

·综述·

昼夜节律基因在创面愈合中的作用机制研究进展

滕鹰 祁放 徐广超 王达利

遵义医科大学附属医院烧伤整形外科,遵义 563003

通信作者:王达利,Email:daliwangzy@sina.com

【摘要】 皮肤损伤后的愈合是多种细胞、细胞因子以及细胞外基质相互作用的动态过程,任何一个环节的异常都将影响创面愈合的速度和质量。昼夜节律是生物体内自发形成的周期性振荡循环,在维持内环境稳态和调控生理活动中发挥着重要作用。研究表明昼夜节律基因在创面愈合过程中扮演着关键角色。该综述总结了昼夜节律基因对创面愈合不同阶段的影响及其可能的作用机制,以期对创面愈合提供一个新的视角,并为制订更有效的难愈性创面的治疗策略提供理论依据。

【关键词】 昼夜节律; 基因; 皮肤; 创面愈合

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(82160379);国家自然科学基金面上项目(82072195);省部共建协同创新中心项目(教科技厅函[2020]39号);贵州省科技厅基础研究计划(黔科合基础-ZK[2024]一般 310号)

Research advances on the mechanism of circadian rhythm genes in wound healing

Teng Ying, Qi Fang, Xu Guangchao, Wang Dali

Department of Burns and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China

Corresponding author: Wang Dali, Email: daliwangzy@sina.com

【Abstract】 The healing after skin injury is a dynamic process of the interaction of various cells, cytokines, and extracellular matrix, and the abnormality of any link will affect the speed and quality of wound healing. Circadian rhythm is a spontaneous periodic oscillation cycle in organisms, which plays an important role in maintaining homeostasis and regulating physiological activities. Studies have shown that circadian rhythm genes play a key role in wound healing. This review summarizes the effects of circadian rhythm genes on different stages of wound healing and its possible mechanism of action, in order to provide a new perspective for wound healing and provide theoretical basis for formulating more effective

treatment strategies for refractory wounds.

【Key words】 Circadian rhythm; Genes; Skin; Wound healing

Fund program: Regional Science Foundation Project of National Natural Science Foundation of China (82160379); General Program of National Natural Science Foundation of China (82072195); Collaborative Innovation Center of Chinese Ministry of Education (No. 2020-39); Basic Research Project of Guizhou Provincial Department of Science and Technology (No. ZK2024-310)

为适应地球自转形成的“光照-黑暗”循环,大多数生物在进化的过程中形成了一个内在的生物计时器,即昼夜节律(circadian rhythm)或近日节律,也被广泛地称为“生物钟”,以调控生理和行为的周期性变化^[1]。昼夜节律调控系统作为生物体最重要的稳态调节系统,在维持机体正常功能的过程中发挥着非常重要的作用。昼夜节律的紊乱与多种病理情况有关,如新陈代谢受损、心血管疾病、睡眠障碍、癌症,会影响组织再生能力^[2-3]。创面愈合是修复和恢复受损组织的结构和功能的过程,是一个复杂的生物过程,涉及出血、炎症、细胞增殖、ECM沉积、血管生成等一系列紧密协调的事件,以及皮肤驻留细胞、免疫细胞、内皮细胞之间的复杂相互作用。这些过程和参与细胞的适当协调,对于创面愈合和组织恢复至关重要。近年来,相关研究逐步揭示了昼夜节律调控与创面愈合之间的联系。根据国际烧伤数据库的历史临床数据,烧伤发生在夜间的患者创面愈合时间较烧伤发生在白天的患者延长约60%^[4]。脑和肌肉芳香烃受体核转运子样蛋白1(brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1, *BMALI*)的遗传缺失也会导致皮肤创面愈合的延迟^[5]。总的来说,昼夜节律的紊乱,无论是由于基因突变,还是其他因素,都会影响创面愈合过程。本综述系统总结了昼夜节律基因对创面愈合过程的影响,为进一步探索创面愈合机制以及开发慢性难愈性创面的新疗法提供了一个全新的视角。

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230831-00071

本文引用格式:滕鹰,祁放,徐广超,等.昼夜节律基因在创面愈合中的作用机制研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(7):689-693. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230831-00071.

Teng Y, Qi F, Xu G, et al. Research advances on the mechanism of circadian rhythm genes in wound healing[J]. Chin J Burns Wounds, 2024, 40(7): 689-693. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230831-00071.



1 昼夜节律基因简介

在哺乳动物中,昼夜节律由一个转录翻译反馈循环驱动。白天,昼夜节律运动输出周期蛋白(circadian locomotor output cycles kaput, *CLOCK*)和 *BMAL1* 基因转录增加,翻译形成的 2 种蛋白形成异源二聚体,作为转录因子结合到靶基因启动子的 E-box 顺式作用元件上激活转录,这些靶基因被称为钟控基因。其中抑制基因周期蛋白基因和隐花色素基因转录的蛋白在夜间积累,周期蛋白-隐花色素蛋白阻遏复合体进入细胞核后拮抗 *CLOCK*-*BMAL1* 蛋白形成的转录因子复合体的活性,从而抑制 *BMAL1* 的转录。当周期蛋白和隐花色素蛋白水平明显下降,*CLOCK*-*BMAL1* 转录因子介导的转录再次恢复,从而再次启动循环^[6]。此外,*CLOCK*-*BMAL1* 转录因子还诱导 1 型核受体亚家族 D 组成员 1 (nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1, *NR1D1*) 的表达,它们拮抗类视黄醇相关的孤儿受体 α 、 β 、 γ 介导的 *BMAL1* 的表达,形成另外一个调控 *BMAL1* 表达的小循环。自主昼夜节律振荡器驱动的节律与外部环境和体内情况(如光照、进食、运动和温度等)协调同步,产生生物学相关的时间信号,以实现局部组织特异性的时间控制和振荡调节。

2 创面愈合过程

皮肤是人体表面积最大的器官,是保护内部组织免受机械损伤、微生物感染、紫外线辐射和极端温度影响的关键结构。皮肤损伤后会经历止血、炎症、增殖、成熟和重塑阶段,这些阶段以时间顺序发生,但也有重叠^[7-8]。止血阶段形成血块以防止失血,同时,血小板分泌激素、细胞因子和趋化因子,包括 TGF- β 、EGF、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和 FGF,以吸引炎症细胞。炎症阶段于伤后 24 h 内开始,中性粒细胞浸润创面并分泌 Toll 样受体和核因子 κ B,以吸引和激活促炎 M1 型巨噬细胞^[9]。M1 型巨噬细胞吞噬病原体,产生氧化爆发,清除凋亡细胞,然后信号转导及转录激活因子 3 等产物促进 M1 型巨噬细胞极化为抗炎 M2 型巨噬细胞,从而刺激炎症消退^[10]。在增殖阶段, KC 和 Fb 在创面边缘增殖并产生 VEGF 和 FGF。Fb 分泌 III 型胶原形成新的 ECM,然后分化为具有收缩能力的肌 Fb,促进创面收缩以关闭创面^[11]。在成熟阶段,III 型胶原形成的 ECM 被多种酶降解,包括基质金属蛋白酶和纤溶酶原激活剂,形成以 I 型胶原为主的 ECM。至此,创面进入重塑阶段,该阶段是一个更长的过程,经过数月或数年,组织达到其最终外观。在创面愈合过程中,各阶段发生的时间和调节是至关重要的,任何不良行为都可能导致慢性创面或增生性瘢痕的形成^[12]。

3 昼夜节律基因对创面愈合的作用

昼夜节律基因几乎存在于全身所有的器官和细胞中,皮肤也不例外。皮肤中的表皮 KC、毛囊细胞、Fb、多种免疫细胞、皮下脂肪都存在节律基因的表达^[13]。研究证实昼夜

节律紊乱会延迟皮肤创面愈合,与昼夜节律正常的仓鼠相比,通过改变光照-黑暗时间形成的节律异常仓鼠的皮肤创面愈合时间显著延长;损伤发生时间也会影响创面愈合时间,人类和小鼠在活动期发生的创面的愈合时间均短于在休息期(人类活动期为白天,休息期为黑夜,小鼠与之相反)发生的创面。体外 Fb 的划痕试验显示,划痕愈合速率在昼夜节律基因周期蛋白表达高峰期比低峰期更快^[14]。总体来说,创面的发生时间和节律基因表达情况均对创面愈合产生影响。皮肤损伤后存在复杂的修复机制,需要各种类型皮肤细胞之间的协调,后文对不同阶段参与创面愈合的细胞与昼夜节律基因之间的联系进行了总结。

3.1 昼夜节律基因在止血期的作用

创面通过在损伤部位形成血栓来止血。血小板作为止血和血栓形成的调节剂,在巨核细胞形成后,在血液中存在 5~7 d^[15]。血管损伤后,血小板在血液中被激活,血小板黏附到血管内皮下方暴露的 ECM 上形成血栓,同时还分泌创面愈合介质,如 PDGF,吸引并激活巨噬细胞和 Fb^[16]。研究表明,在小鼠中,*NR1D1* 的全身敲除或血小板的特异性敲除导致尾部出血小鼠模型出血时间明显延长,且血小板聚集和血小板活化能力减弱。机制研究表明,生物钟 *NR1D1* 通过寡蛋白-1 调节鸟苷三磷酸的表达,促进血小板活性增强和血栓形成^[17]。

血管的内壁由血管内皮细胞组成,具有吞噬异物、细菌、坏死和衰老的组织及参与机体免疫活动的作用^[18]。作为免疫系统的参与者,血管内皮细胞不仅作为免疫细胞的运输装置,形成对免疫原性物质的物理屏障,而且它们还具有分泌功能:(1)分泌趋化因子、IL、干扰素和生长因子;(2)分泌 e-选择素、p-选择素、细胞间黏附分子、血管-细胞黏附因子等黏附分子,组织免疫细胞募集,促进炎症部位白细胞外渗^[19]。研究表明在小鼠下肢缺血模型中,昼夜节律紊乱(光照-黑暗颠倒)的小鼠血流恢复比健康小鼠慢,昼夜节律紊乱的小鼠局部缺血组织和血浆中 VEGF 和基质细胞衍生因子-1 水平降低。机制研究表明,在人脐静脉内皮细胞中敲除节律基因隐花色素,伴随着有丝分裂周期终止因子表达的增加,这与在人脐静脉内皮细胞的增殖能力、迁移能力和管形成能力降低有关,从而导致血管生成受损^[20]。

血管平滑肌细胞的主要功能是通过主动收缩和放松来维持血管稳态。研究表明,小鼠血管受损后,节律基因 *BMAL1* 表达量增加,进而抑制胞外信号调节激酶磷酸化及 PDGF 诱导的血管平滑肌细胞增殖,这使得创面内血管数量下降,创面供血不足,进而导致创面愈合速度减慢^[21]。

3.2 昼夜节律基因在炎症期的作用

巨噬细胞起源于骨髓中的祖细胞并进入外周血,是位于全身的免疫哨兵,在炎症反应的放大和消退中发挥作用。巨噬细胞具有明显的异质性,其表型和功能受周围微环境的调节^[22]。巨噬细胞分为休眠状态的巨噬细胞(M0 型)、经典活化巨噬细胞(M1 型)、替代活化巨噬细胞(M2 型)。M0 型巨噬细胞在脂多糖或辅助型 T 细胞 1 细胞因子(如 γ

干扰素、粒细胞单核细胞集落刺激因子)的作用下,极化为 M1 型巨噬细胞,而在 Th2 细胞因子(如 IL-4 和 IL-13)的作用下,极化为 M2 型巨噬细胞^[23]。M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞的失衡会导致创面愈合不良。当感染发生时,巨噬细胞首先表现为 M1 型,释放 TNF- α 、IL-1 β 、IL-12 和 IL-23,提高创面的炎症水平;M2 型巨噬细胞分泌大量 IL-10 和 TGF- β ,抑制炎症,促进组织修复、重塑和血管生成^[24]。

研究表明,在体外培养 *BMAL1* 基因缺失的小鼠巨噬细胞时使用脂多糖刺激后,巨噬细胞分泌的 IL-1 β 蛋白水平升高;*BMAL1* 基因的缺失使巨噬细胞的 M2 型丙酮酸激酶表达水平升高,M2 型丙酮酸激酶通过激活信号转导及转录激活因子 3,进一步驱动 IL-1 β mRNA 的表达,最终导致创面的高炎症状态,这对创面愈合是不利的。此研究支持昼夜节律基因 *BMAL1* 控制巨噬细胞诱导的炎症^[25]。此外,研究表明,在小鼠巨噬细胞中,节律基因 *NR1D1* 直接通过与趋化因子 2 启动子区域结合,抑制趋化因子 2 的表达,从而减少脂多糖刺激后 M1 型巨噬细胞的极化^[26]。核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, NRF2) 是一种重要的转录因子,主要负责增强抗氧化应激反应,保护细胞免受氧化应激的危害,通过抑制活性氧和直接抑制促炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 的表达来控制炎症反应。研究证实节律基因 *BMAL1* 促进 *NRF2* 的 mRNA 表达,缺乏 *BMAL1* 基因的小鼠巨噬细胞中活性氧和缺氧诱导因子 1 α 水平升高, *NRF2* 活性降低,导致促炎性细胞因子 IL-1 β 的表达升高,提高创面炎症水平^[27]。总的来说,节律基因 *BMAL1* 的缺失,导致巨噬细胞分泌过多的促炎性细胞因子,从而抑制创面愈合。

细菌导致的皮肤感染也会影响创面愈合,皮肤上细菌的存活与感染的时间有关。研究表明金黄色葡萄球菌在小鼠皮肤上的存活率在夜间最高,这可能是由于皮肤中某些抗菌肽蛋白受节律基因的影响导致昼夜表达水平不同^[28]。

3.3 昼夜节律基因在增殖期的作用

炎症消退后, KC 和 Fb 在创面边缘增殖,创面进入增殖期。Fb 作为一种间充质细胞,通过 ECM 的表达和组装参与组织修复,这些 ECM 为细胞黏附提供支架,促进组织的再上皮化及产生促进细胞募集和分化的可溶性生物活性介质,以调节免疫反应。如果 Fb 表达 ECM 有序进行,会促进创面适应性修复,从而保留组织结构和功能;相反,该过程的失调会导致创面适应不良的修复或失修,从而影响创面愈合,导致器官功能丧失。因此, Fb 不仅是维持组织完整性的结构细胞,而且是创面愈合过程中的关键效应细胞^[29]。KC 是表皮的主要细胞成分,参与创面愈合过程,促进创面再上皮化。在创面再上皮化过程中, KC 的增殖、迁移和分化被激活,从而促进皮肤底层结构的恢复, KC 功能的异常往往造成创面愈合的异常^[30]。

Fb 对于支持正常的创面愈合至关重要,参与分解纤维蛋白凝块、产生新的 ECM 和胶原结构以支持与有效创面愈合相关的其他细胞以及收缩创面等关键过程^[31]。Fb 的收

缩活动由其细胞骨架中表达的肌动蛋白完成,该肌动蛋白是平滑肌的典型蛋白质,是肌肉细胞收缩过程的基础^[32]。Fb 是一种成熟的细胞自主时钟模型,具有强大的昼夜节律^[33]。研究者观察到, Fb 产生的纤维状肌动蛋白与球状肌动蛋白的比例表现出昼夜节律,说明肌动蛋白聚合状态受昼夜节律控制;另外,无论是在小鼠创面的 Fb,还是体外培养的 Fb 中,活动期的 Fb 均比静息期 Fb 有更强的增殖能力,进而影响创面愈合^[14]。此外,研究者观察到核心节律基因 *BMAL1* 的缺失导致小鼠 Fb 周期延长, *CLOCK/BMAL1* 转录因子复合体通过调控周期蛋白 B1 的表达,延长 G2 期向 M 期的过渡时间,控制细胞周期进程^[34]。

KC 是表皮的主要构成细胞,数量占表皮细胞的 80% 以上,在创面愈合过程中产生角蛋白促进创面愈合。研究显示表皮细胞在夜间的增殖速度是中午的 30 倍,表皮干细胞的增殖也与之类似,说明 KC 的增殖具有时间差异性,这可能与节律基因昼夜差异性表达有关^[35]。

3.4 昼夜节律基因在成熟期和重塑期的作用

创面愈合后,胶原过度分泌会导致瘢痕增生,甚至瘢痕疙瘩的形成,而胶原的分泌不足导致创面愈合后皮肤弹性和强度下降。研究者观察到,磷酸二酯酶 4D 蛋白和膜泡蛋白分选 33B 参与并调控胶原蛋白的产生,而组织蛋白酶 K 负责降解胶原。在正常的昼夜节律下,胶原蛋白每天在夜间分泌、组装,而在白天慢慢开始降解,两者维持着动态平衡,从而修复日常生活中受到的皮肤损伤。在小鼠跟腱损伤模型中,节律基因 *CLOCK* 的缺失使胶原蛋白堆积、结构紊乱、弹性和强度明显下降^[36],说明昼夜节律基因通过影响胶原蛋白的形成过程,影响创面愈合质量。

作为纤维化的经典信号通路, TGF- β 的异常激活或下调会影响 Fb 相关的纤维化结果。研究表明节律基因 *BMAL1* 敲低小鼠中 TGF- β 的表达显著下调,且 TGF- β 诱导的上皮-间充质转化受到抑制,从而减缓纤维化进程^[37]。

4 总结与展望

目前,倒班工作、社交时差、睡眠障碍和夜间过度光照是现代人们昼夜节律紊乱的常见原因。越来越多的证据表明昼夜节律紊乱会增加神经、精神、心脏代谢和免疫疾病的发生风险。创面愈合一直是一个困扰医务工作人员的难题,随着临床上糖尿病足、压疮、放射性溃疡、下肢血管病变等难愈性创面的增多,创面愈合给个人和社会带来沉重的负担,需要新的治疗方法。越来越多的证据表明昼夜节律可调节创面愈合过程,包括免疫、细胞增殖、代谢和 DNA 损伤修复。但值得注意的是,大多数研究都是在体外进行的或体内研究使用的是小鼠、大鼠和仓鼠等夜行动物,而人类是昼行动物,这可能导致从老鼠研究过渡到人类研究转换的困难。人类研究主要基于轮班制工作人员的流行病学数据,旨在描述轮班工作引起的昼夜节律紊乱与精神、免疫和代谢相关疾病之间的关系。目前的研究结果表明,创面发生的时间会影响创面愈合、昼夜节律基因在许多创面愈

合过程中发挥作用。但该领域仍有待探索,特别是通过操纵生物钟促进创面愈合的可能性。昼夜节律医学的核心是在临床前研究和制订疾病管理计划时考虑昼夜节律,在减少代谢异常、睡眠障碍等不良反应的同时改善临床结果。期待更广泛的研究来描述节律基因与人类皮肤创面愈合之间的联系,为难愈性创面提供新的疗法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bass J. Circadian topology of metabolism[J]. *Nature*, 2012, 491(7424):348-356. DOI:10.1038/nature11704.
- [2] Masri S, Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12):1795-1803. DOI:10.1038/s41591-018-0271-8.
- [3] Brancaccio M, Enoki R, Mazuski CN, et al. Network-mediated encoding of circadian time: the suprachiasmatic nucleus (SCN) from genes to neurons to circuits, and back[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(46): 15192-15199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3233-14.2014.
- [4] Stylianou N, Buchan I, Dunn KW. A model of British in-hospital mortality among burns patients[J]. *Burns*, 2014, 40(7):1316-1321. DOI:10.1016/j.burns.2014.04.013.
- [5] Silveira EJD, Nascimento Filho CHV, Yujra VQ, et al. BMAL1 modulates epidermal healing in a process involving the antioxidative defense mechanism[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):901. DOI:10.3390/ijms21030901.
- [6] Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 67-84. DOI: 10.1038/s41580-019-0179-2.
- [7] 魏亚婷, 吴军. 创面修复中的皮肤组织再生研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(7): 670-674. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200604-00296.
- [8] Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes[J]. *Open Biol*, 2020, 10(9):200223. DOI:10.1098/rsob.200223.
- [9] Li M, Wang T, Tian H, et al. Macrophage-derived exosomes accelerate wound healing through their anti-inflammation effects in a diabetic rat model[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3793-3803. DOI: 10.1080/21691401.2019.1669617.
- [10] Hassanshahi A, Moradzad M, Ghalamkari S, et al. Macrophage-mediated inflammation in skin wound healing [J]. *Cells*, 2022, 11(19):2953. DOI:10.3390/cells11192953.
- [11] Talbott HE, Mascharak S, Griffin M, et al. Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(8):1161-1180. DOI:10.1016/j.stem.2022.07.006.
- [12] Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in wound healing [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2021, 8(5): 63. DOI: 10.3390/bioengineering8050063.
- [13] Lubov JE, Cvammen W, Kemp MG. The impact of the circadian clock on skin physiology and cancer development [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6112. DOI: 10.3390/ijms22116112.
- [14] Hoyle NP, Seinkmane E, Putker M, et al. Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(415): eaal2774. DOI:10.1126/scitranslmed.aal2774.
- [15] van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 166-179. DOI: 10.1038/s41569-018-0110-0.
- [16] Scopelliti F, Cattani C, Dimartino V, et al. Platelet derivatives and the immunomodulation of wound healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15):8370. DOI:10.3390/ijms23158370.
- [17] Shi J, Tong R, Zhou M, et al. Circadian nuclear receptor Rev-erba is expressed by platelets and potentiates platelet activation and thrombus formation[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(24):2317-2334. DOI:10.1093/eurheartj/ehac109.
- [18] Trimm E, Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(3): 197-210. DOI:10.1038/s41569-022-00770-1.
- [19] Sturtzel C. Endothelial cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1003: 71-91. DOI:10.1007/978-3-319-57613-8_4.
- [20] Tsuzuki K, Shimizu Y, Suzuki J, et al. Adverse effect of circadian rhythm disorder on reparative angiogenesis in hind limb ischemia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(16): e020896. DOI:10.1161/JAHA.121.020896.
- [21] Takaguri A, Sasano J, Akihiro O, et al. The role of circadian clock gene BMAL1 in vascular proliferation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 872: 172924. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.172924.
- [22] Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008.
- [23] Ivashkiv LB. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function[J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(5): 216-223. DOI:10.1016/j.it.2012.11.001.
- [24] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440. DOI: 10.1002/jcp.26429.
- [25] Timmons GA, Carroll RG, O'Siorain JR, et al. The circadian clock protein BMAL1 acts as a metabolic sensor in macrophages to control the production of pro IL-1β[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 700431. DOI: 10.3389/fimmu.2021.700431.
- [26] Sato S, Sakurai T, Ogasawara J, et al. A circadian clock gene, Rev-erba, modulates the inflammatory function of macrophages through the negative regulation of Ccl2 expression[J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 407-417. DOI: 10.4049/jimmunol.1301982.
- [27] Early JO, Menon D, Wyse CA, et al. Circadian clock protein BMAL1 regulates IL-1β in macrophages via NRF2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(36): E8460-E8468. DOI: 10.1073/pnas.1800431115.
- [28] Bilska B, Zegar A, Slominski AT, et al. Expression of antimicrobial peptide genes oscillates along day/night rhythm protecting mice skin from bacteria[J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30(10):1418-1427. DOI:10.1111/exd.14229.
- [29] Roman J. Fibroblasts-warriors at the intersection of wound healing and disrepair[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(6): 945. DOI: 10.3390/biom13060945.
- [30] Kim HB, Won KJ, Kim DY, et al. Stimulatory effects of paederia foetida flower absolute on the skin wound and barrier repair activities of keratinocytes[J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(10):e2000506. DOI:10.1002/cbdv.202000506.
- [31] Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation[J]. *Sci*

Transl Med, 2014, 6(265): 265sr6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009337.

[32] Krause M, Gautreau A. Steering cell migration: lamellipodium dynamics and the regulation of directional persistence[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(9): 577-590. DOI:10.1038/nrm3861.

[33] Farshadi E, van der Horst GTJ, Chaves I. Molecular links between the circadian clock and the cell cycle[J]. J Mol Biol, 2020, 432(12):3515-3524. DOI:10.1016/j.jmb.2020.04.003.

[34] Farshadi E, Yan J, Leclere P, et al. The positive circadian regulators CLOCK and BMAL1 control G2/M cell cycle transition through Cyclin B1[J]. Cell Cycle, 2019, 18(1):16-33. DOI:10.1080/15384101.2018.1558638.

[35] Janich P, Toufighi K, Solanas G, et al. Human epidermal stem cell function is regulated by circadian oscillations[J]. Cell Stem Cell, 2013, 13(6): 745-753. DOI: 10.1016/j.stem.2013.09.004.

[36] Chang J, Garva R, Pickard A, et al. Circadian control of the secretory pathway maintains collagen homeostasis[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(1): 74-86. DOI: 10.1038/s41556-019-0441-z.

[37] Dong C, Gongora R, Sosulski ML, et al. Regulation of transforming growth factor-beta1 (TGF-β1)-induced pro-fibrotic activities by circadian clock gene BMAL1[J]. Respir Res, 2016, 17:4. DOI:10.1186/s12931-016-0320-0. (收稿日期:2023-08-31)

· 消息 ·

“中华皮肤软组织损伤修复学系列丛书”书讯

“中华皮肤软组织损伤修复学系列丛书”是“十四五”国家重点图书出版规划项目和2022年度国家出版基金项目,由创伤和组织修复与再生医学首席科学家付小兵院士领衔总主编。该丛书各分卷25位主编和40位副主编均为创伤与创面修复学领域具有重要影响力的知名专家,并联合国内530余名具有扎实理论功底和丰富创伤和创面治疗经验的专家和中青年技术骨干精心编撰。本丛书是一部比较全面、系统地展示我国皮肤软组织损伤修复学领域基础研究和临床治疗理论、技术与发展最新成果的大型标志性学术专著,代表了我国目前皮肤软组织损伤修复学领域的国家级水平,具有很高的社会价值、专业学术价值和实用价值。

本丛书共12卷,42篇365章,约1900万字。全面系统介绍了皮肤软组织损伤修复的基本概念,皮肤软组织损伤修复医学的发展简史、流行病学、病因分类及发病机制、病理生理、修复与再生基础、临床应用解剖,皮肤软组织损伤的临床修复技术、材料与敷料及其研究与进展,各种皮肤软组织损伤(创伤与病损等)的临床表现、诊断和急救、修复治疗及并发症的防治,康复、护理与心理。本丛书理论与实践并重,层次分明,重点突出,图文并茂,内容翔实、规范,概念准确,体现了权威性和实用性特色。充分反映了我国皮肤损伤修复学领域研究的趋势和新的进展,是我国皮肤软组织损伤修复学基础研究与临床经验总结和成果的展示。

本丛书内容新颖,突出科学性、先进性、实用性,并充分利用互联网和信息多媒体技术,在内容上力争彰显具有鲜明创伤医学和创面修复医学特点的多媒体的融媒书特色,在正文中印制二维码,通过扫描二维码可以收看(听)到关联的视频和音频、动画、幻灯片等原创数字资源,这些数字资源拓展了文字不易描述的内容,增加了图书的附加价值,使图书内容更加形象、丰富,有利于读者获取更多的知识信息,以期达到智能阅读,突显内容的新颖性。本丛书具有作者的权威性,理论体系的完整性和创新性,以及融媒书特色,是创面修复科、创伤外科、烧伤科、整形外科等相关专业科研人员、临床医护工作者以及医学院校高年级学生和研究生的实用工具书和重要参考书。

本丛书为国际16开本,精装,铜版纸全彩印制,总定价5930.00元,由郑州大学出版社于2024年出版发行,欢迎广大读者踊跃购书。

联系人:吴昊,电话:13838100301;薛晗,电话:15838239092。联系地址:郑州市大学路40号。

郑州大学出版社

广告目次

辽宁味邦生物制药有限公司	对中文目次1
保赫曼(上海)贸易有限公司	对中文目次2
上海腾瑞制药股份有限公司	对英文目次1
浙江医学科技开发有限公司	对英文目次2
珠海亿胜生物制药有限公司	封三
武汉维斯第医用科技股份有限公司	封底