



# 生物节律紊乱与肿瘤发生的原由探秘

彭飞<sup>†</sup>, 崔柏<sup>†</sup>, 苏柯予<sup>†</sup>, 张晓雨, 王岑心, 刘强<sup>\*</sup>

大连医科大学肿瘤干细胞研究院, 大连 116044

<sup>†</sup> 同等贡献

<sup>\*</sup> 联系人, E-mail: liuq9@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2021-10-26; 接受日期: 2021-11-16; 网络版发表日期: 2021-12-11

国家自然科学基金(批准号: 81820108024, 81630005, 82003141, 82002960)、辽宁省自然科学基金(批准号: 2019-BS-081)、辽宁省青年科技人才“青年育苗”项目(批准号: LZ2020044, LZ2019067)和大连市科技创新基金(2020JJ25CY008)资助

**摘要** 生物节律是维持生物体各项生理功能内稳态的重要保障, 调控重要的日常生物过程和行为. 近年来, 由于外界环境变化和不良生活方式引起的机体生物节律紊乱已成为导致多种疾病的重要原因, 其中节律紊乱与肿瘤发生发展具有密切关联. 研究表明, 生物节律紊乱通过打破机体的基因表达、代谢方式、免疫应答、神经内分泌和肠道菌群等方面的生理平衡而促进肿瘤的恶性进展, 其中节律反馈机制的失调是打破生物节律“阴阳”平衡引起肿瘤恶化的普遍规律. 因此, 通过行为干预恢复生物体节律、抗肿瘤药物时间疗法的运用和靶向生物钟基因药物的开发已成为利用时间生物学治疗癌症的重要方向. 综上, 本文将系统性地总结节律紊乱与肿瘤调控之间的关系, 并为时间生物学在肿瘤领域的应用提供新的研究视角和治疗策略.

**关键词** 生物钟, 肿瘤, 节律紊乱, 生活方式, 癌症治疗

为了适应地球自转所产生的24小时周期性光/暗循环, 生物体在漫长的演化过程中形成了与外界环境相协调的生物钟. 几乎所有的生物体都依靠生物钟维持着睡眠、进食、情绪、代谢、免疫等生理过程的昼夜周期性振荡. 20世纪末, 时间生物学家首先在果蝇中发现了生物钟基因, 随后在哺乳动物中也发现了生物钟基因, 这些发现为阐明生物钟分子机制提供了基础<sup>[1]</sup>. 生物钟由转录-翻译反馈环(transcription-translation feedback loop, TTFL)驱动, 包括初级和次级两层机制: (i) TTFL初级环路的激活因子由BMAL1(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1, ARNTL也称BMAL1)和CLOCK(circadian locomotor output cycles kaput)蛋白组成, 而抑制因子由CRY(cryptochrome)和PER(Period)蛋白构成; (ii) 次级环路中, 核受体REV-ERBs(nuclear receptor subfamily 1 group D)和RORs(RAR-related orphan receptors)通过与BMAL1启动子上的RRE-box顺式元件竞争性结合, 从而实现BMAL1转录的调控<sup>[2]</sup>.

现代社会中, 人们的生活方式发生了巨大的改变, 倒班工作、深夜进食和熬夜等不健康的生活方式影响着人类的健康, 导致生物体内在节律与外界环境失去

引用格式: 彭飞, 崔柏, 苏柯予, 等. 生物节律紊乱与肿瘤发生的原由探秘. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1721–1733

Peng F, Cui B, Su K Y, et al. Exploration into circadian disruption and the cause of tumorigenesis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1721–1733, doi: 10.1360/SSV-2021-0420

同步<sup>[3]</sup>(图1)。生物体节律紊乱可能促使多种疾病恶性进展,如失眠、糖尿病、阿尔茨海默症和癌症<sup>[4]</sup>。近年来,癌症已成为严重危害人类健康的疾病之一<sup>[5]</sup>,世界卫生组织的一项评估显示,癌症是人类死亡的重要原因,也是延长预期寿命最主要的障碍<sup>[6]</sup>。并且,世界卫生组织国际癌症研究机构将“导致昼夜节律紊乱的倒班工作”列为潜在的人类致癌物<sup>[7]</sup>。在动物模型中,改变光照环境或者破坏节律基因的实验组小鼠相对于对照组小鼠,癌症进展显著加速<sup>[8,9]</sup>。荟萃分析发现,夜班工人患前列腺癌的风险比正常作息者增加了三倍<sup>[10]</sup>。流行病学研究显示,不良生活方式导致的昼夜节律紊乱会显著增加前列腺癌和乳腺癌等癌症的患病风险和不良预后<sup>[10-14]</sup>。

综上所述,现代社会中不良生活方式造成的生物节律紊乱与肿瘤的发生发展密切相关,生物节律紊乱如何影响肿瘤的发生发展成为肿瘤时间生物学领域亟待解决的问题。本文总结了生物节律紊乱如何通过改变机体的多种生理功能而导致肿瘤的发生发展,并对时间生物学在肿瘤治疗与研究领域的应用和前景进行了探讨与展望。

## 1 生物节律

生物钟维持着生物体各项生理功能的稳态平衡,对生物体健康有着不可或缺的作用。时间生物学领域研究发现,生物钟广泛存在于哺乳动物的大多数细胞中,由一组遗传信息编码的分子构成,是生物体内在固有的计时机制。

在生物整体水平上,生物钟系统是一个高度等级化的调控网络。当位于下丘脑的视交叉上核的中央时钟感受到外界的光照刺激时,会将同步信号通过神经和体液途径传递给位于非视交叉上核的脑区和外周组织的外周时钟,从而协调机体各项生理活动的节律<sup>[15]</sup>。此外,外周组织的外周时钟也可以受到除中央时钟以外的其他因素的调控,例如,进食的时间可以调节肠道和肝脏的生物钟<sup>[16,17]</sup>。

在分子水平上,哺乳动物生物钟由转录-翻译反馈环路TTFL构成(图2)。时钟蛋白BMAL1和CLOCK形成异源二聚体进而激活下游时钟输出基因的转录,时间延迟效应使时钟输出基因的表达与BMAL1相位相反时达到峰值。时钟输出基因编码的蛋白中包括的抑制



图1 倒班工作、夜间进食、夜间光照、熬夜等不良生活方式导致生物节律紊乱

Figure 1 Deleterious lifestyles such as shift work, eating at night, light at night, and staying up late lead to circadian disruption

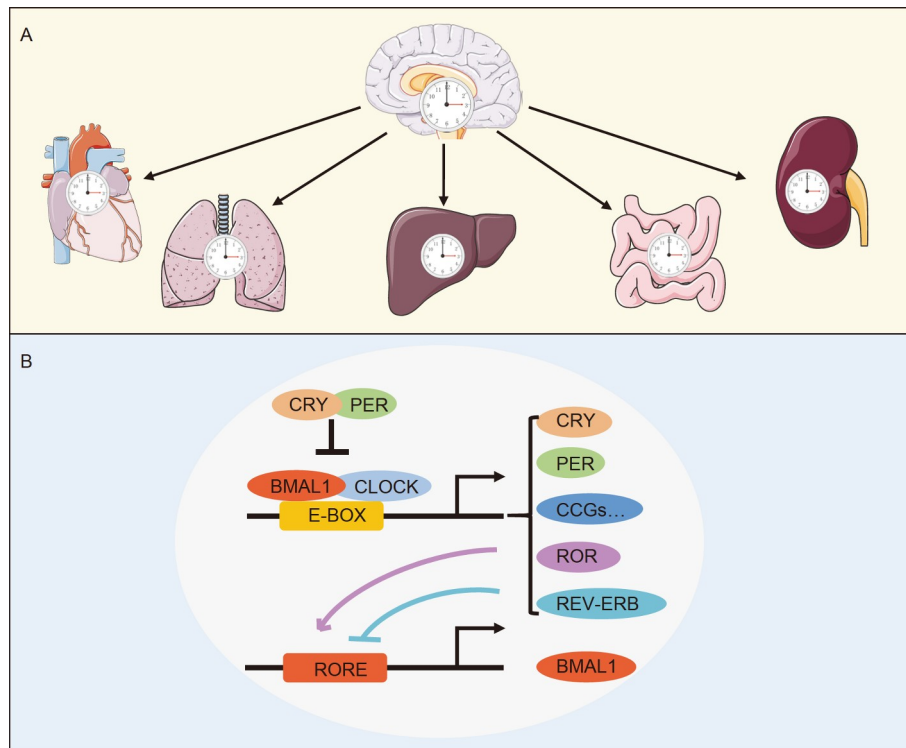


图 2 生物钟的调控机制. A: 下丘脑视交叉上核的中央时钟对外周组织的外周时钟的等级调控; B: 生物钟分子机制

Figure 2 Regulatory mechanisms of circadian clock. A: Hierarchical regulation of tissue-resident peripheral clocks by the central clock located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus; B: molecular mechanisms of the circadian clock

性时钟蛋白CRY和PER, 可以反向抑制BMAL1和CLOCK的转录激活作用, 从而下调自身表达<sup>[18]</sup>. 随后, CRY和PER解除对CLOCK:BMAL1复合体的抑制, 生物钟周期即可重新开始. 核受体REV-ERB $\alpha$ 和ROR $\alpha$ 组成的辅助次级环路也通过相似的机制发挥反馈调节作用. 在TTFL的驱动下, 核心节律基因可节律性调控下游基因的转录、翻译、蛋白质相互作用、磷酸化、核易位、蛋白质降解和染色质构象改变等过程, 并进一步赋予许多基因以节律性<sup>[2]</sup>.

昼夜节律对维持生物体的正常生理功能和稳态平衡至关重要. 生物钟反馈环路机制使生物体的昼夜节律在没有外界光照刺激的情况下, 依然能自主运行. 例如, 含羞草在黑暗环境中依然能维持叶片的节律性开合, 啮齿类动物在没有光照的环境下仍然保持跑轮运动的昼夜节律, 人类在不受外界环境影响的隔离环境中, 仍然可以保持睡眠和进食等行为的节律性<sup>[19]</sup>. 这种可以自主运行的内在节律机制表明, 机体不仅能对外界环境做出反应, 而且能通过内在的生物钟机制对外界环境进行预测. 这样生物体才能保持自身的生

理活动与外界环境的节律性变化同步, 以获得最大的生存优势.

虽然生物体的昼夜节律可以维持以24 h为周期的自主振荡, 但仍需要依赖于授时因子的校准来保持与外界环境的周期性变化同步. 倒班、夜间进食和熬夜等行为方式会改变授时因子(如光线、食物摄入、温度等)的正常节律. 长期异常的环境节律若超出机体生物钟的调节能力范围, 就可能导致生物节律紊乱, 进而导致多种疾病. 研究显示, 睡眠障碍、感染性疾病、代谢综合征以及多种癌症都与昼夜节律紊乱有关<sup>[20-23]</sup>.

## 2 生物节律紊乱导致癌症发生发展的机制

生物节律在TTFL的驱动下, 直接控制着大约10%~15%基因的节律性表达, 而这些基因进一步调控生物体内其他基因的表达, 目前已知有50%~80%的蛋白编码基因在人类和小鼠中有节律性振荡<sup>[24]</sup>. 如此庞大的调控体系几乎涵盖了所有重要的生理过程, 如代谢、免疫和内分泌等.

越来越多的研究表明, 昼夜节律紊乱和癌症之间存在密切联系。研究者对多种人类癌症转录组数据集的荟萃分析显示, 多种肿瘤类型中存在节律基因表达失调的现象<sup>[25]</sup>。为了进一步解析核心节律基因或时钟控制基因的整体变化, 研究者利用生物信息学方法, 通过对14种不同类型的肿瘤进行对比, 发现88.2%的节律基因(包括核心节律基因和时钟调控的基因)在至少一种肿瘤类型中存在差异表达<sup>[26]</sup>。多个时钟基因如 *BMAL1*, *CLOCK* 和 *CRY* 等与前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌的患病风险增加有关<sup>[27~32]</sup>。此外, 生物钟紊乱的严重程度与癌症的恶性程度相关。研究表明, 侵袭性高、转移率高的三阴性乳腺癌中, 节律基因表达失调的现象较其他类型的乳腺癌比率更高<sup>[33]</sup>。在霍奇金淋巴瘤中也观察到, 肿瘤进展IV期的生物钟与III期相比紊乱程度更高<sup>[34]</sup>。

本文将生物节律紊乱与癌症之间的联系进行了总结, 生物节律紊乱与癌症发生发展的关联主要分为以下5个方面: (i) 节律基因与癌基因和抑癌基因的相互调控; (ii) 节律紊乱通过代谢重编程影响肿瘤; (iii) 节律紊乱通过免疫影响肿瘤; (iv) 节律紊乱通过内分泌影响肿瘤; (v) 节律紊乱通过肠道菌群影响肿瘤。

## 2.1 节律基因与癌基因和抑癌基因的相互调控

在生物钟调控的基因中包括多种癌基因和抑癌基因, 当生物钟破坏时, 其调控的癌基因或抑癌基因的功能发生改变, 就会加速癌症的发生发展; 同时, 组成生物钟的核心节律基因也会受到癌基因和抑癌基因的调控, 进一步影响肿瘤的恶性进展。

*MYC* 是一个经典的癌基因, 它编码的蛋白主要通过转录调控的方式行使功能, 在细胞增殖中发挥关键作用。*MYC* 可以调控生物钟, 而生物钟对 *MYC* 也具有调控作用, 二者相互作用、共同影响癌症发生发展。在人骨肉瘤细胞U2OS中, 高表达的 *MYC* 与 *MIZ1* 形成抑制复合物, 与核心时钟基因 *BMAL1*, *CLOCK* 和 *NPAS2* 的启动子上的 *MIZ1* 位点结合, 通过抑制这些核心节律基因的转录而导致生物钟紊乱, 破坏了生理情况下生物钟对增殖相关基因表达节律的调控, 促进了U2OS细胞的增殖<sup>[35]</sup>。不仅如此, 生物钟也可以通过影响 *MYC* 降解促进癌症进展。例如, 生物钟蛋白 *CRY2* 可以将T58-磷酸化的c-MYC招募到SCF<sup>FBXW7</sup>-E3泛素连接酶上, 并促进SCF-E3连接酶底物受体FBXL3与c-MYC

结合, 从而增加c-MYC的泛素化和降解; 在 *CRY2* 缺失的情况下, c-MYC的泛素化降解途径被抑制, 加剧了淋巴瘤的恶性进展<sup>[36]</sup>。

癌基因与生物钟相互作用导致生物钟被破坏, 从而促进癌症发生发展, 同时抑癌基因与生物钟之间也存在着复杂的联系。抑癌基因 *p53* 对生物钟具有调控作用, *p53* 应答元件与 *Per2* 启动子中的E-box序列重叠, 因此 *p53* 能通过占用 *Per2* 启动子的E-box对转录激活因子 *CLOCK:BMAL1* 进行募集, 进而抑制 *Per2* 表达<sup>[37]</sup>。抑癌基因 *p53*<sup>-/-</sup> 小鼠模型是常用的肿瘤原发模型, *p53*<sup>-/-</sup> 小鼠表现出节律破坏的表型, 如活动节律周期缩短, 对光刺激的相移反应异常等<sup>[38]</sup>。此外, 生物钟对 *p53* 也具有调控作用, 正常的生物钟可以帮助维持 *p53* 的抑癌功能, 而异常的生物钟能扰乱 *p53* 的生理功能, 继而产生促癌效应。在正常细胞中 *PER2* 与 *p53* 结合后从细胞质转位到细胞核, 随后 *p53* 与靶基因的启动子结合而监视细胞周期, 发挥抑癌的作用; 当节律紊乱导致 *PER2* 蛋白的表达降低时, 与 *PER2* 结合入核发挥转录调控功能的 *p53* 数量减少, 就会导致 *p53* 的肿瘤抑制效果减弱<sup>[38]</sup>。

在大多数情况下, 生物钟正常的运转维持着癌基因、抑癌基因的平衡, 当生物钟受损打破了这种平衡状态, 就会增加癌症的患病风险。同时, 癌基因、抑癌基因的异常表达也会对生物钟产生异常调控, 使生物节律进一步被破坏。这为人们提供了新的研究思路, 即从时间生物学的角度对肿瘤发生发展的原因进行探索和思考。

## 2.2 节律紊乱引起代谢重编程促进肿瘤进展

生物钟调控多种代谢相关基因的节律性表达, 使许多代谢活动产生昼夜节律, 并维持着生物体内稳态的平衡。当昼夜节律紊乱时, 代谢活动的稳态随之被扰乱, 加速癌症发生发展。

生物钟对代谢的调控作用已经得到了广泛的研究证实。代谢组学和脂质组学分析显示, 在正常生理情况下, 30%~60%的脂质、氨基酸、核苷酸、碳水化合物和辅因子或辅酶是有节律性的<sup>[39,40]</sup>。并且有研究发现, 破坏生物节律可以导致细胞核与线粒体等细胞器中的脂质组节律改变<sup>[39]</sup>。生物钟的正常运转调控代谢稳态, 而生物节律破坏会导致代谢重塑并导致疾病发生。在小鼠肝脏中, *Cry* 家族基因通过与糖皮质激素受体相



互作用的方式来抑制糖异生中关键限速酶PCK1的转录, 而Cry家族基因的缺失会导致葡萄糖耐受不良<sup>[41]</sup>.

越来越多的研究表明, 宿主生物钟节律被破坏可以改变机体代谢从而导致肿瘤的发生发展. 例如, 从*Bmal1*<sup>-/-</sup>小鼠中分离出的小鼠胚胎成纤维细胞在含葡萄糖的培养基中产生的乳酸量是在含半乳糖培养基中的三倍, 说明这些细胞倾向于进行糖酵解, 表现出类似肿瘤细胞的代谢特征<sup>[42]</sup>. 动物实验进一步证明, 节律紊乱可以通过改变代谢加剧肿瘤的发生发展. 例如, 生物节律受到夜间光照干扰的乳腺癌异种移植小鼠, 其体内肿瘤细胞摄取亚油酸的节律紊乱, 使亚油酸的代谢产物13-HODE在昼夜周期中维持在高水平, 13-HODE对EGF和IGF-1受体生长信号通路发挥正反馈作用, 增强ERK1/2和AKT下游靶蛋白磷酸化, 并进一步驱动有利于肿瘤生长和生存的瓦尔堡效应和细胞增殖<sup>[43]</sup>. 在另一项动物实验研究中也证实了相同的结论, 慢性时差破坏生物节律的小鼠会产生广泛的全基因组失调和肝脏代谢紊乱, 其中组成性雄甾烷受体Car的表达上调, 介导毒性胆汁酸信号促进非酒精性脂肪肝诱导的肝癌发生发展<sup>[44]</sup>. 综上所述, 生物钟节律紊乱可以促使癌细胞中代谢活动更高效地运转, 产生更多能量从而促进癌细胞的生长.

因此, 要完全理解癌症中的代谢变化, 就必须考虑到潜在的生物钟节律干扰, 这种干扰本身也会影响癌细胞中的代谢活动. 当生物钟被破坏时, 受生物钟反馈机制调控的代谢反应就失去原有的平衡, 而一直向有利于癌细胞生存的方向进行.

### 2.3 节律紊乱促进肿瘤免疫逃逸

免疫功能是影响肿瘤发生发展的重要因素, 免疫系统受到生物钟的调控, 免疫细胞的数量和免疫效应分子具有昼夜节律振荡. 因此免疫节律紊乱可能在促进肿瘤发生发展的过程中扮演着重要角色.

近年来的研究表明, 生物节律参与了免疫系统的调控, 血液循环中总体白细胞的数量具有节律性变化<sup>[45]</sup>. 特定类型的免疫细胞数量也具有昼夜节律, 中性粒细胞、B细胞、CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup> T细胞、NK细胞、NK T细胞、嗜酸性粒细胞、炎症和非炎症单核细胞的数量呈现相似的振荡模式, 在白天达到高峰, 而晚上出现低谷<sup>[45]</sup>. 除免疫细胞外, 免疫效应分子的水平也随着昼夜交替而波动. 例如在人体中, IL-6的分泌具

有昼夜节律<sup>[46]</sup>. 当生物钟遭到损害时, 免疫节律紊乱会导致疾病的产生. 昼夜节律紊乱导致肠上皮内淋巴细胞PD-L1<sup>+</sup>的调节性B细胞功能障碍, 促进CD4<sup>+</sup> T细胞凋亡, 最终促进肠炎发生<sup>[47]</sup>.

免疫是制约肿瘤发生发展的重要因素, 生物节律异常可通过削弱机体免疫从而促进肿瘤的恶性进展. 生物节律破坏能影响机体的固有免疫和适应性免疫. 其中, 节律破坏已经被证实对固有免疫系统有影响, 例如, 在慢性轮班模型干扰生物节律的大鼠中, NK细胞生物钟基因*Per2*和*Bmal1*表达的节律改变破坏了穿孔素和颗粒酶B以及IFN- $\gamma$ 的节律, 导致NK细胞的溶细胞功能发生节律紊乱, 促进了静脉注射的MADB106肿瘤细胞在肺部的生长<sup>[48]</sup>. 固有免疫系统中的巨噬细胞同样受到生物钟的调控而表现出节律性振荡, 在肿瘤免疫过程中发挥重要作用. 在慢性时差小鼠黑色素瘤模型中, 检测小鼠的脾脏和肿瘤组织, 发现促炎M1型巨噬细胞和抗炎M2型巨噬细胞的数量比例及效应因子分泌发生节律性改变, 从而造成免疫抑制表型, 促进肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[49]</sup>. 此外, 节律紊乱还可以通过抑制适应性免疫促进肿瘤发生发展. 节律紊乱的乳腺癌小鼠瘤内CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T细胞比值增加, 免疫抑制性CD4<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> Treg显著富集, 并随之导致Treg/CD8<sup>+</sup> T细胞比值升高, 形成免疫抑制性微环境, 促进乳腺癌恶性进展<sup>[22]</sup>.

另一方面, 肿瘤细胞自身节律紊乱有可能促进免疫逃逸. 近年来, 越来越多的研究表明肿瘤细胞内在核心节律基因广泛失调. 基因相关性分析显示, 肿瘤细胞的免疫检查点如PD-L1, PD-L2, PD-1, CTLA-4和TGF- $\beta$ 1均与核心节律基因的表达呈正相关关系. 而在正常小鼠肝脏中的ChIP-seq数据揭示了PD-L1的转录受生物节律调控<sup>[50]</sup>. 由此推测, 肿瘤细胞的节律紊乱可能影响免疫检查点分子的表达, 从而促进肿瘤免疫逃逸, 但这一推论仍需要更多实验证据的支持.

在生理情况下, 免疫系统的组成和功能在生物钟系统的调控下维持每日消长的变化, 以最高效的方式应对入侵的病原体或机体所产生的损伤细胞和肿瘤细胞等, 从而维持机体健康. 在生物钟反馈机制受损的情况下, 免疫系统就可能出现持续抑制的现象, 不能有效地清除肿瘤. 同时, 肿瘤细胞的节律紊乱也可能促进自身的免疫逃逸机制. 因此, 节律紊乱引起的免疫调控机制稳态失衡, 是导致肿瘤发生发展的重要原因.

## 2.4 节律紊乱打破内分泌稳态导致肿瘤恶化

内分泌因素是介导昼夜节律在生物体内传递的重要一环。下丘脑视交叉上核中的中央生物钟通过内分泌因子与外周组织中的生物钟相互联系,使外周时钟与中央时钟彼此同步,最终协调生物整体行为和生理的昼夜节律<sup>[51]</sup>。各种内分泌因子的产生、分泌以及靶器官对这些信号的敏感性都受到严格的昼夜节律调控<sup>[52]</sup>。其中,昼夜节律紊乱会影响内分泌激素的节律,包括褪黑素和糖皮质激素等<sup>[53]</sup>。

褪黑素是一种由大脑松果体分泌的激素,有诱导睡眠的作用,对维持昼夜节律十分重要。褪黑素水平受生物钟调控,在光-暗周期的黑暗期分泌,并受光照抑制<sup>[54]</sup>。夜间光照造成节律紊乱所导致的褪黑素节律破坏与肿瘤恶性进展有关<sup>[55]</sup>。实验证明,褪黑素通过介导E-钙黏素、N-钙黏素和波形蛋白等上皮间质转化相关蛋白的表达来抑制CMT-U229和MCF-7乳腺癌细胞株转移;通过下调p38通路,抑制基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9的表达来抵抗三种MCF-7乳腺癌细胞的侵袭<sup>[56,57]</sup>。进一步,当夜间光照打破生物节律时,褪黑素合成就被抑制,提高肿瘤摄取亚油酸的能力,导致亚油酸代谢产物13-HODE增多,进一步激活EGFR/MAPK通路的活性,起到促进癌细胞有丝分裂以加速肝癌的生长作用<sup>[58,59]</sup>。在节律紊乱的前列腺癌动物模型中,褪黑素夜间分泌减少导致羧酸酯酶1(carboxylesterase 1, CES1)的下调诱发脂质蓄积,使内质网应激相关的细胞凋亡减少并促进瘤内雄激素合成,从而促进肿瘤生长<sup>[60]</sup>。不仅如此,流行病学研究发现褪黑素水平与癌症风险呈负相关关系<sup>[61]</sup>,表明了褪黑素在节律紊乱促癌过程中的重要性。

糖皮质激素是一种外周时钟同步信号,血浆糖皮质激素水平的每日振荡主要是由视交叉上核通过下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴驱动的<sup>[62]</sup>。皮质醇的节律与癌症关系密切,是肺癌和乳腺癌患者存活率的良好预测指标<sup>[63,64]</sup>。夜间光照、时差、倒班等行为对生物节律系统的损害会激活HPA轴,使血浆糖皮质激素浓度增加<sup>[65,66]</sup>。损伤视交叉上核中央时钟会导致骨肉瘤细胞GOS和胰腺癌细胞P03异种移植小鼠的血清皮质酮节律紊乱,促进肿瘤的发生发展<sup>[67]</sup>。在转移性乳腺癌患者中,糖皮质激素节律异常患者的死亡风险相比糖皮质激素节律正常患者

更高<sup>[64]</sup>。但糖皮质激素节律破坏促进肿瘤发生发展的具体机制仍有待进一步研究。

综上所述,内分泌因素在肿瘤的发生发展过程中起重要作用。昼夜节律的破坏会导致内分泌系统自我调控失衡,从而促进癌症发生发展。除褪黑素和糖皮质激素外,还有许多对维持人体健康有关键作用的内分泌激素具有节律性变化<sup>[62]</sup>,节律破坏如何通过影响这些激素来促进肿瘤发生发展是一个值得探究的问题。

## 2.5 节律紊乱改造肠道菌群的促癌作用

肠道菌群广泛存在于在胃肠道中,对机体的健康状态有调节作用<sup>[68]</sup>,有利于维护肠道黏膜屏障的完整性,促进食物消化和吸收,并产生维持机体稳态的多种激素<sup>[69,70]</sup>。

最新数据表明,肠道菌群在多个方面表现出节律性变化。一方面,肠道菌群组成具有节律性变化<sup>[71]</sup>。在肠上皮黏液层检测到的633种肠道菌群中,有148种菌具有上皮黏附的节律性,其中包括*Mucispirillum schaedleri*, *Lactobacillus reuteri*和*Bacteroides acidifaciens*等<sup>[72]</sup>。另一方面,肠道菌群产生的代谢物是有节律的。在小鼠盲肠内容物中,菌群代谢产生的丁酸盐和丙酸盐的浓度表现出明显节律性<sup>[73]</sup>。宿主生物钟可以调控肠道菌群的节律,生物钟缺陷的 $Per^{-/-}$ 小鼠肠道中的总体细菌黏附量的振荡明显减少<sup>[72]</sup>。同样地,在生物钟缺陷的*Clock<sup>Δ19/Δ19</sup>*小鼠中,分段丝状菌在肠上皮黏附量的昼夜节律消失<sup>[74]</sup>。肠道菌群与肿瘤发生发展有密切的关联,大肠杆菌素是大肠癌发生发展过程中的重要分子,表达大肠杆菌素的大肠杆菌可以增加小鼠肠道肿瘤发生的风险<sup>[75]</sup>。综上所述,生物节律紊乱能破坏肠道菌群的节律,而肠道菌群与肿瘤发生发展关系紧密,但生物节律紊乱通过影响肠道菌群的节律来促进肿瘤的机制还有待深入研究。

目前相关领域的研究处于起步阶段,但已经有一些研究提供了节律紊乱通过肠道菌群促进肿瘤的证据。例如,错误的进食时间破坏的生物节律和酒精的暴露联合减弱了肠道菌群产生丁酸的能力,降低了调节性T细胞在结肠中的密度,诱导肠道黏膜高渗透性和Th17/Treg细胞数量比率增加的促炎表型,加速了结直肠癌的发生<sup>[76]</sup>。光照相位改变造成生物节律破坏可能通过下调短链脂肪酸在小鼠活动相的产量,导致厚壁

菌门/拟杆菌门数量比值降低, 这种菌群的变化进一步升高了MCP6<sup>+</sup>/MCP2<sup>+</sup>肥大细胞比例, 促进炎症驱动的肠道息肉的发生和发展, 从而导致晚期肿瘤的发生<sup>[77]</sup>. 此外, 菌群对宿主的生物钟也具有调控作用, 采用口服广谱抗生素的方式破坏小鼠体内菌群后, RNA-seq分析发现核苷酸代谢通路和细胞周期通路的基因转录组节律显著改变<sup>[72]</sup>. 这提示菌群节律的改变可能进一步通过影响宿主生物钟来促进肿瘤发生发展.

综上所述, 来自宿主的信号会影响胃肠道菌群的昼夜节律, 菌群稳态的破坏进一步影响了宿主代谢和免疫的昼夜节律, 继而促进肿瘤发生发展. 肠道菌群在节律紊乱促进肿瘤的过程中起到至关重要的作用, 但具体机制还有待进一步揭示.

### 3 时间生物学在肿瘤治疗中的应用与展望

#### 3.1 生物钟反馈机制的缺失导致肿瘤发生发展

在现代社会中, 由于夜间光照、时差、上夜班、轮班、熬夜等客观或主观因素的影响, 大多数人在一定程度上都会经历节律紊乱. 这些破坏生物节律的生活方式会导致人体接受的光照周期改变、损害睡眠/觉醒周期并影响饮食, 造成人体内部节律与环境节律不同步, 进而影响基因表达、代谢、免疫、内分泌和肠道菌群来促进肿瘤发生发展(图3). 无论生物节律的破坏通过哪一条路径引起肿瘤恶性进展, 都可以归因为维持机体稳态有序运行的反馈机制的破坏. 在正常情况下, 生物钟驱动的反馈机制使其调控的基因和生理活动自主维持节律性振荡, 反馈机制的异常会打破节律的自主振荡, 使机体稳态的有序性丧失, 转而无节制地支持有利于肿瘤生长的生命活动. 正如同中医所推崇的“阴阳制衡”学说, 《黄帝内经·素问·阴阳应象大论篇》云: “壮火之气衰, 少火之气壮.” 在健康机体中, 当阳气积累到一定程度时, 便会自动衰减, 而减少到一定程度时又会自动累积, 阴阳双方对立制约而不断消长, 因此在一个整体中形成了相互促进、相互制约的阴阳自和平衡的状态<sup>[78]</sup>; 又如“阴阳者, 天地之道也” “此阴阳反作, 病之逆从也”, 如果节律被破坏导致“阴阳失衡”, 原本互相制约的反馈机制则被打破, 疾病就容易滋生.

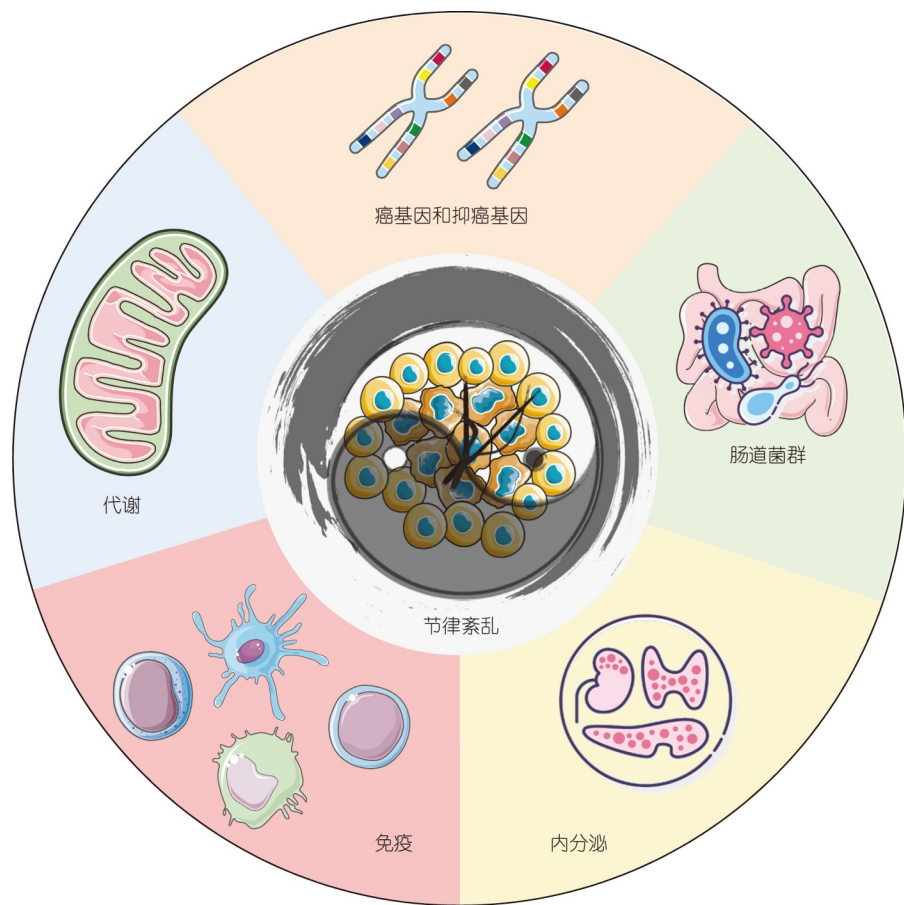
生理过程本身受到生物钟的调控或与生物钟之间存在相互调控, 而生物节律破坏会扰乱其正常功能. 当

生物节律紊乱, 生物钟受到破坏时, 相关基因的表达和生理活动固有的高水平或低水平状态就会持续暴露出来, 对健康产生不利影响. 不良生活方式引起的中枢节律的破坏可能会导致癌基因表达和抑癌基因突变、代谢紊乱、免疫受损、内分泌异常、菌群改变等致癌风险因素增加, 在此基础上生物钟反馈机制的破坏可能是驱动肿瘤恶性进展的重要原因. 因此, 深入理解节律紊乱在促进肿瘤发生发展过程中扮演的角色具有十分重要的意义.

#### 3.2 时间生物学在肿瘤治疗中的应用

未来肿瘤研究和治疗在时间生物学的视角下具有广阔的探索空间和蓬勃的发展前景. 目前时间生物学在肿瘤治疗中的应用主要有以下3个方面. (i) 使用抗肿瘤药物的时间疗法成为治疗癌症的新方法. 现有的临床实验为这一治疗策略提供了有力的数据支持(表1). 一方面, 机体对药物代谢和对药物毒性的响应在一天中节律性地变化, 将给药时间和剂量根据患者昼夜节律设置在适当阶段可以提高药物的治疗效果并减少副作用. 例如, 在结直肠癌患者中进行的随机对照试验显示, 使用时间疗法进行奥沙利-5-氟尿嘧啶-叶酸联合治疗比恒定给药的效果更好, 并且使严重黏膜毒性降低到恒定剂量组的1/5、外周敏感神经病变的发生率降低了1/2<sup>[79]</sup>. 另一方面, 肿瘤免疫治疗的关键靶点受到生物节律的调控<sup>[50]</sup>, 依据免疫检查点的节律变化进行免疫治疗有助于提高免疫检查点阻断疗法的治疗效果. 最新的临床病例分析显示, 黑色素瘤IV期患者更频繁地在白天接受免疫检查点抑制剂(伊匹单抗、纳武单抗或派姆单抗)治疗, 与更频繁地在傍晚或夜晚接受治疗相比, 总生存期更长<sup>[84]</sup>. 目前国内外也有在胶质瘤中应用化疗药物替莫唑胺或放射治疗的时间疗法临床试验正在进行中. (ii) 运用靶向生物钟的药物成为癌症治疗的新思路. 生物钟核心组成分子ROR $\gamma$ 在前列腺癌中激活雄激素受体或在胰腺癌中调控肿瘤干细胞, 起到促癌作用, 而药物抑制ROR $\gamma$ 表达可减弱肿瘤生长并提高病人生存率<sup>[85,86]</sup>. (iii) 通过调整行为节律来恢复机体节律成为癌症治疗的新策略. 例如, 通过调节进食时间来纠正荷瘤小鼠失调的昼夜代谢能恢复宿主代谢节律以及所携带肿瘤的代谢节律, 从而抑制肿瘤的生长<sup>[87,88]</sup>. 同样地, 时间限制性进食能抑制小鼠胰腺癌的生长.





**图 3** 生物节律紊乱通过影响癌基因和抑癌基因的表达、代谢、免疫、内分泌和肠道菌群促进肿瘤发生发展  
**Figure 3** Circadian disruption facilitates tumorigenesis via modulating oncogenes and tumor suppressors, metabolism, immunology, endocrinology, and intestinal microbiota

**表 1** 肿瘤时间生物学疗法的临床试验  
**Table 1** Clinical trials on tumor chronotherapy

| 时间(年)     | 样本量(例) | 癌症种类    | 治疗手段                         | 主要结论                              | 参考文献 |
|-----------|--------|---------|------------------------------|-----------------------------------|------|
| 1991~1993 | 186    | 转移性结肠癌  | 奥沙利铂-5-氟尿嘧啶-叶酸联用的时间疗法        | 使用时间疗法的患者客观有效率升高, 不良反应发生率降低       | [79] |
| 1994~1997 | 100    | 转移性结肠癌  | 5-氟尿嘧啶-叶酸联用的时间疗法             | 使用时间疗法的患者客观有效率升高, 不良反应发生率降低       | [80] |
| 1998~2002 | 564    | 转移性结肠癌  | 奥沙利铂-5-氟尿嘧啶-叶酸联用的时间疗法        | 男性使用时间疗法后死亡风险降低, 生存期延长            | [81] |
| 2002~2006 | 193    | 转移性结肠癌  | 伊立替康-5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙-奥沙利铂联用的时间疗法 | 男性上午进行伊立替康给药、女性下午进行伊立替康给药可显著改善耐受性 | [82] |
| 2004~2005 | 139    | 转移性结肠癌  | 卡培他滨-奥沙利铂联用的时间疗法             | 使用时间疗法的患者生存期延长, 毒性反应降低            | [83] |
| 2012~2020 | 299    | IV期黑色素瘤 | 免疫检查点抑制剂伊匹单抗、纳武单抗或派姆单抗输注     | 夜间输注与较短的总生存期和较高的总生存危险比相关          | [84] |

在这个模型中, 时间限制性进食在抑制肿瘤生长的同时恢复了时钟缺陷的癌细胞中的基因振荡, 这表明宿主代谢的变化可能驱动肿瘤细胞的昼夜节律振荡, 从而抑制肿瘤进展<sup>[89]</sup>。目前, 研究时间限制性进食对结



直肠癌影响的临床试验正在进行中。

### 3.3 时间生物学在肿瘤领域的应用前景

生物节律通过多种途径影响机体生理活动的各个方面,而在肿瘤领域,时间生物学的应用也不仅局限于肿瘤治疗的时间疗法,在肿瘤预防、诊断、治疗方面的应用方向还有更多可能性。(i) 控制光照可能为肿瘤预防提供新方案。光照是生物钟受环境影响的最主要因素,现代社会中人工照明和电子产品的广泛使用使人类在过度暴露于光照下,由此导致的生物节律紊乱可能是影响肿瘤发生发展的重要原因。因此,如果人工发光设备能根据自然环境模拟光照将有利于预防节律紊乱导致的肿瘤发生,例如,在白天应用接近日照强度和波段的光线,而在夜晚减弱对生物节律有较强导引作用的蓝光。(ii) 生物钟特征图谱可能为肿瘤诊断提供新手段。目前已有研究将节律紊乱与肿瘤患者预后联系起来,随着时间生物学研究在肿瘤领域的深入发展,将患者的核心节律基因、节律性代谢产物、节律性免疫分子等指标进行整合,从而描绘出患者的生物钟特征图谱将成为可能。对生物钟特征图谱的全面检测和综合分析将为人们提供癌症诊断的全新视角。也许未来可以通过患者的时间生物学表型特征判断肿瘤发展进程、预后,并为精准的个体化时间疗法提供依据。(iii) 通过干预生理过程来恢复机体节律可能为治疗肿瘤提供新方向。例如,能量代谢过程中的关键分子 $\text{NAD}^+$ 的前体代谢物烟酰胺单核苷酸NMN能在高脂饮食诱导的 $\text{NAD}^+$ 衰竭的肝脏中恢复被高脂饮食破坏的节律基因*Dbp*, *Dec1*和*Rev-erb- $\alpha$* 的表达<sup>[90]</sup>。这提

示通过补充代谢物可以达到恢复生物钟的效果,但这种手段用于恢复肿瘤破坏的生物钟反馈环路及其对肿瘤干预的效果还有待进一步研究。

## 4 总结

生物节律对于维持机体健康有至关重要的作用,它保证了各项生理功能协调有序的运转。现代社会中普遍存在的不良生活方式,如倒班、夜间进食、熬夜等,会导致生物节律紊乱,从而促进多种疾病进展。其中肿瘤是威胁人类生命的重大疾病,节律紊乱与肿瘤的发生发展密切相关。节律紊乱通过多种途径促进肿瘤恶性进展,其中包括癌基因和抑癌基因的异常表达、代谢紊乱、免疫破坏、内分泌失调和肠道菌群失衡等。这些关键生理过程受到生物钟的调控,节律破坏导致原本维持这些过程节律性振荡的反馈机制失调,“阴阳失衡”驱使生理过程向有利于癌症发生发展的方向进行。综上所述,时间生物学在肿瘤领域的应用在传统的肿瘤生物学和肿瘤医学中引入了全新的时间维度,为将来的肿瘤研究和治疗开拓了新视野和新方向。目前时间生物学在肿瘤治疗中的应用主要有以下几个方面,例如,使用抗肿瘤治疗的时间疗法、运用生物钟靶向药物、利用行为节律对机体节律的恢复来治疗癌症等。不仅如此,时间生物学在肿瘤预防、诊断、治疗方面的应用还有更多可能性,控制光照可能为肿瘤预防提供新方案,生物钟特征图谱可能为肿瘤诊断提供新手段,通过干预生理过程来恢复机体节律可能为治疗肿瘤提供新方向。

**致谢** 本文图片中的部分素材来源于<https://smart.servier.com/>。证书链接如下: <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.en>。

## 参考文献

- Abbott S M, Zee P C. Circadian rhythms: implications for health and disease. *Neurol Clin*, 2019, 37: 601–613
- Partch C L, Green C B, Takahashi J S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*, 2014, 24: 90–99
- Mohawk J A, Green C B, Takahashi J S. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 445–462
- Pariollaud M, Lamia K A. Cancer in the fourth dimension: what is the impact of circadian disruption? *Cancer Discov*, 2020, 10: 1455–1464
- Ye J Y, Gao J, Wang D G, et al. Recent advance of nanosized drug delivery systems targeting immune checkpoints for combination cancer immunotherapy (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2021, 51: 782–792 [叶佳依, 高晶, 王当歌, 等. 基于纳米递药系统的肿瘤免疫检查点联合治疗研

究进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 782–792]

- 6 Zhang Z, Zeng P, Gao W, et al. Circadian clock: a regulator of the immunity in cancer. [Cell Commun Signal](#), 2021, 19: 37
- 7 Ward E M, Germolec D, Kogevinas M, et al. Carcinogenicity of night shift work. [Lancet Oncol](#), 2019, 20: 1058–1059
- 8 Lee S, Donehower L A, Herron A J, et al. Disrupting circadian homeostasis of sympathetic signaling promotes tumor development in mice. [PLoS ONE](#), 2010, 5: e10995
- 9 Yang X, Wood P A, Oh E Y, et al. Down regulation of circadian clock gene Period 2 accelerates breast cancer growth by altering its daily growth rhythm. [Breast Cancer Res Treat](#), 2009, 117: 423–431
- 10 Wendeu-Foyet M G, Menegaux F. Circadian disruption and prostate cancer risk: an updated review of epidemiological evidences. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#), 2017, 26: 985–991
- 11 Sigurdardottir L G, Valdimarsdottir U A, Fall K, et al. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#), 2012, 21: 1002–1011
- 12 Travis R C, Balkwill A, Fensom G K, et al. Night shift work and breast cancer incidence: three prospective studies and meta-analysis of published studies. [J Natl Cancer Inst](#), 2016, 108: djw169
- 13 Dickerman B A, Markt S C, Koskenvuo M, et al. Sleep disruption, chronotype, shift work, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. [Cancer Causes Control](#), 2016, 27: 1361–1370
- 14 Markt S C, Flynn-Evans E E, Valdimarsdottir U A, et al. Sleep duration and disruption and prostate cancer risk: a 23-year prospective study. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#), 2016, 25: 302–308
- 15 Buijs R M, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. [Nat Rev Neurosci](#), 2001, 2: 521–526
- 16 Hoogerwerf W A, Hellmich H L, Cornélissen G, et al. Clock gene expression in the murine gastrointestinal tract: endogenous rhythmicity and effects of a feeding regimen. [Gastroenterology](#), 2007, 133: 1250–1260
- 17 Stokkan K A, Yamazaki S, Tei H, et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. [Science](#), 2001, 291: 490–493
- 18 Ye R, Selby C P, Chiou Y Y, et al. Dual modes of CLOCK:BMAL1 inhibition mediated by Cryptochrome and Period proteins in the mammalian circadian clock. [Genes Dev](#), 2014, 28: 1989–1998
- 19 Mills J N, Minors D S, Waterhouse J M. The circadian rhythms of human subjects without timepieces or indication of the alternation of day and night. [J Physiol](#), 1974, 240: 567–594
- 20 Issah Y, Naik A, Tang S Y, et al. Loss of circadian protection against influenza infection in adult mice exposed to hyperoxia as neonates. [eLife](#), 2021, 10: e61241
- 21 Cheng W Y, Lam K L, Li X, et al. Circadian disruption-induced metabolic syndrome in mice is ameliorated by oat  $\beta$ -glucan mediated by gut microbiota. [Carbohydr Polym](#), 2021, 267: 118216
- 22 Hadadi E, Taylor W, Li X M, et al. Chronic circadian disruption modulates breast cancer stemness and immune microenvironment to drive metastasis in mice. [Nat Commun](#), 2020, 11: 3193
- 23 Patke A, Murphy P J, Onat O E, et al. Mutation of the human circadian clock gene *CRY1* in familial delayed sleep phase disorder. [Cell](#), 2017, 169: 203–215.e13
- 24 Sancar A, Van Gelder R N. Clocks, cancer, and chronochemotherapy. [Science](#), 2021, 371
- 25 Shilts J, Chen G, Hughey J J. Evidence for widespread dysregulation of circadian clock progression in human cancer. [PeerJ](#), 2018, 6: e4327
- 26 Ye Y, Xiang Y, Ozguc F M, et al. The genomic landscape and pharmacogenomic interactions of clock genes in cancer chronotherapy. [Cell Syst](#), 2018, 6: 314–328.e2
- 27 Morales-Santana S, Morell S, Leon J, et al. An overview of the polymorphisms of circadian genes associated with endocrine cancer. [Front Endocrinol](#), 2019, 10: 104
- 28 Mocellin S, Tropea S, Benna C, et al. Circadian pathway genetic variation and cancer risk: evidence from genome-wide association studies. [BMC Med](#), 2018, 16: 20
- 29 Cao Q, Gery S, Dashti A, et al. A role for the clock gene *Per1* in prostate cancer. [Cancer Res](#), 2009, 69: 7619–7625
- 30 Yang W S, Stockwell B R. Inhibition of casein kinase 1-epsilon induces cancer-cell-selective, PERIOD2-dependent growth arrest. [Genome Biol](#), 2008, 9: R92
- 31 Hua H, Wang Y, Wan C, et al. Circadian gene mPer2 overexpression induces cancer cell apoptosis. [Cancer Sci](#), 2006, 97: 589–596
- 32 Zhu Y, Brown H N, Zhang Y, et al. Period3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women. [Cancer](#)

- Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14: 268–270
- 33 Rida P, Syed M I, Aneja R. Time will tell circadian clock dysregulation in triple negative breast cancer. *Front Biosci*, 2019, 11: 178–192
  - 34 Abreu M, Basti A, Genov N, et al. The reciprocal interplay between TNF $\alpha$  and the circadian clock impacts on cell proliferation and migration in Hodgkin lymphoma cells. *Sci Rep*, 2018, 8: 11474
  - 35 Shostak A, Ruppert B, Ha N, et al. MYC/MIZ1-dependent gene repression inversely coordinates the circadian clock with cell cycle and proliferation. *Nat Commun*, 2016, 7: 11807
  - 36 Huber A L, Papp S J, Chan A B, et al. CRY2 and FBXL3 cooperatively degrade c-MYC. *Mol Cell*, 2016, 64: 774–789
  - 37 Miki T, Matsumoto T, Zhao Z, et al. p53 regulates Period2 expression and the circadian clock. *Nat Commun*, 2013, 4: 2444
  - 38 Kinouchi K, Sassone-Corsi P. Metabolic rivalry: circadian homeostasis and tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20: 645–661
  - 39 Aviram R, Manella G, Kopelman N, et al. Lipidomics analyses reveal temporal and spatial lipid organization and uncover daily oscillations in intracellular organelles. *Mol Cell*, 2016, 62: 636–648
  - 40 Minami Y, Kasukawa T, Kakazu Y, et al. Measurement of internal body time by blood metabolomics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 9890–9895
  - 41 Lamia K A, Papp S J, Yu R T, et al. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature*, 2011, 480: 552–556
  - 42 Peek C B, Affinati A H, Ramsey K M, et al. Circadian clock NAD<sup>+</sup> cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice. *Science*, 2013, 342: 1243417
  - 43 Blask D E, Dauchy R T, Dauchy E M, et al. Light exposure at night disrupts host/cancer circadian regulatory dynamics: impact on the Warburg effect, lipid signaling and tumor growth prevention. *PLoS ONE*, 2014, 9: e102776
  - 44 Kettner N M, Voicu H, Finegold M J, et al. Circadian homeostasis of liver metabolism suppresses hepatocarcinogenesis. *Cancer Cell*, 2016, 30: 909–924
  - 45 He W, Holtkamp S, Hergenhan S M, et al. Circadian expression of migratory factors establishes lineage-specific signatures that guide the homing of leukocyte subsets to tissues. *Immunity*, 2018, 49: 1175–1190.e7
  - 46 Nilsson G, Lekander M, Åkerstedt T, et al. Diurnal variation of circulating interleukin-6 in humans: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2016, 11: e0165799
  - 47 Liu J L, Wang C Y, Cheng T Y, et al. Circadian clock disruption suppresses PDL1<sup>+</sup> intraepithelial B cells in experimental colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 12: 251–276
  - 48 Logan R W, Zhang C, Murugan S, et al. Chronic shift-lag alters the circadian clock of NK cells and promotes lung cancer growth in rats. *J Immunol*, 2012, 188: 2583–2591
  - 49 Aiello I, Fedele M L M, Román F, et al. Circadian disruption promotes tumor-immune microenvironment remodeling favoring tumor cell proliferation. *Sci Adv*, 2020, 6: eaaz4530
  - 50 Wu Y, Tao B, Zhang T, et al. Pan-cancer analysis reveals disrupted circadian clock associates with T Cell exhaustion. *Front Immunol*, 2019, 10: 2451
  - 51 Reppert S M, Weaver D R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 2002, 418: 935–941
  - 52 Gamble K L, Berry R, Frank S J, et al. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10: 466–475
  - 53 Bellastella A, Pisano G, Iorio S, et al. Endocrine secretions under abnormal light-dark cycles and in the blind. *Horm Res Paediatr*, 1998, 49: 153–157
  - 54 Pevet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris*, 2011, 105: 170–182
  - 55 Grant S G, Melan M A, Latimer J J, et al. Melatonin and breast cancer: cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e5
  - 56 Gonçalves N N, Colombo J, Lopes J R, et al. Effect of melatonin in epithelial mesenchymal transition markers and invasive properties of breast cancer stem cells of canine and human cell lines. *PLoS ONE*, 2016, 11: e0150407
  - 57 Mao L, Yuan L, Slakey L M, et al. Inhibition of breast cancer cell invasion by melatonin is mediated through regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Breast Cancer Res*, 2010, 12: R107
  - 58 Blask D E, Sauer L A, Dauchy R T. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem*, 2002, 2: 113–132



- 59 Dauchy R T, Blask D E, Sauer L A, et al. Dim light during darkness stimulates tumor progression by enhancing tumor fatty acid uptake and metabolism. [Cancer Lett](#), 1999, 144: 131–136
- 60 Zhou L, Zhang C, Yang X, et al. Melatonin inhibits lipid accumulation to repress prostate cancer progression by mediating the epigenetic modification of CES1. [Clin Transl Med](#), 2021, 11
- 61 Li Y, Li S, Zhou Y, et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. [Oncotarget](#), 2017, 8: 39896–39921
- 62 Greene M W. Circadian rhythms and tumor growth. [Cancer Lett](#), 2012, 318: 115–123
- 63 Sephton S E, Lush E, Dedert E A, et al. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. [Brain Behav Immun](#), 2013, 30: S163–S170
- 64 Sephton S E, Sapolsky R M, Kraemer H C, et al. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. [J Natl Cancer Inst](#), 2000, 92: 994–1000
- 65 Russart K L G, Nelson R J. Light at night as an environmental endocrine disruptor. [Physiol Behav](#), 2018, 190: 82–89
- 66 Sephton S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? [Brain Behav Immun](#), 2003, 17: 321–328
- 67 Filipski E, King V M, Li X M, et al. Disruption of circadian coordination accelerates malignant growth in mice. [Pathol Biol](#), 2003, 51: 216–219
- 68 Moossavi S, Bishehsari F. Microbes: possible link between modern lifestyle transition and the rise of metabolic syndrome. [Obes Rev](#), 2019, 20: 407–419
- 69 Sonnenburg J L, Sonnenburg E D. Vulnerability of the industrialized microbiota. [Science](#), 2019, 366
- 70 Bishehsari F, Keshavarzian A. Microbes help to track time. [Science](#), 2019, 365: 1379–1380
- 71 Ashizawa K, Suzuki Y, Okauchi K. Flagellar movement in demembrated preparations of ejaculated fowl spermatozoa. [Reproduction](#), 1989, 86: 263–270
- 72 Thaiss C A, Levy M, Korem T, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. [Cell](#), 2016, 167: 1495–1510.e12
- 73 Leone V, Gibbons S M, Martinez K, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. [Cell Host Microbe](#), 2015, 17: 681–689
- 74 Brooks Ii J F, Behrendt C L, Ruhn K A, et al. The microbiota coordinates diurnal rhythms in innate immunity with the circadian clock. [Cell](#), 2021, 184: 4154–4167.e12
- 75 Garrett W S. Cancer and the microbiota. [Science](#), 2015, 348: 80–86
- 76 Bishehsari F, Engen P A, Voigt R M, et al. Abnormal eating patterns cause circadian disruption and promote alcohol-associated colon carcinogenesis. [Cell Mol Gastroenterol Hepatol](#), 2020, 9: 219–237
- 77 Bishehsari F, Saadalla A, Khazaie K, et al. Light/dark shifting promotes alcohol-induced colon carcinogenesis: possible role of intestinal inflammatory milieu and microbiota. [Int J Mol Sci](#), 2016, 17: 2017
- 78 Liu Y C, Li Y, Wu D, et al. A preliminary study on the reduction and reconstruction of the yin-yang mechanism of circadian rhythm (in Chinese). [J Beijing Univ Tradit Chin Med](#), 2021, 44: 591–596 [刘应超, 李毅, 武丹, 等. “昼夜节律的阴阳机制”还原与重构初探. 北京中医药大学学报, 2021, 44: 591–596]
- 79 Lévi F, Zidani R, Misset J L. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. [Lancet](#), 1997, 350: 681–686
- 80 Curé H, Chevalier V, Adenis A, et al. Phase II trial of chronomodulated infusion of high-dose fluorouracil and *l*-folinic acid in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer. [J Clin Oncol](#), 2002, 20: 1175–1181
- 81 Giacchetti S, Bjarnason G, Garufi C, et al. Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. [J Clin Oncol](#), 2006, 24: 3562–3569
- 82 Innominato P F, Ballesta A, Huang Q, et al. Sex-dependent least toxic timing of irinotecan combined with chronomodulated chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Randomized multicenter EORTC 05011 trial. [Cancer Med](#), 2020, 9: 4148–4159
- 83 Qvortrup C, Jensen B V, Fokstuen T, et al. A randomized study comparing short-time infusion of oxaliplatin in combination with capecitabine XELOX<sub>30</sub> and chronomodulated XELOX<sub>30</sub> as first-line therapy in patients with advanced colorectal cancer. [Ann Oncol](#), 2010, 21: 87–91
- 84 Qian D C, Kleber T, Brammer B, et al. Effect of immunotherapy time-of-day infusion on overall survival among patients with advanced melanoma in the USA (MEMOIR): a propensity score-matched analysis of a single-centre, longitudinal study. [Lancet Oncol](#), 2021, 22: 1777–1786

- 85 Lytle N K, Ferguson L P, Rajbhandari N, et al. A multiscale map of the stem cell state in pancreatic adenocarcinoma. *Cell*, 2019, 177: 572–586. e22
- 86 Wang J, Zou J X, Xue X, et al. ROR- $\gamma$  drives androgen receptor expression and represents a therapeutic target in castration-resistant prostate cancer. *Nat Med*, 2016, 22: 488–496
- 87 Filipski E, Innominato P F, Wu M W, et al. Effects of light and food schedules on liver and tumor molecular clocks in mice. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 507–517
- 88 Wu M W, Li X M, Xian L J, et al. Effects of meal timing on tumor progression in mice. *Life Sci*, 2004, 75: 1181–1193
- 89 Li X M, Delaunay F, Dulong S, et al. Cancer inhibition through circadian reprogramming of tumor transcriptome with meal timing. *Cancer Res*, 2010, 70: 3351–3360
- 90 Yoshino J, Mills K F, Yoon M J, et al. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD<sup>+</sup> intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metab*, 2011, 14: 528–536

## Exploration into circadian disruption and the cause of tumorigenesis

PENG Fei, CUI Bai, SU KeYu, ZHANG XiaoYu, WANG CenXin & LIU Qiang

*Institute of Cancer Stem Cell, Dalian Medical University, Dalian 116044, China*

Circadian rhythm sustains the homeostasis of systemic functions by regulating vital physiological processes and behaviors. Nowadays, circadian disruption caused by changing environments and deleterious lifestyles is responsible for many diseases. Cancer is facilitated by the circadian disruption that destroys the equilibrium of biological events, including gene expression, metabolic pathways, immune response, neuroendocrinology, and gut microbiota. The collapse of the circadian feedback mechanism is the underlying reason for the tilted balance of “Yin-Yang” to promote tumor development. Therefore, important chronobiological approaches have been applied to cancer treatment, such as restoring biological rhythms through behavioral intervention, using chronotherapy in antitumor drug administration, and developing drugs targeting clock genes. Conclusively, this paper will systematically review the relationship between circadian disturbances and tumor regulation and provide new research perspectives and treatment strategies for applying chronobiology in the field of cancer.

**circadian clock, tumor, circadian disruption, lifestyle, cancer treatment**

doi: [10.1360/SSV-2021-0420](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0420)