

· 专家论坛 ·

本文亮点:

- (1) 总结了当前有关昼夜节律调控创面愈合的研究成果,揭示了昼夜节律在创面愈合的生物学过程中的重要意义。
- (2) 提出将手术时机、给药时机与昼夜节律调控协调起来的理念,从而最大限度地缩短创面愈合时间,并提高愈合质量。

Highlights:

- (1) This article summarized the current research findings on the regulation of wound healing by circadian rhythms, and revealed the significant role of circadian rhythms in the biological processes of wound healing.
- (2) The idea of coordinating surgical timing and medication timing with the regulation of circadian rhythms was proposed to maximize the reduction of wound healing time and improve healing quality.



从昼夜节律调控角度看创面愈合

王达利 祁放

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】 创面愈合是一个涉及多种细胞类型,如免疫细胞、成纤维细胞、角质形成细胞、血管内皮细胞和干细胞的复杂且精细调控的生物学过程。近年来,科学研究揭示了昼夜节律在调控创面愈合过程中的重要作用。尽管目前对于昼夜节律如何精确调控创面愈合的分子机制还不完全清楚,但不断积累的证据已经揭示,一些关键信号和细胞功能在昼夜节律调控创面愈合中扮演着重要角色。深入理解这些机制不仅对于揭示创面愈合的基本生物学过程有重要意义,而且有助于开发新的治疗策略,如通过调整昼夜节律来指导用药、优化创伤治疗。该文通过探讨当前有关昼夜节律调控创面愈合的研究成果,以期为这一新兴领域提供一个全面的视角,并为未来的研究方向提供有价值的见解。

【关键词】 昼夜节律; 伤口愈合; 时间疗法; 分子过程; 细胞信号

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);贵州省科技计划(黔科合支撑[2020]4Y148号)

Exploring wound healing from the perspective of circadian rhythm regulation

Wang Dali, Qi Fang

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

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

【Abstract】 Wound healing is a complex and finely regulated biological process involving a variety of cell types, such as immune cells, fibroblasts, keratinocytes, endothelial cells, and stem cells. In recent years, scientific research has unveiled the significant role of circadian rhythms in the regulation of wound healing process. Although the molecular mechanisms by which circadian rhythms precisely regulate wound healing are not yet fully understood, accumulating evidence has revealed that some key signals and cellular functions play crucial roles in the circadian rhythm regulation of wound healing. A deeper understanding of these mechanisms is important not only to uncover the basic biological processes of wound healing, but also to develop new therapeutic strategies, such as regulating circadian rhythms to guide

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240122-00027

本文引用格式:王达利,祁放.从昼夜节律调控角度看创面愈合[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(5):401-406. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240122-00027.

Wang DL, Qi F. Exploring wound healing from the perspective of circadian rhythm regulation[J]. Chin J Burns Wounds, 2024, 40(5): 401-406. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240122-00027.



medication and optimize trauma treatment. By reviewing the current research results on circadian rhythm regulation of wound healing, this paper aims to provide a comprehensive perspective on this emerging field and provide valuable insights for future research directions.

【Key words】 Circadian rhythm; Wound healing; Chronotherapy; Molecular processes; Cell signaling

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 and Guizhou Province (No. 2020-39); Science and Technology Project of Guizhou Province of China (No. 2020-4Y148)

创面愈合是一个复杂的生物学过程,涉及组织损伤后的即时响应、损伤修复和功能恢复。虽然这一过程在理想条件下能够有序进行,但在某些情况下,如患者存在系统性疾病、营养不良或局部血流不足时,创面愈合可能受阻,导致慢性创面的形成^[1]。近年来的研究揭示了创面愈合过程中的更多细节,参与创面愈合的细胞调控网络和分子信号途径,例如细胞信号转导、基因表达调控以及局部微环境条件逐渐被解析^[2-4]。特别是对于慢性创面,研究表明多种细胞和分子机制的异常,包括持续的炎症反应、细胞增殖和迁移能力的下降,以及 ECM 重塑的异常导致了愈合延迟和障碍^[5]。尽管有关创面愈合的生物学过程的研究已取得显著进展,但创面愈合机制的复杂性和多样性意味着许多关键问题仍未得到解答^[6]。鉴于创伤应激环境下细胞重编程和细胞行为高度活化引起的复杂级联反应,单一分子作为诊断或治疗标志物的指导意义和调控潜力其实是不够显著的,应从更宏观的水平探索潜在的整体性调节枢纽或核心路径,以控制创面愈合过程并改善愈合行为,以期从多靶点多途径实现“一夫当关,万夫莫开”的效果。

近年来,在多疾病、多水平上对节律紊乱和节律调控系统的广泛研究,为创面愈合机制的进一步探索提供了新的维度。昼夜节律(circadian rhythm)作为一种内在的自主生物钟,是维持机体稳态的关键调控系统之一。节律调控对于创面愈合的影响在临床资料统计分析和动物水平的基础验证研究中均已得到证实。与白天相比,夜间烧伤的患者创面愈合时间延长了 60%,节律紊乱小鼠的创面愈合速率也会显著变慢^[7]。一些分子层面的证据也证实,昼夜节律调控在创面愈合机制中扮演

着重要角色。综合认识昼夜节律及其调控机制,全面挖掘节律在创面愈合中的潜在调控机制,对于再生医学和昼夜节律医学领域的发展具有重要意义。

1 昼夜节律系统的调控机制

为适应地球自转形成的“光照-黑暗”和温度循环这一环境因素,机体生命活动逐渐形成一个每天近 24 h 的周期性节奏,例如人类的睡眠-觉醒周期。为适应这一周期性变化,维持机体稳态,大多数生物在进化的过程中从细胞和分子水平上产生了一个内在的生物计时器,即昼夜节律^[8],也被称为近日节律。在哺乳动物中,位于下丘脑的视交叉上核接收来自视网膜光敏细胞的信号,神经元细胞在内源性的正负反馈回路驱动下以近 24 h 为周期进行振荡放电,使外周细胞保持同步,从而在一天中严格协调组织功能^[9]。而昼夜节律的细胞内源性驱动依赖于由一组核心节律基因组成的转录-翻译负反馈环路,该环路被称为分子钟。其运转机制如下:从凌晨开始,由核心节律基因——昼夜节律运动输出周期蛋白(circadian locomotor output cycles kaput, *CLOCK*)、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, *BMAL1*) 编码的蛋白形成的异源二聚体复合物作为转录因子结合到靶基因的 E-box 结合元件上以诱导基因转录,这些靶基因被称为钟控基因。钟控基因中包含另外一组核心节律基因,即周期(period)基因和隐花色素(cryptochrome)基因,它们在傍晚时累积达到峰值,周期蛋白和隐花色素蛋白会形成另一对二聚体复合体并易位回细胞核,破坏 *CLOCK*-*BMAL1* 复合体来抑制自身和其他钟控基因的转录。另外,核受体——受体酪氨酸激酶样孤儿受体和 1 型核受体亚家族 D 组也在 E-box 位点诱导下转录和翻译,转运回细胞核后与 *BMAL1* 启动子上的受体酪氨酸激酶样孤儿受体响应元件位点结合,节律性调控 *BMAL1* 基因本身的表达。在光照夹带的外周节律和细胞内源性节律协调作用下,机体活动得以形成 24 h 的振荡模式,保持机体稳态。研究已经揭示人类基因组中 10% 的基因都具有 E-box 结合位点,是钟控基因,这些钟控基因的振荡使得多达 43% 的下游调控基因表达水平呈现出昼夜节律振荡模式^[10]。需要关注的是,调控 mRNA 的振荡转录只是分子钟输出的其中一种形式,目前已知表观遗传调控^[11]、

亚细胞定位^[12]、蛋白翻译速率^[13]、氧化还原过程^[14]、离子浓度控制^[15]等其他细胞功能也受分子钟调节。总体来说,昼夜节律调控是一种涉及多种分子组件的复杂机制,该机制以精确且严格的方式协同作用,确保生物体内部时间与外部环境的日夜更替同步,该调控是生物体中最为重要的稳态调节系统之一,从转录调控和细胞行为各个活动层面协调着机体功能和稳态^[16-17]。

2 创面愈合中的节律调控

皮肤创面愈合是一个动态变化、复杂级联、高度有序的生理过程,包括炎症期、增殖期、重塑期这 3 个时期,也有理论将炎症期前的短暂止血期单独作为一个时期。在炎症期,多种免疫细胞(驻留细胞和循环免疫细胞)被吸引到创面部位以清除细胞碎片并抵抗微生物污染。在增殖期,肉芽组织(免疫细胞、Fb 和血管的混合组织)在真皮中形成,一些 Fb 分化为可高度收缩的肌 Fb,与上皮细胞、KC 共同作用建立新的表皮。在组织重塑期,肉芽组织消退,ECM 重排,胶原纤维累积,加强创面部位的抗拉强度并形成瘢痕组织。总之,创面愈合和组织再生需要多种类型细胞协同作用,以最终恢复皮肤屏障^[18]。目前,对于这些功能细胞的节律性表现以及分子钟调控在愈合过程中的影响的研究,已经取得重要进展。

2.1 免疫细胞

昼夜节律的紊乱会影响新陈代谢并增强炎症反应。急性损伤发生后,中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞被募集到损伤部位,通过吞噬作用和释放活性氧清除组织碎片和细菌,并分泌细胞因子和趋化因子,招募其他细胞聚集到创面部位,促进血管生成和组织重塑。尽管中性粒细胞在人体内的半衰期仅有 5 d 左右^[19],但昼夜节律在该类细胞短暂的生命中依然扮演着关键角色:成熟中性粒细胞从骨髓进入血液循环受到昼夜节律系统的严格把关,其机制与其趋化因子 CXCL12 的节律性表达有关^[20]。中性粒细胞转录组中的昼夜振荡容易受到 *BMAL1* 缺失的影响,并控制着广泛的免疫相关转录程序,例如细胞因子信号转导、Toll 样受体信号转导和细胞迁移^[21]。巨噬细胞在创面愈合炎症期和增殖期都发挥着重要作用。巨噬细胞的极化失调是创面愈合功能受损的重要原因。有研究报道,*BMAL1* 基因缺失导致小鼠巨噬细胞糖酵解失调,氧

化应激水平升高,诱导细胞因子 IL-1 β 表达升高,加剧炎症水平^[22-23]。而 1 型核受体亚家族 D 组成员 1 (nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1, NR1D1) 可通过与趋化因子 CCL2 的启动子区域结合,抑制 CCL2 的表达,从而减少 LPS 刺激后小鼠 M1 型巨噬细胞的极化^[24]。目前看来,节律分子钟的正反馈调控途径对于巨噬细胞的极化具有积极作用。

2.2 Fb

Fb 是一种分泌 ECM 的间充质细胞,是创面愈合过程中的主角细胞。随着炎症消退,KC 和 Fb 在创缘聚集并增殖,形成肉芽组织,合成 ECM。Fb 通过细胞前缘的肌动蛋白聚合驱动细胞迁移,Fb 中纤维状肌动蛋白与球状肌动蛋白比值呈现出昼夜节律振荡模式,驱动节律性细胞骨架变化以调节细胞黏附和迁移^[7]。有研究表明,Fb 初级纤毛的长度和数量在野生型小鼠模型中呈现昼夜节律振荡生长模式,小鼠皮肤缺损急性创面愈合过程中 Fb 的节律性迁移取决于初级纤毛的长度,对创面愈合速度有关键影响^[25]。*BMAL1* 的缺失会导致小鼠 Fb 的细胞周期蛋白 B1 表达降低,导致节律周期延长,抑制细胞增殖^[26]。另外,神经元 PAS 结构域蛋白 2 是 *BMAL1* 的另一个二聚体配体,可以补偿 *CLOCK* 的作用,但矛盾的是,小鼠皮肤 Fb 中神经元 PAS 结构域蛋白 2 的敲除会加速细胞增殖、迁移,增强细胞收缩力,导致真皮胶原蛋白合成增加,这似乎有助于创面愈合和真皮胶原结构的潜在重建^[27]。

2.3 KC

KC 是表皮的主要细胞成分,损伤发生后,炎症细胞分泌的细胞因子激活创缘 KC,并使其迁移到新生的真皮区域,通过增殖和迁移完成创面再上皮化^[28]。KC 以昼夜节律模式产生趋化因子 CXCL14,通过调节先天免疫系统以昼夜振荡变化形式抑制小鼠急性皮肤创面中金黄色葡萄球菌增殖^[29]。KC 在节律表达不同相位发生损伤,也会使得愈合速度不同,说明 KC 的迁移也受分子钟调控^[7,30]。

2.4 血管生成相关细胞

血管通过运输血液为创面部位的细胞提供营养和氧气支持,因此血管生成也是组织修复的重要组成部分。有研究表明,*BMAL1* 的条件性缺失会加重小鼠微血管和大血管损伤^[31]。*BMAL1* 蛋白介导血管平滑肌细胞中的胞外信号调节激酶磷酸化,进而促进血小板衍生生长因子诱导的小鼠血管平滑

肌细胞增殖^[32]。拮抗 BMAL1 蛋白功能的周期 2 基因敲除的小鼠,在急性皮肤损伤后也表现出更高的血管生成潜力^[33]。NR1D1 具有血管保护作用,激活 NR1D1 可以抑制机械损伤引起的小鼠血管新内膜增生^[34]。光照紊乱引起的节律失调会抑制缺血造成的组织毛细血管生成,并导致 VEGF 表达下调,同时导致节律基因隐花色素 1 和隐花色素 2 表达下调。在人脐静脉内皮细胞中敲除隐花色素 1 和隐花色素 2,会导致细胞增殖、迁移能力减弱,成管能力受损^[35]。

2.5 干细胞

随着再生医学的发展,以干细胞移植为核心的创面修复新疗法也取得了重大进展。因此,对于干细胞的节律调控也有必要进行探讨。

小鼠胚胎干细胞的基因转录并未表现出节律振荡特征,但在胚胎干细胞进一步向三胚层分化时,BMAL1 的表达是原肠胚细胞向体细胞分化、形成躯体的必需过程^[36]。有趣的是,由昼夜节律系统完整的成体细胞诱导而来的人类诱导多能干细胞的节律振荡特征会消失,这种现象可能是由组蛋白 H3 在赖氨酸 27 位点的高甲基化导致的时钟基因的转录抑制所致,也可能是由 BMAL1 蛋白水平低所致^[37]。

所有的成体干细胞都表现出节律振荡模式。皮肤干细胞主要包括 3 个干细胞群:毛囊干细胞、表皮干细胞和黑色素细胞干细胞。在创面愈合过程中,毛囊干细胞和表皮干细胞通过自我更新、增殖和分化在再上皮化中发挥重要作用^[38]。有研究表明,人毛囊干细胞以 BMAL1 依赖性方式扩增^[39]。节律基因在早期生长期毛囊的次生毛胚中呈现高水平表达,在 BMAL1 敲除小鼠中,次级毛胚细胞中 NR1D1 表达下调,导致 G1 细胞周期抑制剂 p21 表达上调,这可能会在 G1~S 细胞周期阶段阻止次级毛发生殖细胞增殖,使毛发生长出现延迟^[40]。表皮干细胞位于滤泡间表皮基层层,在小鼠正常表皮中,夜间处于 S 期的干细胞比白天多 3~4 倍;在皮肤损伤和炎症条件下,表皮干细胞的增殖比例增加,并且节律性振荡出现暂时固定现象^[41]。在 BMAL1 敲除小鼠的表皮基层层中,基底滤泡间表皮细胞增殖明显减少,小鼠表现出表皮自我更新效率低下的迹象^[42]。昼夜节律还调节表皮干细胞中的 DNA 切除修复和 DNA 损伤,以响应紫外线 B 辐射^[43]。

将间充质干细胞移植用于创面修复已经成为趋势。来自不同组织的间充质干细胞具有不同振幅范围的节律振荡表达谱。例如,与骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)和脂肪组织来源的间充质干细胞相比,牙髓干细胞具有更高的 BMAL1 蛋白表达。地塞米松诱导细胞昼夜节律同步后, BMSC 的周期 2 基因在 32 h 达到表达峰值,脂肪组织来源的间充质干细胞的周期 2 基因在 16 h 达到表达谷值^[44]。NR1D1 在小鼠 BMSC 成骨过程中表达逐渐下降, NR1D1 过表达会抑制 BMSC 的增殖和成骨^[45], BMAL1 和周期 2 基因对 BMSC 增殖和分化的协同作用也被认为与 NR1D1 参与的 Wnt/ β 连环蛋白信号通路有关^[46]。在创面愈合和皮肤组织再生中,节律调控是否影响间充质干细胞的功能,还有待进一步研究。

以上证据充分表明节律调控在干细胞增殖、分化和功能发挥中具有重要作用。尽管已经明确昼夜节律驱动分子振荡在机体发育过程中逐渐获得并发挥功能,但这种“时间信号”如何发生及其初始驱动机制至今仍不明确。

3 思考与总结

无论是临床资料分析、动物模型验证,还是细胞水平的分子机制探索均表明,昼夜节律参与并调控创面愈合过程,昼夜节律的正常运转对于规范高效的愈合具有积极作用。节律系统如同一张动态变化的超级网络,将创面愈合各个过程各类细胞囊括其中。尽管目前已经报道了分子钟调控系统在不同类型细胞中的一些调控途径,但细胞间的节律通讯、网络的协同效应如何进行,仍是需要探索的问题,全面解析和描绘这张网络还大有可为。另外,由于时钟基因具有节律调控外的多种功能,例如 CLOCK 被报道具有组蛋白乙酰转移酶活性,在表观修饰中发挥作用^[47],所以对于节律基因缺陷引起的愈合异常是否可以归因于节律功能障碍也需要关注。

不规律的工作时间表、频繁的旅行和光污染是现代社会的突出特征,这些外部因素或基因突变等引起的昼夜节律紊乱和分子钟扰动与肥胖、糖尿病、心血管疾病和癌症等各种疾病的风险增加有关。昼夜节律如何控制创面愈合过程中的细胞行为、代谢和信号转导仍然需要进一步探索。将昼夜节律生物学和免疫调控、新陈代谢、组织再生这些

领域结合在一起开展相关研究,将有助于厘清创面愈合过程和昼夜节律调控之间错综复杂的联系。

以昼夜节律调控为核心的昼夜节律医学(circadian medicine)正在迅速发展。时间疗法(chronotherapy)这一概念尽管已经存在了几十年,但它仍是一个有潜力的研究方向。时间疗法在某些疾病(高血压、高胆固醇、支气管哮喘、骨关节炎疼痛以及特定类型的癌症)领域的临床应用也已经开展^[48-50],但在创面愈合相关的临床实践中往往忽视了手术、给药等治疗的“时间”概念。在创面修复领域,时间疗法的目标是将手术时机、给药时机与昼夜节律协调起来,从而最大限度地缩短创面愈合时间,并提高愈合质量。当然,利用昼夜节律指导临床治疗还存在诸多挑战,例如如何有效监测患者昼夜节律周期,规避不同患者的节律异质性引起的偏差,以及克服皮肤器官作为多层复杂组织的不均一性等。总之,昼夜节律医学的临床应用仍有巨大的探索空间。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.cn50120-20200604-00296.
- [2] Parvanian S, Coelho-Rato LS, Patteson AE, et al. Vimentin takes a hike - emerging roles of extracellular vimentin in cancer and wound healing[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2023, 85: 102246. DOI:10.1016/j.jceb.2023.102246.
- [3] Jere SW, Abrahamse H, Houreld NN. Interaction of the AKT and β -catenin signalling pathways and the influence of photobiomodulation on cellular signalling proteins in diabetic wound healing[J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1):81. DOI: 10.1186/s12929-023-00974-8.
- [4] Flemming JP, Wermuth PJ, Mahoney MG. Extracellular vesicles in the skin microenvironment: emerging roles as biomarkers and therapeutic tools in dermatologic health and disease[J]. *J Invest Dermatol*, 2024, 144(2):225-233. DOI: 10.1016/j.jid.2023.08.024.
- [5] 王达利.关于间充质干细胞外泌体与创面微环境研究的一些思考[J].中华烧伤与创面修复杂志,2023,39(2):101-105. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20230112-00014.
- [6] 谢挺,倪鹏文,韩春茂,等.中国创面修复学科发展的新阶段:规范及融合与转化[J].中华烧伤与创面修复杂志,2023,39(11):1001-1005. DOI: 10.3760/cma. j. cn501225-20230627-00231.
- [7] 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): eal2774. DOI:10.1126/scitranslmed.aal2774.
- [8] Mok H, Ostendorf E, Ganninger A, et al. Circadian immunity from bench to bedside: a practical guide[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(3):e175706. DOI:10.1172/JCI175706.
- [9] Naveed M, Chao OY, Hill JW, et al. Circadian neurogenetics and its implications in neurophysiology, behavior, and chronomedicine[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, 157: 105523. DOI:10.1016/j.neubiorev.2023.105523.
- [10] Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(45): 16219-16224. DOI:10.1073/pnas.1408886111.
- [11] Liu XL, Duan Z, Yu M, et al. Epigenetic control of circadian clocks by environmental signals[J/OL]. *Trends Cell Biol*, 2024: S0962-8924(24)00028-X(2024-02-28) [2024-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38423855/>. DOI: 10.1016/j.tcb.2024.02.005. [published online ahead of print].
- [12] Miyazaki K, Wakabayashi M, Chikahisa S, et al. PER2 controls circadian periods through nuclear localization in the suprachiasmatic nucleus[J]. *Genes Cells*, 2007, 12(11): 1225-1234. DOI:10.1111/j.1365-2443.2007.01129.x.
- [13] Missra A, Ernest B, Lohoff T, et al. The circadian clock modulates global daily cycles of mRNA ribosome loading[J]. *Plant Cell*, 2015, 27(9): 2582-2599. DOI: 10.1105/tpc.15.00546.
- [14] Putker M, O'Neill JS. Reciprocal control of the circadian clock and cellular redox state - a critical appraisal[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(1):6-19. DOI:10.14348/molcells.2016.2323.
- [15] Ko GY, Shi L, Ko ML. Circadian regulation of ion channels and their functions[J]. *J Neurochem*, 2009, 110(4): 1150-1169. DOI:10.1111/j.1471-4159.2009.06223.x.
- [16] Sanchez SE, Kay SA. The plant circadian clock: from a simple timekeeper to a complex developmental manager[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(12): a027748. DOI: 10.1101/cshperspect.a027748.
- [17] Early JO, Curtis AM. Immunometabolism: is it under the eye of the clock? [J]. *Semin Immunol*, 2016, 28(5):478-490. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.006.
- [18] Fawcett S, Al Kassas R, M Dykes I, et al. A time to heal: microRNA and circadian dynamics in cutaneous wound repair[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(8): 579-597. DOI: 10.1042/CS20220011.
- [19] Pillay J, den Braber I, Vrisekoop N, et al. In vivo labeling with ²H₂O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days[J]. *Blood*, 2010, 116(4):625-627. DOI: 10.1182/blood-2010-01-259028.
- [20] Méndez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, et al. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations[J]. *Nature*, 2008, 452(7186): 442-447. DOI: 10.1038/nature06685.
- [21] Ovidia S, Özcan A, Hidalgo A. The circadian neutrophil, inside-out[J]. *J Leukoc Biol*, 2023, 113(6): 555-566. DOI: 10.1093/jleuko/qiad038.
- [22] Early JO, Menon D, Wyse CA, et al. Circadian clock protein BMAL1 regulates IL-1 β in macrophages via NRF2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(36): E8460-E8468. DOI: 10.1073/pnas.1800431115.
- [23] 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-1 β [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:700431. DOI:10.3389/fimmu.2021.700431.
- [24] 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.
- [25] Nakazato R, Matsuda Y, Ijaz F, et al. Circadian oscillation in primary cilium length by clock genes regulates fibroblast cell migration[J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(12): e56870. DOI: 10.15252/embr.202356870.
- [26] 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.
- [27] Sasaki H, Hokugo A, Wang L, et al. Neuronal PAS domain 2 (Npas2) -deficient fibroblasts accelerate skin wound healing and dermal collagen reconstruction[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2020, 303(6): 1630-1641. DOI: 10.1002/ar.24109.
- [28] Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, et al. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2014, 3(7): 445-464. DOI: 10.1089/wound.2013.0473.
- [29] Tsujihana K, Tanegashima K, Santo Y, et al. Circadian protection against bacterial skin infection by epidermal CXCL14-mediated innate immunity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(25): e2116027119. DOI: 10.1073/pnas.2116027119.
- [30] Bigliardi P, Junnarkar S, Markale C, et al. The opioid receptor influences circadian rhythms in human keratinocytes through the β -arrestin pathway[J]. *Cells*, 2024, 13(3): 232. DOI: 10.3390/cells13030232.
- [31] Bhatwadekar AD, Beli E, Diao Y, et al. Conditional deletion of Bmal1 accentuates microvascular and macrovascular injury[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(6): 1426-1435. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.02.014.
- [32] 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.
- [33] Yujra VQ, Silveira EJDD, Ribeiro DA, et al. Clock gene Per2 modulates epidermal tissue repair in vivo[J]. *J Cell Biochem*, 2024, 125(2): e30513. DOI: 10.1002/jcb.30513.
- [34] Wang M, Qiu C, Pan Q, et al. Role of nuclear receptor subfamily 1 group D member 1 in the proliferation, migration of vascular smooth muscle cell, and vascular intimal hyperplasia[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 82(3): 221-228. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001446.
- [35] 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.
- [36] Yagita K, Horie K, Koinuma S, et al. Development of the circadian oscillator during differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(8): 3846-3851. DOI: 10.1073/pnas.0913256107.
- [37] Kaneko H, Kaitsuka T, Tomizawa K. Artificial induction of circadian rhythm by combining exogenous BMAL1 expression and polycomb repressive complex 2 inhibition in human induced pluripotent stem cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(8): 200. DOI: 10.1007/s00018-023-04847-z.
- [38] Hsu YC, Fuchs E. Building and maintaining the skin[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(7): a040840. DOI: 10.1101/cshperspect.a040840.
- [39] Zagni C, Almeida LO, Balan T, et al. PTEN mediates activation of core clock protein BMAL1 and accumulation of epidermal stem cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(1): 304-314. DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.05.006.
- [40] Lin KK, Kumar V, Geyfman M, et al. Circadian clock genes contribute to the regulation of hair follicle cycling[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(7): e1000573. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000573.
- [41] Greenberg EN, Marshall ME, Jin S, et al. Circadian control of interferon-sensitive gene expression in murine skin[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(11): 5761-5771. DOI: 10.1073/pnas.1915773117.
- [42] Janich P, Pascual G, Merlos-Suárez A, et al. The circadian molecular clock creates epidermal stem cell heterogeneity [J]. *Nature*, 2011, 480(7376): 209-214. DOI: 10.1038/nature10649.
- [43] Geyfman M, Kumar V, Liu Q, et al. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1) controls circadian cell proliferation and susceptibility to UVB-induced DNA damage in the epidermis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(29): 11758-11763. DOI: 10.1073/pnas.1209592109.
- [44] Rogers EH, Fawcett SA, Pekovic-Vaughan V, et al. Comparing circadian dynamics in primary derived stem cells from different sources of human adult tissue[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 2057168. DOI: 10.1155/2017/2057168.
- [45] He Y, Lin F, Chen Y, et al. Overexpression of the circadian clock gene Rev-erb α affects murine bone mesenchymal stem cell proliferation and osteogenesis[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(10): 1194-1204. DOI: 10.1089/scd.2014.0437.
- [46] Zheng J, Zhang L, Tan Z, et al. Bmal1- and Per2-mediated regulation of the osteogenic differentiation and proliferation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells by modulating the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(6): 4485-4501. DOI: 10.1007/s11033-022-07292-6.
- [47] Doi M, Hirayama J, Sassone-Corsi P. Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase[J]. *Cell*, 2006, 125(3): 497-508. DOI: 10.1016/j.cell.2006.03.033.
- [48] Liu M, Zhang Z, Chen Y, et al. Circadian clock and lipid metabolism disorders: a potential therapeutic strategy for cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1292011. DOI: 10.3389/fendo.2023.1292011.
- [49] Levi F, Le Louarn C, Reinberg A. Timing optimizes sustained-release indomethacin treatment of osteoarthritis [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1985, 37(1): 77-84. DOI: 10.1038/clpt.1985.15.
- [50] Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-time makes the poison: circadian regulation and pharmacotherapy[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(5): 430-445. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.03.004.

(收稿日期: 2024-01-22)