



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

生物节律在恶性肿瘤中的改变及作用

范晓彬, 韩光, 詹成, 王群, 李明

引用本文:

范晓彬, 韩光, 詹成, 王群, 李明. 生物节律在恶性肿瘤中的改变及作用[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 350-026-1.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220891>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

自噬调控巨噬细胞参与构建肿瘤微环境研究进展

Advances in autophagy regulation of macrophages involved in the construction of tumor microenvironment

中国临床医学. 2021, 28(5): 894-899 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202673>

环状RNA与肿瘤研究进展

Research progress on circular RNA in tumor

中国临床医学. 2018, 25(4): 639-643 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171115>

自噬调控多功能蛋白p62/SQSTM1参与肿瘤及其微环境的研究进展

Advances in autophagy-regulated multifunctional protein p62/SQSTM1 in tumor and its microenvironment

中国临床医学. 2020, 27(2): 321-326 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191876>

非编码RNA在腹主动脉瘤中的研究进展

Progress in the study of non-coding RNA in abdominal aortic aneurysm

中国临床医学. 2019, 26(5): 767-771 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190143>

睡眠节律紊乱导致阿尔兹海默病相关机制的研究进展

Research progress on mechanisms of sleep rhythm disturbance promoting Alzheimer disease

中国临床医学. 2020, 27(3): 520-523 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191055>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220891

· 综 述 ·

生物节律在恶性肿瘤中的改变及作用

范晓彬¹, 韩 光^{2,3}, 詹 成³, 王 群³, 李 明^{3*}

1. 邢台市第三医院胃肠外科, 邢台 054099

2. 南京医科大学附属泰州市人民医院胸外科, 泰州 225300

3. 复旦大学附属中山医院胸外科, 上海 200032

引用本文 范晓彬, 韩 光, 詹 成, 等. 生物节律在恶性肿瘤中的改变及作用 [J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 350-356. FAN X B, HAN G, ZHAN C, et al. The alteration and role of the circadian rhythm in malignancies[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(2): 350-356.

〔摘要〕 生物节律对机体的生理、代谢和行为具有广泛而重要的调控作用。生物节律的形成是生命体在进化过程中与地球环境相适应的结果, 由此形成以地球自转为周期的自主振荡模式。目前已在多种正常细胞中发现由生物节律基因调控的关键基因转录和表达, 而这种调控也在肿瘤细胞的形成和进展中起到关键作用。本文总结了关于生物节律与恶性肿瘤发生、发展进程之间相互联系和相关分子机制的研究进展, 为基于生物节律的个性化、精准化肿瘤治疗策略的研究提供参考。

〔关键词〕 生物节律; 肿瘤发生; 表观遗传; 代谢; 增殖; 治疗

〔中图分类号〕 R 73

〔文献标志码〕 A

The alteration and role of the circadian rhythm in malignancies

FAN Xiao-bin¹, HAN Guang^{2,3}, ZHAN Cheng³, WANG Qun³, LI Ming^{3*}

1. Department of Gastrointestinal Surgery, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054099, Hebei, China

2. Department of Thoracic Surgery, Taizhou People's Hospital, Nanjing Medical University, Taizhou 225300, Jiangsu, China

3. Department of Thoracic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

〔Abstract〕 Circadian rhythm exerts an important regulatory effect on the physiology, metabolism, and behavior of organisms. The formation of circadian rhythms results from the process of body adapting to the earthly environment during evolution and therefore forms autonomous oscillatory patterns following the cycle of earth rotation. Many studies have revealed that the transcription and expression of key genes in physiological processes, such as cell proliferation and cell metabolism, were regulated by circadian genes. This kind of regulation also plays a key role in the pathophysiology of cells, such as tumorigenesis. This review discusses the interconnections and molecular mechanisms between circadian rhythms and the process of cancer genesis, progression, and treatment, and provide a critical “clock” basis for developing personalized and precise cancer therapeutic strategies based on circadian rhythms.

〔Key Words〕 circadian rhythm; tumorigenesis; epigenetics; metabolism; proliferation; therapy

生物节律也称昼夜节律、生物钟, 英文表达“circadian rhythm”最早来源于拉丁语, 意思为“大约 1 d”。在生物体内, 生物节律是一种内源性、自主性, 以地球自转时间为周期的“振荡器”, 维持生物体 1 d 内的正常生理, 包括睡眠-觉醒、活动行为、代谢、内分泌及细胞周期等, 这是生物在进化过程中与地球环境相适应的结果^[1]。在哺乳动物体内, 生物节律由位于下丘脑前部的视交叉上

核的中枢节律系统和位于全身组织细胞内的外周节律系统构成^[2-3]。其中, 中枢节律系统可接受由视网膜下丘脑束传递的感光信号, 并受到光信号的调控, 从而维持中枢生物节律系统的“振荡”; 而外周生物节律系统, 一方面受到中枢节律系统的同步“振荡”调控, 一方面自主维持生物节律^[4]。

在细胞水平, 生物节律基因和相应表达产物调控生物节律, 如时钟基因 (CLOCK)、芳香

〔收稿日期〕 2022-05-28

〔接受日期〕 2022-12-12

〔基金项目〕 邢台市重点研发计划项目 (2020ZC232)。Supported by Xingtai Key Research and Development Project (2020ZC232)。

〔作者简介〕 范晓彬, 主治医师, E-mail: fxb_xtthospital@126.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: li_m14@fudan.edu.cn

烃受体核转位因子样蛋白 1/2 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1/2, ARNTL1/2)。CLOCK 与 ARNTL1/2 作为转录因子特异性直接驱动 10%~15% 基因转录, 此外还同生物节律抑制因子昼夜节律 (period, PER) 基因和隐花色素 (cryptochrome, CRY) 基因等共同构成反馈回路, 在动态变化的同时维持自我稳定, 即重置“时钟相位”^[5]。在该过程中, 生物节律基因也同时将节律信息整合到机体和细胞的多种生理过程中, 如细胞衰老、细胞代谢、DNA 损伤修复和细胞周期进程等^[6-7]。

生物节律的破坏会对机体的正常生理造成严重影响, 包括细胞周期和细胞增殖能力的改变及恶性肿瘤的形成。流行病学调查^[8]发现, 工作导致生物节律紊乱的工人患乳腺癌的风险增加; 动物研究^[9]显示, 对模型小鼠的中枢生物节律系统消融破坏后, 小鼠体内的肿瘤会表现出明显的生长和进展; 大量细胞研究^[10-12]通过生物信息学分析发现, 生物节律基因可能在肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、肿瘤免疫逃逸等过程中发挥潜在作用; 分子机制层面, 目前已发现生物节律基因可通过促进肿瘤血管形成、重编程肿瘤细胞代谢等多种调控方式调控肿瘤的进展和转移, 且在这个过程中具有一定的激素依赖性^[13-14]。但是, 目前生物节律在恶性肿瘤形成和发展中的作用及分子机制仍需进一步系统研究。

1 生物节律的基因调控基础

生物节律以细胞为基本单位, 其自主分子振荡器由中枢视交叉上核和外周组织细胞中相互作用的正转录/翻译反馈回路和负转录/翻译反馈回路共同组成^[15-16]。PER1/2/3 基因和 CRY1/2 基因为反馈回路中的重要分子, 其表达产物可以特异结合于生物节律核心元件, 具有抑制转录因子的作用^[17]。生物节律的核心蛋白元件由 CLOCK 和 ARNTL1/2 构成, 两种蛋白可以分别单独作为转录激活因子调控下游基因的表达, 也可通过二者蛋白亚基中的螺旋-环-螺旋结构域相结合形成异二聚体转录激活因子, 共同调控下游基因的表达^[18-19]。生物节律核心输出基因表达产物和生物节律抑制基因表

达产物间的相互作用, 同时受到其他分子的间接调控, 如 CRY 与 PER 结合后通过磷酸化降解^[20], 同时 PER 和 CRY 的表达又受到人分化型胚胎软骨发育基因 1/2 (differentiated embryonic chondrocyte expressed gene 1/2, DEC1/2) 的调控^[21]。这样既紧密联系又相互独立的调控网络构成了生物节律以固定时间相位稳定振荡的分子基础。

中枢节律系统还受到外界光信号的刺激和调节^[22], 因此其节律基因具有不同表达和调控模式。中枢节律系统中 PER1 和 PER2 基因的表达便会因光信号不同而出现差异。PER1 受到光信号刺激后可迅速上调达到峰值, 而 PER2 表达上调较慢^[23]。光信号还会通过间接调控 CRY1 与 ARNTL1 的结合, 抑制其形成二聚体, 从而抑制由二聚体调控的下游基因的表达。此外, 在接受同机体时间相位不同的光信号刺激时, 中枢节律系统会表现出不同的调控结果。在正常情况下, 光信号可以刺激中枢节律系统中的 DEC1, 但夜间光信号不导致 DEC1 表达增加, 而刺激 PER1/2 表达^[24], 相关机制目前尚不完全清楚。

一些非编码 RNA (如微小 RNA、长链非编码 RNA) 也可在转录水平、翻译水平直接或间接调控生物节律基因或元件表达^[25]。而另外一些分子通过与生物节律基因相互作用调控振荡过程, 如: 蛋白激酶 C 受体 1 (receptor for activated C kinase 1, RACK1) 可介导 PER1 发挥作用^[26], MAPK 级联的激活能诱导和重置生物节律基因的表达和振荡^[27]。

2 生物节律分子组蛋白修饰和甲基化调控

基因组重编程和表观遗传变化在肿瘤发生发展过程中具有重要意义。一些关键的染色质重塑因子受到调控并通过影响组蛋白修饰而在该过程中发挥重要作用^[28]。许多调节生物节律基因的组蛋白修饰酶与肿瘤进展有关。乙酰化是参与肿瘤发生和进展过程中主要的翻译后修饰, 而参与生物节律系统调控的去乙酰化酶 SIRT1/6 与细胞衰老和肿瘤形成有关^[29-30]。有研究^[31]发现, SIRT1 表达在白血病干细胞中异常上调, 并且和原癌基因蛋白 MYC 之间存在串扰, 而 MYC 在急性髓性白血病中

驱动 FLT3 受体酪氨酸激酶抗性; SIRT6 在肿瘤细胞有氧糖酵解过程中具有解控作用, 而有氧糖酵解是肿瘤细胞赖以生长的关键产能机制。另外, 组蛋白去乙酰化酶 3 (histone deacetylase 3, HDAC3) 的表达受到生物节律元件的控制, 其表达下调已被证实与肝细胞癌中肿瘤细胞的侵袭和转移过程相关^[32]。这说明生物节律可调节组蛋白修饰酶, 从而对肿瘤细胞的进展进行调控。

肿瘤细胞在肿瘤进展中的甲基化和去甲基化过程也受到生物节律的调控。DNA 甲基化在肿瘤的发生和发展中同样具有关键性的作用^[33], 其中甲基转移酶 MLL1/3 (mixed lineage leukemia 1/3) 作为关键调控因子在 CLOCK:ARNTL1 二聚体目的基因启动子区域募集的过程中具有重要作用^[34]。MLL1/3 在多种恶性肿瘤中发生突变, 并可作为多种 microRNA 的靶向调控基因, 调控肿瘤细胞的周期停滞和凋亡^[35]。该过程便将甲基化调控及 microRNA 参与的生物节律调控串联起来。位于视交叉上核的中枢生物节律系统中存在与受到光信号刺激相关、与生物节律基因表达相适应的振荡动态 DNA 甲基化改变^[36]。生物节律基因也直接受到甲基化的调控, CRY 和 PER 的启动子区域在某些肿瘤细胞中被甲基化^[37]。上述研究表明, 甲基化过程与生物节律相互影响, 生物节律对肿瘤细胞的表现遗传过程具有复杂的调控作用。

3 生物节律在肿瘤代谢中的重编程和缺氧微环境调控作用

生物节律在细胞的正常生理和代谢过程中具有重要作用^[38]。相比正常细胞生理和代谢过程, 肿瘤细胞能量代谢出现明显的重编程和改变, 其在增殖、迁移和侵袭等过程中对能量的需求和消耗增加; 肿瘤细胞在缺氧环境中也会出现相应的改变^[39]。肿瘤细胞这种生理代谢的改变伴随生物节律的改变甚至丧失。生物节律可通过调控糖酵解、糖异生、脂质生成和分解、氨基酸代谢和核苷酸形成等影响细胞代谢。代谢组学和脂质组学分析^[40]已表明, 细胞内将近一半的糖、脂质、氨基酸、核苷酸及辅酶因子均受到生物节律的调控。

在肝细胞癌中, P2 驱动表达的肝细胞核因

子 4 α (P2-HNF4 α) 通过抑制 ARNTL1 的转录, 从而参与肿瘤细胞转移过程中一系列关键基因的表达, 而在特定表达 P2-HNF4 α 的肝癌细胞中过表达 ARNTL2 可再次抑制肿瘤细胞的生长^[41]。MYC 是多种恶性肿瘤进展过程中的关键基因, MYC 在肿瘤细胞中的表达上调会破坏生物节律基因的表达, 并扰乱肿瘤细胞的葡萄糖和谷氨酰胺代谢^[42-43]。MYC 的过表达则通过 REV-ERB α 抑制 ARNTL1 表达的负向作用, 以及 AMPK 和己糖激酶 1/2 (HK1/2) 对细胞代谢振荡的解除作用。

缺氧同样对肿瘤细胞代谢和肿瘤微血管生成具有重要作用^[44], 而生物节律对低氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 的转录表达具有调控作用^[45]。HIF 是由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 构成的二聚体, 其中 HIF-1 α 的表达受到生物节律元件 ARNTL1 和 CLOCK 及转录调节因子叉头框 K1 (forkhead box K1, FOXK1) 基因的共同调控。因此, 生物节律也可调控缺氧依赖性基因的振荡表达^[46]。在小鼠成肌细胞 C2C12 中, ARNTL1 的敲除会改变 FOXK1 的质核定位, 从而引起 HIF-1 α 依赖的糖酵解过程减弱^[47]。但是, 耗氧增加的肿瘤微环境如何受到生物节律依赖性的转录调节目前仍不明确; 肿瘤进展过程中的生物节律基因表达改变甚至丧失会对 HIF 依赖性的信号转导产生怎样的影响也不清楚。因此, 生物节律破坏如何通过影响肿瘤代谢推动肿瘤进展, 成为未来亟待解决的问题。

4 生物节律在肿瘤进展和转移中的作用

肿瘤细胞与正常细胞具有不同的生物周期模式。肿瘤细胞生物节律的破坏与其增殖能力改变有关。PER1/2 能抑制乳腺癌细胞增殖, 而肿瘤细胞在 1 d 特定时间内通过下调 PER1/2 的表达促进肿瘤细胞增殖^[48-49]。

正常生理情况下, 生物节律元件可通过上调细胞周期抑制基因和降低存在驱动基因突变的细胞对增殖信号的反应能力, 显著抑制细胞的异常生长和增殖。在生物节律元件被破坏后, PER2 可通过下调 β -catenin 及其靶基因信号通路, 抑制结肠肿瘤的发生和发展; 而在结肠肿瘤细胞中, PER2 的表

达下调,从而导致 β -catenin 及 cyclin D 表达上调,促进结肠癌细胞的增殖^[50]。而表达上调的 β -catenin 还会通过反馈性促进 PER2 的降解增强由 PER2 引起的促结肠癌肿瘤细胞增殖作用^[51]。

转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1) 是转铁蛋白向细胞运送铁过程所必须的细胞表面受体之一,在细胞铁死亡调控中具有重要作用^[52]。目前已发现, TFR1 的过表达与细胞的增殖加快有关,能促进结直肠癌进展^[53]。在胰腺癌中, PER1 表达能抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 对 MIA PaCa-2 细胞增殖和转移的抑制作用;而敲低 PER1 后, MIA PaCa-2 细胞增殖和转移能力明显降低^[54]。在前列腺癌细胞中, ARNTL1 表达显著上调,同样具有促进肿瘤细胞增殖的作用^[55]。褪黑激素可以通过上调 CLOCK 和 PER2 的表达、下调 ARNTL1 的表达,重置前列腺癌细胞的生物节律相位,从而抑制其生长和增殖。

此外,在肿瘤细胞中, DNA 的合成可能受到血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 等的调节^[56]。PDGF 在肿瘤发展过程中被异常激活,与肿瘤微血管生成、肿瘤细胞黏附和侵袭能力增强有关^[57],而这一途径可能受到生物节律的调控^[58]。DNA 合成过程中具有抑制细胞凋亡作用的端粒酶在肝细胞癌的癌细胞中以生物节律模式异常表达^[59]。

5 生物节律在肿瘤治疗中的时间动力学效应

生物节律机制研究在对恶性肿瘤的干预或治疗中具有重要的临床转化价值。生物节律通过调控多个生理过程的节律振荡,影响药物治疗的效率和患者耐受度。目前,研究人员已考虑通过最佳时间疗法优化肿瘤患者的化疗给药方案,尽可能提高药物的抗肿瘤细胞作用,并尽可能减小药物对正常组织的毒性。

研究^[60]表明,充分评估 ARNTL1 和 REV-ERB α 的转录谱有助于将化疗药物的毒性降至最低。ARNTL1 的过表达可抑制结直肠癌细胞的增殖,并提高其对奥沙利铂的敏感性^[61]。mTOR 的表达受到节律基因的调控并振荡表达,在肾透明细胞癌的药物性治疗中,在 mTOR 表达高峰期给药可改善患者

预后^[62]。一项 II 期临床研究^[63]显示,对局部晚期低位直肠癌患者采用与生物节律相适应的 5-氟尿嘧啶联合亚叶酸钙计时化疗,可显著提高抗肿瘤效率,并降低不良事件发生率。肿瘤细胞的生物学参数(如生长动力学参数)在最佳治疗时机中起关键作用,这为个体化、精准化治疗方案的制定提供了重要参考。在肿瘤的靶向治疗过程中,肿瘤细胞周期和增殖速率是以细胞周期为靶点的特异性药物有效给药时间的重要参数^[64]。有研究^[65]表明,在接受伽马刀放射治疗的非小细胞肺癌脑转移患者中,相比于下午或夜间手术,早晨或上午手术后患者中枢神经系统相关死亡率更低、生存预后更好。

6 小 结

在过去的十余年间,从流行病学研究到基础研究,从转化研究到获得 2017 年诺贝尔生理学或医学奖的研究,均表明生物节律几乎存在于人体的全部器官和组织细胞中,并与多个生理和病理过程相关。一方面,生物节律基因的表达产物多具有转录因子作用,可节律性地调控其他基因的表达,从而导致蛋白质在 1 d 内的振荡表达。因此,生物节律被破坏会引起这些基因和蛋白质的异常表达,从而导致细胞增殖失调和肿瘤发生。另一方面,生物节律基因还具有非节律性的调控功能,在细胞周期、DNA 损伤反应和基因组稳定性方面发挥作用。

目前,生物节律对肿瘤进展的调控作用及调控机制仍未阐明,而深入生物节律基因与药物药效学、药代动力学参数之间的联系是目前亟待解决的问题。在个体化、精准化治疗时代,根据患者的生物节律节点和药物靶点的振荡来对治疗策略进行调整将是医学未来的重要发展方向之一。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] ASHER G, SASSONE-CORSI P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock[J]. Cell, 2015,161(1): 84-92.
- [2] REPPERT S M, WEAVER D R. Coordination of circadian timing in mammals[J]. Nature, 2002,418(6901): 935-941.

- [3] YAN L, SMALE L, NUNEZ A A. Circadian and photic modulation of daily rhythms in diurnal mammals[J]. *Eur J Neurosci*, 2020,51(1): 551-566.
- [4] CHAKRABARTI S, MICHOR F. Circadian clock effects on cellular proliferation: insights from theory and experiments[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2020,67: 17-26.
- [5] PARIOLLAUD M, LAMIA K A. Cancer in the fourth dimension: what is the impact of circadian disruption? [J]. *Cancer Discov*, 2020,10(10): 1455-1464.
- [6] GRECHEZ-CASSIAU A, RAYET B, GUILLAUMOND F, et al. The circadian clock component BMAL1 is a critical regulator of p21WAF1/CIP1 expression and hepatocyte proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2008,283(8): 4535-4542.
- [7] HUANG S, JIAO X, LU D, et al. Recent advances in modulators of circadian rhythms: an update and perspective[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2020,35(1): 1267-1286.
- [8] WEGRZYN L R, TAMIMI R M, ROSNER B A, et al. Rotating night-shift work and the risk of breast cancer in the nurses' health studies[J]. *Am J Epidemiol*, 2017,186(5): 532-540.
- [9] DAMATO A R, HERZOG E D. Circadian clock synchrony and chronotherapy opportunities in cancer treatment[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022,126: 27-36.
- [10] LIU H, GAO Y, HU S, et al. Bioinformatics analysis of differentially expressed rhythm genes in liver hepatocellular carcinoma[J]. *Front Genet*, 2021,12: 680528.
- [11] HANSEN F M, TANZER M C, BRUNING F, et al. Data-independent acquisition method for ubiquitinome analysis reveals regulation of circadian biology[J]. *Nat Commun*, 2021,12(1): 254.
- [12] WU Y, TAO B, ZHANG T, et al. Pan-cancer analysis reveals disrupted circadian clock associates with T cell exhaustion[J]. *Front Immunol*, 2019,10: 2451.
- [13] KINOUCI K, SASSONE-CORSI P. Metabolic rivalry: circadian homeostasis and tumorigenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020,20(11): 645-661.
- [14] ZHANG J, JIANG H, DU K, et al. Pan-cancer analyses reveal genomics and clinical characteristics of the melatonergic regulators in cancer[J]. *J Pineal Res*, 2021,71(3): e12758.
- [15] BALSALOBRE A, DAMIOLA F, SCHIBLER U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells[J]. *Cell*, 1998,93(6): 929-937.
- [16] SATO T, SASSONE-CORSI P. Nutrition, metabolism, and epigenetics: pathways of circadian reprogramming [J]. *EMBO Rep*, 2022,23(5): e52412.
- [17] HOYT K R, OBRIETAN K. Circadian clocks, cognition, and Alzheimer's disease: synaptic mechanisms, signaling effectors, and chronotherapeutics [J]. *Mol Neurodegener*, 2022,17(1): 35.
- [18] KAMAE Y, TANAKA F, TOMIOKA K. Molecular cloning and functional analysis of the clock genes, *Clock* and *cycle*, in the firebrat *Thermobia domestica*[J]. *J Insect Physiol*, 2010,56(9): 1291-1299.
- [19] BATTAGLIN F, CHAN P, PAN Y, et al. Clocking cancer: the circadian clock as a target in cancer therapy [J]. *Oncogene*, 2021,40(18): 3187-3200.
- [20] FAGIANI F, DI MARINO D, ROMAGNOLI A, et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022,7(1): 41.
- [21] BODE B, SHAHMORADI A, TANEJA R, et al. Genetic interaction of *Per1* and *Dec1/2* in the regulation of circadian locomotor activity[J]. *J Biol Rhythms*, 2011,26(6): 530-540.
- [22] YAMAZAKI S, NUMANO R, ABE M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats[J]. *Science*, 2000,288(5466): 682-685.
- [23] PORTERFIELD V M, MINTZ E M. Temporal patterns of light-induced immediate-early gene expression in the suprachiasmatic nucleus[J]. *Neurosci Lett*, 2009,463(1): 70-73.
- [24] HAMADA T, HONMA S, HONMA K. Light responsiveness of clock genes, *Per1* and *Per2*, in the olfactory bulb of mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011,409(4): 727-731.
- [25] ZHU Q, BELDEN W J. Molecular regulation of circadian chromatin[J]. *J Mol Biol*, 2020,432(12): 3466-3482.
- [26] ZHANG D, WANG Y, SHEN J, et al. OsRACK1A, encodes a circadian clock-regulated WD40 protein, negatively affect salt tolerance in rice[J]. *Rice (N Y)*, 2018,11(1): 45.
- [27] WANG X L, YUAN K, ZHANG W, et al. Regulation of circadian genes by the MAPK pathway: implications for rapid antidepressant action[J]. *Neurosci Bull*, 2020,36(1): 66-76.
- [28] LIBBRECHT R, NADRAU D, FOITZIK S. A role of histone acetylation in the regulation of circadian rhythm in ants[J]. *iScience*, 2020,23(2): 100846.
- [29] OSUM M, SERAKINCI N. Impact of circadian

- disruption on health; SIRT1 and telomeres[J]. DNA Repair (Amst), 2020,96: 102993.
- [30] MASRI S, RIGOR P, CERVANTES M, et al. Partitioning circadian transcription by SIRT6 leads to segregated control of cellular metabolism[J]. Cell, 2014,158(3): 659-672.
- [31] MASRI S, SASSONE-CORSI P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms[J]. Nat Med, 2018,24(12): 1795-1803.
- [32] KUANG Z, WANG Y, LI Y, et al. The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3[J]. Science, 2019,365(6460): 1428-1434.
- [33] ZHONG X, YU J, FRAZIER K, et al. Circadian clock regulation of hepatic lipid metabolism by modulation of m(6)A mRNA methylation[J]. Cell Rep, 2018,25(7): 1816-1828.
- [34] KATADA S, SASSONE-CORSI P. The histone methyltransferase MLL1 permits the oscillation of circadian gene expression[J]. Nat Struct Mol Biol, 2010,17(12): 1414-1421.
- [35] CHEN P, PRICE C, LI Z, et al. miR-9 is an essential oncogenic microRNA specifically overexpressed in mixed lineage leukemia-rearranged leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013,110(28): 11511-11516.
- [36] AZZI A, DALLMANN R, CASSERLY A, et al. Circadian behavior is light-reprogrammed by plastic DNA methylation[J]. Nat Neurosci, 2014,17(3): 377-382.
- [37] JOSKA T M, ZAMAN R, BELDEN W J. Regulated DNA methylation and the circadian clock: implications in cancer[J]. Biology (Basel), 2014,3(3): 560-577.
- [38] ZHANG L, JAIN M K. Circadian regulation of cardiac metabolism[J]. J Clin Invest, 2021,131(15).
- [39] BISHEHSARI F, VOIGT R M, KESHAVARZIAN A. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020,16(12): 731-739.
- [40] POGGIOGALLE E, JAMSHED H, PETERSON C M. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans[J]. Metabolism, 2018,84: 11-27.
- [41] FEKRY B, RIBAS-LATRE A, BAUMGARTNER C, et al. Incompatibility of the circadian protein BMAL1 and HNF4alpha in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2018,9(1): 4349.
- [42] PAPAGIANNAKOPOULOS T, BAUER M R, DAVIDSON S M, et al. Circadian rhythm disruption promotes lung tumorigenesis[J]. Cell Metab, 2016,24(2): 324-331.
- [43] ALTMAN B J, HSIEH A L, SENGUPTA A, et al. MYC disrupts the circadian clock and metabolism in cancer cells[J]. Cell Metab, 2015,22(6): 1009-1019.
- [44] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011,144(5): 646-674.
- [45] O'CONNELL E J, MARTINEZ C A, LIANG Y G, et al. Out of breath, out of time: interactions between HIF and circadian rhythms[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020,319(3): C533-C540.
- [46] WU Y, TANG D, LIU N, et al. Reciprocal regulation between the circadian clock and hypoxia signaling at the genome level in mammals[J]. Cell Metab, 2017,25(1): 73-85.
- [47] PEEK C B, LEVINE D C, CEDERNAES J, et al. Circadian clock interaction with HIF1alpha mediates oxygenic metabolism and anaerobic glycolysis in skeletal muscle[J]. Cell Metab, 2017,25(1): 86-92.
- [48] BELLET M M, STINCARDINI C, COSTANTINI C, et al. The circadian protein PER1 modulates the cellular response to anticancer treatments[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(6).
- [49] MILICEVIC N, AIT-HMYED H O, BAGCHI U, et al. Core circadian clock genes Per1 and Per2 regulate the rhythm in photoreceptor outer segment phagocytosis[J]. FASEB J, 2021,35(7): e21722.
- [50] KARANTANOS T, THEODOROPOULOS G, PEKTASIDES D, et al. Clock genes: their role in colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(8): 1986-1992.
- [51] ALEXANDROU A T, DUAN Y, XU S, et al. PERIOD 2 regulates low-dose radioprotection *via* PER2/pGSK3beta/beta-catenin/Per2 loop[J]. iScience, 2022,25(12): 105546.
- [52] KAWABATA H. Transferrin and transferrin receptors update[J]. Free Radic Biol Med, 2019,133: 46-54.
- [53] SHEN Y, LI X, DONG D, et al. Transferrin receptor 1 in cancer: a new sight for cancer therapy[J]. Am J Cancer Res, 2018,8(6): 916-931.
- [54] SUZUKI T, SATO F, KONDO J, et al. Period is involved in the proliferation of human pancreatic MIA-PaCa2 cancer cells by TNF-alpha[J]. Biomed Res, 2008,29(2): 99-103.
- [55] KAWAMURA M, TASAKI H, MISAWA I, et al. Contribution of testosterone to the clock system in rat prostate mesenchyme cells[J]. Andrology, 2014,2(2): 225-233.
- [56] DEMOULIN J B, ESSAGHIR A. PDGF receptor

- signaling networks in normal and cancer cells[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2014,25(3): 273-283.
- [57] KUZET S E, GAGGIOLI C. Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil[J]. Cell Tissue Res, 2016,365(3): 607-619.
- [58] TAKAGURI A, SASANO J, AKIHIRO O, et al. The role of circadian clock gene BMAL1 in vascular proliferation[J]. Eur J Pharmacol, 2020,872: 172924.
- [59] QU Y, MAO M, LI X, et al. Correction to: telomerase reconstitution contributes to resetting of circadian rhythm in fibroblasts[J]. Mol Cell Biochem, 2020,472(1-2): 253-254.
- [60] CHAIX A, LIN T, LE H D, et al. Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock[J]. Cell Metab, 2019,29(2): 303-319.
- [61] ZENG Z L, LUO H Y, YANG J, et al. Overexpression of the circadian clock gene Bmal1 increases sensitivity to oxaliplatin in colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014,20(4): 1042-1052.
- [62] ZHOU J, WANG J, ZHANG X, et al. New insights into cancer chronotherapies[J]. Front Pharmacol, 2021,12: 741295.
- [63] ADEMAJ A, VELTSISTA D P, GHADJAR P, et al. Clinical evidence for thermometric parameters to guide hyperthermia treatment[J]. Cancers (Basel), 2022,14(3):625.
- [64] ZHOU L, ZHANG Z, NICE E, et al. Circadian rhythms and cancers: the intrinsic links and therapeutic potentials [J]. J Hematol Oncol, 2022,15(1): 21.
- [65] WALTON J C, WALKER W N, BUMGARNER J R, et al. Circadian variation in efficacy of medications[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021,109(6): 1457-1488.

[本文编辑] 王 迪