·综述·

DOI：10.12449/JCH250731

生物钟基因在肝癌发生发展与治疗中的研究进展

孔亚楠[1]，刘江凯[2]

1 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科，郑州 450008

2 河南中医药大学第一临床医学院，郑州 450008

通信作者：刘江凯，13592553982@126.com（ORCID：0000-0002-1529-5089）

摘要：原发性肝癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一，其发病率和病死率逐年上升。近年研究发现，生物钟基因失调与肝癌的发生发展密切相关，为肝癌的预防、诊疗及预后提供了新的视角。此外，靶向生物钟基因在治疗癌症方面也显示出一定的临床应用潜力。本文系统阐述了生物钟基因在肝癌发病机制、防治和预后等方面的最新研究进展，以期为肝癌临床诊疗提供新思路。

关键词：癌，肝细胞；生物钟；昼夜节律；基因，肿瘤抑制

基金项目：河南省中医管理局国家中医临床研究基地科研专项（2021JDZY003）；河南省特色骨干学科中医学学科建设项目（STG-ZYX04-202133）；河南省卫生健康委河南省中医药科学研究专项课题（2023ZY2007）

Research advances in circadian clock genes in the development, progression, and treatment of liver cancer

KONG Yanan[1], LIU Jiangkai[2]

1. Spleen, Stomach and Hepatobiliary Department, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: LIU Jiangkai, 13592553982@126.com (ORCID: 0000-0002-1529-5089)

Abstract: Primary liver cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system, and its morbidity and mortality rates are increasing year by year. Recent studies have shown that circadian clock gene disorders are closely associated with the development and progression of liver cancer, which provides a new perspective for the prevention, diagnosis, treatment, and prognosis of liver cancer. In addition, targeting circadian clock genes also shows a certain clinical application potential in the treatment of cancer. This article reviews the latest research advances in the role of circadian clock genes in the pathogenesis, prevention, treatment, and prognosis of liver cancer, in order to provide new ideas for the clinical diagnosis and treatment of liver cancer.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Biological Clocks; Circadian Rhythm; Genes, Tumor Suppressor

Research funding: Scientific Research Project of National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine of Henan Provincial Administration (2021JDZY003); Construction Project of Traditional Chinese Medicine in Henan Province (STG-ZYX04-202133); Henan Provincial Health Commission Special Project of Traditional Chinese Medicine Scientific Research (2023ZY2007)

肝细胞癌（HCC）是全球高发的高致死率恶性肿瘤，其发生发展与肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）动态演变密切相关。中晚期HCC一线治疗方案以免疫联合治疗为主，虽可显著改善患者生存，但仍未满足临床需求[1]。最新研究发现，生物钟基因不仅参与HCC的形成、进展，更展现出作为新型预后标志物的临床应用潜力[2]。本文对生物钟基因在肝癌发生发展中的调控机制进行总结，并探讨其作为治疗靶点与预后评估工具的应用前景，以期为HCC开发新型、精准的诊疗策略提供理论依据。

1 生物钟

1.1 *生物钟与昼夜节律* 生物钟是生物为适应因昼夜更替而不断变化的环境所进化出的一种内在节律系统。哺乳动物生物钟分为中枢和外周两类。中枢生物钟位于下丘脑视交叉上核，可将从外界接收到的光信息进行整合后通过激素和神经信号传递到外周生物钟，产生节律性振荡，实现身体内部节律与外部环境的周期性同步。外周生物钟广泛分布于各器官，受中枢钟调控但具相对独立性[3]。由于生物钟影响着几乎所有生理现象的昼夜节律，包括激素水平、代谢能力、DNA损伤修复、细胞凋亡等，昼夜节律的紊乱将引发相关疾病。长期的时差可显著降低人源化HCC小鼠的肿瘤潜伏期和存活率，改变HCC预后指标（AFP、PT、INR等），增加HCC发病率、生长速率和转移率，降低癌细胞对药物敏感性，阻碍后续治疗[4]。可以推测，长期昼夜节律紊乱亦可能增加HCC发病风险。

1.2 *生物钟基因* 目前已鉴定出15个核心生物钟基因[5]。以脑和肌肉芳香烃受体核转运蛋白样1基因（brain and muscle arnt like 1，BMAL1）、时钟基因（circadian locomotor output cycles kaput，CLOCK）、周期基因（period，Per）、隐花色素（cryptochrome，Cry）等核心生物钟基因为基础形成的转录-翻译-反馈环（transcription-translation feedback loop，TTFL）是使生物细胞具有昼夜节律的关键，其分子机制如下：CLOCK和BMAL1结合形成异二聚体CLOCK-BMAL1，在细胞核内与Cry和Per的E-box结合，生成并激活Per和Cry，从而正向调控昼夜节律转录，而胞内积累的Per和Cry结合形成异二聚体，进入细胞核抑制CLOCK-BMAL1活性，形成负反馈调控环路。该过程同时受视黄酸相关孤儿核受体α（retinoid-related orphan receptor-α，RORα）与核受体亚家族1组D成员1（nuclear receptor subfamily 1，group D member1，NR1D1/REV-ERB）调控，二者通过竞争性结合RORE（ROR反应元件）位点分别激活或抑制BMAL1表达，并影响时钟蛋白稳定性[6]。生物钟基因的表达不仅取决于转录激活因子/蛋白的活性，也与基因的染色质修饰状态密切相关，如DNA甲基化以及组蛋白修饰等。现有研究已证实生物钟基因的异常表达或突变等可导致肝细胞的异常增殖、凋亡抑制以及DNA损伤应答功能失调等，从而促进HCC发生发展[7]。因此，深入研究生物钟基因在HCC中的作用机制，有助于更好地理解肝癌的发病过程，并为HCC诊疗提供新的策略和靶点。

2 生物钟参与肝癌发生发展机制

2.1 *生物钟与外界环境* 人体肝脏约40%的转录组呈节律性表达[8]。流行病学调查显示，外界环境异常变化（长期夜间工作、睡眠呼吸障碍等）可显著增加罹患HCC风险[9]。日本一项研究发现，在不同轮班工作模式下，男性胡须毛囊中的生物钟基因表达存在显著差异，连续夜班工作（≥3天）组Per3和核受体亚家族1成员D2表达水平整体低于白天工作组[10]。动物实验进一步证实，仅通过干扰外界环境变化即可诱发代谢相关脂肪性肝病，在进展为HCC之前，代谢相关脂肪性肝病逐渐发展为代谢相关脂肪性肝炎和肝纤维化，究其原因可能是长期昼夜节律紊乱诱发神经内分泌功能障碍，导致外周生物钟紊乱、肝脏整体代谢功能障碍和全基因组基因失调，最终激活致癌基因并促进HCC发生[11]。

2.2 *生物钟基因与癌基因* 人体细胞的代谢过程受生物钟调控。然而肿瘤细胞通过代谢重塑可扰乱生物钟的正常节律，为癌细胞的增殖、存活、侵袭和转移提供大量能量支持[12]。不同的癌基因以不同的方式重塑代谢。例如，HCC的关键癌基因细胞髓细胞瘤病癌基因（cellular MYelocytomatosis oncogene，c-MYC）以不同形式结合TTFL中的E-box元件，抑制CLOCK、BMAL1表达并激活REV-ERBα，形成抑制BMAL1的恶性循环。而BMAL1、Per2或Cry2等生物钟基因的缺失又反向上调c-MYC，加速肿瘤进展[13]。此外，生物钟与关键抑癌基因p53存在双向调控：当DNA损伤时，Per1可激活p53，启动细胞凋亡程序。同时，Per2与p53、鼠双微体基因2结合形成三聚体，可稳定p53并确保其下游信号通路的正常表达[14]。而p53突变/缺失可导致IL-34表达上调，继而代谢重编程肿瘤相关巨噬细胞在HCC干细胞聚集，抑制细胞毒性T淋巴细胞抗肿瘤免疫，导致癌细胞对免疫检查点抑制剂耐药性增加。然而，剔除HCC小鼠肝细胞中p53，可显著抑制HCC进展并延长小鼠总生存期（overall survival，OS），表明p53持续激活、积累与HCC发生发展的风险呈正相关[15]。虽然p53在HCC中的作用尚存争议，但可以确定的是生物钟基因与癌基因（c-MYC、RAS、p53、cyclin蛋白家族等）的相互作用是HCC的启动因素并加快HCC进展。

2.3 *生物钟基因的突变*

2.3.1 CLOCK基因 自1994年Takahashi教授首次在小鼠中发现CLOCK基因以来，对于CLOCK基因及其所编码的CLOCK蛋白已有深入的研究和认识。CLOCK突变

及表达变化与HCC增殖及生存周期显著相关。CLOCK-BMAL1二聚体激活REV-ERB和WEE1转录，WEE1是DNA损伤修复关键激酶，使细胞在进入有丝分裂之前进行DNA损伤修复，参与G2/M期调控[16]。与此同时，REV-ERB上调间接抑制细胞周期依赖性激酶抑制剂p21转录，导致HCC细胞周期停滞和凋亡。因此，在HCC细胞中下调BMAL1/CLOCK导致WEE1下调，p21表达上调，促进癌细胞凋亡和细胞周期停滞。相较于BMAL1，敲低CLOCK可诱导更大规模的癌细胞凋亡，并使细胞周期停滞在DNA复制期（S）和G2/M期，提示CLOCK过表达可诱导HCC增殖，缩短患者生存期。CLOCK抑制剂或可与其他疗法联用，以提高HCC治疗效果，而WEE1和p21可作为疗效评估指标。

2.3.2 Per基因 Per基因是人类发现的第一个生物钟基因，Yang等[17]通过检测30例HCC患者生物钟基因的mRNA，发现Per1、Per2、Per3在HCC细胞中表达水平较癌旁细胞显著降低，且Per2、Per3与肿瘤大小、门静脉侵犯、肝功能分级呈负相关，表明Period基因可能参与HCC的进展，并与HCC患者的临床表现和预后有关，但该研究未详细阐明Per基因在HCC中的具体调控机制。近期报道显示，HCC组织中Per2异常表达与DNA甲基化相关，其中6个CpG岛（cg20070418、cg22879834、cg21315421、cg24831107、cg12308675和cg06259818）高甲基化与不良预后呈正相关[18]。此外，在Per2突变小鼠中，HCC发生率增加近5倍，删除Per2基因PAS结构域可导致昼夜节律紊乱，激活癌基因c-MYC和CCNB1（细胞周期蛋白B1）、细胞增殖和促炎因子（IL-6和TNF-α）水平升高等，增加小鼠DEN（二乙基亚硝胺）致癌敏感性[19]。由此可见，Per2为动物体内抑癌基因，过表达可抑制HCC增殖，导致细胞周期停滞，减缓癌细胞的分裂速率，加快凋亡。相反，Per2突变可加速HCC进展，导致不良预后。

2.3.3 Cry基因 Cry基因在DNA损伤修复和维持基因组稳定中扮演重要角色。研究发现，Cry1、Cry2在HCC组织中的表达均降低，可能导致癌细胞增殖失控和凋亡抑制，进而增加HCC生长和转移风险[20]。然而，单纯Cry基因缺失（$Cry^{-/-}$）并不增加小鼠患自发性或电辐射诱发癌症的风险，表明其功能障碍不直接损害DNA损伤检查点或阻碍DNA损伤修复。研究发现，Cry基因与p53存在协同作用，可通过激活p53介导的转录，诱导HCC细胞周期停滞和凋亡[21]。在DNA损伤检查点和修复功能正常的情况下，与单纯p53突变（$p53^{-/-}$）的小鼠细胞相比，同时缺失p53和Cry基因的小鼠在接受奥沙利铂治疗后，细胞凋亡更为显著并停止生长，而$p53^{-/-}$小鼠的肿瘤则继续增殖[22]。此外，Cry2表达水平降低与HCC患者生存期成正比，提示Cry基因有望作为评估HCC预后的独立标志物[23]。

2.3.4 BMAL1基因 BMAL1是生物钟系统的核心组成部分，在维持人体正常代谢节律方面起着不可或缺的作用。肝脏作为人体脂质代谢重要场所，BMAL1缺失（$BMAL1^{-/-}$）可导致脂质代谢紊乱，具体表现为增强脂质分解代谢而减弱合成代谢，即肝细胞倾向于分解机体内储存的脂质，而非参与合成、转运新的脂质和脂肪酸氧化，将显著增加代谢相关脂肪性肝病相关HCC风险[24]。此外，BMAL1在维持细胞周期稳定方面发挥重要作用。BMAL1功能障碍可导致细胞周期S期延长，M期节律丧失，但DNA合成峰仍存在，表明可能同时存在其他控制DNA合成的因素。进一步研究发现，$BMAL1^{-/-}$小鼠的细胞周期蛋白A2、细胞分裂周期基因2及CCNB1的表达节律基本消失，提示BMAL1可控制肝细胞分裂时间，进而影响HCC发展。此外，BMAL1低表达与肿瘤分期及预后呈正相关[25]。因此，构建BMAL1与不同肿瘤标志物（AFP、ctDNA、CEA等）的评估模型，或将有助于辅助早期恶性肿瘤诊断，但由于基因表达模式的多样性，个体差异大，需进一步研究验证BMAL1作为诊断、预后标志物的可能性。

2.3.5 其他基因 神经元PAS结构域蛋白2（neuronal PAS domain protein 2，NPAS2）、REV-ERB以及TIM蛋白（timeless circadian regulator，TIMELESS）等基因功能失调亦可通过影响不同调控通路影响肿瘤进程，发挥抗癌或促癌作用。在一项针对接受TACE（经导管动脉栓塞化疗）治疗的HCC患者研究中，NPAS2基因的单核苷酸多态性（rs1053096、rs2305160）被证实与患者死亡风险显著增加密切相关，此外，NPAS2过表达可激活CDC25A（细胞分裂周期25A）、抑制CDK2/4/6（细胞周期蛋白依赖激酶2/4/6）和Bcl-2（B细胞淋巴瘤2）磷酸化，加快HCC细胞分裂[26]。而TIMELESS在HCC中表达显著上调，通过抑制p53的表达促进细胞糖酵解并抑制氧化磷酸化，进而促进癌细胞增殖。相反，REV-ERB过表达可抑制HCC细胞的生长和扩散，其激动剂在临床前研究中显示出抑癌潜力。

综上所述，生物钟基因可通过直接或间接调控细胞周期，促进肝癌细胞的增殖、侵袭（表1），而靶向生物钟基因的表达、调控或许将成为抑制肿瘤恶化、改善患者预后的潜在策略。

表1 生物钟基因在肝癌发生发展中的作用机制

Table 1 The mechanism of clock genes in the tumorigenesis and development of hepatocellular carcinoma

生物钟基因	主要作用	与肝癌的关系
CLOCK	与BMAL1结合为异源二聚体，激活Cry、Per蛋白	CLOCK过表达促进细胞增殖，CLOCK过表达与预后负相关
BMAL1	与CLOCK/NPAS2结合为异源二聚体，激活Cry、Per蛋白	BMAL1敲除可扰乱细胞周期，BMAL1低表达与预后正相关
Per（Per1、Per2、Per3）	与Cry形成异源二聚体，抑制CLOCK-BMAL1	Per2低表达/敲除可激活癌基因c-MYC和CCNB1、促进细胞增殖，Per2高DNA甲基化与预后正相关
Cry（Cry1、Cry2）	与Per形成异源二聚体，抑制CLOCK-BMAL1	Cry低表达/敲除可激活p53、细胞增殖和凋亡抑制，Cry2低表达与预后正相关
NPAS2	与BMAL1结合为异源二聚体，激活Cry、Per蛋白	NPAS2单核苷酸多态性与预后正相关
REV-ERB	与RORE位点结合，抑制BMAL1转录	REV-ERB过表达抑制细胞增殖
TIMELESS	参与Per-Cry异二聚体形成	TIMELESS过表达可抑制p53、促进糖酵解、抑制氧化磷酸化，促进细胞增殖

3 生物钟作为HCC预后指标

HCC早期发现与治疗对患者预后至关重要。AFP、AFP异质体百分比和异常凝血酶原是临床常用的肝癌诊断及预后评估指标，但其敏感性和特异性尚未达到临床诊疗需求[27-28]。研究表明，生物钟基因的改变与HCC的预后密切相关，其中，PER2、TIMLESS表达水平与HCC生存率呈负相关，而Cry2、PER1和RORA、BMAL1、NPAS2则与预后不良呈正相关[29]。因此，通过检测生物钟基因表达水平，可为HCC的预后评估提供重要参考依据，有助于为患者制订更加个体化的治疗方案。基于此，有研究人员通过检验Cry2、PER1、RORA和TIMELESS在HCC组织中的mRNA水平，结合TNM肿瘤分期和性别2个风险因素构建了HCC预后预测模型，根据风险评分中位数结果，将患者分为高危组与低危组，预测HCC患者的OS[30]。进一步研究发现，高危组与细胞增殖、DNA损伤应答、代谢和肿瘤突变负荷相关。除了核心生物钟基因，不少生物钟相关基因在HCC细胞中也表现出较大差异，在作为HCC预后指标方面表现出一定的研究价值。Liu等[31]将筛选的在HCC中异常表达的生物钟相关基因进行富集分析、计数、分组，观察到大多数免疫细胞（B淋巴细胞、$CD4^+$T淋巴细胞、$CD8^+$T淋巴细胞、自然杀伤细胞等）分布在高分组中，表明HCC患者免疫细胞与生物钟基因紧密相关，即TME中的免疫细胞受昼夜节律调控。在此基础上，研究人员进一步验证了部分生物钟相关基因（RPL29、PFKFB3、RPS7、SLC6A6和RPLP2）与HCC预后之间的相关性，发现高分组患者OS明显短于低分组，提示生物钟基因表达失调与HCC患者的差异性预后有关。值得一提的是，CRRG表达上调不仅促进了固有和适应性免疫细胞比例增加，且与免疫治疗效果反应呈负相关。肿瘤浸润淋巴细胞的活性和数量与实体瘤生长及免疫治疗效果密切相关。TME中多种免疫细胞存在昼夜波动，如$CD8^+$T淋巴细胞的抗肿瘤作用在早晨更强，早晨输注嵌合抗原受体T淋巴细胞免疫药物或免疫检查点阻断剂可提高非小细胞肺癌患者OS，实现更好的治疗效果[32]。综上所述，生物钟或可通过免疫调节影响肿瘤预后及治疗，为未来HCC的诊疗提供了新的思路和方向。

4 生物钟协助HCC治疗

4.1 时间疗法 生物钟不仅调控人体正常生理代谢过程，还参与多种外源性化合物（包括临床药物、真菌毒素和环境污染物）的代谢和转运过程。生物钟基因可直接或间接调控药物代谢酶和转运体，例如BMAL1可调节肠道MRP2（多药耐药相关蛋白2）的表达及甲氨蝶呤转运活性，而REV-ERBα通过直接结合RORE位点抑制SLC7A11（溶质载体家族7成员11）的转录，进而促进铁死亡[33]。

时间疗法是通过选择最佳给药时间，使药物释放、代谢与人体的自然节律保持一致的治疗方法[34]，有助于提高药物治疗效果，同时减少副作用和相关风险。早期一项关于卵巢癌的化疗试验显示，与接受常规时间阿霉素和顺铂治疗的受试者相比，接受时辰化疗方案（早晨输注阿霉素和夜晚输注顺铂）患者的5年生存率提高了4倍，展现出时间疗法在特定癌症治疗中的应用价值[35]。但现有证据显示，时辰化疗方案并非对所有癌症均有优势，且后续的大型多中心研究并未证实上述报告的结论。为进一步验证时间疗法在癌症治疗中的潜力，确定肿瘤与正常组织之间的昼夜节律关系至关重要，而达到这一目标尚需更多的临床研究探索生物钟与治疗靶点之间的相互作用，已明确最佳治疗时机。

4.2 褪黑素 褪黑素是大脑松果体分泌的重要激素，近年来在HCC治疗中展现出潜在价值。研究发现，褪黑素摄入量与HCC发病率呈负相关，联合TACE治疗可显著提高晚期HCC患者生存率。由于褪黑素分泌具有昼夜节律性，因此，调节生物钟或可延缓HCC进展[36]。研究证实，0.001 mol/L浓度的褪黑素即可显著抑制HepG2细胞增殖，诱导细胞周期阻滞于G0/G1期，同时上调p53基因表达并下调多种炎症介质（肿瘤坏死因子、前列腺素、巨噬细胞炎症蛋白等）水平，尤其是IL-7和IL-13。上述结果表明，褪黑素补充剂可直接调节生物钟，达到抗肿瘤增殖作用[37]。此外，褪黑素可促进肿瘤细胞凋亡并增强化疗药物敏感性，提示其可能作为辅助治疗药物降低常规抗癌药物的剂量需求和毒副作用[38]。总体而言，褪黑素是一种安全性良好且具有转化潜力的HCC治疗候选药物。

4.3 生物钟调节剂 目前，生物钟相关小分子调节剂可分为两类：一类是调控生物钟基因活性的药物，另一类是间接影响生物钟基因表达的调节剂。在哺乳动物TTFL中，泛素连接酶F-box亮氨酸重复蛋白3通过形成Skp1-Cul1-F-box复合物识别、泛素化和降解Cry基因，Cry蛋白活化剂KL001可干扰两者相互作用，抑制Cry的泛素化和降解，从而延长昼夜节律周期。Cry在多数肝病中下调，研究发现对乙酰氨基酚联合KL001治疗可维持Cry稳定表达，降低肝活性氧水平，提高抗氧化能力，减轻乙酰氨基酚诱导的肝损伤，提示其或可用于预防HCC治疗药物所致的肝损伤[39]。目前，KL001已进入临床Ⅰ期试验（NCT06119659、NCT06125756），用于治疗重症血友病B，但尚未报告研究结果。

另有研究筛选出多种Cry调节剂（SHP656、KL101、KS15、GO214、TH301等），相比KL001更为强效。其中，KS15（Cry抑制剂）联合SR8278（REV-ERBα拮抗剂）可上调WEE1和p21表达，减轻顺铂诱导的DNA损伤并促进细胞修复，减轻化疗期间不良反应，展现出生物钟调节剂在辅助治疗HCC方面的独特优势[40]。此外，REV-ERB特异性激动剂（SR9009、SR9011）对多种癌细胞（结肠癌、乳腺癌等）具有高度选择性的细胞毒性，在同等的浓度下对正常细胞几乎不具有毒性，展现广谱抗肿瘤的应用潜力[41]。然而，目前关于治疗HCC的生物钟相关小分子调节剂体内外试验较少，尚无充足的证据证明生物钟调节剂在协助治疗HCC方面一定具有良好的效果。

5 小结与展望

生物钟基因在肝癌预后评估及治疗中的应用前景广阔，但生物钟基因在肝癌中复杂的调控通路尚未完全阐明，单一靶点干预可能并不能达到预期疗效，甚至引发副作用。未来仍需结合基因组学、转录组学等多组学技术，深入解析生物钟基因在肝癌中的精准调控机制，并进一步开展靶向生物钟基因的药物研发和临床试验，探索新的切实可行的治疗策略和方法，实现对HCC患者的个性化治疗，改善其生存质量及预后。随着技术进步与研究深入，生物钟基因有望为肝癌的防治工作带来新的希望和机遇。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：孔亚楠负责查阅文献，撰写论文；刘江凯负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] JIANG SA, LU H, PAN YW, et al. Characterization of the distinct immune microenvironments between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer Lett, 2024, 588: 216799. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216799.

[2] BARATI S, SAFFAR H, MEHRABADI S, et al. The circadian clock as a potential biomarker and therapeutic target in gastrointestinal cancers[J]. Curr Pharm Des, 2024, 30(23): 1804-1811. DOI: 10.2174/0113816128302762240515054444.

[3] DELBÈS AS, QUIÑONES M, GOBET C, et al. Mice with humanized livers reveal the role of hepatocyte clocks in rhythmic behavior[J]. Sci Adv, 2023, 9(20): eadf2982. DOI: 10.1126/sciadv.adf2982.

[4] PADILLA J, OSMAN NM, BISSIG-CHOISAT B, et al. Circadian dysfunction induces NAFLD-related human liver cancer in a mouse model[J]. J Hepatol, 2024, 80(2): 282-292. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.10.018.

[5] LI SJ, SHUI K, ZHANG Y, et al. CGDB a database of circadian genes in eukaryotes[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): D397-D403. DOI: 10.1093/nar/gkw1028.

[6] ZHANG C, MIAO JR, FAN X. The role of circadian clock-controlled mitochondrial dynamics in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(8): 1670-1676. DOI: 10.12449/JCH240826.
张策, 苗嘉芮, 樊旭. 生物钟调控的线粒体动力学在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1670-1676. DOI: 10.12449/JCH240826.

[7] CELA O, SCRIMA R, PACELLI C, et al. Autonomous oscillatory mitochondrial respiratory activity: Results of a systematic analysis show heterogeneity in different in vitro-synchronized cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14): 7797. DOI: 10.3390/ijms25147797.

[8] DANIELS LJ, KAY D, MARJOT T, et al. Circadian regulation of liver metabolism: Experimental approaches in human, rodent, and cellular models[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 325(5): C1158-C1177. DOI: 10.1152/ajpcell.00551.2022.

[9] CHEN SY, ZHANG WX, LI X, et al. DNA polymerase beta connects tumorigenicity with the circadian clock in liver cancer through the epigenetic demethylation of Per1[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(1): 78. DOI: 10.1038/s41419-024-06462-7.

[10] SINGH A, ANJUM B, NAZ Q, et al. Night shift-induced circadian disruption: Links to initiation of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and risk of hepatic cancer[J]. Hepatoma Res, 2024: 2394-5079.2024.88. DOI: 10.20517/2394-5079.2024.88.

[11] YE ZY, DU Y, YU WG, et al. Construction of a circadian rhythm-relevant gene signature for hepatocellular carcinoma prognosis, immunotherapy and chemosensitivity prediction[J]. Heliyon, 2024, 10(13): e33682.

DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33682.
[12] de MARTINO M, RATHMELL JC, GALLUZZI L, et al. Cancer cell metabolism and antitumour immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(9): 654-669. DOI: 10.1038/s41577-024-01026-4.
[13] ZHAO BM, NEPOVIMOVA E, WU QH. The role of circadian rhythm regulator PERs in oxidative stress, immunity, and cancer development[J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 30. DOI: 10.1186/s12964-025-02040-2.
[14] NIAN ZG, DOU YC, SHEN YQ, et al. Interleukin-34-orchestrated tumor-associated macrophage reprogramming is required for tumor immune escape driven by p53 inactivation[J]. Immunity, 2024, 57(10): 2344-2361. e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.08.015.
[15] KONG MY, SHI XY, GAO J, et al. BTF3 affects hepatocellular carcinoma progression by transcriptionally upregulating PDCD2L and inactivating p53 signaling[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 252. DOI: 10.1186/s10020-024-01044-x.
[16] QU M, ZHANG GX, QU H, et al. Circadian regulator BMAL1:: CLOCK promotes cell proliferation in hepatocellular carcinoma by controlling apoptosis and cell cycle[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(2): e2214829120. DOI: 10.1073/pnas.2214829120.
[17] YANG SL, YU C, JIANG JX, et al. Hepatitis B virus X protein disrupts the balance of the expression of circadian rhythm genes in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2014, 8(6): 2715-2720. DOI: 10.3892/ol.2014.2570.
[18] CHEN XL, ZHAO QS, WANG HB, et al. Period2 is associated with immune cell infiltration and is a potential diagnostic and prognostic marker for hepatocellular carcinoma[J]. Front Mol Biosci, 2023, 10: 1264553. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1264553.
[19] RAJAN PK, UDOH US, FINLEY R, et al. The biological clock of liver metabolism in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis progression to hepatocellular carcinoma[J]. Biomedicines, 2024, 12(9): 1961. DOI: 10.3390/biomedicines12091961.
[20] SANCAR A, van GELDER RN. Clocks, cancer, and chronochemotherapy[J]. Science, 2021, 371(6524): eabb0738. DOI: 10.1126/science.abb0738.
[21] FELLOWS RC, CHUN SK, LARSON N, et al. Disruption of the intestinal clock drives dysbiosis and impaired barrier function in colorectal cancer[J]. Sci Adv, 2024, 10(39): eado1458. DOI: 10.1126/sciadv.ado1458.
[22] LIU YQ, SU ZY, TAVANA O, et al. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression[J]. Cancer Cell, 2024, 42(6): 946-967. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.04.009.
[23] MILLER S, KESHERWANI M, CHAN P, et al. CRY2 isoform selectivity of a circadian clock modulator with antiglioblastoma efficacy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(40): e2203936119. DOI: 10.1073/pnas.2203936119.
[24] GU WJ, LI T, HUANG YX, et al. Metabolic profile and lipid metabolism phenotype in mice with conditional deletion of hepatic BMAL1[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 6070. DOI: 10.3390/ijms25116070.
[25] FERRELL JM. Chronobiology of cancers in the liver and gut[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(17): 2925. DOI: 10.3390/cancers16172925.
[26] SHENG MF, ZHANG YY, WANG YY, et al. Decoding the role of aberrant RNA alternative splicing in hepatocellular carcinoma: A comprehensive review[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(19): 17691-17708. DOI: 10.1007/s00432-023-05474-8.
[27] HUANG CJ, XIAO X, ZHOU L, et al. Chinese expert consensus statement on the clinical application of AFP/AFP-L3%/DCP using GALAD and GALAD-like algorithm in HCC[J]. J Clin Lab Anal, 2023, 37(23-24): e24990. DOI: 10.1002/jcla.24990.
[28] YAN C, CHEN XG, JIN HL, et al. Role of the criteria based on preoperative serological indexes of AFP and GGT in predicting long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. Organ Transpl, 2023, 14(2): 248-256. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.011.
严成, 陈新国, 金海龙, 等. 基于术前血清学指标AFP和GGT的标准在预测肝细胞癌患者肝移植术后长期生存中的作用研究[J]. 器官移植, 2023, 14(2): 248-256. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.011.
[29] ZHU XJ, ZHANG ZX, ZHANG JX, et al. Single-cell and bulk transcriptomic analyses reveal a stemness and circadian rhythm disturbance-related signature predicting clinical outcome and immunotherapy response in hepatocellular carcinoma[J]. Curr Gene Ther, 2025, 25(2): 178-193. DOI: 10.2174/0115665232298240240529131358.
[30] CHI H, YANG JY, PENG GG, et al. Circadian rhythm-related genes index: A predictor for HNSCC prognosis, immunotherapy efficacy, and chemosensitivity[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1091218. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1091218.
[31] LIU G, LUO YR, LIU JH, et al. Identification of a novel circadian rhythm-related signature for predicting prognosis and therapies in hepatocellular carcinoma based on bulk and single-cell RNA sequencing[J]. Eur J Cancer Care, 2024, 2024: 1834636. DOI: 10.1155/2024/1834636.
[32] WANG C, ZENG Q, GÜL ZM, et al. Circadian tumor infiltration and function of $CD8^+$ T cells dictate immunotherapy efficacy[J]. Cell, 2024, 187(11): 2690-2702. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2024.04.015.
[33] HUANG MX, DUAN SY, ZHANG QW, et al. Deciphering the diurnal rhythm regulating mechanism of flavin-containing monooxygenase 3 in mouse liver[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2024, 169: 106538. DOI: 10.1016/j.biocel.2024.106538.
[34] OKYAR A, OZTURK CIVELEK D, AKYEL YK, et al. The role of the circadian timing system on drug metabolism and detoxification: An update[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2024, 20(6): 503-517. DOI: 10.1080/17425255.2024.2356167.
[35] HRUSHESKY WJ. Circadian timing of cancer chemotherapy[J]. Science, 1985, 228(4695): 73-75. DOI: 10.1126/science.3883493.
[36] WADA K, HATTORI A, MARUYAMA Y, et al. Dietary melatonin and liver cancer incidence in Japan: From the Takayama study[J]. Cancer Sci, 2024, 115(5): 1688-1694. DOI: 10.1111/cas.16103.
[37] NABIH HK, HAMED AR, YAHYA SMM. Anti-proliferative effect of melatonin in human hepatoma HepG2 cells occurs mainly through cell cycle arrest and inflammation inhibition[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 4396. DOI: 10.1038/s41598-023-31443-9.
[38] HAMED AR, YAHYA SMM, NABIH HK. Anti-drug resistance, anti-inflammation, and anti-proliferation activities mediated by melatonin in doxorubicin-resistant hepatocellular carcinoma: *in vitro* investigations[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2023, 396(6): 1117-1128. DOI: 10.1007/s00210-023-02385-w.
[39] QIN P, LI YR, SU YJ, et al. *Bifidobacterium adolescentis*-derived hypaphorine alleviates acetaminophen hepatotoxicity by promoting hepatic Cry1 expression[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 525. DOI: 10.1186/s12967-024-05312-6.
[40] ANABTAWI N, CVAMMEN W, KEMP MG. Pharmacological inhibition of cryptochrome and REV-ERB promotes DNA repair and cell cycle arrest in cisplatin-treated human cells[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 17997. DOI: 10.1038/s41598-021-97603-x.
[41] GOMATOU G, KARACHALIOU A, VELOUDIOU OZ, et al. The role of REV-ERB receptors in cancer pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10): 8980. DOI: 10.3390/ijms24108980.

收稿日期：2024-12-31；**录用日期：**2025-02-20
本文编辑：邢翔宇

引证本文： KONG YN, LIU JK. Research advances in circadian clock genes in the development, progression, and treatment of liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(7): 1431-1436.
孔亚楠, 刘江凯. 生物钟基因在肝癌发生发展与治疗中的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7): 1431-1436.