

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.035

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.035>

生物钟和肝代谢及肝癌发生的研究进展

侯正辉^{1,2}, 张卉³ 综述 胡龙泉¹, 袁鹏^{1,4} 审校

(1. 空军军医大学第二附属医院核医学科, 西安 710038; 2. 空军军医大学基础医学院学员二大队六队, 西安 710032;
3. 西安市儿童医院超声诊断科, 西安 710002; 4. 空军军医大学第二附属医院介入疼痛科, 西安 710038)

[摘要] 生物钟是生物体内具有自我调节功能、与昼夜交替同步的一种生理机制。生物钟通过内部生物钟基因控制哺乳动物节律性的生理活动进程。生物钟基因紊乱与肝癌的发生密切相关。理解生物钟基因在肝代谢和肝癌发生中的作用, 有可能为肝癌的诊断、治疗及预后提供新的研究方向和思路。

[关键词] 生物钟; 肝代谢; 肝癌发生

Advances in the circadian clock and liver metabolism and hepatocarcinogenesis

HOU Zhenghui^{1,2}, ZHANG Hui³, HU Longquan¹, YUAN Peng^{1,4}

(1. Department of Nuclear Medicine, Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038; 2. Team 6, Cadets Group 2, Basic Medical College, Air Force Medical University, Xi'an 710032; 3. Department of Ultrasound, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710002;
4. Department of Intervention and Pain, Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract Circadian clock is a physiological mechanism of the organism that has the function of self-regulatory and synchronizes with day-and-night alteration. Circadian clock is also a process of physiological activity that controls the rhythmicity of mammals through internal circadian clock genes. Circadian clock gene disorder is closely related the tumorigenesis of liver cancer. Understanding the role of circadian clock genes in liver metabolism and hepatocarcinogenesis will help to provide new research directions and ideas in the diagnosis, treatment and prognosis of liver cancer.

Keywords circadian clock; liver metabolism; hepatocarcinogenesis

收稿日期 (Date of reception): 2022-05-18

通信作者 (Corresponding author): 袁鹏, Email: yuanpeng834700@126.com

基金项目 (Foundation item): 中国博士后科学基金 (2020T130787, 2019M663984); 陕西省自然科学基金基础研究计划 (2022JQ-930); 空军军医大学人才扶持项目—“雏鹰计划” (2020cyjhyp); 空军军医大学第二附属医院国家自然科学基金助推项目计划 (2021ZTXM-002)。This work was supported by China Postdoctoral Science Foundation (2020T130787; 2019M663984), Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program (2022JQ-930), Air Force Medical University Talent Support LingYun Project-Eagle Program (2020cyjhyp), and The Natural Science Foundation-Boosting Project Plan of the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University (2021ZTXM-002), China.

世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布了2020年全球最新癌症负担数据。不管是全球范围, 还是在中国, 肝癌的死亡人数都接近新确诊人数。该统计数据表明, 相对其他常见癌症, 肝癌的发病率稍低, 但病死率较高。这提示肝癌的治疗和预后相对较差。肝癌患者急需安全有效的抗癌新技术、新靶点药物, 以延长患者生存时间、提高生存质量。本综述通过阐述生物钟基因在肝代谢和肝癌发生中的作用, 以期对肝癌的诊断、治疗及预后提供新的研究方向和思路。

1 昼夜节律概述

昼夜节律是生物体内生理生化和行为功能的内在周期振荡, 也是真核生物生命中几乎无处不在的特征。哺乳动物的昼夜节律使组织器官与自身的生物功能相适应, 并感知外部变化, 促使哺乳动物的生理环境与昼夜交替相同步。这些日常节律性生理和行为过程的波动依赖于内在的生物钟基因。支配昼夜节律行为的外部信号被称为授时因子。其中光/暗周期是研究得最多、最常见的授时因子, 另外许多其他信号, 包括进食/禁食周期、褪黑素或体温, 也被认为是授时因子^[1]。哺乳动物昼夜节律紊乱可导致癌症、神经退行性疾病和代谢紊乱等疾病的发生。因此, 研究维持昼夜节律的分子机制至关重要。

哺乳动物的昼夜节律系统依赖于身体器官和组织细胞中存在的节律振荡器。这些具有自我维持功能的时钟均由下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)内的中枢生物钟控制, 形成一个分层结构化的昼夜节律系统。外界的信息(如光照、进食)被视网膜感光细胞(视锥细胞和视杆细胞)接收后, 将光信号转化成不同的电脉冲, 并通过视网膜神经节细胞投射到大脑的中枢生物钟——SCN^[2]。SCN像一个指挥中枢, 通过激素和神经信号调节外周生物钟, 为组织、细胞之间信息交换及协同改变奠定了基础。SCN可以通过神经、激素和行为途径直接或间接地控制外周组织(如肝、肺和其他大脑区域)的昼夜节律, 以维持它们之间及其与环境的最佳相位关系。2017年, 诺贝尔生理学或医学奖获得者杰弗里·霍尔(Jeffrey C. Hall)、迈克尔·罗斯巴什(Michael Rosbash)和迈克尔·W·杨(Michael W. Young)研究发现外周生物钟的交感神经去神经支配直接导致了昼夜节律振荡的改变^[3], 糖皮质激素以昼夜节律的

方式被释放, 直接对外周振荡进行相位诱导^[4]。此外, 研究发现进食/禁食周期, 可以间接控制外周组织的每日生理活动。通过直接和间接的途径相互合作, 外周生物钟发挥最大效应。然而, 研究发现限时进食能够在不影响中枢生物钟节律的情况下使外周生物钟与SCN不同步, 这表明进食/禁食周期是外周生物钟的主要授时因子^[5]。虽然这些非SCN生物授时因子的存在能够协调外周组织中的生物节律, 但这些外周生物钟与SCN是如何独立的, 以及在授时因子的情况下, 这个调控网络是否还可以有效维持仍有待研究^[6-7]。

2 肝代谢功能受到严格的昼夜节律调节

肝是一个中心代谢器官, 控制整个身体的代谢稳态, 其生物钟系统在自身新陈代谢和物质转化方面具有重要作用。

SCN可以通过神经、激素和行为途径直接或间接地控制肝昼夜节律, 肝内葡萄糖、脂质、胆固醇、胆汁酸的代谢都受昼夜节律控制^[8]。事实上, 超过50%的肝代谢物的形成和富集过程具有与生物钟相一致的昼夜节律^[9]。肝代谢的节律变化必须与营养物质摄取相一致^[10-11]。研究^[8]表明: 个体限制进食可以迅速扰乱肝的生物钟, 进食周期与肝生物节律存在一定的相关性, 同时饮食类型也会影响肝昼夜节律, 如高脂肪饮食会导致肝代谢途径的重组和肝昼夜节律的重塑。目前发现肝昼夜节律代谢的重组与肥胖无关, 而是由饮食直接介导的^[12]。研究^[13-14]发现: 肝昼夜节律的重塑是由肝中性粒细胞引起的, 中性粒细胞通过分泌丝氨酸蛋白酶向肝细胞发出信号, 进而改变肝的昼夜节律。然而, 昼夜节律紊乱和不良的饮食目前已被证明会扰乱进入肝的中性粒细胞浸润, 导致肝代谢的改变^[15-16]。

同样, 在哺乳动物中胆固醇和胆汁酸的合成与食物摄入的时间是同步的。虽然胆汁酸的代谢呈现每日波动, 但在人体中, 胆固醇和胆汁酸的合成是反向的。三酰甘油、胆固醇和游离脂肪酸具有重要的昼夜节律调节作用^[17-18]。在进食状态下, 摄入的三酰甘油到达肝被储存或利用。在禁食期间, 脂肪组织中的脂肪分解导致游离脂肪酸被运输到肝^[19-20]。事实上, 由于胆汁酸代谢紊乱, 昼夜节律钟的改变会导致胆汁淤积性疾病。胆固醇转化为胆汁酸主要通过肝的催化作用, 促进营养吸收, 调节脂质代谢。法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)、成纤维细胞生长因子15(fibroblast

growth factor 15, FGF15)和小异源二聚体伴侣1(small heterodimer partner 1, SHP1)组成的反馈回路是胆汁酸合成的主要调节因子^[21]。这一途径易受昼夜节律机制的调节。事实上, 转录因子(Kruppel-like factor 15, KLF15)以昼夜节律的方式调控FXR-FGF15信号轴, 从而控制胆汁酸的产生^[22]。最近的研究^[23]结果表明: 昼夜节律激酶c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)来控制胆汁酸稳态, 而抑制JNK引起PPAR α 的过度激活, 从而影响胆汁酸的生成。这些发现在小鼠模型中得到了证实, 在人类中, 胆汁酸合成也遵循昼夜节律^[24], 这些调节因子的人类同源物可能也参与了人类胆汁酸稳态。

肝在调节葡萄糖稳态中起重要的作用, 维持葡萄糖稳态是肝重要的生理功能。中枢生物钟有节律地调节相关过程, 如分泌胰岛素和胰高血糖素^[25-26]。研究^[27]发现手术切除SCN会损害对葡萄糖稳态的控制。葡萄糖代谢与SCN的中枢生物钟有关, 但也有研究揭示肝生物钟在葡萄糖稳态中的关键作用。葡萄糖摄取、糖异生和糖原分解必须维持在每天的进食/禁食期间; 在禁食期, 昼夜节律中断会通过葡萄糖转运体的表达降低继而影响糖稳态, 在此期间血糖水平必须维持在稳态。因此, 肝生物钟预期进食-禁食周期, 通过昼夜节律调节GLUT2使其适应代谢系统对葡萄糖的需求。胰岛素通过叉头转录因子3(forkhead box O3, FOXO3), 激活CLOCK基因表达, 然后CLOCK基因通过转录激活糖原合酶2来调节肝糖原含量的节律变化, 胰高血糖素和胰岛素的节律变化可反馈调节这些CLOCK基因^[28]。

肝昼夜节律性代谢也由多种蛋白质和关键酶控制。肝因子(如FGF21)和脂肪因子(如脂联素)具有节律性表达模式, 从而影响肝代谢。FGF21在适应禁食中发挥重要作用, 如脂解和生酮, 并在BMAL1-CLOCK复合体存在下节律性表达^[23]。此外, 脂联素是由具有昼夜节律的脂肪组织表达的, 在调节胰岛素敏感性方面发挥着重要作用, 循环脂联素的每日节律性变化可调节人体的肝糖代谢^[29]。肝细胞核因子4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α)是肝和肠上皮细胞功能的重要调节因子, 它是肝特异性基因表达的主要调节器, 对成人和胎儿的肝功能至关重要。HNF4 α 基因位于20号染色体上, 其转录受两个启动子(P1和P2)调控, 通过HNF4 α 表达、活性定位与调节, 包括葡

糖代谢、胆汁酸合成、脂质稳态、糖异生、细胞黏附、增殖和凋亡。HNF4 α 作为转录因子, 在肝发育、肝细胞分化以及脂质和葡萄糖代谢中发挥重要作用^[30]。

以上基因或环境对昼夜节律时钟的破坏会引发代谢性疾病或加重肝病, 证明生物钟系统在肝代谢中起主要调控作用。同时提示以昼夜节律钟为靶点可能是一种潜在的治疗代谢紊乱的方法。

3 昼夜节律在肝癌发生中的作用

目前在全球范围内, 肝癌是男女癌症死亡的第6大常见癌症和第3大常见原因。在特定男性病例中, 肝癌是第2大常见原因。肝癌被认为是最常见的原发性肝癌。它通常与慢性感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、酒精性肝硬化或黄曲霉毒素有关^[31]。但是越来越多肝癌的发生与肥胖和非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)有关。NAFLD的特点是脂肪过度积累, 引起肝损伤、炎症和再生, 最后发展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)。NASH是肝纤维化和肝硬化的前一步, 这两者都是肝癌的易感因素。因此, 这些影响脂质代谢的因素可能参与了肝癌的发生和发展。

肥胖和NAFLD的发生和发展与睡眠时间改变有关, 如夜班工人或有睡眠呼吸困难的人。这个通常被称为“社会时差”, 是导致包括癌症在内的各种代谢紊乱的风险因素。昼夜节律紊乱可通过交感神经系统功能障碍和胆汁酸淤积激活醛固酮受体(aldosterone receptor, CAR), 这种过表达的CAR可促进NAFLD向NASH发展, 并最终发展为肝癌^[32]。近年来有关研究中也观察到昼夜节律的紊乱促进肝癌的发生。如实验诱导的小鼠慢性时差反应显示, 暴露于致癌的二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)后, 肿瘤形成频率增加, 部分原因是c-Myc癌基因表达增加, 肿瘤抑制因子p53表达减少。除了DEN诱导的肝癌效应增强外, 慢性时差还可诱发小鼠多种类型肝肿瘤出现, 包括胆管癌、肉瘤、混合性肿瘤等。DEN本身也具有扰乱小鼠休息活动和体温昼夜节律的能力。DEN昼夜节律中断的实验^[33]表明: 其部分致癌作用是由肝昼夜节律改变介导的, 昼夜节律重编程可能是阻止肝癌发生和发展的关键。在类固醇受体共激活因子2(steroid receptor coactivator 2, SRC-2)敲除小鼠的肝实验中, 发现慢性昼夜节律

紊乱也是一种促肿瘤因素, 而SRC-2是由光和肝维持的代谢稳态控制昼夜节律行为的关键, SRC-2的缺乏会导致小鼠无法适应慢性昼夜节律中断的应激, 并引发NASH和肝癌。

上述研究表明正常的生物钟具有抑制肿瘤发生和发展的潜能, 而扰乱正常的昼夜节律是肝癌的重要危险因素。因此, 控制昼夜节律可能是预防肝癌发生和发展及制定新的肝癌治疗策略的重要方向。

4 结语

通过连续不断的努力, 人类了解了昼夜节律和代谢性疾病之间的联系, 发现了肝时钟的破坏导致肝功能障碍进而发生肝癌。昼夜节律和生物钟基因有望成为治疗肝疾病的新靶标, 纠正昼夜节律紊乱可能是治疗肝疾病的一个不错的策略。

参考文献

1. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks[J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 517-549.
2. Guo H, Brewer JM, Lehman MN, et al. Suprachiasmatic regulation of circadian rhythms of gene expression in hamster peripheral organs: effects of transplanting the pacemaker[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(24): 6406-6412.
3. Vujovic N, Davidson AJ, Menaker M. Sympathetic input modulates, but does not determine, phase of peripheral circadian oscillators[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295(1): R355-R360.
4. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling[J]. *Science*, 2000, 289(5488): 2344-2347.
5. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(23): 2950-2961.
6. Brown SA, Zimbrunn G, Fleury-Olela F, et al. Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks[J]. *Curr Biol*, 2002, 12(18): 1574-1583.
7. Pezuk P, Mohawk JA, Yoshikawa T, et al. Circadian organization is governed by extra-SCN pacemakers[J]. *J Biol Rhythms*, 2010, 25(6): 432-441.
8. Ferrell JM, Chiang JY. Circadian rhythms in liver metabolism and disease[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(2): 113-122.
9. Krishnaiah SY, Wu G, Altman BJ, et al. Clock regulation of metabolites reveals coupling between transcription and metabolism[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(4): 961-974.
10. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding[J]. *Science*, 2001, 291(5503): 490-493.
11. Eckel-Mahan KL, Patel VR, de Mateo S, et al. Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge[J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1464-1478.
12. Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, et al. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(50): 21453-21458.
13. Zhong X, Yu J, Frazier K, et al. Circadian clock regulation of hepatic lipid metabolism by modulation of m⁶A mRNA methylation[J/OL]. *Cell Rep*, 2018, 25(7): 1816-1828.e4. [2022-10-15]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.068>
14. 肖利云, 贾兆君, 伍会健. 昼夜节律钟调控代谢的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2013, 35(10): 1533-1539.
XIAO Liyun, JIA Zhaojun, WU Huijian. Progress in the studies of circadian clock regulating metabolism[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2013, 35(10): 1533-1539.
15. Watanabe M, Tuccinardi D, Ernesti I, et al. Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: an update[J/OL]. *Obes Rev*, 2020, 21(10): e13053. (2020-07-10)[2022-10-15]. <https://doi.org/10.1111/obr.13053>
16. Tognini P, Murakami M, Liu Y, et al. Distinct circadian signatures in liver and gut clocks revealed by Ketogenic diet[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(3): 523-538.
17. Yamada M, Nagatomo J, Setoguchi Y, et al. Circadian rhythms of sterol 12 α -hydroxylase, cholesterol 7 α -hydroxylase and DBP involved in rat cholesterol catabolism[J]. *Biol Chem*, 2000, 381(12): 1149-1153.
18. Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(39): 15172-15177.
19. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, et al. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis[J]. *Nat Med*, 2010, 16(10): 1152-1156.
20. Kettner NM, Voicu H, Finegold MJ, et al. Circadian homeostasis of liver metabolism suppresses hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 909-924.
21. Duez H, van der Veen JN, Duhem C, et al. Regulation of bile acid synthesis by the nuclear receptor Rev-erb α [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(2): 689-698.
22. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(23): 2950-2961.
23. Gälman C, Angelin B, Rudling M. Bile acid synthesis in humans

- has a rapid diurnal variation that is asynchronous with cholesterol synthesis[J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(5): 1445-1453.
24. Ruiters M, La Fleur SE, van Heijningen C, et al. The daily rhythm in plasma glucagon concentrations in the rat is modulated by the biological clock and by feeding behavior[J]. *Diabetes*, 2003, 52(7): 1709-1715.
25. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, et al. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion[J/OL]. *Am J Physiol*, 1996, 271(2 Pt 1): E246-E252. (1996-08-01)[2022-10-15]. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.2.E246>
26. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, et al. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus[J]. *Diabetes*, 2001, 50(6): 1237-1243.
27. Cretenet G, Le Clech M, Gachon F. Circadian clock-coordinated 12 Hr period rhythmic activation of the IRE1alpha pathway controls lipid metabolism in mouse liver[J]. *Cell Metab*, 2010, 11(1): 47-57.
28. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, et al. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2838-2843.
29. Yeh MM, Boukhar S, Roberts B, et al. Genomic variants link to hepatitis C racial disparities[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 59455-59475.
30. 钟慧杰. 肝脏昼夜节律与肝脏代谢和疾病相关性的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2021, 11(5): 2166-2171.
ZHONG Huijie. Study on the correlation between circadian rhythm and liver metabolism and disease[J]. *Advances in Clinical Medicine*, 2021, 11(5): 2166-2171.
31. Kettner NM, Voicu H, Finegold MJ, et al. Circadian homeostasis of liver metabolism suppresses hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 909-924.
32. Fleet T, Stashi E, Zhu B, et al. Genetic and environmental models of circadian disruption link SRC-2 function to hepatic pathology[J]. *J Biol Rhythms*, 2016, 31(5): 443-460.
33. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(1): 49-65.

本文引用: 侯正辉, 张卉, 胡龙泉, 袁鹏. 生物钟和肝代谢及肝癌发生的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(11): 2832-2836. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.035

Cite this article as: HOU Zhenghui, ZHANG Hui, HU Longquan, YUAN Peng. Advances in the circadian clock and liver metabolism and hepatocarcinogenesis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(11): 2832-2836. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.035