCK/BMAL1* 的转录活性,下调下游昼夜节律基因的转录激活,形成负反馈环路,随后, *PER/CRY* 复合体会被分解,开始一个新的昼夜节律周期^[10]。此外,孤儿核受体 *RORα* 和 *REV-ERBα* 也参与生物钟节律性调控, *RORα* 可以抑制 *BMAL1* 转录, *REV-ERBα* 可以促进 *BMAL1* 转录,从而实现对下游 *PER2*、*CRY1* 等依赖 BMAL1 和 *CLOCK* 进行转录的基因的调控作用。正负转录翻译反馈环可以使 *BMAL1/CLOCK* 和 *PER/CRY* 的表达振荡遵循昼夜节律模式^[8, 11]。

1.3 昼夜节律紊乱

昼夜节律紊乱是指生物体的生理和行为过程与地球自转的 24 h 周期不同步。昼夜节律的破坏与多种疾病的发生发展密切相关,如代谢障碍、睡眠障碍、精神疾病、不孕不育症等^[5, 12-13]。

1.3.1 昼夜节律紊乱的外在原因

现代社会工作模式的多样性是导致昼夜节律紊乱的一个重要原因,不规律的工作时间打乱人

体固有的生物钟,使人们在本应休息的夜间仍保持清醒和活跃,这会导致睡眠-觉醒周期与正常周期失调^[14]。此外,互联网和电子设备的普及,使人们容易在夜间接触到丰富的信息和娱乐内容。黑暗中长时间使用电子设备不仅扰乱光-暗循环,电子屏幕的蓝光还会干扰睡眠-觉醒周期,抑制褪黑素的分泌,导致睡眠不足和睡眠质量差^[15]。

1.3.2 昼夜节律紊乱的内在原因

内在昼夜节律紊乱表现为内在昼夜节律睡眠-觉醒调节机制障碍。这些障碍可能是由视觉功能受损、生物钟基因突变等原因造成。研究发现,昼夜节律睡眠障碍的一种严重亚型发生在因双侧眼球摘除而失明的人群中,这是由于感光的视网膜神经节细胞缺失,阻碍了 SCN 接收光信号的传导^[16]。这类人群的昼夜睡眠-觉醒周期是自由运行的,与 24 h 时间表不同步,通过行为干预和药物治疗(褪黑激素激动剂)可以帮助调整睡眠障碍^[5, 16]。在动物模型中,大多数基因突变小鼠会存在行为节律的异常^[17-18]。Roybal 等^[19]研究表明, *CLOCK* 基因突变小鼠会过度兴奋,睡眠时间减少,脑活动更活跃,且具有躁狂症状的行为。*Rev-erba* 基因异常小鼠在受到压力时会表现出积极和消极的行为表型,包括焦虑样和躁狂样行为^[20]。此外,有研究发现家族性睡眠-觉醒时相提前障碍与 *PER2* 基因多态性有关,这类家族成员经常在凌晨 3~4 点起床,晚上 6~7 点入睡,这是由于 *PER2* 基因发生突变导致的^[21]。

2 昼夜节律紊乱与男性不育

睾丸存在严格的生精时间规律,在曲细精管中,不同成熟阶段的生精细胞在管腔中连续、依次排列,形成生精波,可以确定精原细胞分化时间、减数分裂阶段及减数分裂后生殖细胞的分化率^[22]。Xie 等^[23]分析了 12 245 份精子样本,发现精液质量会随着时间而变化,清晨 7:30 之前采集的精液样本的精子浓度、精子总数和正常形态精子百分率最高。一项关于男性生殖健康研究队列的数据显示,精子 DNA 碎片指数(DNA fragmentation index, DFI)也会发生昼夜变化,精子 DFI 从 8:00 到 11:00 逐渐下降,在 12:00 后每小时升高 4.2%^[24]。鉴于精子质量指标的多样性以及研究设计的不统一性,昼夜节律紊乱是否会导致

男性不育还存在争议。部分研究发现人造光、轮班、睡眠障碍对男性生殖健康有负面影响,其潜在机制可能与昼夜节律紊乱有关。

2.1 人造光与男性不育

光作为调控生物节律的基本授时因子,能够提供时间信号以调节生物节律,使内源性昼夜节律与外部环境同步。人造光在强度、波长和照射时间等方面与自然光不同,长期受人造光的影响可能会干扰正常的昼夜节律信号。Green 等^[25]研究发现,晚上和睡前使用电子设备会导致精子的活力、浓度和前向运动能力显著下降,不活动精子百分比显著增加。黑暗中的光以及电子设备夜间使用时 LED 屏幕发出的蓝绿色波长光能够抑制褪黑素生成,而褪黑素与男性精子活力和浓度相关^[25-26]。此外,随着城市的发展,霓虹灯等室外人造光源在城市中随处可见,这种变化可能对男性精子质量产生不利影响。一项涉及 1 991 名精子捐献者的回顾性队列研究显示,居住在室外人造光水平较高地区的成年男性,精子质量普遍较差,在 25 岁以下的男性中这种影响更为明显^[27]。

2.2 轮班与男性不育

睡眠是一种与昼夜节律同步的重复性行为,规律的睡眠-觉醒周期对人类健康至关重要。轮班通常是指在夜晚或非主流上班时间工作的工时制度。El-Helaly 等^[28]探讨了职业暴露对男性生育能力的影响,发现轮班工作显著增加了不育症的风险。Demirkol 等^[29]发现轮班工人比非轮班工人有更高的少精子症发病率和更低的正常形态精子百分率,且在多变量分析中,轮班工作与少精子症独立相关。国内一项对 1 346 名中国育龄男性的横断面研究发现,轮班工人的精子总数显著低于白班工人,但其他精液参数在轮班工人和白班工人之间没有显著差异^[30]。而 Bisanti 等^[31]认为夜班与男性不育无关。另一项针对 456 名男性的研究也表示轮班或夜班不会改变精子质量^[32]。这可能与轮班时间标准不同、研究范围不一致有关,还需进一步的大规模前瞻性研究来验证轮班对男性精液质量的影响。

2.3 睡眠障碍与男性不育

睡眠障碍是由失眠、睡眠异常等多种原因引起的睡眠持续时间异常或睡眠行为异常。睡眠时间不足和睡眠质量差是影响男性生育能力的潜在危险因素。研究发现,睡眠时间与睾丸体积、精

液量、精子总数以及精子染色质完整性有关,但睡眠时间对睾酮浓度的影响尚无定论^[33-34]。一项纳入 2 169 名睡眠障碍患者和 3 858 名正常睡眠者的 Meta 分析结果显示,睡眠障碍与精子总数、浓度、前向运动精子数和正常形态精子百分率降低有关,但睡眠障碍与精液量和生殖激素关系不显著^[35]。动物实验发现,被剥夺睡眠的性成熟雄性大鼠不仅性功能和精子活力下降,而且睾酮水平也下降^[36]。正常的睾酮水平是保证精子发生的基本条件。一项研究显示,10 名健康男性志愿者连续一周睡眠不足(每晚睡眠 5 h),睾酮水平显著降低^[37]。然而, Du 等^[38]和 Ruge 等^[39]研究则持相反意见,均认为睡眠持续时间与生殖激素水平之间无显著关联。目前睡眠障碍和睾酮水平低之间的联系尚不清楚,还需更大的样本量以及更多样化的人群来进一步验证睡眠障碍与生殖激素的相关性。

3 昼夜节律影响男性不育的机制

3.1 昼夜节律与激素调节

生物节律改变和生物钟功能破坏会对生育能力产生负面影响,而控制生育能力的生理过程需要与外部环境紧密协调。激素的昼夜节律调节对维持正常的生育力必不可少。发情周期、精子的产生与成熟以及受精时间等都受到生物钟基因的调节^[40]。外周生物节律模式的时间也与性激素、褪黑素、糖皮质激素等昼夜节律振荡同步,这些激素含量的变化会间接影响生殖系统^[41-42]。

3.1.1 促性腺激素与性激素

生殖器官成熟和生物体的生育能力主要由下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG)轴调节。轴顶端是生殖所需的两个下丘脑神经元:kisspeptin 神经元和促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元^[43]。在男性生殖系统中,SCN 通过外界光-暗周期的变化接收时间信息,然后由神经传出或间接通过控制 kisspeptin 神经元同步大脑中的 GnRH 神经元将时间信息传递到睾丸,黄体生成素(luteinizing hormone, LH)促进睾丸间质细胞合成睾酮,卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)控制支持细胞调节精子发生^[43-44]。睾酮水平与睡眠-觉醒和暗-光周期诱导的内源性昼夜节律密切相关。研究发现,与白班工人相

比,轮班工人的血清孕烯醇酮和总睾酮水平较低,孕烯醇酮水平的变化可能会对类固醇激素级联下游的激素(如睾酮)水平产生影响^[45]。在健康的年轻男性中,睾酮浓度随着睡眠开始而升高,在第一次快速眼动期间达到峰值,保持稳定直到觉醒,然后迅速下降^[46]。另外,完全睡眠剥夺或睡眠限制也会影响下丘脑-垂体-睾丸轴的分泌过程。Leproult 等^[47]进行了一项研究,将睡眠时间控制在每晚 5 h 并持续一周,结果发现睾酮水平在白天下降了 10%~15%。

3.1.2 褪黑素

褪黑素是由松果体分泌的一种神经激素,其在松果体中的合成主要受 SCN 调节。SCN 通过视网膜感知外界光信号,产生的神经冲动经过室旁核、脊髓中央旁核、交感神经节前纤维、肾上腺皮质纤维和颈上神经节,最终传至松果体处,使其合成褪黑素^[48]。褪黑素的分泌受昼夜周期和季节周期的调节,在生殖系统中发挥多种作用^[49]。褪黑素通常在夜间产生,其产生和分泌持续时间直接取决于夜间长短,且与物种无关^[50]。轮班工作中中断睡眠,还会导致外部光-暗循环与内源性昼夜节律系统发生失调。长期在黑暗环境中使用手机、电脑等电子设备,屏幕的光线会抑制褪黑素分泌,干扰促性腺激素的释放。研究发现,在受精率低的精液样本中,褪黑素水平较低^[51-52]。Green 等^[53]的研究结果与其相似,褪黑素分泌下降可以间接损害男性生精和射精机制,使精子质量下降。

3.1.3 糖皮质激素

糖皮质激素的产生和分泌受 SCN 和肾上腺本身的昼夜节律钟调控。下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和自主神经系统调节中枢昼夜节律,HPA 轴的激活触发下丘脑室旁核中的神经元释放促肾上腺皮质激素释放激素和精氨酸加压素,刺激垂体前叶产生和分泌促肾上腺皮质激素^[54]。研究发现,在应激性刺激下,糖皮质激素可以通过抑制 kisspeptin 神经元和促进下丘脑释放促性腺激素协同抑制 GnRH 的释放,间接影响性腺的功能^[55]。此外,糖皮质激素可以抑制垂体合成和分泌 LH 和 FSH,还可通过直接抑制睾丸间质细胞分泌睾酮,影响生殖结局^[56]。新的一项研究发现,在培养液中补充合成糖皮质激素-地塞米松孵育精子,正

常精子和精索静脉曲张患者精子的存活率、活力、获能和顶体反应都有所增加,并且精子在获能过程中会根据生理病理状态分泌不同浓度的糖皮质激素颗粒,参与在女性生殖道内的精子免疫防御^[57]。这一发现或为人工授精治疗提供新方法,但由于样本量相对有限,且研究深度尚显不足,仍需进一步探究。综上,昼夜节律影响的激素分泌模式的改变对男性生育产生不良影响。

3.2 昼夜节律与精子发生

精子发生是一个复杂的过程,精原干细胞通过有丝分裂、减数分裂和生精小管中的精子形成最终发育成成熟的精子细胞^[58]。昼夜节律的破坏首先影响生物钟基因的表达,这将影响下游靶基因的表达水平和调控过程。CRY1 分布于支持细胞、精原细胞、精母细胞和睾丸间质。Cry1 基因敲除小鼠的睾丸功能会出现异常,导致睾丸生殖细胞凋亡、精子数量减少^[59]。研究发现,BMAL1 基因敲除小鼠睾酮浓度下降,表明睾丸和其他类固醇生成组织中类固醇生成障碍^[60]。睾酮对精子发生至关重要,睾酮缺乏会导致精子发生停滞在减数分裂阶段。Zhong 等^[61]分析了 4 例非阻塞性无精子症患者与 4 例精子发生正常者的睾丸标本,发现生物钟基因(PER1、PER2 和 CRY2 等)在非阻塞性无精子症患者中显著下调。而弱精子症的男性精子中 5 个生物钟基因(BMAL1、CLOCK、CRY1、PER1 和 PER2)的表达水平显著低于正常生育男性^[62]。这些结果证明了昼夜节律基因在调节精子发生中的潜在作用。

越来越多的研究关注生物钟基因在精子发生中的作用,但有关生物钟基因调控精子发生的机制仍处于早期研究阶段。一些研究表明,视黄酸途径和同源重组可能参与生物钟基因对精子发生的调节。在精子发生中,视黄酸信号可以驱动未分化的 A 型精原细胞向分化的 A1 型精原细胞转变,通过调节 Stra8 等基因启动减数分裂过程^[63]。研究报告称,敲除小鼠睾丸中的生物钟基因,可以通过视黄酸相关孤儿受体上调丝氨酸蛋白酶抑制剂 SERPINA3K,抑制精子顶体酶活性并降低体外受精率^[64]。但这种机制是否确切,还需进一步探究。同源重组过程发生在第一次减数分裂前期,同源染色体的非姐妹染色单体发生交叉互换。抑制同源重组过程将导致精母细胞凋亡,减少精子数量甚至引发无精子症^[65]。一项研究报道

了 CRY1 可以作为转录因子调控前列腺癌细胞系的同源重组。该研究发现 CRY1 能够暂时结合到同源重组因子的启动子区域,并与效应器结合^[66]。至于生物钟基因在睾丸和精子发生中的调控与同源重组之间的关系,还需进一步研究。

4 结语

昼夜节律与人类健康密切相关,越来越多的证据表明昼夜节律紊乱会影响男性生育。了解昼夜节律紊乱与男性生育之间的相互作用,可为保护男性生殖系统免受昼夜节律紊乱损害和发展精准医学提供新的思路。本综述从人造光、轮班工作及睡眠障碍 3 个角度探讨了昼夜节律紊乱与男性不育的关系。精液质量是男性生育能力的决定性因素,其生物学基础是精子发生。昼夜节律紊乱可能从激素调节和生物钟基因调节两方面影响精子发生与精液质量。然而,由于精液质量的指标多样,且研究设计、研究人群和测量标准化方面存在异质性,昼夜节律和男性不育之间的作用机制尚不明确,未来有待进一步探究。

伦理声明:不适用

作者贡献:文献查阅:朱安琪、付浩;论文撰写:朱安琪;文章修改:孟飞飞、胡春秀;文章审阅:王健

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Evans EPP, Scholten JTM, Mzyk A, et al. Male subfertility and oxidative stress[J]. Redox Biol, 2021, 46: 102071. DOI: [10.1016/j.redox.2021.102071](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102071).
- 2 Aydos OS, Yukselten Y, Aydos D, et al. Relationship between functional Nrf2 gene promoter polymorphism and sperm DNA damage in male infertility[J]. Syst Biol Reprod Med, 2021, 67(6): 399–412. DOI: [10.1080/19396368.2021.1972359](https://doi.org/10.1080/19396368.2021.1972359).
- 3 Xie Y, Tang Q, Chen G, et al. New insights into the circadian rhythm and its related diseases[J]. Front Physiol, 2019, 10: 682. DOI: [10.3389/fphys.2019.00682](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00682).
- 4 Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals[J]. Annu Rev Neurosci, 2012, 35: 445–462. DOI: [10.1146/annurev-neuro-060909-153128](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128).
- 5 Allada R, Bass J. Circadian mechanisms in medicine[J]. N Engl J Med, 2021, 384(6): 550–561. DOI: [10.1056/NEJMr1802337](https://doi.org/10.1056/NEJMr1802337).
- 6 Begemann K, Neumann AM, Oster H. Regulation and function of

- extra-SCN circadian oscillators in the brain[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229(1): e13446. DOI: [10.1111/apha.13446](https://doi.org/10.1111/apha.13446).
- 7 Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, et al. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(10): 764–775. DOI: [10.1038/nrg2430](https://doi.org/10.1038/nrg2430).
- 8 Li T, Bai Y, Jiang Y, et al. The potential impacts of circadian rhythm disturbances on male fertility[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1001316. DOI: [10.3389/fendo.2022.1001316](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1001316).
- 9 Kume K, Zylka MJ, Sriram S, et al. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop[J]. *Cell*, 1999, 98(2): 193–205. DOI: [10.1016/S0092-8674\(00\)81014-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81014-4).
- 10 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. DOI: [10.3390/ijms21113943](https://doi.org/10.3390/ijms21113943).
- 11 Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(2): 90–99. DOI: [10.1016/j.tcb.2013.07.002](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002).
- 12 Fusco F, Longo N, De Sio M, et al. Impact of circadian desynchrony on spermatogenesis: a mini review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 800693. DOI: [10.3389/fendo.2021.800693](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.800693).
- 13 Mills J, Kuohung W. Impact of circadian rhythms on female reproduction and infertility treatment success[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2019, 26(6): 317–321. DOI: [10.1097/MED.0000000000000511](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000511).
- 14 贾慧, 王迪, 所芮, 等. 昼夜节律紊乱增加卒中风险机制的研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(5): 520–526. [Jia H, Wang D, Suo R, et al. Research advances on mechanisms of increased stroke risk by circadian rhythm disruption[J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2023, 18(5): 520–526.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5765.2023.05.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5765.2023.05.005).
- 15 王怡, 程金湘, 钟翌, 等. 蓝光阻断治疗失眠及其机制的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(3): 235–237. [Wang Y, Cheng JX, Zhong Z, et al. Research progress of blue light blockade for insomnia and its mechanism[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2023, 40(3): 235–237.] DOI: [10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2023.0058](https://doi.org/10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2023.0058).
- 16 Hartley S, Dauvilliers Y, Quera-Salva MA. Circadian rhythm disturbances in the blind[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(10): 65. DOI: [10.1007/s11910-018-0876-9](https://doi.org/10.1007/s11910-018-0876-9).
- 17 Si Y, Chen J, Shen Y, et al. Circadian rhythm sleep disorders and time-of-day-dependent memory deficiency in Presenilin1/2 conditional knockout mice with long noncoding RNA expression profiling changes[J]. *Sleep Med*, 2023, 103: 146–158. DOI: [10.1016/j.sleep.2023.02.007](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.02.007).
- 18 Russell AL, Miller L, Yi H, et al. Knockout of the circadian gene, *Per2*, disrupts corticosterone secretion and results in depressive-like behaviors and deficits in startle responses[J]. *Bmc Neurosci*, 2021, 22(1): 5. DOI: [10.1186/s12868-020-00607-y](https://doi.org/10.1186/s12868-020-00607-y).
- 19 Roybal K, Theobald D, Graham A, et al. Mania-like behavior induced by disruption of *CLOCK*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(15): 6406–6411. DOI: [10.1073/pnas.0609625104](https://doi.org/10.1073/pnas.0609625104).
- 20 Otsuka T, Le HT, Thein ZL, et al. Deficiency of the circadian clock gene *Rev-erbalpha* induces mood disorder-like behaviours and dysregulation of the serotonergic system in mice[J]. *Physiol Behav*, 2022, 256: 113960. DOI: [10.1016/j.physbeh.2022.113960](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113960).
- 21 Chong SY, Ptacek LJ, Fu YH. Genetic insights on sleep schedules: this time, it's *PER*sonal[J]. *Trends Genet*, 2012, 28(12): 598–605. DOI: [10.1016/j.tig.2012.08.002](https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.08.002).
- 22 Bittman EL. Timing in the testis[J]. *J Biol Rhythms*, 2016, 31(1): 12–36. DOI: [10.1177/0748730415618297](https://doi.org/10.1177/0748730415618297).
- 23 Xie M, Utzinger KS, Blickenstorfer K, et al. Diurnal and seasonal changes in semen quality of men in subfertile partnerships[J]. *Chronobiol Int*, 2018, 35(10): 1375–1384. DOI: [10.1080/07420528.2018.1483942](https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1483942).
- 24 Ni W, Liu K, Hou G, et al. Diurnal variation in sperm DNA fragmentation: analysis of 11,382 semen samples from two populations and in vivo animal experiments[J]. *Chronobiol Int*, 2019, 36(11): 1455–1463. DOI: [10.1080/07420528.2019.1649275](https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1649275).
- 25 Green A, Barak S, Shine L, et al. Exposure by males to light emitted from media devices at night is linked with decline of sperm quality and correlated with sleep quality measures[J]. *Chronobiol Int*, 2020, 37(3): 414–424. DOI: [10.1080/07420528.2020.1727918](https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1727918).
- 26 Makris A, Alevra AI, Exadactylos A, et al. The role of melatonin to ameliorate oxidative stress in sperm cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15056. DOI: [10.3390/ijms242015056](https://doi.org/10.3390/ijms242015056).
- 27 Tian R, Yang T, Xiao C, et al. Outdoor artificial light at night and male sperm quality: a retrospective cohort study in China[J]. *Environ Pollut*, 2024, 341: 122927. DOI: [10.1016/j.envpol.2023.122927](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122927).
- 28 El-Helaly M, Awadalla N, Mansour M, et al. Workplace exposures and male infertility—a case-control study[J]. *Int J Occup Med Environ Health*, 2010, 23(4): 331–338. DOI: [10.2478/v10001-010-0039-y](https://doi.org/10.2478/v10001-010-0039-y).
- 29 Demirkol MK, Yildirim A, Gıca Ş, et al. Evaluation of the effect of shift working and sleep quality on semen parameters in men attending infertility clinic[J]. *Andrologia*, 2021, 53(8): e14116. DOI: [10.1111/and.14116](https://doi.org/10.1111/and.14116).
- 30 Liu K, Hou G, Wang X, et al. Adverse effects of circadian desynchrony on the male reproductive system: an epidemiological and experimental study[J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(7): 1515–1528. DOI: [10.1093/humrep/deaa101](https://doi.org/10.1093/humrep/deaa101).
- 31 Bisanti L, Olsen J, Basso O, et al. Shift work and subfecundity: a European multicenter study. European Study Group on Infertility and Subfecundity[J]. *J Occup Environ Med*, 1996, 38(4): 352–358. DOI: [10.1097/00043764-199604000-00012](https://doi.org/10.1097/00043764-199604000-00012).
- 32 Eisenberg ML, Chen Z, Ye A, et al. Relationship between physical occupational exposures and health on semen quality: data from the longitudinal investigation of fertility and the environment (LIFE)

- study[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(5): 1271–1277. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2015.02.010](#).
- 33 Wang X, Chen Q, Zou P, et al. Sleep duration is associated with sperm chromatin integrity among young men in Chongqing, China[J]. *J Sleep Res*, 2018, 27(4): e12615. DOI: [10.1111/jsr.12615](#).
 - 34 Smith I, Salazar I, RoyChoudhury A, et al. Sleep restriction and testosterone concentrations in young healthy males: randomized controlled studies of acute and chronic short sleep[J]. *Sleep Health*, 2019, 5(6): 580–586. DOI: [10.1016/j.sleh.2019.07.003](#).
 - 35 Zhong O, Liao B, Wang J, et al. Effects of sleep disorders and circadian rhythm changes on male reproductive health: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 913369. DOI: [10.3389/fphys.2022.913369](#).
 - 36 Wu JL, Wu RS, Yang JG, et al. Effects of sleep deprivation on serum testosterone concentrations in the rat[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 494(2): 124–129. DOI: [10.1016/j.neulet.2011.02.073](#).
 - 37 Leproult R, Van Cauter E. Effect of 1 week of sleep restriction on testosterone levels in young healthy men[J]. *JAMA*, 2011, 305(21): 2173–2174. DOI: [10.1001/jama.2011.710](#).
 - 38 Du CQ, Yang YY, Chen J, et al. Association between sleep quality and semen parameters and reproductive hormones: a cross-sectional study in Zhejiang, China[J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 11–18. DOI: [10.2147/NSS.S235136](#).
 - 39 Ruge M, Skaaby T, Andersson AM, et al. Cross-sectional analysis of sleep hours and quality with sex hormones in men[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(2): 141–149. DOI: [10.1530/EC-18-0548](#).
 - 40 Sen A, Hoffmann HM. Role of core circadian clock genes in hormone release and target tissue sensitivity in the reproductive axis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 501: 110655. DOI: [10.1016/j.mce.2019.110655](#).
 - 41 Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 349(1): 91–104. DOI: [10.1016/j.mce.2011.09.003](#).
 - 42 Minnetti M, Hasenmajer V, Pofi R, et al. Fixing the broken clock in adrenal disorders: focus on glucocorticoids and chronotherapy[J]. *J Endocrinol*, 2020, 246(2): R13–R31. DOI: [10.1530/JOE-20-0066](#).
 - 43 Yao Y, Silver R. Mutual shaping of circadian body-wide synchronization by the suprachiasmatic nucleus and circulating steroids[J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 877256. DOI: [10.3389/fnbeh.2022.877256](#).
 - 44 Kaprara A, Huhtaniemi IT. The hypothalamus–pituitary–gonad axis: tales of mice and men[J]. *Metabolism*, 2018, 86: 3–17. DOI: [10.1016/j.metabol.2017.11.018](#).
 - 45 Bracci M, Zingaretti L, Martelli M, et al. Alterations in pregnenolone and testosterone levels in male shift workers[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(4): 3195. DOI: [10.3390/ijerph20043195](#).
 - 46 Arnal PJ, Drogou C, Sauvet F, et al. Effect of sleep extension on the subsequent testosterone, cortisol and prolactin responses to total sleep deprivation and recovery[J]. *J Neuroendocrinol*, 2016, 28(2): 12346. DOI: [10.1111/jne.12346](#).
 - 47 Leproult R, Van Cauter E. Effect of 1 week of sleep restriction on testosterone levels in young healthy men[J]. *JAMA*, 2011, 305(21): 2173–2174. DOI: [10.1001/jama.2011.710](#).
 - 48 Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways[J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(3): 335–353. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2008.04.001](#).
 - 49 赵梦洁, 宗志强, 王心琛, 等. 昼夜节律紊乱与不孕症的研究进展[J]. *实用预防医学*, 2023, 30(12): 1545–1550. [Zhao MJ, Zong ZQ, Wang XC, et al. Research progress in circadian rhythm disruption and infertility[J]. *Practical Preventive Medicine*, 2023, 30(12): 1545–1550.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3110.2023.12.033](#).
 - 50 Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(6): 990–1028. DOI: [10.1210/er.2018-00084](#).
 - 51 Minucci S, Venditti M. New insight on the in vitro effects of melatonin in preserving human sperm quality[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5128. DOI: [10.3390/ijms23095128](#).
 - 52 Xie M, Utzinger KS, Blickenstorfer K, et al. Diurnal and seasonal changes in semen quality of men in subfertile partnerships[J]. *Chronobiol Int*, 2018, 35(10): 1375–1384. DOI: [10.1080/07420528.2018.1483942](#).
 - 53 Green A, Barak S, Shine L, et al. Exposure by males to light emitted from media devices at night is linked with decline of sperm quality and correlated with sleep quality measures[J]. *Chronobiol Int*, 2020, 37(3): 414–424. DOI: [10.1080/07420528.2020.1727918](#).
 - 54 Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock[J]. *J Endocrinol*, 2009, 200(1): 3–22. DOI: [10.1677/JOE-08-0415](#).
 - 55 Luo E, Stephens SB, Chaing S, et al. Corticosterone blocks ovarian cyclicity and the LH surge via decreased kisspeptin neuron activation in female mice[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(3): 1187–1199. DOI: [10.1210/en.2015-1711](#).
 - 56 Zubair M, Ahmad M, Qureshi ZI. Review on arsenic-induced toxicity in male reproductive system and its amelioration[J]. *Andrologia*, 2017, 49(9). DOI: [10.1111/and.12791](#).
 - 57 Rago V, Vivacqua A, Aquila S. Glucocorticoids improve sperm performance in physiological and pathological conditions: their role in sperm fight/flight response[J]. *Anat Cell Biol*, 2024, 57(1): 119–128. DOI: [10.5115/acb.23.164](#).
 - 58 Xie C, Wang W, Tu C, et al. Meiotic recombination: insights into its mechanisms and its role in human reproduction with a special focus on non-obstructive azoospermia[J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(6): 763–797. DOI: [10.1093/humupd/dmac024](#).
 - 59 Li C, Xiao S, Hao J, et al. Cry1 deficiency leads to testicular dysfunction and altered expression of genes involved in cell communication, chromatin reorganization, spermatogenesis, and immune response in mouse testis[J]. *Mol Reprod Dev*, 2018, 85(4): 325–335. DOI: [10.1002/mrd.22968](#).
 - 60 Alvarez JD, 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. DOI: [10.1177/0748730407311254](https://doi.org/10.1177/0748730407311254).
- 61 Zhong O, Liao B, Wang J, et al. Effects of sleep disorders and circadian rhythm changes on male reproductive health: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 913369. DOI: [10.3389/fphys.2022.913369](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.913369).
- 62 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. DOI: [10.1007/s10815-021-02375-y](https://doi.org/10.1007/s10815-021-02375-y).
- 63 Sinha N, Whelan EC, Tobias JW, et al. Roles of Stra8 and Tcerg1l in retinoic acid induced spermatogonial differentiation in mouse[J]. *Biol Reprod*, 2021, 105(2): 503–518. DOI: [10.1093/biolre/](https://doi.org/10.1093/biolre/ioab093)
- 64 Cheng S, Liang X, Wang Y, et al. The circadian Clock gene regulates acrosin activity of sperm through serine protease inhibitor A3K[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241(2): 205–215. DOI: [10.1177/1535370215597199](https://doi.org/10.1177/1535370215597199).
- 65 Lei WL, Han F, Hu MW, et al. Protein phosphatase 6 is a key factor regulating spermatogenesis[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(6): 1952–1964. DOI: [10.1038/s41418-019-0472-9](https://doi.org/10.1038/s41418-019-0472-9).
- 66 Shafi AA, McNair CM, McCann JJ, et al. The circadian cryptochrome, CRY1, is a pro-tumorigenic factor that rhythmically modulates DNA repair[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 401. DOI: [10.1038/s41467-020-20513-5](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20513-5).

收稿日期: 2024 年 12 月 05 日 修回日期: 2025 年 02 月 14 日

本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 朱安琪, 孟飞飞, 胡春秀, 等. 昼夜节律紊乱对男性不育影响的研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(3): 345–352. DOI: 10.12173/j.issn.1004–5511.202412028.

Zhu AQ, Meng FF, Hu CX, et al. Advances in the study of the effects of circadian rhythm disruption on male infertility[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(3): 345–352. DOI: 10.12173/j.issn.1004–5511.202412028.