Modern Practical Medicine, November 2025, Vol.37, No.11

·综　述·

昼夜节律在结直肠癌中的研究进展

柯如威，曹跃鹏

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.027
【中图分类号】 R735.3　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)11-1200-04

结直肠癌是人类健康的重大威胁。现今结直肠癌已成为全球第四大致死癌症，每年死亡人数近 90 万[1]。该疾病多在晚期才出现症状，尽管目前多种新型治疗手段使晚期疾病总体生存期翻了一番，达到 3 年[1]，但转移性结直肠癌患者的生存期仍较差。如何提高早期结直肠癌的诊断率以及晚期结直肠癌患者的生存率是重要的社会健康问题。

昼夜节律是生物体内调控生理和行为以 24 h 为周期性变化的机制。近年来，研究发现昼夜节律紊乱与结直肠癌的发生、发展及治疗密切相关。昼夜节律核心基因通过血管生成、间质转化、肿瘤免疫干预以及微卫星不稳定性（MSI）状态来影响肿瘤的进展及转移。昼夜节律核心基因 *BMAL1* 的抑癌作用在结直肠癌中尤为突出，可能成为结直肠癌治疗药物的新靶点。本文就昼夜节律在结直肠癌发生发展、癌症治疗靶点及癌症时间疗法中的可能机制和研究进展作一综述，为结直肠癌防治提供新思路。

1　昼夜节律的概述

昼夜节律是指人体中以 24 h 为一个周期出现白昼与黑夜不同的生命活动，包括了睡眠-觉醒周期、荷尔蒙分泌、体温调节和新陈代谢等[2]。其控制中枢位于下丘脑视交叉上核（SCN），调控机制是由一组核心昼夜时钟基因与蛋白质组成的分子振荡器来计时，并形成一个转录-翻译反馈回路（TTFL）来控制身体内部多种生理过程的昼夜变化[3]。在分子机制上，昼夜节律由相关基因调控，其核心基因包括：昼夜运动输出故障蛋白（*ClOCK*）、脑和肌肉芳香烃受体核转位蛋白样 1（*BMAL1*）、周期蛋白（*PER*）、隐花色素（*CRY*）、核受体亚家族 1 D 组成员（*NR1D1*）、维甲酸受体相关孤儿受体（*RORs*）[4-7]及其他与昼夜节律相关的基因，如纤溶酶原激活物抑制剂（*PAI-1*）、钙网蛋白（*CALR*）等，它们彼此相互作用形成复杂的调控网络[8]。多项研究表明，昼夜节律紊乱可能导致多种疾病的发生，如糖尿病[9]、肥胖[10]、癌症[11-13]、神经退行性疾病[14]和心血管疾病[15]等。

2　昼夜节律紊乱在结直肠癌流行病学中的研究

夜班工作是昼夜节律紊乱的重要表现形式。国际癌症研究机构（IARC）在 2019 年宣布夜班工作可能是结直肠癌的致癌因素[16]。一项流行病学研究纳入了 59 000 名非洲裔美国妇女，通过问卷调查她们的夜间轮班工作史，并进行长期随访，其结果表明，从事夜班工作时长≥10 年与结直肠癌发病率增加相关（*HR*=1.64，95% *CI*：1.01 ～ 2.66）[17]。这说明夜班工作导致昼夜节律紊乱是结直肠癌的高风险因素，揭示了夜班工作对结直肠癌发病率的影响。此外，一项研究[18]纳入了英国生物样本库 295 729 名参与者的单核苷酸多态性（SNPs）数据，根据昼夜节律相关的 SNPs 构建结直肠癌遗传风险评分（PRS）。根据参与者倾向活动时间分为昼夜节律早型和昼夜节律晚型，发现不同的昼夜节律分型与结直肠癌遗传易感性有关。与早型昼夜节律者相比，晚型昼夜节律者结直肠癌遗传易感性增加了 6.5%（*HR*=1.065，*P* < 0.05），这说明不同的昼夜节律分型拥有不同的结直肠癌易感性。以上研究均说明昼夜节律紊乱会导致结直肠癌的患病风险升高。

3　昼夜节律紊乱在结直肠癌中的机制

在明确昼夜节律基因对结直肠癌的影响后，学

基金项目：宁波市公益性研究计划项目（2024S158）
作者单位：315010，宁波大学附属第一医院
通信作者：曹跃鹏，Email：cao_yuepeng@163.com

者们对其具体机制展开了进一步的研究。单细胞基因转录组测序能捕捉到不同细胞类型、状态和功能的基因表达特征，对研究发育过程、疾病机制及细胞之间的相互作用具有重要意义[19]。有学者通过单细胞测序分析结直肠癌和正常结直肠组织的昼夜节律基因特征，并建立预后模型，结果发现几乎所有昼夜节律核心基因的表达水平与结直肠癌模型基因呈显著正相关，其中核心时钟基因 *CLOCK* 可能通过 *LSAMP*、*NAV3* 和 *SIX4* 等下游靶基因驱动结直肠癌模型的基因转录[20-21]。同时，根据上皮间质转化和血管生成评分，将表达昼夜节律基因的结直肠癌分为低评分组和高评分组，其中高评分组表现出更高的免疫浸润和更短的预后生存[20]，证明昼夜节律可能通过肿瘤免疫干预结直肠癌的预后。此外，有研究表明[22]，携带核心昼夜节律基因（*RORA*、*PER3*、*RORβ*、*CRY2*）低频突变患者的无进展生存期显著降低。结直肠癌基因检测是指导临床治疗方案的重要检查。有研究表明[19]，MSI 状态的结直肠癌患者使用免疫治疗效果更好。研究者通过测序分析发现 *CRY1*、*CRY2*、*NR1D1* 和 *PER1* 与结直肠癌 MSI 状态显著相关[23]。这揭示了昼夜节律核心基因在结直肠癌免疫治疗中的可能作用，为进一步研究奠定了基础。

Chun 等[24]研究发现，$Apc^{+/-}$；$Bmal1^{-/-}$双突变类器官（一种结直肠癌小鼠类器官）中 *c-Myc* 表达显著升高，同时伴有己糖激酶 2（Hk2）、丙酮酸激酶 M2（Pkm2）、葡萄糖转运蛋白 1（Glut1 或 Slc2a1）和谷氨酰-草酰乙酸转氨酶 2（Got2）表达的显著升高。并发现在敲低 *c-Myc* 后可显著抑制 $Apc^{+/-}$；$Bmal1^{-/-}$类器官的形成，同时，在 $Apc^{+/-}$；$Bmal1^{-/-}$类器官的测序结果中也观察到 *BMAL1* 表达降低与腺瘤性息肉病（Apc）的杂合化丢失事件相关[24]。有研究发现[25]，肠道中 *BMAL1* 的破坏加速了 Apc 杂合化丢失，导致 Wnt 信号通路下游靶基因 *c-Myc* 过度激活，最终激活并参与了支持过度增殖细胞需求的糖酵解代谢和分支点通路，从而加速了结直肠癌的进展。

Wu 等[26]研究发现在敲除 *BMAL1* 后的小鼠结直肠癌生长受到抑制，并对瘤体进行 Masson 三色染色发现纤维化成分含量升高，随后进行蛋白荧光染色，发现 Ki67（一种增殖蛋白）明显升高。说明 *BMAL1* 可能通过调控纤维化及增殖蛋白的表达来促进结直肠癌进展。此外，在敲除 *BMAL1* 小鼠的结直肠癌 RNA 测序中发现 *PAI-1* 基因显著下调，免疫印迹分析显示，纤溶酶（tPA 和 uPA）蛋白水平升高。已有研究表明[27]，纤溶酶通常将潜伏型 TGF-β转化为 TGF-β的活性形式来激活 TGF-β信号传导，从而促使下游的癌症相关成纤维细胞（CAF）向 myoCAF（一种侵袭性表型）转化。因此，研究者认为 *BMAL1* 可通过抑制 PAI-1-TGF-β通路的表达，减少 CAF 向 myoCAF 转化，从而抑制肿瘤基质的生成，最终降低结直肠癌的转移风险。

4 昼夜节律紊乱在结直肠癌治疗中的研究及时辰疗法

虽然，昼夜节律紊乱在结直肠癌中的具体机制仍有空白，但已有研究表明其在结直肠癌治疗中起到辅助作用。Fuhr 等[28]发现，刺苞菜蓟叶提取物具有抗结直肠癌作用，且该作用受昼夜节律基因的调节。该研究建立了敲除 *PER2* 或 *NR1D1* 或 *BMAL1* 的 3 种细胞模型，结果发现刺苞菜蓟叶提取物对敲除 *PER2* 或 *NR1D1* 的结直肠癌细胞模型表现出更高的敏感性，而对敲除 *BMAL1* 的细胞模型不敏感。随后通过使用受 *BMAL1* 启动子调控的荧光素酶报告基因稳定转导结直肠癌细胞来测量活细胞中 *BMAL1* 启动子的活性，发现 3 种细胞模型的 *BMAL1* 启动子活性均升高。这说明刺苞菜蓟不仅能对结肠癌产生抗癌作用，同时其作用也受昼夜节律核心基因 *BMAL1* 的调控。

时辰调控化疗是基于给药时间的昼夜节律来提高抗肿瘤药物的疗效[29]。Nassar 等[30]研究纳入了 7 项随机对照实验，将 1 137 例患者，分为对照组（非时辰调控化疗）和治疗组（时辰调控化疗），化疗方案均以 5-氟尿嘧啶（5-FU）为基础，观察其客观缓解率（ORR）和与化疗相关的特定系统和总体毒性（毒性根据美国国家癌症研究所-常见毒性标准进行分级[31]）。结果发现，时辰调控组发生血液学毒性的概率降低 63%（*RR*=0.36，95% *CI*：0.27 ～ 0.48），而其他系统的毒性未见明显变化。该荟萃分析认为，对于血液毒性高风险的晚期结直肠癌患者，可考虑使用时辰调节化疗。此外，Axelrod 等[32]使用基于主体计算机模型模拟早期结肠癌的细胞毒性化疗。在 24 h 内以不同的 4 h 间隔时间进行化疗，并按周重复。结果发

现在50次试验中，午夜后4～8 h进行化疗，可100%治愈突变细胞，平均治愈时间为7.82 d。而在午夜后20～24 h进行化疗，仅18%的突变细胞被治愈，平均治愈时间为23.51 d。这表明早期结肠癌在早晨化疗比其他时间进行化疗更有效。另有研究者通过全基因组簇状规则间隔短回文重复（CRISPR）筛选和RNA测序，识别5-FU时辰化疗中可能涉及的基因或通路，并在体内外实验中进行验证。发现*BMAL1*通过与尿苷-磷酸合成酶（UMPS）等关键基因启动子区域的E-box元件结合，广泛调控嘧啶代谢途径中的基因表达，并干扰其酶活性，从而维持5-FU在结直肠癌细胞中的昼夜疗效[33]。证明*BMAL1*是5-FU时辰疗效的关键基因。该研究在敲低结直肠癌嘧啶途径相关基因后，诱导了5-FU耐药性，而过表达可提高5-FU的敏感性，这表明时辰疗法与免疫治疗的耐药性存在某种关联[33]。以上研究均证明了昼夜节律基因在结直肠癌治疗中的临床价值，其中基于昼夜节律的时辰疗法在制定结直肠癌治疗方案中的参考价值尤为突出。

5 小结

昼夜节律紊乱可导致结直肠癌患病风险提高，因此，有效的纠正昼夜节律紊乱可能降低结直肠癌的患病率。本文阐明了昼夜节律的概念，指出其与结直肠癌的密切联系。并探讨了昼夜节律在结直肠癌进展和转移过程中的机制，以及昼夜节律在抑癌药物和时间疗法中的新进展，尤其是时间疗法的治疗价值。昼夜节律紊乱是结直肠癌的高危因素，昼夜节律核心基因*BMAL1*及其相关支配通路和关联蛋白是结直肠癌防治的有力切入点，为靶向药物的研究提供参考。时辰疗法在制定结直肠癌治疗方案中同样有较高的临床价值，制定有效的时辰化疗方案能提高化疗药物的疗效，延缓耐药的产生。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] DEKKER E, TANIS P J, VLEUGELS J L A, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.
[2] CUI S S, CHEN Y Y, GUO Y F, et al. Clock genes and gastric cancer[J]. Biol Rhythm Res, 2022, 53(11): 1720-1734.
[3] OGUNLUSI O, GHOSH A, SARKAR M, et al. Rhythm is essential: Unraveling the relation between the circadian clock and cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2025, 208: 104632.
[4] SCHRADER L A, RONNEKLEIV-KELLY S M, HOGENESCH J B, et al. Circadian disruption, clock genes, and metabolic health[J]. J Clin Invest, 2024, 134(14): e170998.
[5] RAZA G S, SODUM N, KAYA Y, et al. Role of circadian transcription factor rev-erb in metabolism and tissue fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 12954.
[6] 王佳琳,郑仁,王墨涵,等.节律基因PER3基于胰腺癌干细胞调控的胰腺癌转移抑制[J].大连理工大学学报,2024,64(3):236-242.
[7] 蒋海涛,杜胜奇,李福青,等.脑和肌肉ARNT样蛋白1、周期昼夜节律调节因子2、Notch 1、糖原合成酶激酶-3β在结直肠腺癌组织中的表达及意义[J].癌症进展,2023,21(8):837-842.
[8] ALLADA R, BASS J. Circadian mechanisms in medicine[J]. N Engl J Med, 2021, 384(6): 550-561.
[9] JAVEED N, MATVEYENKO A V. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus[J]. Physiology, 2018, 33(2): 138-150.
[10] CHAPUT J P, MCHILL A W, COX R C, et al. The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity[J]. Nat Rev Endocrinol, 2023, 19(2): 82-97.
[11] 孙硕,张文洁,赵益,等.昼夜节律基因调控消化系统肿瘤及中药干预作用的研究进展[J].实用医学杂志,2025,41(5):648-656.
[12] 张曼茹,赵静,朱华.昼夜节律基因与结直肠癌关系的研究进展[J].中国病理生理杂志,2023,39(12):2265-2272.
[13] KORONOWSKI K B, SASSONE-CORSI P. Communicating clocks shape circadian homeostasis[J]. Science, 2021, 371(6530): eabd0951.
[14] LENG Y, MUSIEK E S, HU K, et al. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(3): 307-318.
[15] CRNKO S, DU PRÉ B C, SLUIJTER J P G, et al. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(7): 437-447.
[16] WARDE M, GERMOLE C D, KOGEVINA S M, et al. Carcinogenicity of night shift work[M]. Lyon, France:Elsevier,2019:1058-1059.
[17] BARBER L E, VOPHAM T, WHITE L F, et al. Circadian disruption and colorectal cancer incidence in black women[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2023, 32(7): 927-935.
[18] XIE H J, XI Z H, WEN S Q, et al. Associations between chronotype, genetic susceptibility and risk of colorectal cancer in UK biobank[J]. J Epidemiol Glob Health, 2025, 15(1): 57.
[19] JIA Q Z, CHU H, JIN Z, et al. High-throughput single-cell sequencing in cancer research[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 145.
[20] LIU C, LIU J Y, SHAO J, et al. Single-cell and bulk transcriptome sequencing identifies circadian rhythm disruption and cluster-specific clinical insights in colorectal tumorigenesis[J]. Discov Oncol, 2025, 16(1): 693.
[21] YEVSHIN I, SHARIPOV R, KOLMYKOV S, et al. GTRD a database on gene transcription regulation-2019 update[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D100-D105.
[22] ZHANG L, CHEN Y K, CHONG C S, et al. The genomic and transcriptomic landscapes of clock genes reveal the significance of circadian rhythm in the progression and immune microenvironment of metastatic colorectal cancer[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(3):

e755.
[23] LIU Y, SETHI N S, HINOUE T, et al. Comparative molecular analysis of gastrointestinal adenocarcinomas[J]. Cancer Cell, 2018, 33(4): 721-735.e8.
[24] CHUN S K, FORTIN B M, FELLOWS R C, et al. Disruption of the circadian clock drives Apc loss of heterozygosity to accelerate colorectal cancer[J]. Sci Adv, 2022, 8(32): eabo2389.
[25] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/β-catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. Cell, 2017, 169(6): 985-999.
[26] WU J Y, JING X, DU Q Q, et al. Disruption of the clock component Bmal1 in mice promotes cancer metastasis through the PAI-1-TGF-β-myoCAF-dependent mechanism[J]. Adv Sci, 2023, 10(24): 2301505.
[27] ROBERTSON I B, HORIGUCHI M, ZILBERBERG L, et al. Latent TGF-β-binding proteins[J]. Matrix Biol, 2015, 47: 44-53.
[28] FUHR L, BASTI A, BRÁS T S, et al. Antiproliferative effects of *Cynara* Cardunculus in colorectal cancer cells are modulated by the circadian clock[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 9130.
[29] 詹海峰,谭子煊,王文学,等.节律基因在结直肠癌发生发展和时辰疗法中的研究进展[J].国际肿瘤学杂志,2025,52(1):60-64.
[30] NASSAR A, ABDELHAMID A, RAMSAY G, et al. Chronomodulated administration of chemotherapy in advanced colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Cureus, 2023, 15(3): e36522.
[31] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181.
[32] AXELROD D E. Chronotherapy of early colon cancer: Advantage of morning dose schedules[J]. Cancer Inform, 2022, 21: 11769351211067697.
[33] NIU Y, FAN X Y, WANG Y P, et al. Genome-wide CRISPR screening reveals pyrimidine metabolic reprogramming in 5-FU chronochemotherapy of colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 949715.

收稿日期:2025-05-19
(本文编辑:方能)

阿霉素诱导心脏铁死亡机制的研究进展

杜婷莎,王健

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.028
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)11-1203-05

阿霉素(doxorubicin,DOX)是一种临床常用的蒽环类抗肿瘤药物,具有剂量依赖性的心脏毒性,这种特性会导致DOX诱导心肌病(DOX-induced cardiomyopathy,DIC)的发生,且目前尚无确切的针对性治疗措施[1]。临床研究表明[2],DIC 的发病率与 DOX 使用剂量密切相关,多达 1/4 的患者在使用DOX时出现 DIC,这严重限制了 DOX 在恶性肿瘤治疗过程中的有效性和临床适用性。DOX 诱导心脏毒性的机制非常复杂,涉及多种调节细胞死亡形式。这些细胞死亡形式不仅会同时发生,还会相互重叠和串扰[3]。有研究发现[4],细胞自噬、细胞死亡和铁死亡三种机制与 DOX 导致的心脏损伤密切相关。除此之外,某些信号通路激活,线粒体损伤以及其他细胞死亡方式在诱导心脏毒性的过程中也起到了关键作用。而铁死亡作为调节细胞死亡的主要形式,在 DOX 诱导心脏毒性过程中发挥重要作用[5]。本文分析了铁死亡引起 DIC 的机制,有助于加深临床医生对DIC的理解,并在此基础上进一步探索兼顾DOX有效性与安全性的用药方案,为临床治疗提供参考。

1 机制

1.1 铁死亡 铁是生物体的重要微量元素[6],对心血管系统的功能起着至关重要的作用[7]。细胞死亡命名委员会在 2018 年把铁死亡定义为由谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)持续调控细胞内微环境氧化扰动引发的一种调节性细胞死亡(RCD),可被铁螯合剂和亲脂性抗氧化剂抑制。因此,认为铁死亡是

基金项目: 宁波市自然基金(2022J224)
作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(杜婷莎);宁波大学附属第一医院(王健、杜婷莎)
通信作者: 王健,Email:254613685@qq.com