

·综述·

本文引用: 吴丽通, 高瑞松, 林群芳, 龙 衍, 谢雨宏, 张 烈, 田雪飞, 周 青. 基于中医时间医学探讨择时治疗在前列腺癌中的应用策略[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(3): 563-568.

基于中医时间医学探讨择时治疗在前列腺癌中的应用策略

吴丽通¹, 高瑞松¹, 林群芳¹, 龙 衍¹, 谢雨宏¹, 张 烈¹, 田雪飞^{2*}, 周 青^{1*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208

[摘要] 探讨择时治疗在前列腺癌治疗中的应用, 并强调中医药在此治疗策略中的综合应用。重点分析择时治疗的基础机制, 包括生物钟与癌症进展的关联、作用原理以及中医药对生物钟的理解和理论渊源, 并综述目前择时治疗在前列腺癌中的应用情况。进一步探讨中医药在择时治疗中减轻毒副作用、提高疗效的潜力, 并讨论当前研究的限制与临床挑战。

[关键词] 前列腺癌; 择时治疗; 昼夜节律; 中医时间医学; 生物钟; 子午流注

[中图分类号] R273

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.03.028

Application strategies of chronotherapy in prostate cancer based on Chinese chronomedicine

WU Litong¹, GAO Ruison¹, LIN Qunfang¹, LONG Yan¹, XIE Yuhong¹, ZHANG Lie¹,
TIAN Xuefei^{2*}, ZHOU Qing^{1*}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] This study explores the application of chronotherapy in the treatment of prostate cancer (PCa) and emphasizes the comprehensive application of Chinese medicine (CM) in this therapeutic strategy. It focuses on the fundamental mechanisms of chronotherapy, including the association between the biological clock and cancer progression, the principles of action, as well as the understanding and theoretical origins of the biological clock in CM. It also reviews the current application of chronotherapy in PCa. Furthermore, it discusses the potential of CM in chronotherapy to alleviate side effects and enhance therapeutic efficacy, and addresses the limitations and clinical challenges of current research.

[Keywords] prostate cancer; chronotherapy; circadian rhythm; Chinese chronomedicine; biological clock; midnight-noon ebb-flow

目前, 癌症是在世界范围内对健康和经济影响最大的疾病, 据统计显示, 2020 年新增癌症确诊病例 1 930 万例, 癌症死亡病例 1 000 多万例^[1]。根据最新研究发现, 世界范围内前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 已发展为男性癌症发病率中排名第二的

疾病, 也是全球男性肿瘤死亡的第五大病因, 其中美国男性 PCa 发病率已位居世界首位^[1-2]。尽管新型抗雄激素药物、化疗、姑息性放疗、放射性核素治疗和免疫治疗等治疗方法取得了一些进展, 但 PCa 治疗仍然是一个重大挑战, 寻求 PCa 治疗的创新疗法刻

[收稿日期] 2024-11-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82074450, 82374460); 国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点支持项目 (U20A20408); 湖南中医药大学研究生创新研究项目 (2023CX08)。

[通信作者] * 周 青, 女, 博士, 二级教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: 310094@hnuem.edu.cn; 田雪飞, 男, 博士, 二级教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: 003640@hnuem.edu.cn。

不容缓。

在当代医学研究中,择时治疗作为一种创新的治疗方法,正在逐渐受到关注。择时治疗是基于生物钟的概念,以时间生物学和时间药理学为基础发展起来的一门临床医学重要分支,是研究人体在 24 h 的昼夜节律周期中的生理、病理变化及其与药物治疗相互关系的治疗方法,又称时辰治疗、时间治疗、时间疗法^[9]。现代生活方式极大地干扰人体正常的昼夜节律,倒班工作、跨时区旅行、熬夜娱乐和不正常的进食模式是导致昼夜节律紊乱的主要因素^[4-5]。流行病学研究支持昼夜节律紊乱在 PCa 发生中的作用,一项针对男性受试者的研究表明,上夜班的人群患 PCa 的概率很高,癌症级别与轮班工作的时间成正比^[6-7]。与之相应的是,择时治疗可以在 PCa 治疗中发挥重要作用,通过调整治疗时间或者针对生物钟基因来充分利用人体的昼夜节律,提高药物疗效,同时减轻治疗带来的负面影响^[8]。值得注意的是,中医药作为一种理论体系完备的治病方案,其在调节人体昼夜节律、治疗各类疾病方面也有独到之处。中医时间医学的理念与择时治疗在理论上有着诸多相似之处,同样重视昼夜节律在疾病治疗中的作用^[9-10]。因此,探讨中医药在择时治疗中的整合应用,尤其是在 PCa 治疗中的整合,将可能开辟 PCa 创新治疗的新路径。

1 PCa 择时治疗的分子机制及中医药理论渊源

1.1 择时治疗的分子机制

昼夜节律,或称为生物钟,作为择时治疗的基础理论依据,是生物体内部的一种时间调控机制,对多种生理和行为过程产生影响。生物钟受到所谓的

“授时因子”的影响,即提供环境信息的外部 and 内部信号^[11]。其中,外部信号中最重要的是光信号(明暗循环),其次则是营养供应、温度等^[12]。所有这些信号共同改变转录因子的表达水平和代谢产物、激素的产生,其变化会损害机体内在动态平衡,引发昼夜节律的紊乱。而这种昼夜节律紊乱在 PCa 的发生发展过程中扮演着重要的角色。生物钟驱动的转录-翻译反馈回路具体如下:昼夜节律运动输出周期蛋白(circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK)与脑和肌肉芳烃受体核转位蛋白样蛋白 1(brain and muscle arnt-like protein 1, BMAL1)形成的异二聚体复合体(即 CLOCK/BMAL1)与生物钟基因启动子区的 DNA 序列元件结合,促进周期昼夜调节因子(period circadian regulator proteins, PERs)、隐花色素基因家族(cryptochrome circadian regulator proteins, CRYs)的表达;PERs 与 CRYs 在细胞质中富集,并进行一系列的转录、翻译后修饰,最终调控 PCa 的 DNA 损伤修复、细胞周期、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肿瘤免疫以及内分泌系统^[13-15]。当 PERs 与 CRYs 累积达到临界值时,就会进入细胞核反过来抑制 CLOCK/BMAL1 的活性,从而抑制自身基因的转录^[16]。随着泛素化导致细胞内 PERs 和 CRYs 蛋白水平开始下降,对 CLOCK/BMAL1 的抑制作用也会减少,大约持续 24 h 的周期重新开始^[17]。CLOCK/BMAL1 复合体还控制形成额外调控环的基因表达,来自视黄酸受体(retinoic acid receptor, RAR)相关孤儿受体家族的核受体转录因子(retinoic acid-related orphan receptor-alpha, ROR- α)和孤儿核受体(reverse erythroblastosis virus e, REV-ERB)激活并抑制 BMAL1 的表达^[18]。详见图 1。

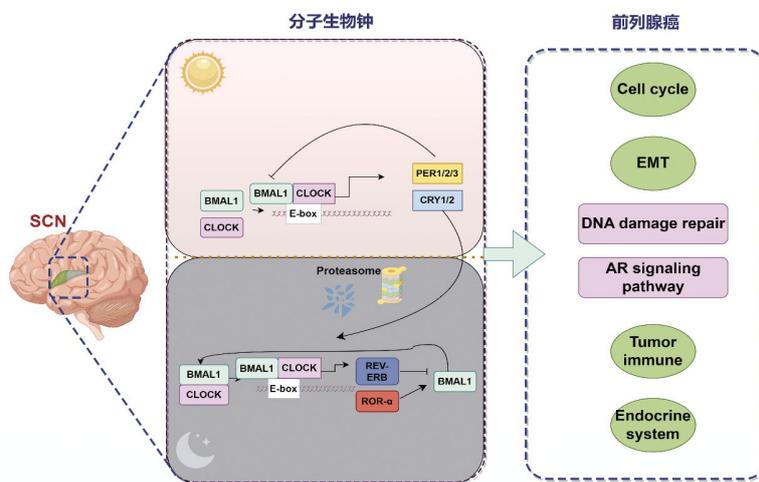


图 1 生物钟在 PCa 发生发展中的潜在作用

Fig.1 The potential role of the biological clock in the occurrence and progression of PCa

注: SCN.视交叉上核;AR signaling pathway.雄激素受体信号通路。

1.2 择时治疗的中医药理论渊源

中医时间医学起源于《黄帝内经》，秉承“天人合一”的哲学思想，认为人体的生理活动、疾病的发展转归与自然界的的时间规律紧密相关。《黄帝内经》基于人与自然相统一的思想框架，总结出中医时间医学框架下的日节律、月节律、年节律等生理周期理论。其中，中医时间医学理论中的“日节律”，与现代医学强调的昼夜节律本质相同，都强调了时间对人体健康和疾病治疗的重要性^[9]。《灵枢·岁露论》言：“人与天地相参也，与日月相应也。”《素问·生气通天论篇》亦言：“故阳气者，一日而主外。平旦人气生，日中而阳气隆，日西而阳气已虚，气门乃闭。是故暮而收拒，无扰筋骨，无见雾露，反此三时，形乃困薄。”均道出了日节律以昼夜阴阳消长更替为周期的变化规律。而阴阳消长更替之中又分四时阴阳，从平旦到日中为“阳中之阳”，从日中到黄昏为“阳中之阴”，从合夜到鸡鸣为“阴中之阴”，从鸡鸣到平旦则为“阴中之阳”。《灵枢·顺气一日分四时》云：“朝则人气始生，病气衰，故旦慧；日中人气长，长则胜邪，故安；夕则人气始衰，邪气始生，故加；夜半人气入脏，邪气独居于身，故甚也。”描述了“朝”“日中”“夕”“夜半”4个时间段的阴阳消长与疾病轻重的关系。东汉时期，医圣张仲景在继承《黄帝内经》学术思想的基础上，将中医时间医学理论创造性的应用于临床诊治之中，在《金匱要略·黄疸病脉证并治第十五》提及“薄暮即发，膀胱急，小便自利……用硝矾散主之”，在《金匱要略·妇人杂病脉证并治第二十二》指出“伤寒发热，经水适来，昼日明了，暮则谵语，如见鬼状，此为热入血室。无犯胃气及上二焦，必自愈”，均表明疾病昼夜节律变化的特性以及选时而治的重要性。

“子午流注”理论是中医时间医学另一重要组成部分，对中医节律认识具有重要的指导作用。“子午”是指时辰，“流注”是指流动灌注，“子午流注”理论是将1天24h划分为十二时辰，与人体脏腑的气血运行相结合。《灵枢·卫气行》记载：“日入而止，随日之长短，各以为纪而刺之，谨候其时，病可与期。失时反候者，百病不治。”强调把握十二经脉气血盛衰及择时而刺的重要性。“子午流注”理论指出，不同的时间段内，人体的不同经络活跃度不同，机体的气血津液按照一定的规律流注到不同的脏腑经络中。通过不同的时辰针刺，也可能对机体产生不同的药效。古旭莹^[20]研究团队发现，辰时足阳明胃经经络活跃度最高，此时给予电针胃肠下合穴治疗脾胃虚弱

型结肠癌术后患者的胃肠反应，连续针刺5d后可明显减轻恶心呕吐、腹胀腹痛发生频次，恢复食欲，改善生活质量评分，有利于患者胃肠功能的恢复。

1.3 PCa 择时治疗的特点

PCa 归属中医学“癥积”“癰闭”范畴，好发于老年男性，位居下焦，肾经、膀胱经所及。昼夜节律紊乱是 PCa 发病的重要因素之一，其在中医时间医学理论中被定义为日节律的扰乱、阴阳的失调、子午流注的失序、气血运行的失畅，详见图 2。《素问·上古天真论篇》言：“[男子]七八……天癸竭，精少，肾脏衰，形体皆极，八八则齿发去。”认为年老肾脏亏虚是男性生理转归的内在因素。而随着现代生活、工作方式的改变，正常的昼夜节律也随之打乱。《素问·上古天真论篇》早有论述：“起居有常……而能尽终其天年；起居无常……故半百而衰也。”昼夜节律紊乱可导致人体早衰的发生，进而诱发 PCa 的发生发展，而肾脏亏虚恰是早衰的内在病因病机。肾气亏虚，无以助推精血津液的正常输布与代谢，则水聚生湿，湿停为痰，痰凝化毒，毒结阻滞气血运行，血滞成瘀，随肾经阻于下焦，相互交织，恶性循环，郁积久而成“癥积”。故而昼夜节律紊乱导致的肾虚是 PCa 的始动因素，血瘀毒结是助其恶化进展的病理产物。总结而言，PCa 为男性特有的肿瘤，位居下焦，年老发病，常伴昼夜节律的紊乱，其发病与肾虚、血瘀毒结密切相关。

正是由于 PCa 有别于其他肿瘤的发病机制，促成了 PCa 独特的择时治疗策略。PCa 的择时治疗特点，一方面强调依据 PCa 的“始动因素”来选择药物的使用时辰，肾虚是 PCa 的始动因素。《灵枢·顺气一日分为四时》言：“夕则人气始衰，邪气始生，故加。”认为傍晚酉时人气开始衰退，邪气奋起，疾病于傍晚后加重，肿瘤亦然。而十二时辰之酉时恰是足少阴肾经气血流注之时，此时可滋补肾脏，顾护人体之元阴元阳，方可起到“正胜邪退”之功。因此，选择酉时给予温阳补虚之法效果最佳。另一方面，也强调依据 PCa 的“关键因素”来选择治法的使用时间。血瘀毒结是 PCa 的病理产物，亦是其恶化进展的关键因素。因此，运用活血化瘀解毒之法治疗 PCa 切中证候。根据子午流注理论，“日中阳气隆”，午时为心经运行经脉，是一天中阳气最旺盛之时。阳气推动气血运行之力最旺，气血运行通畅则有利于活血化瘀，使瘀血得以消散。同时，阳气充足时，机体的代谢功能增强，解毒能力也随之提升，更有利于清除体内的毒素。因此，选择午时给予活血解毒法，可使活血化瘀

与解毒之力协同作用,发挥最大的治疗效果。

总结来说,中医时间医学的观念和实践为 PCa 择时治疗提供了有价值的参考,通过融合中医药的治疗方法和择时治疗的现代医学理念,可以为癌症治疗,特别是 PCa 的治疗,带来更加全面和个性化的治疗策略。

2 PCa 择时治疗的运用

昼夜节律普遍存在于所有个体之中,肿瘤患者也不例外,同样具有昼夜阴阳盛衰的节律变化,且一日之中,不同类型的脏腑肿瘤根据其结构、经络的物质和功能,具有不同的阴阳气血盛衰时刻;不同类型的脏腑肿瘤治疗时应根据相应脏腑阴阳盛衰时辰,分别给予择时治疗,则更符合“中医时间医学之天人合一”的治疗思想。

在 PCa 择时治疗方面,中医时间医学指导下的择时治疗既体现在患者用药时间的差异,也表现为医者辨证施治的不同。根据 PCa 的病因病机发展规律,肾虚血瘀毒结是其基本病因病机。早中期多为实证,正盛邪实;晚期则体质日渐羸弱,以脏腑亏虚为主。据此可分为痰瘀互结证、湿热蕴结证、气滞血瘀证、肾阴亏虚证、肾阳虚弱证、气血亏虚证,其中随着年龄增长耗损先天之精导致的肾虚贯穿始终^[21]。根据中医时间医学理论,午时为手少阴心经循行流注之经,阳气最强,气血运行最为旺盛;辰时、巳时为脾胃经循行流注之脉,脾胃乃后天之本,气血生化之

源,然而同时又最易受湿热困乏;午后阴气渐长,夜半阳气始生。因此,针对气滞血瘀证、痰瘀互结证 PCa 患者,临证择时选择午时进行活血解毒之法或针刺心经之法,运用西黄丸、小金丹等具备活血化痰、攻坚拔毒疗效药物为佳,选用曲池、内关、血海、阿是穴等具备行气活血化痰功能穴位为宜。针对湿热蕴结证、气血亏虚证 PCa 患者,临证择时选择巳时进行清热祛湿、补气生血之法或针刺脾经之法,运用香砂六君子汤、补中益气汤、人参养荣汤等具备补益脾土、畅腑祛邪疗效药物为佳,选用足三里、三阴交、丰隆、阿是穴等具备补气清热祛邪功能穴位为宜。针对肾阴亏虚证、肾阳虚弱证 PCa 患者,临证择时选择酉时补肾益阳之法或针刺肾经之法,运用知柏地黄丸、六味地黄丸、金匱肾气丸等具备滋阴养血、扶阳祛邪疗效药物为佳,选用太溪、肾俞、命门、阿是穴等具备补肾益阳功能穴位为宜。吴泳蓉等^[22]通过文献梳理发现,补肾活血解毒是 PCa 治疗的基本策略,与本文观点一致,认为午时阳气最盛,气血运行推动之力最旺,此时选择活血解毒药物可以借气血推动之力,发挥最佳疗效。曹静等^[23]使用中医子午流注治疗仪辅助治疗肿瘤患者因化疗引起的胃肠道反应,结果发现,按照选中开穴穴位(百会、神门、四神聪、内关、血海、足三里、三阴交)相对应的时辰进行子午流注法治疗,可有效缓解因化疗引起的胃肠道反应。因此,在挖掘 PCa 创新治疗中,结合中医时间医学的择时治疗方案进行治疗,可以发挥中

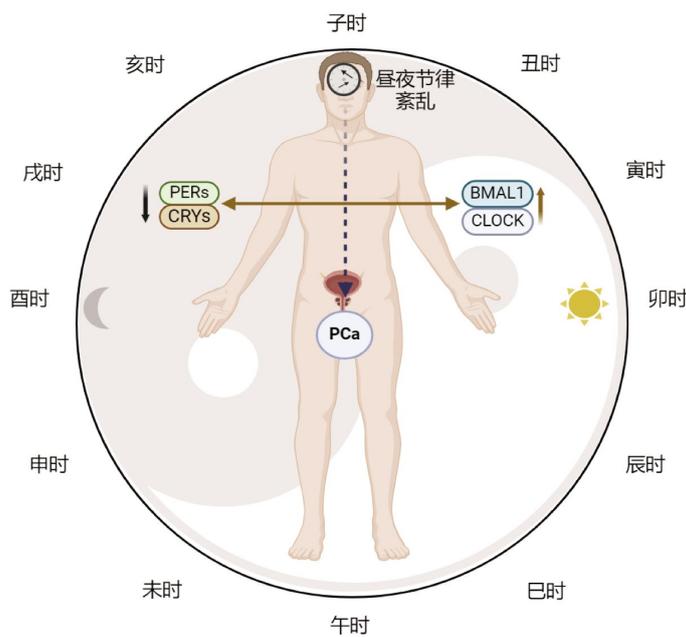


图 2 生物钟阴阳失衡与 PCa 发生发展的关系

Fig.2 The relationship between the imbalance of yin and yang in the biological clock and the occurrence and development of PCa

医药的独特疗效优势。

3 PCa 择时治疗的优势与挑战

3.1 提高治疗效果的潜力

择时治疗,在PCa的治疗中,特别关注利用患者的昼夜节律来优化药物治疗,这种方法的核心优势在于它能够提高药物疗效。不同的药物在体内的代谢速率和效力可能受到昼夜节律的影响。例如,在某些时间段,由于药物代谢酶的活性高,药物可以更有效地被身体利用,这一现象在化疗药物中特别明显,因为它们的疗效和毒性都非常高^[24]。同样地,通过在生物钟调控下的最佳时间点进行放疗,可以最大化增强放疗射线对癌细胞的杀伤效果^[25]。中医药在择时治疗应用层面,根据不同时辰人体的气血运行和脏腑功能的变化,选择最适合患者的治疗方法,辨证施治,从而有效提高治疗疗效。王艳君等^[26]研究发现,择时针刺对自发性高血压大鼠的治疗效果优于对照组,提出时间因素可能是提高临床疗效的重要因素。有学者提出,平旦(寅末卯初之时)、日中(午时)、日西(申末酉初之时)3个时间段内肿瘤治疗的理法方药:平旦之治,当益肾填精以扶阳气,根据阴阳亏损的程度给予方药;日中之治,当补益脾胃以蓄气血,既可借天地阳气鼓邪外出,又可防止日西阳衰,正不胜邪,根据补脾胃、畅六腑之法给予方药;日西之治,当温阳解毒以攻邪实,一则抑制肿瘤夜间转移,二则顾护阳气防止正伤,根据内、外治法给予方药^[27]。

3.2 降低毒副作用的潜力

择时治疗的另一个关键优势是减少药物的毒副作用。癌症治疗常伴随着严重的毒副作用,如恶心、脱发、免疫系统抑制、排尿困难、尿频、尿急等^[28]。根据患者的生物钟调整治疗时间,可以减少正常细胞受到的损伤,从而降低这些毒副作用^[29]。而基于中医时间医学理论的择时治疗应用其独特的治疗方法,为减轻癌症治疗中的毒副作用提供了辅助手段。某些中药具有调节内分泌、增强免疫系统功能等作用,而结合择时治疗的特定时辰给药能够进一步帮助患者抵抗化疗和放疗的毒副作用。例如,黄芪辰时给药和人参卯时给药等被认为可以增强机体的抗病能力和减轻疲劳感,降低因放化疗引起的贫血、出血、感染等毒副作用^[30-31]。此外,针灸作为一种重要的中医疗法,通过子午流注针法不同时辰选穴治疗已被用于缓解化疗引起的毒副作用。唐欣等^[32]研究发现,辰时足三里穴位注射联合顺铂常规化疗可以显

著降低因化疗引起的恶心和呕吐症状。李海霞等^[33]通过选取108例接受顺铂化疗方案的恶性肿瘤患者,给予辰时贴敷中脘及双侧内关、足三里及天枢穴,治疗后发现辰时治疗可以有效减轻恶心呕吐症状。

3.3 研究限制与临床挑战

择时治疗的应用虽然充满前景,但在PCa治疗领域仍面临一系列具体的挑战和限制。其一,确定药物在体内作用的最佳时间点是择时治疗的关键,然而由于PCa患者个体差异和生物钟的复杂性,患者的生物钟可能受到生活习惯、环境因素等多种因素干扰,这些干扰会影响择时治疗的效果,而精确的时间定位仍是一个研究限制。其二,择时治疗的长期效果及其潜在毒副作用在当前研究中还不够清晰,需要长期跟踪研究来评估这种治疗方法的安全性和有效性。其三,在使用多种药物进行治疗时,药物之间的相互作用可能影响其吸收、代谢和疗效,增加了治疗方案的复杂性,如何协调它们在择时治疗框架下的相互作用,是另一个需要解决的问题。其四,数据统计和政策制度是另一重大的挑战,从研究设计到数据分析,择时治疗的研究需要精密和复杂的统计方法,这包括对时间因素的精确控制和高级的生物统计分析,以确保研究结果的有效性和可靠性。其五,患者依从性问题也是一个艰难的临床挑战,择时治疗要求患者按照严格的时间表服药,有时会被要求在凌晨服药,这可能对患者的日常生活产生影响^[34]。

4 结论

择时治疗作为一种创新的治疗方法,利用患者的昼夜节律特性来优化药物治疗,显示出在提高疗效和减少毒副作用方面的巨大潜力。中医药的整合,特别是通过调节生物钟、缓解症状和个体化治疗,为择时治疗提供了重要的补充。尽管择时治疗在PCa治疗中显示出前景,但仍面临诸多挑战,包括昼夜节律机制的复杂性、个体差异的影响以及临床试验的缺乏等。未来的研究应集中在深入理解择时治疗的机制、开展更多的临床试验以及探索中医药与西医治疗的更有效整合。此外,跨学科合作、患者教育和参与也是实现这一治疗方法成功的关键因素。

综上所述,择时治疗在PCa治疗中展现了显著潜力,结合中医药的治疗方法为患者提供了一个更为全面和细致的治疗选择。尽管面临一系列挑战,但通过不断的研究和创新,择时治疗有可能成为未来癌症治疗的重要组成部分。

参考文献

- [1] PHD H S, JACQUES FERLAY MSC M, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] LETICIA NOGUEIRA PHD M, PHD T D, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. *CA*, 2022, 72(5): 409–436.
- [3] 易玉娟, 孙康, 唐红, 等. 昼夜节律与健康: 中医与现代医学的对话[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(21): 5681–5689.
- [4] FISHBEIN A B, KNUTSON K L, ZEE P C. Circadian disruption and human health[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131(19): e148286.
- [5] 刘博文, 周怡驰, 李晓斌, 等. 胡世平教授基于“择时治疗”理论论治肝癌腹水经验[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(6): 1063–1067.
- [6] PAPANTONIOU K, CASTAÑO-VINYALS G, ESPINOSA A, et al. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC–Spain case–control study[J]. *International Journal of Cancer*, 2015, 137(5): 1147–1157.
- [7] KAKIZAKI M, INOUE K, KURIYAMA S, et al. Sleep duration and the risk of prostate cancer: The ohsaki cohort study[J]. *British Journal of Cancer*, 2008, 99(1): 176–178.
- [8] JACOB H, CURTIS A M, KEARNEY C J. Therapeutics on the clock: Circadian medicine in the treatment of chronic inflammatory diseases[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2020, 182: 114254.
- [9] 朱勇, 朱洁, 王秀, 等. 基于中医时间医学特色探析肺癌择时治疗[J]. *江西中医药大学学报*, 2024, 36(3): 13–16.
- [10] SEKI K, CHISAKA M, ERIGUCHI M, et al. An attempt to integrate western and Chinese medicine: Rationale for applying Chinese medicine as chronotherapy against cancer[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2005, 59(Suppl 1): S132–S140.
- [11] MEYER N, HARVEY A G, LOCKLEY S W, et al. Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep[J]. *The Lancet*, 2022, 400(10357): 1061–1078.
- [12] FAGIANI F, DI MARINO D, ROMAGNOLI A, et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 41.
- [13] FENG D C, XIONG Q, ZHANG F C, et al. Identification of a novel nomogram to predict progression based on the circadian clock and insights into the tumor immune microenvironment in prostate cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 777724.
- [14] WENDEU–FOYET M G, KOUDOU Y, CÉNÉE S, et al. Circadian genes and risk of prostate cancer: Findings from the EPICAP study[J]. *International Journal of Cancer*, 2019, 145(7): 1745–1753.
- [15] WENDEU–FOYET M G, CÉNÉE S, KOUDOU Y, et al. Circadian genes polymorphisms, night work and prostate cancer risk: Findings from the EPICAP study[J]. *International Journal of Cancer*, 2020, 147(11): 3119–3129.
- [16] MIRIAN M, HARIRI A, YADOLLAHI M, et al. Circadian and immunity cycle talk in cancer destination: From biological aspects to in silico analysis[J]. *Cancers*, 2022, 14(6): 1578.
- [17] 陈曦, 敬然, 李雨, 等. 基于卫阳循行探讨生物钟基因对变应性鼻炎昼夜节律的影响[J/OL]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 1–6[2025–02–24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20250211.1049.002.html>.
- [18] LÉVI F A, OKYAR A, HADADI E, et al. Circadian regulation of drug responses: Toward sex–specific and personalized chronotherapy[J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2024, 64: 89–114.
- [19] 钟缘, 吕怡, 彭清华. 基于“日节律”探讨原发性开角型青光眼的择时治疗策略[J]. *中国中医眼科杂志*, 2023, 33(7): 650–654.
- [20] 古旭莹. 辰时电针胃肠下合穴对结肠癌术后腹腔热灌注化疗患者胃肠反应影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [21] 秦国政. *中医男科学*[M]. 北京: 科学出版社, 2017: 335–340.
- [22] 吴泳蓉, 高瑞松, 周兴, 等. 基于生物钟节律探讨前列腺癌的发病机理及择时治疗策略[J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2021, 23(6): 2074–2080.
- [23] 曹静, 何怡. 子午流注治疗仪联合护胃止吐药对减轻化疗期间胃肠道反应的效果观察[J]. *中外女性健康研究*, 2019(16): 11–12, 16.
- [24] BRUNO VINCENZI M D, DANIELE SANTINI M D P D, ANNALISA CESA M D, et al. Cancer chronotherapy: Principles, applications, and perspectives[J]. *Cancer*, 2003, 98(4): 881–882.
- [25] CHAN S, ROWBOTTOM L, MCDONALD R, et al. Does the time of radiotherapy affect treatment outcomes? A review of the literature[J]. *Clinical Oncology*, 2017, 29(4): 231–238.
- [26] 王艳君, 李红奇, 刘威萍, 等. 辰时针刺对自发性高血压大鼠辰时及酉时血压的不同影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(1): 362–365.
- [27] 胡玉星, 周庆鸿, 陈江, 等. 论时辰给药在肿瘤中医治疗中的意义[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(11): 1782–1786.
- [28] MADAN R A, KARZAI F H, AL HARTHY M, et al. Cabozantinib plus docetaxel and prednisone in metastatic castration–resistant prostate cancer[J]. *BJU International*, 2021, 127(4): 435–444.
- [29] 刘清壮, 刘良波, 钟亮, 等. 吉西他滨+顺铂时辰化疗诱导联合同步放化疗对局部晚期鼻咽癌的疗效[J]. *广东医科大学学报*, 2023, 41(3): 317–320.
- [30] 朱夜明. 中医择时用药治疗结直肠癌化疗相关毒副反应的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [31] 王秀, 何裕民. H22 肝癌小鼠择时服用人参皂甙抗氧化及免疫功能的实验研究[J]. *皖南医学院学报*, 2012, 31(2): 106–108.
- [32] 唐欣, 高颖. 子午流注择时穴位注射联合竹橘姜茶饮防治顺铂化疗相关性恶心呕吐的临床疗效[J]. *四川中医*, 2024, 42(10): 217–220.
- [33] 李海霞, 姚慧霞, 廖艺娟, 等. 子午流注纳子法穴位贴敷防治化疗所致胃肠道反应疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38(10): 1114–1117.
- [34] KAUR P, MOHAMED N E, ARCHER M, et al. Impact of circadian rhythms on the development and clinical management of genitourinary cancers[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 759153.