

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.06.009  
文章编号: 1005-8982 (2025) 06-0051-09

综述

## 时辰疗法: 癌症个性化治疗新方向\*

马玥麟, 王祥柱, 陈敏敏

[中南大学湘雅口腔医学院(口腔健康研究湖南省重点实验室) 牙体牙髓科,  
湖南 长沙 410008]

**摘要:** 生物钟通过参与调节机体和细胞内各种生理代谢活动以维持体内稳态平衡。昼夜节律紊乱与癌症的发生、发展密切相关。生物钟基因在癌组织中的表达模式有异于正常组织。昼夜节律紊乱通过影响细胞周期、调节细胞凋亡等活动,加速癌细胞的增殖,促进癌症的发生、发展。由于昼夜节律在癌症进程扮演了重要角色,近年来,结合癌组织生理活动节律特点的时辰疗法得到广泛研究。该综述回顾了癌组织中分子生物钟的组成及作用,总结了癌症时辰疗法的现状,并归纳了前沿研究中个性化时辰疗法的生物标志物,旨在为高效精准的个性化癌症时辰疗法提供新思路。

**关键词:** 癌症; 生物钟; 昼夜节律紊乱; 时辰疗法; 生物标志物

**中图分类号:** R734.2

**文献标识码:** A

## Chronotherapy: A new direction in personalized therapy for cancer\*

Ma Yue-lin, Wang Xiang-zhu, Chen Min-min

[Department of Conservative and Endodontic Dentistry, Xiangya School of Stomatology of Central South University (Hunan Key Laboratory of Oral Health Research), Changsha, Hunan 410008, China]

**Abstract:** The circadian clocks help maintain homeostasis by regulating various metabolic and biological processes within organisms and cells. Disturbances in the body's circadian rhythm have been associated with the development and progression of cancer. The expression patterns of clock genes in cancer tissues differ from those in normal tissues. Disruption of circadian rhythms accelerates cancer cell proliferation and promotes the occurrence and progression of cancer by affecting cell cycle, regulating apoptosis, and other events. Given the crucial role of circadian rhythms in cancer progression, chronotherapy, tailored to the physiological rhythms of cancer tissues, has been widely studied in recent years. This review explores the composition and function of molecular clocks in cancer tissues, summarizes the current state of cancer chronotherapy, and highlights biomarkers from cutting-edge research that may guide personalized chronotherapy, aiming to provide new insights for the development of highly effective and precise personalized cancer chronotherapy.

**Keywords:** cancer; circadian clock; circadian rhythm disorder; chronotherapy; biomarkers

生物钟是一种内源性的计时机制,由位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的中枢生物钟和外周生物钟组成。SCN与光感受器直接联系,感受外界输入的光信号,作为整个生物

钟系统的主“起搏器”调控外周生物钟。过去多年的研究发现,生物钟可以调节各种生理活动<sup>[1]</sup>,通过建立昼夜节律来维持生物体内的稳态平衡。生物钟功能障碍会引发许多慢性疾病,如心血管疾

收稿日期: 2024-07-10

\* 基金项目: 湖南省卫生健康委一般指导课题(No: 202208025262); 中南大学研究生科研创新项目(自主探索类)(No: 1053320230727)

[通信作者] 王祥柱, E-mail: wangxiangzhu\_endo@csu.edu.cn; Tel: 0731-84805481

病、代谢紊乱和恶性肿瘤等<sup>[2]</sup>。许多研究证明癌组织中生物钟存在异常。与正常组织比较,时钟基因的表达模式在癌组织中发生改变。目前,已有研究从分子机制层面探讨了癌组织中的生物钟成分<sup>[3]</sup>。

时辰疗法依赖于控制新陈代谢和生物活性的昼夜节律计时系统(circadian timing system, CTS)。基于昼夜节律的时辰疗法不仅可以避免与癌症治疗相关的副作用,提高疗效,还可能改善预后。然而,由于不同个体、不同组织之间存在昼夜节律的差异,传统的治疗方案无法精确匹配患者的个体特征,因此,开发潜在的昼夜节律分子靶点以确定个性化精准的治疗方案,成为癌症时辰疗法亟待解决的关键问题。

本文总结了癌组织中时钟基因的表达模式,阐述了生物钟与癌症发生、发展的关系。同时还总结了现有研究和临床上时辰疗法的应用,以及针对个性化精准化时辰疗法的相关生物标志物,以期为癌症患者的个性化治疗提供指导,优化现有的治疗策略,进一步提高治疗效果。

## 1 癌组织中的生物钟及其在癌症进程中的作用

### 1.1 癌细胞中生物钟发生改变

昼夜节律是由一个非常复杂的分子机制网络控制的,即生物钟。从分子水平上看,生物钟是一个由转录-翻译正负反馈环路(transcription-translation feedback loop, TTFL)整合而成的自主调节网络。其核心分子包括转录激活因子 CLOCK 和 BMAL-1、转录抑制因子 Period (PER1 ~ 3) 和 Cryptochrome (CRY1 和 CRY2)、调节时钟蛋白定位及维持其稳定性的激酶和磷酸酶(激酶:CKI $\alpha$ 、CKI $\delta$  和 CKI $\epsilon$ , 磷酸酶:PP1、PP5)。其中,CLOCK 和 BMAL-1 形成异源二聚体,与基因启动子的 E-box 结合,诱导钟基因 Period 和 Cryptochrome 的转录<sup>[4]</sup>。CRY 和 PER 蛋白形成二聚体入核,抑制 CLOCK/BMAL-1 活性,从而形成了一个主要的负反馈环路。此外,生物钟的转录翻译反馈环路还包括 REV-ERB $\alpha/\beta$  和 ROR $\alpha/\beta$  调控 BMAL-1 转录的分支环路(见图 1)。

而在癌组织中,生物钟基因的表达模式发生了明显的改变。在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell

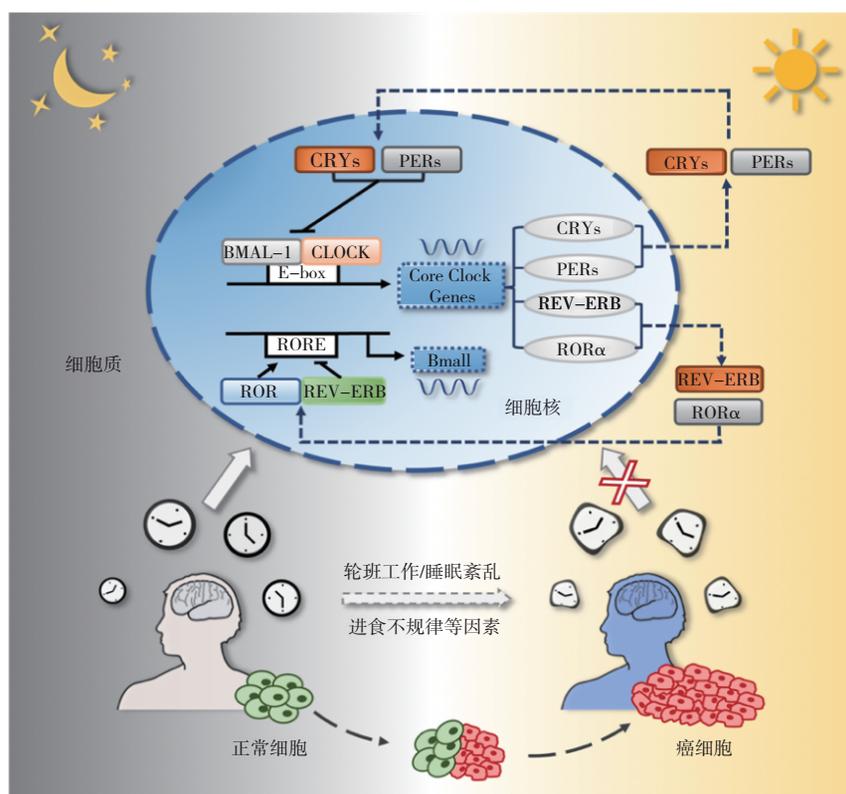


图 1 生物钟分子机制及影响因素示意图

carcinoma, OSCC)中,与邻近非癌组织相比,PER2的表达降低,且与OSCC的临床分子、患者的生存时间相关,其表达降低可以促进OSCC的发生和转移,缩短生存时间<sup>[5]</sup>。在皮肤黑色素瘤中,大多数时钟基因,如BMAL-1、CRY1~2、NRD1、PER1~3表达显著降低,而CLOCK表达升高<sup>[6]</sup>;在结直肠癌的患者中,也可以观察到这样的表达模式<sup>[7]</sup>。与良性组织相比,滤泡性甲状腺癌和乳头状甲状腺癌结节组织样本中,可以观察到BMAL-1上调和CRY2下调<sup>[8]</sup>。在肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)中,ARNTL、NR1D1、PER1、PER2和RORA表达显著上调,CLOCK、CRY1和CRY表达显著下调<sup>[9]</sup>。综合诸多研究结果可以发现,时钟基因的表达在癌细胞中存在差异,时钟节律的紊乱与癌症发生、发展有关。

## 1.2 生物节律紊乱促进癌症发生、发展

有人类流行病学研究显示,昼夜节律紊乱与癌症发病率增加有关,如前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌和肺癌等<sup>[10]</sup>。2007年国际癌症研究机构将昼夜节律紊乱列为可能的人类致癌物(2A类),尤其针对乳腺癌,夜班工作可能是一种致癌因素;2019年,国际癌症研究机构根据人类流行病学研究及动物实验的证据,重新评估后得出相同的结论<sup>[11]</sup>。

同样地,有研究通过实验动物模型也证实了生物节律紊乱与癌症风险升高之间呈相关性。其方法涉及SCN的手术切除、慢性时差反应模型和核心时钟基因的遗传破坏。这些均可能促进癌症的发生、发展。研究表明,通过简单地改变光照来破坏生理性的昼夜节律会加速肺癌发生,处于慢性时差状态的动物肿瘤负荷显著增加,并趋于向高等级肿瘤转变<sup>[12]</sup>。与稳定12h光照/12h黑暗周期的对照小鼠相比,慢性时差条件下的小鼠寿命显著缩短,诱发非酒精性脂肪性肝病,从而导致原发性肝细胞癌发生<sup>[13]</sup>。

在细胞内,生物钟系统直接通过TTFL调控细胞生物学行为,包括核心TTFL和耦合的副环路。这些互锁的TTFL形成24h转录循环,可被睡眠、进食、轮班工作等因素扰乱,进而导致细胞生物学行为的紊乱,诱发癌症的发生、发展。

## 1.3 生物节律紊乱促进癌症发生、发展机制

生物钟对促进癌症发生、发展的许多核心生化

过程具有重要的影响,目前已有研究从分子机制层面探讨昼夜节律紊乱影响癌症发展的相关途径,包括细胞周期调控、细胞凋亡、代谢调节和DNA损伤反应<sup>[14]</sup>。除对癌细胞的直接影响外,生物钟紊乱还会干扰肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),影响癌细胞和TME之间的相互作用。

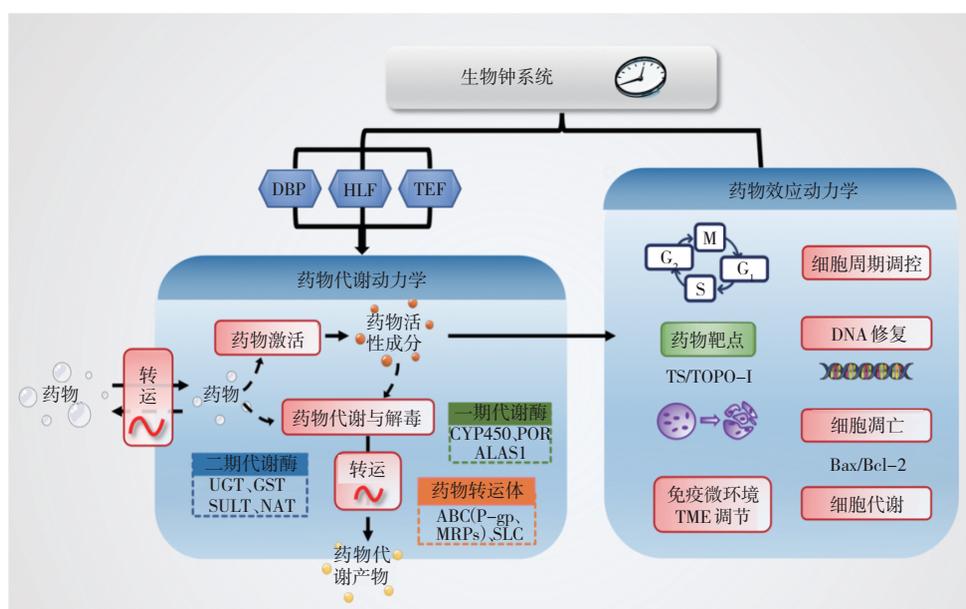
**1.3.1 影响细胞周期** 不受控的细胞增殖是癌细胞的一大突出特征。而生物钟可作用于细胞周期检查点,调节细胞周期进程,将细胞分裂限制在特定的昼夜节律阶段。其主要通过两种机制进行调节:①参与细胞周期相关基因的转录调控;②直接与细胞周期检查点蛋白产生相互作用,影响检查点的活性。细胞周期的每个阶段都有可能受到生物钟的影响,生物钟成分可以根据时间诱导或者抑制细胞周期进程,诱导细胞周期相关基因的转录及转录后控制。在G<sub>1</sub>期,REV-ERB $\alpha$ 和ROR $\alpha/\gamma$ 抑制周期蛋白依赖性激酶CDK调节因子p21<sup>cip1</sup>的转录,从而促进细胞周期进程;相反地,参与G<sub>1</sub>/S期转换的NONO,以PER依赖性的方式,调节CDK抑制剂p16<sup>ink4a</sup>表达。此外,PER1和TIM基因通过与ATM/CHK2相互作用,抑制G<sub>1</sub>/S期转换,导致细胞周期停滞。在G<sub>2</sub>/M期的转换中也存在类似的作用。CRY1通过抑制G<sub>2</sub>/M期调节激酶WEEK1诱导进入有丝分裂促进细胞周期进程,而CLOCK-BMAL-1则可与Week1基因启动子上的E盒位点结合,编码磷酸化激酶,使参与G<sub>2</sub>/M期的CDK1-Cyclinb1复合物失活。此外,几种已知癌基因(c-Myc、Mdm2和 $\beta$ -catenin)、细胞周期蛋白(CCND1、CCNB和CCN1)和其他细胞周期调节因子(Cdk4、Wnt3和Tcf4等)表达是被时钟基因所控制。c-Myc在近50%的人类癌症中表达失调。该基因具有可与CLOCK-NPAS2-BMAL-1复合物结合的E-box序列,从而可被核心生物钟基因调控。越来越多的证据支持这样的观点,即生物钟成分、癌基因、肿瘤抑制因子和细胞周期调节因子之间的互相调节可以维持稳态,而昼夜节律失衡将打破这种稳态并促进癌症的发生。

**1.3.2 干扰细胞凋亡、衰老与代谢** 有研究建立了生物钟与细胞凋亡之间的关系,结果表明在不同的细胞环境和时钟阶段,生物钟因素可以对细胞凋亡产生不同的作用。CRY和PER分别影响TNF $\alpha$ 依赖的外源性凋亡途径和内源性凋亡途径,而CLOCK

缺陷的小鼠凋亡诱导因子表达较低,促进恶性肿瘤的生长<sup>[5]</sup>。此外,生物钟的另一作用在于对细胞代谢的调节,以及调节细胞对可能由代谢引起的氧化应激的防御<sup>[6]</sup>。癌细胞具有不同于正常细胞的代谢需求,其重新编排新陈代谢,以确保自身物质的稳定供应。Warburg效应满足了癌细胞的能量需求,糖酵解的代谢水平提高,脂肪酸合成增加,这些是由各种致癌基因、肿瘤抑制因子和转录调节因子驱动的,这些代谢调节因子均与昼夜节律相关。因而昼夜节律紊乱导致的生物钟机制的扰动会打破代谢稳态和能量平衡,有助于推动癌症的进展。

**1.3.3 调节肿瘤免疫微环境** 生物钟在肿瘤免疫微环境中也发挥着重要作用。癌细胞生物钟成分影

响TME相关的癌症特征,包括血管新生、炎症反应和免疫逃避。在KIRC、肺癌的多组学分析综合确定,核心生物钟基因,例如CLOCK、BMAL-1、CRY、PER、RORA和NR1D1,可能与免疫细胞浸润存在关联,包括B细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞和CD4<sup>+</sup>T细胞。有研究发现,在小鼠黑色素瘤模型中,与正常明暗周期相比,昼夜节律紊乱组生长速度加快,潜伏期缩短。小鼠免疫应答的昼夜节律模式发生了紊乱,巨噬细胞和细胞因子的水平显著改变,慢性时差反应组小鼠的免疫微环境转变为以M2型巨噬细胞为主的免疫抑制状态,肿瘤炎症因子,如白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平也相应变化<sup>[7]</sup>。见图2。



DBP/HLF/TEF: PAR bZip 转录因子家族; CYP450: 细胞色素酶; POR: CYP450 氧化还原酶; ALAS1: 氨基酮戊酸合成酶1; UGT: 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶; GST: 谷胱甘肽-s-转移酶; SULT: 硫酸基转移酶; NAT: N-乙酰转移酶; ABC: ATP 结合盒转运体; P-gp: P糖蛋白; MRPs: 多药耐药相关蛋白; SLC: 溶质载体转运体; TS: 胸苷酸合成酶; TOPO-I: 拓扑异构酶I。

图2 生物钟系统促进癌症发生、发展的机制图

## 2 癌症的时辰疗法

随着对昼夜节律相关分子的了解逐步深入,癌症治疗的前沿领域得到了新突破,基于时间药理学的治疗手段可能成为癌症治疗方案中极具潜力的选择。时辰疗法是指在生物节律的适当时机进行治疗,以最大程度地发挥抗癌疗效,并最大限度地降低对正常组织的毒性。基本原理主要包括以下3点:①药物的疗效可能随着时间的推移而发生改

变,这取决于药物本身的作用机制;②药物的药代动力学和自身代谢可能随昼夜节律变动;③药物的毒性也可能因1 d内不同的时间而改变。CTS通过控制药物的吸收、分布、代谢和排泄,影响抗癌药物的时间药代动力学;同时,CTS通过控制药物的靶点,包括细胞周期、DNA修复和细胞凋亡基因,实现对抗癌药物药效的调节<sup>[18]</sup>。

### 2.1 生物钟网络与药物动力学

**2.1.1 时间药物代谢动力学** 药物代谢动力学决

定了在药效与药物毒性之间产生平衡的最佳药物浓度。其与药物代谢酶密切相关。I 期代谢反应中,细胞色素 P-450 微粒体酶超家族发挥着至关重要的作用。UDP-葡萄糖醛酸转移酶、谷胱甘肽-S-转移酶、磺基转移酶和 N-乙酰转移酶等则作用在 II 期代谢反应中。药物转运体主要包括 ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白和溶质载体(Solute carrier family, SLC)超家族,其负责药物在目标组织和细胞中的进出。I、II 期代谢酶和药物转运体受到生物钟基因及生物钟调节的 PAR bZip 转录因子家族的调控。此外,肝脏、肾脏和小肠的分子生物钟是药物代谢的 3 个关键,其可以控制这些转录因子的昼夜节律表达,从而影响药物的代谢。比如大多数水溶性药物或药物代谢物通过肾脏尿液排出,尿液中的药物清除率与几个肾功能相关的变量相关,如肾血流量、肾小球滤过率、肾脏重吸收能力等,而这些均受肾脏固有生物钟调节。ABC 转运蛋白和 SLC 超家族在小鼠肝脏和肠道中的表达具有节律性,导致每日药物生物利用度存在差异,因而通过调节或确定特定酶或转运蛋白表达的最佳时间可能会提高抗癌药物的耐受性和疗效。

**2.1.2 时间药物效应动力学** CTS 控制了许多生物学功能的分子药物靶点,包括细胞增殖、细胞周期调节、血管生成、DNA 修复和细胞凋亡,以及多条信号转导途径<sup>[19]</sup>。细胞水平的生物节律导致药物药效的时间依赖性差异显著,抗癌药物会根据不同给药时间,产生不同的疗效和毒性。CTS 可以通过控制细胞周期蛋白(CycB1、CycD、CycE)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK1、CDK2)、G<sub>1</sub>/S 或 G<sub>2</sub>/M 期细胞周期转换因子(p21、Wee-1)和原癌基因 c-Myc 等控制这些生物学功能。如 BMAL-1 可以通过抑制 CycE 阻断 CycE/CDK 复合物的形成,使细胞周期停留在 G<sub>1</sub>/S 期等。简而言之,时间药物代谢动力学和时间药物效应动力学为癌症时辰疗法提供理论基础<sup>[20]</sup>。

## 2.2 时辰疗法在癌症中的应用

目前已有许多研究证明了时辰疗法与化疗之间的关系。OKAZAKI 等<sup>[21]</sup>发现,在 19:00 给予依维莫司后小鼠的存活率高于在 7:00 给药。伊马替尼在早期光照阶段给药会比在早期黑暗阶段给药更有效地抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长<sup>[22]</sup>。还有很多其他的抗癌药物同样被报道可根据昼夜节律改善自身抗肿瘤疗效的应用;此外,已经报道了许多其他抗癌药物,

根据昼夜节律的时间给药可提高抗癌疗效,包括抗代谢物(5-氟尿嘧啶、L-丙氨酸、吉西他滨、氟尿苷)、拓扑异构酶 I 抑制剂(伊立替康、托泊替康和 9-氨基喜树碱)、拓扑异构酶 II 抑制剂(依托泊苷)、烷化剂(奥沙利铂、环磷酰胺、美法仑、卡铂和奈达铂)、细胞因子(干扰素- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$ 、干扰素- $\beta$ 、白细胞介素-2、脑源性神经营养因子)、激素(他莫昔芬)、有丝分裂抑制剂(多西紫杉醇和长春瑞滨)、DNA 嵌入剂(多柔比星)、细胞周期抑制剂(Seliciclib、紫杉醇、薯蓣皂苷元衍生物、2-甲氧基雌二醇类似物、新木脂素 10 和姜黄素模拟物 6a)、环氧合酶或 COX-2 抑制剂(塞来昔布)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂(TNP-470)。一般而言,癌症时辰疗法考虑抗癌药物与根据患者昼夜节律进行治疗的关联。因此,研究这些药物的节律性可以增强癌症的疗效。而在口腔-头颈癌症的治疗研究中,时辰疗法的有效性也得到报道。TANG 等<sup>[23]</sup>发现,与 PER2 表达节律相协同的时辰化疗策略可以有效地提高奥沙利铂对 OSCC 的疗效。PER2 的表达模式与药效之间存在显著的正相关,其可以通过下调增殖细胞核抗原表达,抑制 DNA 加合物修复以提高 OSCC 细胞对药物的敏感性。同时笔者发现,PER2 和药物之间的这种协同作用也存在于多种 DNA 损伤药物中,而在不靶向 DNA 的抗癌药中不显示。基于上述结果,有学者提出了将外周血 PER2 作为调节奥沙利铂给药方案的新型生物标志物的策略,以期改善 OSCC 的化疗效果,并有望推广至其他 DNA 损伤药物的应用上。此外,早期的研究中也对非靶向 DNA 的抗癌药物,如紫杉醇进行探讨,研究结果发现生物钟基因 BMAL-1 可以提高舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)细胞对紫杉醇的敏感性。在动物水平上,BMAL-1 与紫杉醇功效之间的昼夜节律也得到验证,在 SCC9/BMAL-1 组小鼠 BMAL-1 表达峰值点 ZT10、SCC9/野生型组小鼠 BMAL-1 表达峰值点 ZT6 用药后,肿瘤异种移植物生长最缓慢<sup>[24]</sup>。结果提示,生物钟基因表达的振幅和模式与口腔颌面部癌症的发生、发展密切相关,也提示生物钟基因或可成为诊断口腔颌面部癌症的标志物和治疗靶点。

同样地,放射治疗也与生物钟基因表达的昼夜节律有关,时钟基因使细胞在不同的时期对射线的敏感性不同<sup>[25]</sup>。在对鼻咽癌小鼠模型进行时辰放疗

研究时发现,在开灯后 15 h,癌细胞对放射治疗的敏感性最好,而开灯后 3 h 效果最差<sup>[26]</sup>。一项加拿大癌症研究中心 HN3 的前瞻性临床研究发现,在 205 例可评估的患者中,早上和下午放疗后分别有 52.9% 和 62.4% 发生 3 级或更严重的黏膜炎<sup>[27]</sup>。目前只有少数研究评估了放疗的时机与治疗效果的关系,且存在一些不一致之处,仍需要更多的基础研究来指导时辰放疗方案。

除时辰化疗、时辰放疗外,癌细胞分子的靶向治疗也逐步得到应用。其目的在于通过单克隆抗体,识别癌细胞表面的特异性抗原,或者通过阻断细胞内酪氨酸激酶信号传导的小分子来抑制癌细胞的生长。这些细胞内信号包括 MAPK/ERK、JAK、PI3K、CDK、雌激素受体、上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor, VEGFR)调控的通路。有研究发现,分子靶向药物也具有强烈的昼

夜节律依赖性,如用于治疗肺癌的 EGFR 抑制剂厄洛替尼,在早期光照阶段给药较在早期黑暗阶段更有助于抑制癌组织生长<sup>[28]</sup>。用于治疗乳腺癌的 HER/Neu 和 EGFR 抑制剂拉帕替尼,可通过 EGFR/Ras/Raf/MAPK 通路起作用;用于治疗肺癌的酪氨酸激酶抑制剂埃罗替尼,可抑制 EGFR、Akt 和 MAPK 的磷酸化等。这些分子靶向药物的靶标均受到钟基因直接或间接调控,表现出时辰药理效应。

此外,为更好地实现药物的精准递送与释放,使药物在最需要的时间达到最好的疗效,现已开发出了一些在目标部位、适当时间释放抗癌药物的药物递送系统,如计时调节输液泵、口服药物改良释放、新型载药纳米颗粒等。这些创新的计时药物输送技术可以更好地顺应生物体自身的昼夜节律和药物的时辰药理学规律,更好地满足癌症患者的需求,推动癌症治疗的发展(见表 1)。

表 1 抗癌药物疗效与昼夜节律之间相关性研究

分类	药物	癌症类型	最佳给药方式	参考文献
抗代谢药物	5-氟尿嘧啶	结肠癌	开灯后 14 h	WOOD 等 <sup>[29]</sup>
	氟脲苷	乳腺癌	晚期活动—早期休息期	von ROEMELING 等 <sup>[30]</sup>
	吉西他滨	骨肉瘤	间隔 3 d	LI 等 <sup>[31]</sup>
	卡培他滨	直肠癌	早早餐后 30 min (上午 8 h, 中午 12 h)	AKGUN 等 <sup>[32]</sup>
烷化剂类	环磷酰胺	白血病	光暗周期黑暗部分早期阶段	SCHEVING 等 <sup>[33]</sup>
	顺铂	非小细胞癌	开灯后 16 h	BOUGHATTAS 等 <sup>[34]</sup>
	卡铂	非小细胞癌	开灯后 16 h	BOUGHATTAS 等 <sup>[34]</sup>
激素类	奥沙利铂	结直肠癌	开灯后 15 h	GRANDA 等 <sup>[35]</sup>
	他莫昔芬	乳腺癌	午夜时间段	BINKHORST 等 <sup>[36]</sup>
抗生素类	阿霉素	腺癌	-	TO 等 <sup>[37]</sup>
	伊立替康	结直肠癌	开灯后 7 h	GRANDA 等 <sup>[35]</sup>
	拓扑替康	乳腺癌	开灯后 21 h	MULLINS 等 <sup>[38]</sup>
植物药	紫杉醇	舌鳞状细胞癌	BMAL-1 表达峰值时	TANG 等 <sup>[24]</sup>
	多西紫杉醇	乳腺癌	开灯后 7 h	GRANDA 等 <sup>[40]</sup>
	长春瑞滨	白血病	-	FILIPSKI 等 <sup>[41]</sup>
mTOR 抑制剂	依维莫司	肾细胞癌	mTOR 上升期	OKAZAKI 等 <sup>[21]</sup>
	干扰素	黑色素瘤	-	TAKANE 等 <sup>[42]</sup>
细胞因子	白细胞介素-2	肝癌	“日循环”方式	KEMENY 等 <sup>[43]</sup>
甾体类抗炎药	塞来昔布	乳腺癌	开灯后 7~23 h	BLUMENTHAL 等 <sup>[39]</sup>
抗 VEGF/VEGFR 药物	SU1498	肺癌	授时因子时间 2 优于授时因子时间 14	KOYANAGI 等 <sup>[44]</sup>
分子靶向药物	伊马替尼	肉瘤/黑色素瘤	早期光照阶段	NAKAGAWA 等 <sup>[22]</sup>
	拉帕替尼	肉瘤/黑色素瘤	-	-

### 3 生物时辰疗法的生物标志物及分子靶标

#### 3.1 休息/活动节律及体温可作为生物标志物

适当的昼夜节律生物标志物有助于确定不同患者抗癌治疗的最佳内源性时间,随时监测昼夜节律计时系统变化,并作出及时的治疗调整。休息/活动节律可以反映昼夜节律计时系统的功能。在癌症患者中应用手腕活动记录仪无创检测评估休息/活动节律,可以发现相关参数与患者症状与生活治疗之间的关系<sup>[45]</sup>。与休息/活动周期不稳定的患者相比,具有良好休息/活动节律的转移性结直肠癌患者的生存率和生存质量更好。体温也是一种昼夜节律生物标志物,可以在一定程度上反映昼夜节律计时系统的功能,温度昼夜节律性的破坏会放大其对癌症进展的影响<sup>[46]</sup>。在接近或位于口腔癌患者肿瘤温度最高点的时间进行治疗时,其生长明显受到抑制。类似的表现也发生在一些宫颈癌、肺癌患者的临床试验中,静息活动和皮肤表面温度可以构成互补的昼夜节律生物标志物,在癌症治疗过程中,通过非侵入性的方式,提供昼夜节律紊乱的早期预警信号,综合改善癌症患者昼夜节律计时系统评估,优化个体患者的癌症治疗时机<sup>[47]</sup>。此外,唾液皮质醇水平、血浆儿茶酚胺和褪黑激素水平在患有早期或晚期结肠癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌或头颈癌的患者中也显示出显著的节律性,或对癌症的时辰治疗也具有一定的指导意义。

#### 3.2 部分生物钟基因可作为生物标志物

BMAL-1是转录-翻译反馈回路的重要转录因子,在多数癌组织中呈较低的表达。而将其过表达,可以抑制多种癌细胞的生长与增殖。此外,BMAL-1的表达还会影响细胞对化疗药物的敏感性,包括伊立替康、奥沙利铂、紫杉醇(Paclitaxel, PTX)和环磷酰胺等。ZENG等<sup>[48]</sup>发现,BMAL-1的过表达抑制了结直肠癌细胞的增殖,并提高了细胞在体外和体内对奥沙利铂的敏感性,其潜在机制可能与BMAL-1激活ATM信号通路,参与调节G<sub>2</sub>/M期细胞周期停滞相关。另有研究发现,BMAL-1过表达可在体外抑制TSCC细胞的增殖、迁移和侵袭,在体内也具有同样的肿瘤抑制作用。BMAL-1的过表达可以增强PTX对TSCC细胞的抗癌作用,可直接作用于细胞DNA端粒结构,通过募集组蛋白甲基转移酶与端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase,

TERT)启动子结合,负向调节TERT转录活性,从而达到抑癌功效。同时,实验该结果显示,PTX在TSCC中的疗效与BMAL-1表达量一致,于BMAL-1表达峰值时间给药PTX疗效越好<sup>[24]</sup>。以上研究明确了BMAL-1与癌症的密切关系,证实了BMAL-1可作为抗癌药物敏感性的分子靶标,并为个性化的生物时辰疗法提供了理论基础。

除BMAL-1外,PER基因的表达也与癌症的发生、发展密切相关。NIU等<sup>[49]</sup>利用脑胶质瘤动物模型发现,在大鼠正常组织和神经胶质瘤组织中,Per基因的节律表达模式不同。PER基因在胶质瘤组织中的表达周期约12 h,而在正常组织中约24 h。此外,PER基因表达的变化也会影响神经胶质瘤的辐射敏感性,在PER基因表达高峰期进行放疗,胶质瘤细胞的凋亡率明显增加。以上结果均说明,PER基因的表达量可作为一种指导时辰疗法的标志物,有助于进一步提高癌症治疗效果(见表2)。

表2 生物钟基因与不同癌症类型之间相关性研究

生物钟基因	癌症类型	参考文献
BMAL-1	结直肠癌	ZENG等 <sup>[48]</sup>
BMAL-1	舌鳞状细胞癌	TANG等 <sup>[24]</sup>
PER基因	胰腺癌	RELLES等 <sup>[50]</sup>
PER基因	头颈部癌症	HSU等 <sup>[51]</sup>

### 4 结论与展望

大量研究结果表明,昼夜节律紊乱是癌症的独立危险因素,与癌症的发生、发展密切相关。生物钟在癌症的进展中扮演了重要的角色。近年来,针对昼夜节律与癌症之间联系的研究逐步深入,如何利用昼夜节律来改善癌症的治疗成为热点问题。目前已有的时间治疗方案主要包括3种,一是使用影响生物钟基因的分子和药物,二是通过“训练”促进或维持最佳的自身节律,三是优化药物给药时机,以最大限度地提高疗效、降低毒副作用。近年来的一些临床试验结果也显示时辰疗法在癌症治疗上具有一定的优势,或许可为癌症的预防、治疗带来新的希望。

当前,疾病的个性化精准治疗是大势所趋,癌症时辰疗法将持续得到关注。然而,由于不同个体间节律模式差异较大,其临床应用仍具有挑战性。

为实现时辰疗法真正投入临床实践,推动癌症防治进程,除生物标志物的指导外,仍需要更为准确的数学模型预测不同患者的最佳治疗时间,仍需要更为有效的药物载体来保证药物的释放及与节律的同步,而这些领域仍需要大量的研究。时辰疗法涉及更频繁的医疗监测与更复杂的药物治疗方案,这会导致医疗费用的增加。同时,对时间把控的精确性、患者的依从性也会造成实际操作中的困难。此外,由于人体生物机制的复杂性,年龄、性别、遗传背景等因素也可能影响时辰疗法的疗效。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 虞银凤, 王宝, 王清仪, 等. 昼夜节律紊乱与胚胎着床失败关系的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(15): 58-64.
- [2] 余皖杰, 曲荟龙, 梁春. 昼夜节律紊乱在动脉粥样硬化发病机制中的作用及其干预的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(14): 53-58.
- [3] MALIK S, STOKES III J, MANNE U, et al. Understanding the significance of biological clock and its impact on cancer incidence[J]. *Cancer Lett*, 2022, 527: 80-94.
- [4] LAOTHAMATAS I, RASMUSSEN E S, GREEN C B, et al. Metabolic and chemical architecture of the mammalian circadian clock[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(9): 1033-1052.
- [5] XIONG H G, YANG Y X, YANG K, et al. Loss of the clock gene PER2 is associated with cancer development and altered expression of important tumor-related genes in oral cancer[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(1): 279-287.
- [6] de ASSIS L V M, KINKER G S, MORAES M N, et al. Expression of the circadian clock gene BMAL-1 positively correlates with antitumor immunity and patient survival in metastatic melanoma[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 185.
- [7] ZHU H D, CHEN J W, WEN Z Q, et al. The role of circadian clock genes in colorectal carcinoma: novel insights into regulatory mechanism and implications in clinical therapy[J]. *Life Sci*, 2023, 333: 122145.
- [8] MALAGUARNERA R, LEDDA C, FILIPPELLO A, et al. Thyroid cancer and circadian clock disruption[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3109.
- [9] ZHOU L C, LUO Z L, LI Z W, et al. Circadian clock is associated with tumor microenvironment in kidney renal clear cell carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(14): 14620-14632.
- [10] ALLADA R, BASS J. Circadian mechanisms in medicine[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(6): 550-561.
- [11] SZKIELA M, KUSIDEŁ E, MAKOWIEC-DĄBROWSKA T, et al. How the intensity of night shift work affects breast cancer risk[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(9): 4570.
- [12] PAPAGIANNAKOPOULOS T, BAUER M R, DAVIDSON S M, et al. Circadian rhythm disruption promotes lung tumorigenesis[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(2): 324-331.
- [13] KETTNER N M, VOICU H, FINEGOLD M J, et al. Circadian homeostasis of liver metabolism suppresses hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 909-924.
- [14] QU M. Molecular crosstalk between circadian clock and cancer and therapeutic implications[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1143001.
- [15] LEE J H, GADDAMEEDHI S, OZTURK N, et al. DNA damage-specific control of cell death by cryptochrome in p53-mutant ras-transformed cells[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2): 785-791.
- [16] REINKE H, ASHER G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 227-241.
- [17] AIELLO I, FEDELE M L M, ROMÁN F, et al. Circadian disruption promotes tumor-immune microenvironment remodeling favoring tumor cell proliferation[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(42): eaaz4530.
- [18] ALBUQUERQUE T, NEVES A R, QUINTELA T, et al. Exploring the link between chronobiology and drug delivery: effects on cancer therapy[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(10): 1349-1371.
- [19] PRINTEZI M I, KILGALLEN A B, BOND M J G, et al. Toxicity and efficacy of chronomodulated chemotherapy: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): e129-e143.
- [20] LÉVI F A, OKYAR A, HADADI E, et al. Circadian regulation of drug responses: toward sex-specific and personalized chronotherapy[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2024, 64: 89-114.
- [21] OKAZAKI H, MATSUNAGA N, FUJIOKA T, et al. Circadian regulation of mTOR by the ubiquitin pathway in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(2): 543-551.
- [22] NAKAGAWA H, TAKIGUCHI T, NAKAMURA M, et al. Basis for dosing time-dependent change in the anti-tumor effect of imatinib in mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(10): 1237-1245.
- [23] TANG Q M, XIE M R, YU S L, et al. Periodic oxaliplatin administration in synergy with PER2-mediated PCNA transcription repression promotes chronochemotherapeutic efficacy of OSCC[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(21): 1900667.
- [24] TANG Q M, CHENG B, XIE M R, et al. Circadian clock gene BMAL-1 inhibits tumorigenesis and increases paclitaxel sensitivity in tongue squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(2): 532-544.
- [25] BERMÚDEZ-GUZMÁN L, BLANCO-SABORÍO A, RAMÍREZ-ZAMORA J, et al. The time for chronotherapy in radiation oncology[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 687672.
- [26] MTEYREK A, FILIPSKI E, GUETTIER C, et al. Clock gene Per2 as a controller of liver carcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 85832-85847.
- [27] BJARNASON G A, MACKENZIE R G, NABID A, et al. Comparison of toxicity associated with early morning versus late afternoon radiotherapy in patients with head-and-neck cancer: a

- prospective randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (HN3)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(1): 166-172.
- [28] LIN P P, AN F M, XU X, et al. Chronopharmacodynamics and mechanisms of antitumor effect induced by erlotinib in xenograft-bearing nude mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(2): 362-367.
- [29] WOOD P A, DU-QUITON J, YOU S J, et al. Circadian clock coordinates cancer cell cycle progression, thymidylate synthase, and 5-fluorouracil therapeutic index[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(8): 2023-2033.
- [30] von ROEMELING R, HRUSHESKY W J. Determination of the therapeutic index of floxuridine by its circadian infusion pattern[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82(5): 386-393.
- [31] LI X M, TANAKA K, SUN J, et al. Preclinical relevance of dosing time for the therapeutic index of gemcitabine-cisplatin[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(9): 1684-1689.
- [32] AKGUN Z, SAGLAM S, YUCEL S, et al. Neoadjuvant chronomodulated capecitabine with radiotherapy in rectal cancer: a phase II brunch regimen study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(4): 751-756.
- [33] SCHEVING L E, BURNS E R, PAULY J E, et al. Circadian bioperiodic response of mice bearing advanced L1210 leukemia to combination therapy with adriamycin and cyclophosphamide[J]. *Cancer Res*, 1980, 40(5): 1511-1515.
- [34] BOUGHATTAS N A, LÉVI F, FOURNIER C, et al. Stable circadian mechanisms of toxicity of two platinum analogs (cisplatin and carboplatin) despite repeated dosages in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990, 255(2): 672-679.
- [35] GRANDA T G, D'ATTINO R M, FILIPSKI E, et al. Circadian optimisation of irinotecan and oxaliplatin efficacy in mice with Glasgow osteosarcoma[J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(6): 999-1005.
- [36] BINKHORST L, KLOTH J S L, de WIT A S, et al. Circadian variation in tamoxifen pharmacokinetics in mice and breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(1): 119-128.
- [37] TO H, OHDO S, SHIN M, et al. Dosing time dependency of doxorubicin-induced cardiotoxicity and bone marrow toxicity in rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(6): 803-810.
- [38] MULLINS D, PROULX D, SAOUDI A, et al. Chronomodulation of topotecan or X-radiation treatment increases treatment efficacy without enhancing acute toxicity[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(1): 230-237.
- [39] BLUMENTHAL R D, WASKEWICH C, GOLDENBERG D M, et al. Chronotherapy and chronotoxicity of the cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, in athymic mice bearing human breast cancer xenografts[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(10): 3178-3185.
- [40] GRANDA T G, FILIPSKI E, D'ATTINO R M, et al. Experimental chronotherapy of mouse mammary adenocarcinoma Ma13/C with docetaxel and doxorubicin as single agents and in combination[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 1996-2001.
- [41] FILIPSKI E, AMAT S, LEMAIGRE G, et al. Relationship between circadian rhythm of vinorelbine toxicity and efficacy in P388-bearing mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(1): 231-235.
- [42] TAKANE H, OHDO S, YAMADA T, et al. Chronopharmacology of antitumor effect induced by interferon-beta in tumor-bearing mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 294(2): 746-752.
- [43] KEMENY M M, ALAVA G, OLIVER J M. Improving responses in hepatomas with circadian-patterned hepatic artery infusions of recombinant interleukin-2[J]. *J Immunother (1991)*, 1992, 12(4): 219-223.
- [44] KOYANAGI S, KURAMOTO Y, NAKAGAWA H, et al. A molecular mechanism regulating circadian expression of vascular endothelial growth factor in tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(21): 7277-7283.
- [45] INNOMINATO P F, FOCAN C, GORLIA T, et al. Circadian rhythm in rest and activity: a biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4700-4707.
- [46] ORTIZ-TUDELA E, INNOMINATO P F, ROL M A, et al. Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 285.
- [47] INNOMINATO P F, WREGLESWORTH N I, KARABOUÉ A, et al. Rest-activity rhythm as a clinical biomarker in cancer[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2023, 4(7): e304.
- [48] ZENG Z L, LUO H Y, YANG J, et al. Overexpression of the circadian clock gene BMAL-1 increases sensitivity to oxaliplatin in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 1042-1052.
- [49] NIU Z F, LI Y H, FEI Z, et al. Circadian genes Per1 and Per2 increase radiosensitivity of glioma in vivo[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(12): 9951-9958.
- [50] RELLES D, SENDECKI J, CHIPITSYNA G, et al. Circadian gene expression and clinicopathologic correlates in pancreatic cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(3): 443-450.
- [51] HSU C M, LIN S F, LU C T, et al. Altered expression of circadian clock genes in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(1): 149-155.

(李科 编辑)

本文引用格式: 马玥麟, 王祥柱, 陈敏慇. 时辰疗法: 癌症个性化治疗新方向[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(6): 51-59.

Cite this article as: MA Y L, WANG X Z, CHEN M M. Chronotherapy: A new direction in personalized therapy for cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(6): 51-59.