

[文章编号] 1007-385X(2007)01-0083-04

· 综述 ·

## 昼夜节律钟基因与肿瘤

### Circadian clock genes and cancer

乐凡 综述; 叶胜龙审阅(复旦大学中山医院 肝癌研究所, 上海 200032)

**[摘要]** 昼夜节律钟基因(circadian clock genes)在分子水平构成生物钟,使得生物体的细胞分裂、免疫和内分泌等各项生命活动呈现周期性、有序性和协同性。昼夜节律钟基因控制着细胞周期,昼夜节律紊乱会增加癌症发病率;时辰化疗较之常规化疗能够进一步提高治疗指数,减少不良反应,改善患者生活质量;昼夜节律是肿瘤患者重要的生存预后指标;抗肿瘤免疫调节剂给药也需遵循时间规律。昼夜节律钟基因与细胞周期关系的进一步阐明可能带来对于癌症成因、播散和转移机制认识的深化,并可能带来择时诊疗的新模式。

**[关键词]** 昼夜节律钟基因; 细胞周期; 肿瘤

**[中图分类号]** R730 **[文献标志码]** A

昼夜节律钟基因(circadian clock genes)是生命活动的时序控制器,它们的活动使得器官组织和细胞水平的生命活动高度有序、协同,并呈现明显的昼夜节律。尤其重要的是,它们影响着细胞增殖周期和凋亡、神经内分泌和免疫功能等与恶性肿瘤的发生、发展、治疗和预后等关系密切的各个方面,昼夜节律紊乱促使肿瘤发生,加速肿瘤进展,遵循时间生物学的时辰化疗能增加疗效。昼夜节律基因的深入研究,提供了认识肿瘤的新视角,可能成为治疗干预的新靶点,催生循时治疗肿瘤的新模式。

#### 1 昼夜节律与昼夜节律钟基因的概念

昼夜节律(circadian rhythm)是长期生物进化过程中形成的内源性适应机制,是生命活动的基本特征,从单细胞的细菌和真菌到果蝇以及哺乳动物和人类,跨物种存在,高度保守<sup>[1]</sup>。昼夜节律是通过基因控制和实现的,该领域是生命科学热点之一。自1998年美国《科学》杂志将哺乳动物时钟基因的发现作为当年10大科技突破以来,现已克隆鉴定出至少12种昼夜节律相关的哺乳动物生物钟基因。

在整体水平,哺乳动物下丘脑视交叉上部具有特化神经核团视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN),是生命活动的时序控制器,它们通过神经递质、内分泌和体液途径影响周围器官和组织,控制和调节着睡眠和觉醒、代谢、内分泌、细胞增殖分裂和凋亡,以及免疫等的各个层面,使生命活动在时序上协调有序<sup>[2]</sup>。在分子水平,SCN神经元、周围器官组织细胞、甚至离体培养传代的细胞均存在相同的昼夜节律时钟基因,其基本机制是转录及转录后水平的反馈调节。时钟基因可通过控制其下游钟控基因(clock-controlled genes, CCG)使之呈现节律性<sup>[4]</sup>,CCG的特征之一是含

有供CLOCK和BMAL1结合的E-box。有多项研究<sup>[4,5]</sup>使用DNA微阵列技术对不同时点、各器官组织细胞转录本的比较发现,细胞活动的几乎每一个层面,从能量代谢、细胞分裂增殖和凋亡,到离子通道、信号转导等均存在显著的昼夜节律,而且这种节律协调一致,使生命活动具有适应性和前瞻性<sup>[3,6-7]</sup>。

#### 2 昼夜节律生物钟与肿瘤

恶性肿瘤的特征之一是细胞失控制性、失序性的增殖,这种失序性也必然体现在时间维度方面的紊乱。由于昼夜节律钟基因与神经内分泌、免疫以及细胞周期调控密切相关,尤其是影响着细胞增殖周期和凋亡,故与肿瘤密切相关。

##### 2.1 昼夜节律与细胞周期

昼夜节律与细胞周期有固定的时相联系。早在昼夜节律基因发现和克隆之前,已有多项研究揭示两者时相上的固定关联,即细胞周期有丝分裂指数以及核酸合成存在昼夜节律的现象,小鼠和大鼠的肝脏DNA合成、RNA合成、RNA翻译、有丝分裂指数、肝脏重量、糖原含量及多种酶的活性均显现以接近24h为周期,呈明显的按昼夜节律变化的规律<sup>[8-11]</sup>。此后,Bjarnason等<sup>[12]</sup>连续观察了志愿者口腔、直肠黏膜一个昼夜周期中不同时点活检标本,观察到各细胞周期蛋白有明显的昼夜节律,与昼夜节律基因的表达存在固定的时相联系。

昼夜节律生物钟控制着细胞周期。昼夜节律和细胞周期两大周期性活动,其本质上的关联及其机制随

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973)项目(2004CB-518708)

**[作者简介]** 乐凡(1981-),男,江苏省无锡市人,主治医师,主要从事肝癌非手术治疗方面的研究

**[通讯作者]** 叶胜龙, E-mail: slye@shmu.edu.cn

着昼夜节律基因的发现而揭开。在分子水平,昼夜节律和细胞增殖周期两大调节通路之间存在交叉点和共同构件<sup>[1, 13-16]</sup>。有多个研究组使用 DNA 阵列独立发现 WEE 基因是两大通路的共同构件<sup>[4]</sup>。昼夜节律基因控制着 Wee1,使其呈现昼夜节律表达。在白日,当 Bmal1 基因表达呈现峰值时能激活 Wee1,继之 Wee1 使细胞周期蛋白 Cdk 1 和 Cdk 2 磷酸化并失活,而 cyclin E 和 cyclin B1 则被激活,分别推动细胞周期从 G<sub>1</sub> 到 S、G<sub>2</sub> 到 M 的转换,这就能够解释在每昼夜的后半夜,标志着 DNA 合成的 cyclin E 的峰值以及细胞的有丝分裂总是在时相上固定伴随。另一方面,Per1 则在每昼夜的光照时相即白昼的中点达到最高峰,使得 P53 表达上调,既抑制 cyclin B1 表达,直接抑制细胞有丝分裂;又刺激 P21 蛋白的生成,抑制 Cdk2 并且刺激 cyclin E 表达,恰与白昼中点 DNA 合成达到高峰的现象相吻合<sup>[1, 16-17]</sup>。

Matsuo 等<sup>[16]</sup>在不同时点行小鼠肝叶大部切除后再生的研究中,发现昼夜节律基因控制着细胞分裂周期的起始时间点,在不同昼夜节律时相切除肝脏后,虽然肝细胞总是自动进入 DNA 合成期,但是,其进入有丝分裂的时点与肝切除时点之间的差别并非固定,即切除的时相决定着进入有丝分裂时相。

## 2.2 昼夜节律与肿瘤的发生

2.2.1 肿瘤易感性与时相有关 恶性肿瘤的易感性呈现昼夜节律规律,动物致癌证实致癌物在一天中的投放时机与成瘤率有关。John<sup>[21]</sup>的小鼠两阶段致癌模型取 4 个不同的昼夜时点给予促癌物质 TPA,观察到成瘤率、瘤灶数、瘤灶体积在不同时点干预组均有明显差异,峰值出现于昼夜节律时钟的 23 点。若在给予 TPA 前先以全反式维甲酸预处理,能够降低成瘤率、减少个体瘤灶数,并减小瘤灶达 80% 以上,但是成瘤敏感性的昼夜节律规律仍然存在。

2.2.2 昼夜节律紊乱增加肿瘤发生 针对多项流行病学调查的 Meta 分析显示,长期轮班夜间工作以及长期工作于跨时区飞行航班的女性乘务员因昼夜节律经常被打乱,乳腺癌的发病率较之对照组增高约 48%;流行病学资料提示夜间光照以及光照环境导致的昼夜节律紊乱会增加结肠癌的发生机会<sup>[18-23]</sup>。Chen<sup>[24]</sup>以免疫组织化学以及甲基化聚合酶链反应法检测了乳癌标本以及对应的邻近正常组织中 PER1、PER2 和 PER3 的表达,显示超过 95% 的标本存在 PER1 或 PER2 启动子的甲基化,推测与乳癌细胞的生存和增殖优势有关。夜间光照致癌的机制目前持褪黑素受抑制学说<sup>[25-27]</sup>,即夜间光照会抑制雌激素拮抗激素褪黑素的分泌,从而导致细胞过度增殖。李经才<sup>[28]</sup>阐明模拟轮班的光照制度对于免疫功能具有抑

制作用,且促进荷瘤动物瘤体加速生长,而外源性补充褪黑素能够抵销紊乱光照制度的效应。

Fu 等<sup>[29]</sup>发现昼夜节律基因 mPer2 基因敲除鼠昼夜节律消失,与野生鼠比较,自发肿瘤发生率显著增加,且经  $\gamma$  射线处理后肿瘤发生率明显增高,其 P53 介导的细胞凋亡和 DNA 修复均显示存在缺陷,细胞增殖和肿瘤抑制相关基因如 cyclin D1、cyclin A、Mdm-2 和 Gadd45 c-myc 表达增加,从而 DNA 损害累积,凋亡缺陷,并逃逸细胞周期检测点,使 c-myc 表达过度增高,淋巴瘤发病率显著上升。在整体水平,解剖性毁损实验动物的昼夜节律调节中心 SCN 会导致荷瘤实验动物瘤体生长显著加速,生存期明显缩短<sup>[30]</sup>;即使功能性扰乱荷瘤实验动物的昼夜节律,如给予持续光照,或者模拟倒时差或者夜间工作的光照模式,也观察到相似的结果<sup>[31-32]</sup>。昼夜节律基因表达的紊乱会促使细胞增殖相关基因表达上调,而凋亡相关基因受到抑制。因此,完整的昼夜节律功能及其稳态的维持具有抑制肿瘤生长的作用。

另外,肿瘤的血供供应以及肿瘤细胞分裂指数,也呈现显著的昼夜节律规律,且有些研究揭示其规律与正常组织不同<sup>[33-35]</sup>。

Kuramoto 等<sup>[36]</sup>发现 VEGF 也呈规律性表达,植入到小鼠体内的肿瘤细胞 VEGF mRNA 水平表现出昼夜节律,昼高夜低,机制为 Per2 及 Cry1 抑制了 VEGF 基因启动子的活性,提示临床使用抗血管生成因子时,择时给药可能会增加疗效。

## 2.3 昼夜节律与肿瘤免疫

免疫系统呈现显著的昼夜节律,无论是免疫细胞的数量、活性,还是细胞免疫和体液免疫的反应性,几乎每一个变量都呈现显著的节律<sup>[37-40]</sup>。体内外实验均发现血液循环中的血细胞包括淋巴细胞总数、B 细胞、T 细胞和 NK 细胞均有昼夜节律。机制在于中枢的昼夜节律钟基因的表达呈现显著昼夜节律规律,其对于神经内分泌或体液的调节使得免疫系统的活动呈现空间和时间上的高度有序性。

各种具有抗肿瘤活性和免疫调节功能的细胞因子,其生理状态下的分泌多数符合昼夜节律规律,与时辰化疗相似,临床应用若择时而行可能达到最大疗效。肿瘤坏死因子、白介素-2、干扰素和促红细胞生成素等生物制剂的给药时间与疗效相关,呈时间依赖规律。Koren<sup>[41]</sup>将荷黑色素瘤 B16 的 C57BL/6 小鼠按每 4 h 间隔分为 1 组,不同时点予以同样剂量的 rHuIFN-alpha A/D 或者 rMuIFN-gamma,结果 rHuIFN-alpha A/D 组最小和最大活性点分别为 HALO 12 ~ 16 h 和 0 ~ 4 h,而 rMuIFN-gamma 组则为 HALO 0 ~ 8 h 和 16 h。rHuIFN-alpha A/D 在最低有效时点需要约 5 倍的剂量

才能够达到在最高有效时点给予同样剂量所达到的疗效。*rMuIFN-gamma* 组结论相似, 最高有效时点药效相当于最低时点的 8.5 倍, 证明动物实验中干扰素的给药时点影响其抑瘤效果。

#### 2.4 昼夜节律与肿瘤的治疗

2.4.1 时辰化疗 遵循昼夜节律规律, 选择最适时辰给予有效的化疗方案即为时辰化疗。时辰化疗是昼夜节律规律应用于恶性肿瘤治疗的典范。在动物实验<sup>[9,42]</sup>中, 30 余种抗癌药物的致死剂量耐受性或疗效随昼夜节律的改变而不同。1996 年成立了癌症时间化疗国际组织, 现为欧洲癌症研究和治疗组织 (EORTC) 的一个研究组, 针对晚期结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等的大规模临床试验, 肯定了其提高治疗指数、减少和减轻不良反应、改善生活质量并且可能增加手术切除机会、提高生存率的效果, 新近推荐整合给药时间的标准化疗方案为最佳选择<sup>[41-42]</sup>。

既往有关时间化疗的机制认为, 与细胞毒性药物代谢相关的酶如胸腺嘧啶合成酶的活性呈现的昼夜节律是主要原因, 新近的研究则利用昼夜节律基因突变鼠 (*Cry1*<sup>-/-</sup>*Cry2*<sup>-/-</sup> 双基因敲除鼠, *Clock* 突变鼠以及 *Bmal1* 基因敲除鼠) 与野生鼠对于环磷酰胺毒性的时辰敏感性比较, 发现 *Clock* 突变鼠以及 *Bmal1* 基因敲除鼠, 无论何时均对环磷酰胺敏感, 而 *Cry1*<sup>-/-</sup>*Cry2*<sup>-/-</sup> 双基因敲除鼠则反之, 无论何时均呈现抵抗, 推论化疗药物毒性的时辰差异的分子本质是 *Clock/Bmal1* 转录的状态, 尤其是与 B 细胞中的昼夜节律基因的转录功能状态决定了化疗后生存和恢复的不同结局, 修正了既往认为的仅仅是药代动力学的昼夜差异的机制<sup>[34]</sup>。

2.4.2 昼夜节律与肿瘤患者的生存预后 昼夜节律有助于判断恶性肿瘤患者的生活质量和生存预后, 是反映预后的独立临床指标。Mormont 等<sup>[38]</sup>对 200 名已经发生转移的直肠癌患者以腕佩式仪器, 记录 24 h 的静息-活动规律, 发现昼夜节律保持完好的患者较节律幅度降低或节律发生改变的患者生存期长, 前者 4 年存活率是后者的 2 倍。对 104 名乳腺癌患者皮质激素昼夜节律的研究, 也同样发现皮质激素节律正常的患者其 4 年存活率是节律有变化患者的 2 倍。

昼夜节律紊乱会导致多种疾病或者机体生理功能失调, 且与肿瘤的关系密切。因此, 昼夜节律稳态是神经内分泌和免疫功能与癌症关联的中介, 也是重要的量度。有研究提出“时生素 (chronobiotics)”的概念, 希望通过纠正和调整昼夜节律, 使得抗肿瘤治疗遵循昼夜节律以增加疗效、减少不良反应、增进生活质量。目前的研究主要针对褪黑素, 褪黑素作为体现中枢昼夜节律的主要激素, 由于其对于免疫系统的广泛的调节作用, 将神经内分泌系统、精神和躯体、以及免疫系统

联结成为一个整体, 影响着肿瘤的发生、发展和转移。既往实验动物肿瘤模型的研究支持褪黑素抑制肿瘤细胞增殖, 抑制 EGFR 和 MAPK 通路<sup>[40]</sup>分化和凋亡的作用; 新近的研究还发现其抑制瘤细胞摄取亚油酸继而抑制增殖; 此外, 多种免疫活性细胞具有褪黑素受体, 体现了褪黑素的免疫调节作用<sup>[37,41]</sup>。尽管褪黑素单独或者联合用于肿瘤治疗的临床试验结论不一, 目前认为可能既往的临床试验未特别注重给药时间这一关键变量, 因此, 尚需进一步验证。有学者甚至希望用于流行病学研究初步证实其发生与夜间光照有关的乳腺癌、结肠癌等癌症的一级预防<sup>[41-42]</sup>。

## 5 展望

昼夜节律基因将内外环境和基本细胞功能联结起来, 将神经内分泌、免疫系统与细胞增殖和凋亡联系成一个协调有序的整体。随着昼夜节律和细胞周期两大周期性活动之间的关系进一步阐明, 预计可能对恶性肿瘤的成因、发展、转移带来新的认识, 而且肿瘤的诊治也将加入时间因素, 设计新的分子治疗靶标和采纳循时治疗的新模式, 可能通过干预和调节昼夜节律时钟来预防和治疗恶性肿瘤。

### [参考文献]

- [1] Okamura H. Clock genes in cell clocks: Roles, actions, and mysteries [J]. *J Biol Rhythms*, 2004, 19(5): 388-399.
- [2] Panda S, Hogenesch JB. It's all in the timing: Many clocks, many outputs [J]. *J Biol Rhythms*, 2004, 19(5): 374-387.
- [3] Duffield GE. DNA microarray analyses of circadian timing: The genomic basis of biological time [J]. *J Neuroendocrinol*, 2003, 5(10): 991-1002.
- [4] Sato TK, Panda S, Kay SA, et al. DNA arrays: Applications and implications for circadian biology [J]. *J Biol Rhythms*, 2003, 18(2): 96-105.
- [5] Panda S, Antoch MP, Miller BH, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock [J]. *Cell*, 2002, 109(3): 307-320.
- [6] Burns ER. Circadian rhythmicity in DNA synthesis in untreated and saline-treated mice as a basis for improved chronochemotherapy [J]. *Cancer Res*, 1981, 41(7): 2795-2802.
- [7] Qu Y, Wang Z, Huang X, et al. Circadian telomerase activity and DNA synthesis for timing peptide administration [J]. *Peptides*, 2003, 24(3): 363-369.
- [8] Bjarnason GA, Jordan RC, Wood PA, et al. Circadian expression of clock genes in human oral mucosa and skin: Association with specific cell-cycle phases [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(5): 1793-1801.
- [9] Bjarnason GA, Jordan R. Circadian variation of cell proliferation and cell cycle protein expression in man: Clinical implications [J]. *Prog Cell Cycle Res*, 2000, 4: 193-206.
- [10] Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, et al. Control mechanism of the

- circadian clock for timing of cell division *in vivo* [ J ]. Science, 2003, 302( 5643 ): 255-259.
- [ 11 ] Reddy AB, Wong GK, O'Neill J, *et al.* Circadian clocks: Neural and peripheral pacemakers that impact upon the cell division cycle [ J ]. Mutat Res, 2005, 574( 1-2 ): 76-91.
- [ 12 ] Gurwitz D. Flight attendants, breast cancer, and melatonin [ J ]. Lancet, 1998, 352( 9137 ): 1389-1390.
- [ 13 ] Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: A summary of the evidence and studies in seattle [ J ]. Cancer Causes Control, 2006, 17( 4 ): 539-545.
- [ 14 ] Hansen J. Risk of breast cancer after night- and shift work: Current evidence and ongoing studies in denmark [ J ]. Cancer Causes Control, 2006, 17( 4 ): 531-537.
- [ 15 ] Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, *et al.* Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study [ J ]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93( 20 ): 1563-1568.
- [ 16 ] Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer [ J ]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93( 20 ): 1557-1562.
- [ 17 ] Chen ST, Choo KB, Hou MF, *et al.* Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers [ J ]. Carcinogenesis, 2005, 26( 7 ): 1241-1246.
- [ 18 ] Saez MC, Barriga C, Garcia JJ, *et al.* Effect of the preventive-therapeutic administration of melatonin on mammary tumour-bearing animals [ J ]. Mol Cell Biochem, 2005, 268( 1-2 ): 25-31.
- [ 19 ] Li JC, Xu F. Influences of light-dark shifting on the immune system, tumor growth and life span of rats, mice and fruit flies as well as on the counteraction of melatonin [ J ]. Biol Signals, 1997, 6( 2 ): 77-89.
- [ 20 ] Fu L, Pelicano H, Liu J, *et al.* The circadian gene period 2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response *in vivo* [ J ]. Cell, 2002, 111( 1 ): 41-50.
- [ 21 ] Filipinski E, Li XM, Levi F, *et al.* Host circadian clock as a control point in tumor progression [ J ]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94( 9 ): 690-697.
- [ 22 ] Wille JJ. Circadian rhythm of tumor promotion in the two-stage model of mouse tumorigenesis [ J ]. Cancer Lett, 2003, 190( 2 ): 143-149.
- [ 23 ] Filipinski E, Li XM, Levi F, *et al.* Disruption of circadian coordination and malignant growth [ J ]. Cancer Causes Control, 2006, 17( 4 ): 509-514.
- [ 24 ] You S, Wood PA, Xiong Y, *et al.* Daily coordination of cancer growth and circadian clock gene expression [ J ]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 91( 1 ): 47-60.
- [ 25 ] Hori K, Zhang QH, Li HC, *et al.* Variation of growth rate of a rat tumour during a light-dark cycle: Correlation with circadian fluctuations in tumour blood flow [ J ]. Br J Cancer, 1995, 71( 6 ): 1163-1168.
- [ 26 ] 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.
- [ 27 ] Arjona A, Sarkar DK. Evidence supporting a circadian control of natural killer cell function [ J ]. Brain Behav Immun, 2006, 20( 5 ): 469-476.
- [ 28 ] Brummer D, Bourin P, Pages N, *et al.* Persistent T lymphocyte rhythms despite suppressed circadian clock outputs in rats [ J ]. Am J Physiol, 1997, 273( 6 Pt 2 ): R1891-1899.
- [ 29 ] Lundkvist GB, Robertson B, Mhlanga JD, *et al.* Expression of an oscillating interferon-gamma receptor in the suprachiasmatic nuclei [ J ]. Neuroreport, 1998, 9( 6 ): 1059-1063.
- [ 30 ] Koren S, Whorton EB Jr, Fleischmann WR Jr. Circadian dependence of interferon antitumor activity in mice [ J ]. J Natl Cancer Inst, 1993, 85( 23 ): 1927-1932.
- [ 31 ] Perez-Lopez FR, Guillen V, Hergueta J, *et al.* Chronochemotherapy of N-nitrosomethylurea-induced mammary tumors in rats. II. Circadian treatment with cyclophosphamide [ J ]. Rev Esp Oncol, 1984, 31( 4 ): 583-589.
- [ 32 ] Levi F. Chronotherapeutics: The relevance of timing in cancer therapy [ J ]. Cancer Causes Control, 2006, 17( 4 ): 611-621.
- [ 33 ] Mormont MC, Levi F. Cancer chronochemistry: principles, applications, and perspectives [ J ]. Cancer, 2003, 97( 1 ): 155-169.
- [ 34 ] Gorbacheva VY, Kondratov RV, Zhang R, *et al.* Circadian sensitivity to the chemotherapeutic agent cyclophosphamide depends on the functional status of the CLOCK/BMAL1 transactivation complex [ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102( 9 ): 3407-3412.
- [ 35 ] Antoch M, Kondratov RV, Takahashi JS. Circadian clock genes as modulators of sensitivity to genotoxic stress [ J ]. Cell Cycle, 2005, 4( 7 ): 901-907.
- [ 36 ] Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, *et al.* Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival [ J ]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92( 12 ): 994-1000.
- [ 37 ] Sephton S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: A neuroendocrine-immune pathway from stress to disease [ J ]? Brain Behav Immun, 2003, 17( 5 ): 321-328.
- [ 38 ] Mormont MC, Waterhouse J. Contribution of the rest-activity circadian rhythm to quality of life in cancer patients [ J ]. Chronobiol Int, 2002, 19( 1 ): 313-323.
- [ 39 ] Levin RD, Daehler MA, Grutsch JF, *et al.* Circadian function in patients with advanced non-small-cell lung cancer [ J ]. Br J Cancer, 2005, 93( 11 ): 1202-1208.
- [ 40 ] Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy [ J ]. Curr Top Med Chem, 2002, 2( 2 ): 113-132.
- [ 41 ] Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, *et al.* A review of the multiple actions of melatonin on the immune system [ J ]. Endocrine, 2005, 27( 2 ): 189-200.
- [ 42 ] Anisimov VN. Light pollution, reproductive function and cancer risk [ J ]. Neuro Endocrinol Lett, 2006, 27( 1-2 ): 35-52.

[ 收稿日期 ] 2006 - 10 - 17

[ 修回日期 ] 2007 - 01 - 30

[ 本文编辑 ] 韩丹