



生物钟在口腔医学研究中合理应用专家共识

杨凯¹ 孙沫逸² 李龙江³ 唐贍贵⁴ 任国欣⁵ 郭伟⁵ 祝颂松⁶ 郑家伟⁵
张杰⁷ 孙志军⁸ 任杰⁹ 郑佳雯⁹ 吕晓强¹ 唐洪¹ 陈丹¹ 席庆¹⁰ 黄欣¹¹
武和明¹² 马洪¹³ 尚伟¹⁴ 孟箭¹⁵ 李吉辰¹⁶ 李春洁³ 李一³ 赵宁波¹⁷
谭雪梅¹⁸ 杨轶昕¹⁹ 吴亚东¹³ 尹仕琳¹ 张志伟¹

1. 400016, 重庆医科大学附属第一医院口腔颌面外科; 2. 口颌系统重建与再生全国重点实验室, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 陕西省口腔疾病临床医学研究中心, 空军军医大学第三附属医院口腔颌面头颈肿瘤科; 3. 四川大学华西口腔医学院头颈肿瘤外科; 4. 中南大学湘雅口腔医学院口腔颌面外科; 5. 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面-头颈肿瘤科; 6. 四川大学华西口腔医院正颌及关节外科; 7. 北京大学口腔医学院口腔颌面外科; 8. 武汉大学口腔医学院口腔颌面头颈肿瘤外科; 9. 重庆医科大学附属第一医院口腔科; 10. 中国人民解放军总医院第一医学中心口腔科; 11. 首都医科大学附属北京口腔医院口腔颌面头颈肿瘤科; 12. 南京医科大学附属口腔医院口腔颌面外科; 13. 贵州医科大学附属口腔医院口腔颌面外科; 14. 青岛大学附属医院口腔颌面外科; 15. 徐州市中心医院口腔颌面外科; 16. 哈尔滨医科大学附属第一医院口腔颌面外科; 17. 西安交通大学口腔医院种植科; 18. 德阳市人民医院口腔科; 19. 昆明医科大学附属口腔医院, 云南省口腔医学重点实验室

【摘要】 机体生物钟(也称昼夜节律)是地球上所有生物体能适者生存在地球自转环境中的基础。昼夜节律是生命活动最基本的调控机制,在维持人体正常生理生化稳态、疾病发生及治疗中均扮演关键角色。研究表明,生物钟在口腔组织发育生长、口腔疾病发生及治疗中具有重要作用。由于目前还没有包括口腔医学在内的生物钟研究方法的指导性文献,研究者主要基于已发表的参考文献进行探讨,致使口腔医学中有关生物钟的研究方法存在争议,如何合理应用昼夜节律的研究方法还存在诸多困惑。该共识在总结生物钟的作用特点以及分析目前生物钟在口腔医学研究中不足的基础上,组织相关专家归纳推荐了生物钟在口腔医学研究中合理实施的 10 条原则,为生物钟在口腔医学研究中的合理应用提供参考。

【关键词】 生物钟; 昼夜节律; 口腔医学; 医学; 专家共识

【中图分类号】 R78, R329.2 **【文献标志码】** A **【doi】** 10.3969/j.issn.1001-3733.2024.04.001



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Expert consensus on the rational application of the biological clock in stomatology research

YANG Kai¹, SUN Moyi², LI Longjiang³, TANG Zhangui⁴, REN Guoxin⁵, GUO Wei⁵, ZHU Songsong⁶, ZHENG Jiawei⁵, ZHANG Jie⁷, SUN Zhijun⁸, REN Jie⁹, ZHENG Jiawen⁹, LÜ Xiaoliang¹, TANG Hong¹, CHEN Dan¹, XI Qing¹⁰, HUANG Xin¹¹, WU Heming¹², MA Hong¹³, SHANG Wei¹⁴, MENG Jian¹⁵, LI Jichen¹⁶, LI Chunjie³, LI Yi³, ZHAO Ningbo¹⁷, TAN Xuemei¹⁸, YANG Yixin¹⁹, WU Yadong¹³, YIN Shilin¹, ZHANG Zhiwei¹. 1. 400016, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, China; 2. State Key Laboratory of Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shaanxi Key Laboratory of Stomatology, Department of Maxillofacial Oncology, The Third Hospital Affiliated of Air Force Military

基金项目: 重庆市科学技术局基础研究与前沿探索项目(编号: cstc2022ycjh-bgzxm0064); 重庆英才·创新创业领军人才项目(编号: CQYC20200303128); 重庆市自然科学基金项目(编号: cstc2018jcyjAX0208)

通信作者: 杨凯 E-mail: cqfyk@aliyun.com
孙沫逸 E-mail: moyisun@163.com

Medical University, Xi'an; 3. Department of Head and Neck Oncology Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu; 4. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Xiangya School of Stomatology, Central South University, Changsha; 5. Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology,

Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiaotong University School of Medicine; 6. Department of Orthognathic and TMJ Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu; 7. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School and Hospital of Stomatology, Peking University, Beijing; 8. Department of Oral and Maxillofacial-Head Neck Oncology Surgery, School and Hospital of Stomatology, Wuhan University; 9. Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 10. Oral Department of 1st Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing; 11. Department of Oral and Maxillofacial-Head and Neck Oncology, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University; 12. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatological Hospital Affiliated to Nanjing Medical University; 13. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatology Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang; 14. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University; 15. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Xuzhou Central Hospital; 16. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University; 17. Department of Implant Dentistry, College of Stomatology, Xi'an Jiaotong University; 18. Department of Stomatology, Deyang People's Hospital; 19. Yunnan Key Laboratory of Stomatology, School of Stomatology, Kunming Medical University

【Abstract】 The biological clock (also known as the circadian rhythm) is the fundamental reliance for all organisms on Earth to adapt and survive in the Earth's rotation environment. Circadian rhythm is the most basic regulatory mechanism of life activities, and plays a key role in maintaining normal physiological and biochemical homeostasis, disease occurrence and treatment. Recent studies have shown that the biological clock plays an important role in the development of oral tissues and in the occurrence and treatment of oral diseases. Since there is currently no guiding literature on the research methods of biological clock in stomatology, researchers mainly conduct research based on published references, which has led to controversy about the research methods of biological clock in stomatology, and there are many confusions about how to rationally apply the research methods of circadia rhythms. In view of this, this expert consensus summarizes the characteristics of the biological clock and analyzes the shortcomings of the current biological clock research in stomatology, and organizes relevant experts to summarize and recommend 10 principles as a reference for the rational implementation of the biological clock in stomatology research.

【Key words】 *Biological clock; Circadian rhythm; Stomatology; Medicine; Expert consensus*

地球自转产生约为 24 h 的昼夜节律周期性变化环境,为了适应这种环境变化而获得生存,地球上的所有生物在长期强大的自然选择压力下进化出一种特殊的内源性适应系统,即生物钟,也称为昼夜节律^[1-3]。生物钟驱动的昼夜节律不仅通过调控生物体的行为活动以适应自然环境的节律变化,同时也从分子、细胞、组织和器官水平调控生物体内的代谢、激素分泌和免疫等生理生化活动使其呈现 24 h 的昼夜节律变化。这些呈 24 h 昼夜节律变化的生理生化活动协同有序地运行,以确保生物体内这些生理生化活动能在 24 h 不同时间段对环境变化发挥出最佳的适应,从而维持机体代谢和生理的正常稳态^[3-4]。昼夜节律是人类生命活动运行的“根目录”,精准地控制人类生命活动的正常运转。目前也证明,生物钟异常或昼夜节律紊乱是导致代谢性疾病、心血管疾病、内分泌性疾病、神经系统疾病、免疫性相关疾病、胃肠道疾病、癌症和衰老等疾病的重要原因^[5-11]。鉴于昼夜节律的重要作用,发现生物钟及昼夜节律形成机制的 Jeffrey C. Hall 等 3 位科学家因此而荣获 2017 年诺贝尔生理学或医学奖^[12],目前生物钟已成为生命科学和医学研究领域中的前沿科学。

现研究表明,口腔组织的发育和生长也受到生物钟的控制^[13]。众多生物钟基因,如 *Bmal1*, *Clock*, *Per1/2*, *Cry1/2*, *Rev-Erb α* 和 *Ror α* 等存在于牙体硬组织、牙髓组织、牙周组织、口腔上皮、颌骨、颞下颌关节软骨及唾液腺等口腔组织中,这些生物钟基因对各种口腔组织的发育和生长起着重要调控作用,通过其昼夜节律表达有序地调控牙齿发育、颌面骨生长、唾液腺功能及口腔上皮的稳态等^[14-16]。其异常改变可通过影响细胞增殖、凋亡、代谢、氧化应激等稳态导致牙齿发育异常、颌面骨畸形、唾液腺功能障碍、牙周炎、口腔癌及口腔黏膜病变等疾病的发生发展^[13,15,17-18]。另一方面,目前也证明根据昼夜节律选择不同时机给药对口腔鳞癌患者行时辰化疗能显著提高治疗疗效和减少不良反应^[19-22]。动物实验也证明,根据昼夜节律选择合适的时间段施加正畸力可显著增强牙槽骨的重塑,减少正畸力引起的牙根吸收和松动等并发症^[23-24]。鉴于生物钟在口腔组织发育生长、口腔疾病发生及治疗中具有重要作用和良好应用前景,基于生物钟的研究将为口腔疾病的预防、诊断和治疗提供新的策略^[14-15,25]。

生物钟已被认为是可能改变人类对自然的认识,

从而产生重大突破的研究领域^[12]。但目前口腔医学中有关生物钟或昼夜节律研究的报道还较少见,同时一些口腔医学中有关生物钟的研究也未能合理应用昼夜节律的研究方法进行。其原因一方面是人们普遍对生物钟复杂作用的理解还很有限,对如何合理应用相应方法去研究昼夜节律特征也普遍缺乏认识。另一方面目前还没有包括口腔医学在内的生物钟或昼夜节律研究方法的指导性文献,研究者主要是基于已发表的参考文献进行研究,这就导致口腔医学中有关生物钟的研究方法存在争议,对其如何合理应用昼夜节律的研究方法还存在诸多困惑。因此,及时制订生物钟在口腔医学研究中合理实施的原则和方法对促进生物钟在口腔医学中的研究应用具有重要意义。鉴于此,本共识组织相关专家总结制订生物钟在口腔医学研究中合理应用专家共识,旨在推广和规范生物钟在口腔医学研究中的合理实施,为生物钟或昼夜节律在口腔医学研究中合理应用提供参考。

1 昼夜节律具有内源性和以 24 h 为周期节律性变化的特征

生物钟主要由一系列生物钟基因组成,昼夜节律主要由 *Bmal1*、*Clock*、*Pers* (*Per1* 和 *Per2*) 和 *Crys* (*Cry1* 和 *Cry2*) 等生物钟基因在转录-翻译水平形成 *Clock/Bmal1-Pers/Crys* 负反馈环路而产生,这些生物钟基因通过此负反馈环路自主往复交替表达,从而形成自主产生和自主维持的约以 24 h 为周期的昼夜节律振荡^[1,26]。生物钟基因存在于包括口腔组织在内的人体几乎所有的细胞中^[3],这些具有昼夜节律振荡表达的生物钟基因通过对下游基因的直接或间接调控将自身的昼夜节律输出,从而维持细胞的生理稳态和调节各种生理功能之间的协同平衡。目前证明,生物钟基因调控人类基因组中 50%~80% 的蛋白质编码基因^[27],其中包括许多调控细胞增殖、凋亡、代谢及免疫等功能的重要基因。因此,昼夜节律是生命活动的内在本质,是内源性产生的^[22]。目前在口腔医学中许多昼夜节律的研究仅仅探索了某基因或某生理功能在昼夜不同时间点的表达或功能差异,没有对这些不同时间点差异是否具有内在节律性进行分析证明。综合目前的研究报道和本共识专家的长期研究经验推荐如下:

推荐意见 1: 昼夜节律研究不仅需要对昼夜各不同时间点实验数据的差异是否具有显著性进行方差分析,而且需要进一步将实验数据进行余弦拟合分析,以确定其差异变化是否真正具有显著的 24 h 节律性。

传统的基因功能研究仅仅是随机检测 24 h 内某单一时间点基因的表达水平和功能,实际上就是把基因的表达和功能看成 24 h 内均保持在一个固定的水平。由于昼夜节律振荡才是生命活动最基本的调控机制^[3,28-29],生命的真实活动是以 24 h 为周期的节律性振荡,也就是说在 24 h 内,基因的功能作用并非一直在“工作”,而是以“工作-休息”的方式交替进行^[17,30-31]。因此昼夜节律研究应在传统基因功能研究的基础上,在 24 h 内的多个不同时间点进行检测,才能分析其节律振荡特征,进而探索这些基因“工作-休息”的时间规律。将不同基因的昼夜节律综合分析能揭示这些不同功能作用、甚至功能作用相反的不同基因是如何通过合理安排他们的不同“工作-休息”时间,从而在功能作用上通过“协同配合”或“错时而行”等方式以达到适应机体需要,应对环境改变及维持机体代谢和生理稳态。

目前对昼夜节律的研究常见有两种类型,一种是研究昼夜节律周期时间改变对机体生理功能的影响,其主要量化指标为周期时间^[32-33]。另一种是主要研究 24 h 昼夜节律模式改变对机体生理功能的影响,其量化指标为中值、振幅和峰值相位^[31,34]。中值代表余弦分析所确定的 24 h 节律性振荡变量的平均值,相当于余弦曲线的中线,反映了振荡变量的中心倾向;振幅代表节律振荡高于或低于中值的程度,它是反映基因表达的稳健性和对下游基因调控同步化影响力的重要指标;峰值相位代表节律振荡达到顶峰的时间点,代表呈周期节律性表达基因的最大表达值(图 1)。通过对不同基因表达和功能作用的昼夜节律特征分析,获得他们各自“在适当的时间做适当的事”的规律,以及他们在时间上各自是如何相互协同配合的,从而指导我们设计预防或治疗疾病的干预方案。目前在口腔医学的昼夜节律研究中,超过半数以上的研究仅通过对不

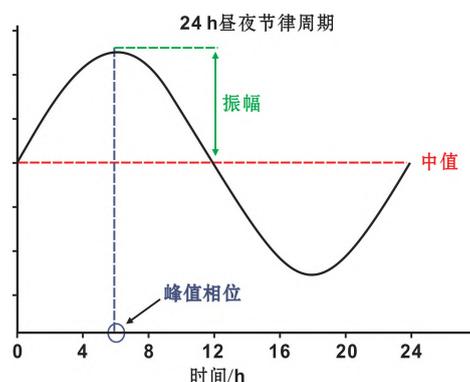


图 1 24 h 昼夜节律的余弦拟合曲线:中值、振幅和峰值相位

同时间点检测到的实验数据去简单描述他们在昼夜不同时间点的表达和功能差异,没有通过对这些实验数据去挖掘分析其昼夜节律特征,以获得其昼夜节律振荡规律。

推荐意见2:对24 h昼夜节律的研究需要通过余弦拟合分析进一步获得中值、振幅和峰值相位这3个量化指标,通过这3个维度的量化指标揭示其昼夜节律的规律特征。

推荐意见3:对昼夜节律周期时间变化的研究其检测时间应包括2个周期或出现2个峰值,这样才能获得一个准确的周期时间。

昼夜节律研究与传统的基因功能研究最大的区别就是,昼夜节律揭示的是基因表达和功能在24 h内的节律性振荡变化及变化规律,这些基因表达的RNA和蛋白水平在24 h内的振荡变化常达到数倍差异^[17,31]。传统基因功能研究由于不涉及24 h内的动态变化,所以检测RNA和蛋白所用的内参只需选择在各个组织和细胞中的表达相对恒定的管家基因即可。但研究昼夜节律的内参需要选择在24 h内表达稳定,无昼夜节律波动的基因。还需要注意的是,内参基因RNA和蛋白的昼夜节律稳定性可能因不同物种、不同组织和不同细胞等出现差异,有时需要在实验前对其昼夜节律稳定性情况进行验证。

推荐意见4:口腔医学昼夜节律研究中,全细胞或细胞质中RNA和蛋白检测推荐用 β -actin或 β -Tubulin作为内参,细胞核蛋白检测推荐用TBP(TATA-binding protein)或Histone H3作为内参。必要时可对备选内参的昼夜节律稳定性进行检测和评估,以筛选出最合适的内参。

昼夜节律研究需要在24 h内选择多个时间点进行检测才能获得其昼夜节律特征^[34]。从理论上讲,检测时间点选择越多可能其结果越好。由于选择N个时间点检测实际上就相当于相应传统基因功能研究的N倍工作量,因此检测的时间点太多导致工作量太大,加大了实验的完成难度。另一方面,如果是在同一宿主个体上反复取样的实验研究,在24 h内取样次数太多本身也会影响或干扰宿主个体的昼夜节律。

推荐意见5:昼夜节律研究取样时间以在24 h内均分为6个时间点为最佳,即平均每4 h取样1次,因为6个时间点既能较为准确地反映其昼夜节律特征,又对宿主个体的昼夜节律无明显干扰。

2 昼夜节律反映了机体生理生化活动与遗传基因、外界环境和生活方式等内外因素相互联系、相互作用的结果

昼夜节律是机体细胞内生物钟基因在转录-翻译

水平形成的负反馈环路而产生,其特征被编码到遗传物质DNA中,是生命活动的内在本质^[1,12]。虽然昼夜节律不是机体对外界环境刺激简单的条件反应,但环境因素(如光线和温度等)、生活方式及行为活动等改变可以导致体内生理生化过程的昼夜节律发生重置或模式改变^[7,35-36]。昼夜节律能响应和预测环境的变化,使生物体能及时调整体内生命活动的节律使之与外界环境变化同步^[2]。如近年来发现进食时间(如间歇性禁食)对体内生理生化过程的昼夜节律具有重大影响^[37]。在正常条件下,机体进食时间受到中枢生物钟的调节,机体的进食相位与活动相位保持一致。目前证明,异常的进食时间会破坏机体代谢和生理稳态而导致多种疾病的发生,而通过调整进食时间目前已成为促进健康和治理许多疾病具有希望的前沿研究方向^[38-39]。所以,昼夜节律研究要考虑机体遗传基因、环境因素和生活方式等众多内外因素的影响。动物实验是目前最常用于昼夜节律研究的方法,但目前除针对间歇性禁食专项研究昼夜节律的实验外,包括口腔医学在内的几乎所有其他昼夜节律的研究一般均未考虑到进食时间对宿主昼夜节律的影响,动物的食物喂养一般均采用24 h动物自取的随意方式。

推荐意见6:昼夜节律研究时,研究对象的环境应与自然环境相同,动物实验的室内光照、温度及湿度等条件均应与当地自然环境相同或相近。

推荐意见7:用动物进行昼夜节律研究时,动物进食时间尽可能模仿人类常规进食时间。除具有特殊研究目的的实验外,推荐进食时间限制在活动期。

3 昼夜节律具有普遍性和个体性

昼夜节律的普遍性是指昼夜节律存在于地球上所有的生物体内,从单细胞生物到人类^[12],昼夜节律是地球上所有生物体能适者生存在地球自转环境中的根本依托。另一方面,由于昼夜节律与宿主个体遗传基因、外部环境因素、性别、年龄、民族、个人生活习惯等因素密切相关^[10,35-36,40-41],因此昼夜节律也具有明显的个体性。因此无论是体外细胞实验还是体内动物实验,在实验前都必需对实验的所有个体进行同步化,使其实验所有个体在实验开始时的昼夜节律处于同一“起跑线”上。

推荐意见8:进行动物昼夜节律实验前,需将所有动物在同一环境(如光线和温度等)条件下同步化2~3周。对来源于口腔组织细胞的体外实验研究,实验前用地塞米松同步化2 h。

推荐意见 9: 在临床或动物昼夜节律研究试验或实验中,需将不同性别进行分组,年龄推荐至少按相应儿童期、成年期和老年期分组,不应混合检测。

与传统的基因功能研究一样,各种不同类型的小鼠模型是目前研究昼夜节律的常用工具。在传统的基因功能研究中,常把人类细胞或组织(如人癌细胞或癌组织)植入裸鼠体内建立异体移植模型进行研究,由于异体移植裸鼠模型具有建模时间短、重复性好和成本低等优点,目前已成为传统基因功能研究,特别是肿瘤研究中最常用的模型。但鼠类与人类的昼夜节律相位相差 12 h,与人类相反^[22],由于受到传统生物学研究思维的影响,目前报道的许多昼夜节律研究文献是用人类细胞或组织植入裸鼠体内建立异体移植模型进行昼夜节律研究,这可能会导致结果与真实情况产生偏差。

推荐意见 10: 建立动物模型进行昼夜节律研究时,需要注意物种种属的差异。除特殊情况或目的外,不推荐将目前常用的异体移植裸鼠模型用于昼夜节律研究。

4 结 语

昼夜节律是体内管理复杂生命活动协同有序进行的重要方式,在人体正常生理生化过程、疾病发生及治疗中均扮演关键角色^[3-5]。昼夜节律从多维度(周期、中值、振幅和峰值相位)揭示了人体内细胞代谢和生理的稳态情况,基于昼夜节律的精准个体化治疗是目前重要的发展方向,催生了疾病研究及治疗的新范式^[42-43]。鉴于昼夜节律对疾病的精准个体化治疗提出了新的要求和挑战,许多医学工作者主张重写医学实践,应将昼夜节律的研究成果纳入到对患者疾病的诊疗中^[2]。本专家共识在总结生物钟的作用特点以及分析目前生物钟在口腔医学研究中不足的基础上,归纳推荐了生物钟在口腔医学研究中合理应用的 10 条原则,为生物钟在口腔医学研究中合理实施提供参考指导,希望能促进生物钟或昼夜节律在口腔医学研究中规范地快速发展。

参 考 文 献

- [1] BRANCACCIO M, EDWARDS M D, PATTON A P, et al. Cell-autonomous clock of astrocytes drives circadian behavior in mammals[J]. *Science*, 2019, 363(6423): 187-192.
- [2] PATKE A, YOUNG M W, AXELROD S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 67-84.
- [3] TUREK F W. Circadian clocks; Not your grandfather's clock[J]. *Science*, 2016, 354(6315): 992-993.
- [4] GUAN D, XIONG Y, TRINH T M, et al. The hepatocyte clock and feeding control chronophysiology of multiple liver cell types[J]. *Science*, 2020, 369(6509): 1388-1394.
- [5] ALLADA R, BASS J. Circadian mechanisms in medicine [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(6): 550-561.
- [6] SATO T, SATO S. Circadian regulation of metabolism: Commitment to health and diseases [J]. *Endocrinology*, 2023, 164(7): bqad086.
- [7] REINKE H, ASHER G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 227-241.
- [8] MASRI S, SASSONE-CORSI P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1795-1803.
- [9] LEE Y. Roles of circadian clocks in cancer pathogenesis and treatment[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(10): 1529-1538.
- [10] ACOSTA-RODRÍGUEZ V A, RIJO-FERREIRA F, GREEN C B, et al. Importance of circadian timing for aging and longevity[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2862.
- [11] AHMED R, REZA H M, SHINOHARA K, et al. Cellular senescence and its impact on the circadian clock[J]. *J Biochem*, 2022, 171(5): 493-500.
- [12] CALLAWAY E, LEDFORD H. Medicine nobel awarded for work on circadian clocks[J]. *Nature*, 2017, 550(7674): 18.
- [13] PAPAGERAKIS S, ZHENG L, SCHNELL S, et al. The circadian clock in oral health and diseases[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(1): 27-35.
- [14] JANJIC K, AGIS H. Chronodentistry: The role & potential of molecular clocks in oral medicine[J]. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1): 32.
- [15] FENG G, ZHAO J, PENG J, et al. Circadian clock-A promising scientific target in oral science[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1031519
- [16] ADEOLA H A, PAPAGERAKIS S, PAPAGERAKIS P. Systems biology approaches and precision oral health: A circadian clock perspective[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 399.
- [17] 尹仕琳, 张志伟, 唐洪, 等. 生物钟基因 PER1 调控口腔鳞癌细胞中 BAX、BCL2 和 PCNA 表达的昼夜节律[J]. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(15): 1565-1575.
- [18] 赵宁波, 杨凯, 陈丹, 等. 生物钟 PER1 基因在口腔鳞癌中的昼夜节律变化及与体内肿瘤生长的关系[J]. 第三

- 军医大学学报, 2013, 35(14): 1489-1492.
- [19] YANG K, CHEN D, CHENG J, et al. Retrospective analysis of chronomodulated chemotherapy versus conventional chemotherapy with paclitaxel, carboplatin, and 5-fluorouracil in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1507-1514.
- [20] 杨凯, 陈睿, 喻秀丽. 口腔癌时辰化疗[J]. *实用口腔医学杂志*, 2005, 21(3): 389-391.
- [21] 赵宁波, 杨凯, 唐洪, 等. 奥沙利铂对口腔鳞状细胞癌的时辰治疗[J]. *华西口腔医学杂志*, 2013, 31(2): 131-135.
- [22] 杨凯, 郭伟, 孙沫逸, 等. 口腔鳞状细胞癌时辰化疗中国专家共识[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2019, 17(1): 7-12.
- [23] MIYOSHI K, IGARASHI K, SAEKI S, et al. Tooth movement and changes in periodontal tissue in response to orthodontic force in rats vary depending on the time of day the force is applied [J]. *Eur J Orthod*, 2001, 23(4): 329-338.
- [24] GAUTHAMI K, SOANS C R, KRISHNAMURTHY S, et al. Chronodentistry through orthodontic perspective: A literature review [J]. *J Orthod Sci*, 2023, 12: 36.
- [25] ZHANG Z, SUN D, TANG H, et al. PER₂ binding to HSP₉₀ enhances immune response against oral squamous cell carcinoma by inhibiting IKK/NF- κ B pathway and PD-L1 expression [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(11): e007627.
- [26] PATEL S A, KONDRATOV R V. Clock at the core of cancer development [J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(2): 150.
- [27] SANCAR A, VAN GELDER R N. Clocks, cancer, and chronochemotherapy [J]. *Science*, 2021, 371(6524): eabb0738.
- [28] KIM Y H, LAZAR M A. Transcriptional control of circadian rhythms and metabolism: A matter of time and space [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(5): 707-732.
- [29] UMEMURA Y, YAGITA K. Development of the circadian core machinery in mammals [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(12): 3611-3617.
- [30] WANG C, ZENG Q, GÜL Z M, et al. Circadian tumor infiltration and function of CD8+T cells dictate immunotherapy efficacy [J]. *Cell*, 2024, 187(11): 2690-2702.
- [31] YIN S, ZHANG Z, TANG H, et al. The biological clock gene PER1 affects the development of oral squamous cell carcinoma by altering the circadian rhythms of cell proliferation and apoptosis [J]. *Chronobiology International*, 2022, 39(9): 1206-1219.
- [32] VIJAYA SHANKARA J, HORSLEY K G, CHENG N, et al. Circadian responses to light in the BTBR mouse [J]. *J Biol Rhythms*, 2022, 37(5): 498-515.
- [33] ECKEL-MAHAN K, SASSONE-CORSI P. Phenotyping circadian rhythms in mice [J]. *Curr Protoc Mouse Biol*, 2015, 5(3): 271-281.
- [34] 谭雪梅, 叶华, 杨凯, 等. 鼠口腔黏膜癌变过程中生物钟基因 Per1 与细胞周期基因昼夜节律的表达 [J]. *中华口腔医学杂志*, 2015, 50(7): 392-398.
- [35] KORONOWSKI K B, SASSONE-CORSI P. Communicating clocks shape circadian homeostasis [J]. *Science*, 2021, 371(6530): eabd0951.
- [36] WEITZER J, CASTAÑO-VINYALS G, ARAGONÉS N, et al. Effect of time of day of recreational and household physical activity on prostate and breast cancer risk (MCC-Spain study) [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(6): 1360-1371.
- [37] ASHER G, SASSONE-CORSI P. Time for food: The intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock [J]. *Cell*, 2015, 161(1): 84-92.
- [38] ACOSTA-RODRÍGUEZ V, RIJO-FERREIRA F, IZUMO M, et al. Circadian alignment of early onset caloric restriction promotes longevity in male C57BL/6J mice [J]. *Science*, 2022, 376(6598): 1192-1202.
- [39] SERGER E, LUENGO-GUTIERREZ L, CHADWICK J S, et al. The gut metabolite indole-3 propionate promotes nerve regeneration and repair [J]. *Nature*, 2022, 607(7919): 585-592.
- [40] TALAMANCA L, GOBET C, NAEF F. Sex-dimorphic and age-dependent organization of 24-hour gene expression rhythms in humans [J]. *Science*, 2023, 379(6631): 478-483.
- [41] ANDERSON S T, FITZGERALD G A. Sexual dimorphism in body clocks [J]. *Science*, 2020, 369(6508): 1164-1165.
- [42] RIJO-FERREIRA F, TAKAHASHI J S. Genomics of circadian rhythms in health and disease [J]. *Genome Med*, 2019, 11(1): 82.
- [43] ZHOU L, ZHANG Z, NICE E, et al. Circadian rhythms and cancers: The intrinsic links and therapeutic potentials [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 21.