



昼夜节律调控在皮肤组织再生中的作用及机制

赵雅琦^{1,2)} 张琳琳^{1,2)} 马晓萌^{1,2)} 金振凯²⁾ 李 坤²⁾ 王 敏^{1,2)*}

(¹⁾ 北京工商大学轻工科学与工程学院, 北京 100048; ²⁾ 北京工商大学-炎华众康联合实验室, 北京 100048)

摘要 昼夜节律是生物体适应地球昼夜交替的一种内源性生物钟机制, 对维持睡眠、进食、激素分泌和体温等生理功能和行为模式具有基础性的调节作用。现代人由于工作生活和人造光源导致昼夜节律受到干扰, 出现睡眠障碍、心血管病、代谢紊乱及一系列相关疾病等多种健康问题。皮肤作为人体面积最大的器官, 其健康状况和再生能力也会受昼夜节律的调控。昼夜节律通过影响皮肤细胞的周期性代谢、细胞增殖和死亡、抗氧化防御以及细胞因子的分泌, 对皮肤损伤后的修复过程起到关键作用。本文综述了昼夜节律对于皮肤生理状态的影响, 深入分析了昼夜节律在促进皮肤组织再生中的作用机制, 以期寻找基于昼夜节律机制的皮肤修复再生方法, 为皮肤组织再生提供新的治疗思路。

关键词 昼夜节律, 时钟基因, 皮肤创面, 组织再生, 疤痕

中图分类号 R473.75, R751.05

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0453

CSTR: 32369.14.pibb.20240453

在不同地理位置下, 生物会通过适应环境条件以增强其生存能力。由于地球自转和人造环境的干预, 环境中的光照和温度等外部因素会随着时间的推移发生不同程度的变化和更替。为了应对这类变化, 大多数生活在地表的生物体进化出一种内源性生物钟, 以适应昼夜和季节周期, 调整自身的生理和行为, 如植物周期性叶片运动以及动物的睡眠和进食规律等^[1-2]。昼夜节律 (circadian rhythm, CR) 有助于调节动物的睡眠进食模式、激素水平、血压和体温等, 个体生活方式与内源性CR长时间不一致会导致癌症、神经退行性疾病、代谢紊乱和各类炎症等疾病的风险增加^[3]。

CR是生物体的内源性生物节律^[4], 指生物体在大约24 h即一个地球自转平均周期内表现出的生理和行为变化, 由位于下丘脑视交叉上核的内源性生物钟调控, 并受到外部光照和其他环境因素的影响^[5-7]。从细菌到植物和动物, 大多数生物体内在的节律不仅帮助生物体保持内部稳态, 还可以在细胞水平上影响物质代谢, 同时也可以极大程度地影响外周组织和器官, 如皮肤、肺和肝脏等的生理功能^[8]。除此之外, 中枢和外周时钟的CR还会通过

调节成体干细胞及其微环境影响组织器官再生的效率, 如肝再生及皮肤再生等^[9-10]。成体干细胞中也存在着功能性时钟, 其CR振荡可以驱动干细胞代谢、增殖和分化来影响干细胞内部的生物过程, 还可以通过调节外周组织的微环境间接促进成体干细胞的增殖、迁移和分化, 从而促进组织稳态和再生^[11-12]。

皮肤覆盖在人体表面最外层, 是人体接触外界环境并抵御外部刺激的第一道防线, 可阻止外界有害或刺激性的物质 (如紫外线辐照、传染性病原体 and 危险化学品等) 侵袭, 以起到维持机体内环境稳定和保护机体免受环境伤害等重要作用^[13]。皮肤和心脏、肝脏、肺等其他主要器官一样, 同样具有明显的CR, 如皮肤细胞及其附属器功能受时钟基因调控, 使得经表皮水分流失、角质形成细胞增殖、皮肤血流和皮肤温度等具有CR变化特征, 确保皮肤在不同时间段保持最佳功能, 从而维护皮肤健康和整体生理平衡^[14-15]。位于体表的皮肤容易

* 通讯联系人。

Tel: 010-68984949, E-mail: wangm@th.btbu.edu.cn

收稿日期: 2024-10-31, 接受日期: 2025-01-22

在受到外力损伤、血液循环减少或衰老等影响时,出现损伤表现^[16-17],其损伤后的修复和再生是维持皮肤结构和功能完整性的重要生理过程,涉及一系列不同类型细胞、细胞因子、细胞外基质在时间及空间上有序的相互作用^[18]。Zhu等^[19]研究发现,肌肉组织的再生能力受到肌肉干细胞(muscle stem cell, MUSC)内部自主时钟的调控,然而CR在皮肤组织再生中发挥的作用及作用机制却知之甚少。本文对CR的研究现状及其与皮肤组织再生的关系进行综述,旨在挖掘CR在皮肤再生修复中的作用及机制,为促进皮肤组织再生和保护皮肤健康提供新的研究和治疗思路。

1 昼夜节律及其分子机制

CR是生物个体适应地球环境下昼夜交替复始形成的一种周期性生理现象,参与该活动的中央振荡器(central oscillator)和外周振荡器(peripheral oscillators)大多都具有24 h的周期性特征^[20-21]。位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)部位的中央振荡器,白天经视网膜接收外界光源,通过神经和内分泌系统传导到外周组织,以确保整个身体的节奏与外部时间线索(如光/暗周期)对齐^[22]。生物体大多数外周组织和器官(如肝脏、皮肤、心脏等)都包含受SCN控制的CR振荡器,而在受到各种条件刺激(如进食受限、时差和夜间工作)时,CR振荡器则可能会与SCN失去同步,导致生物节律出现混乱^[23-24]。例如,在白天休息时间被限制进食的大鼠,肝脏组织的生物钟节律会迅速发生改变,出现与正常进食大鼠相位颠倒的现象^[25]。人们频繁或长期进行昼夜轮班工作不可避免地迫使个体中央时钟和外周时钟夹带的睡眠-觉醒稳态和明暗周期发生变化,导致生物钟出现去同步化的现象,同时伴有心血管疾病、代谢疾病和胃肠道疾病高发的风险和神经系统紊乱疾病的发生^[26]。

CR在分子水平上由核心时钟基因及其蛋白质产物间相互作用形成的转录-翻译反馈回路(transcriptio-translation feedback loop, TTFL)所控制,而TTFL通路几乎参与了每个外周组织细胞的转录后和翻译后调节过程^[20]。上述分子机制被认为主要由核心环和稳定环两个环路构成:昼夜运动

输出周期(circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK)蛋白与脑、肌肉组织芳香烃受体核转运蛋白的类似蛋白1(brain and muscle-arnt-like 1, BMAL1)形成异二聚体,结合到靶向节律基因的E-box区域,从而诱导周期基因(period, *Per*) 1~3和隐花色素基因(cryptochrome, *Cry*) 1/2等的表达。随后细胞质中的*Per*和*Cry*的表达产物结合后进入细胞核通过抑制CLOCK/BMAL1蛋白二聚体的活性来抑制其自身基因的转录,从而形成CR钟的核心环。稳定环作为一个辅助反馈环路,加强了BMAL1表达的24 h振荡变化,从而调节核心环路的节律性^[27-30]。在此环路中,BMAL1表达受到核受体亚家族的调节,包括成员母红血球病逆转录病毒(reverse erythroblastosis virus, REV-ERB)和视黄醇类核内受体(retinoic acid receptor-related orphan receptor, ROR), *Rev-erba/β*基因的产物可抑制BMAL1表达,而RORs与REV-ERB竞争性共享DNA结合位点ROR反应元件(ROR response element, RORE)并促进BMAL1表达^[31],这种竞争性调控确保了CR的稳定性和适应性(图1)。核心环中的PER2蛋白还可以与核受体如过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator-activated receptor α, PPARα)和REV-ERBα相互作用,作为共调节因子进一步传递时钟信息到代谢途径,从而影响整个生物网络的节律性^[32]。两个环路相互作用不仅增强了CR的稳定性,还通过调节代谢和生理过程来维持生物体的健康状态。其他反馈回路涉及脯氨酸和富含酸性氨基酸的碱性亮氨酸拉链(proline and acidic amino acid-rich basic leucine zipper, PAR-bZip)系列成员(D-box结合蛋白(albumin D-site-binding protein, DBP)、肝细胞白血病因子(hepatic leukemia factor, HLF)和甲状腺营养因子(thyrotroph embryonic factor, TEF)), bZip蛋白核因子白介素3调节因子(nuclear factor interleukin 3 regulated, NFIL3)和碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)蛋白分化型胚胎软骨发育基因1(differentiated embryo-chondrocyte expressed gene 1, DEC1),以上都可视为CLOCK-BMAL1的转录靶标^[33-35]。

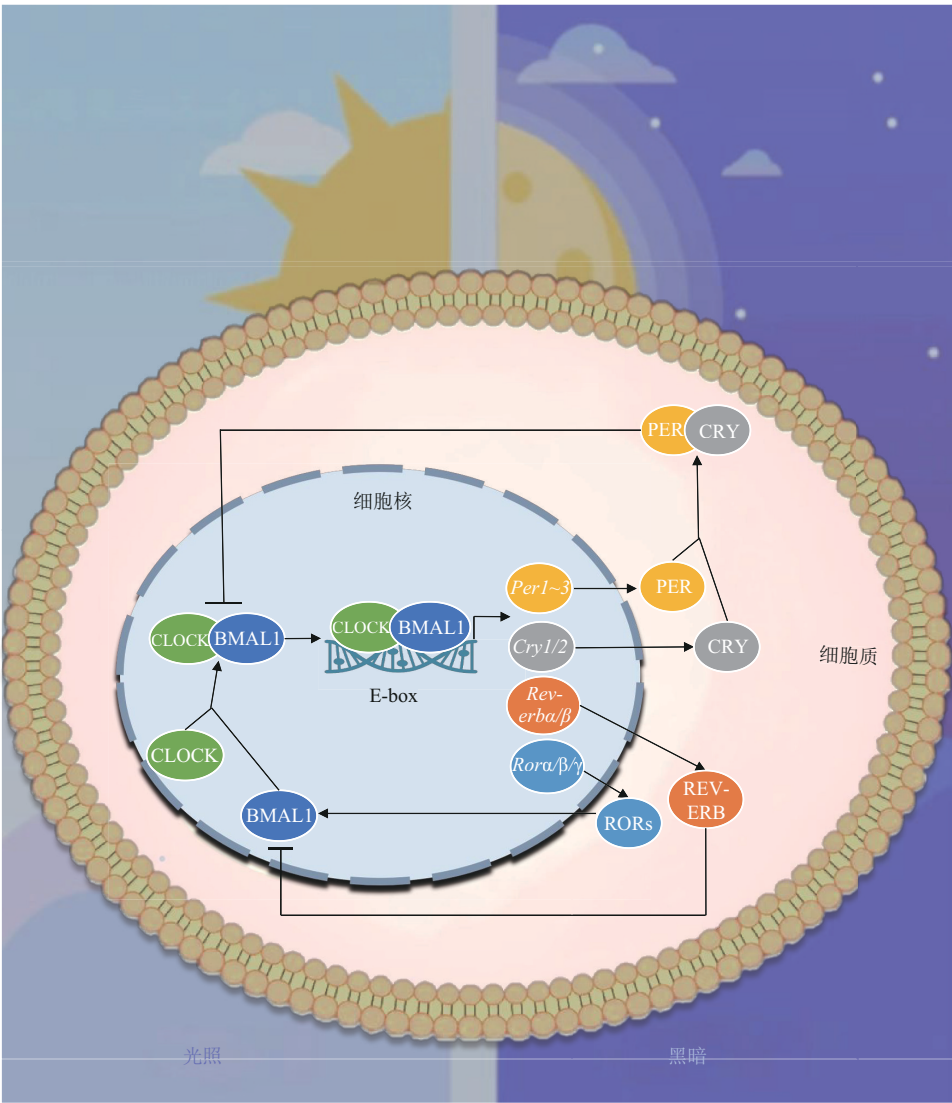


Fig. 1 The molecular mechanism of circadian rhythm
图1 昼夜节律分子机制

2 皮肤中的昼夜节律

皮肤是人体直接接触外界环境的重要屏障，也是具有神经-内分泌-免疫功能的复合型器官，在维持体内平衡方面起着关键作用^[36]。作为和神经系统一样起源于外胚层的皮肤，其中神经纤维和机械感受器的复杂程度并不亚于中枢神经系统，伴随这些神经细胞周围还分布有肥大细胞、树突状细胞和巨噬细胞等众多免疫细胞。皮肤通过神经释放的神经营养素和神经肽与它们进行“神经-免疫相互作用”^[37-39]。皮肤是多种激素作用的靶器官也是分泌多种激素的内分泌器官，既具有多种激素的受体，

同时也通过如糖皮质激素合成酶，从源头合成糖皮质激素^[40]。皮肤稳态失衡是皮肤炎症发生的基础，保护皮肤屏障完整、维持皮肤神经-内分泌-免疫功能的稳态是保持皮肤健康、避免皮肤疾病乃至维持身体各系统健康的关键^[41]。随着外界环境 24 h 周期性变化，生物体的皮肤逐渐进化出一种预测环境变化并做出相应调整的机制。如人类皮肤由表皮层、真皮层、皮下组织及附属物组成，每一层都有活跃的生物钟存在，如角质形成细胞、毛囊细胞、成纤维细胞、多种免疫细胞、皮下脂肪组织都存在节律基因的表达，不同类型细胞中的昼夜振荡似乎具有某种协同作用，以驱动皮肤的节律功能，从而更适应环境变化^[25, 42]。

与其他器官一样, 皮肤的生物钟整个受到 SCN 同步调节, 其时间由视网膜向 SCN 发送的光触发信号所设定。Tanioka 等^[43]对 SCN 损伤小鼠的 *Per1*、*Per2*、*Dbp* 和 *Bmal1* 基因表达进行检测, 发现 SCN 病变消除了皮肤中的所有时钟工作, 即使在 12 h 光照/12 h 黑暗条件下饲养后也没有恢复, 这一结果证实了来自 SCN 的信号对于维持皮肤 CR 至关重要。此外, 食物摄入、运动和温度等其他因素也会影响皮肤组织中的生物钟^[25]。Welz 等^[44]研究表明, 即使其他组织中没有 BMAL1 驱动的时钟, 光也可以同步表皮细胞中依赖 BMAL1 的核心昼夜节律机制, 只要小鼠经历了规律的光-暗循环, 仅在表皮中选择性表达 *Bmal1* 基因就不会扰乱皮肤的 CR, 即表皮的生物钟不需要 SCN 或其他组织的生物钟起效。存在于各种皮肤细胞类型 (如黑色素细胞、角质细胞、成纤维细胞和毛囊细胞) 中的光敏视蛋白是维持这种 CR 的可能贡献者, 能够通过直接感应光线、调节时钟基因表达以及参与光诱导的信号转导途径对皮肤的生物钟产生影响^[45-46]。中枢外周组织内时钟的 CR 共同调节许多皮肤过程, 包括细胞迁移和增殖、新陈代谢、伤口愈合和组织对损伤 (来源于蛋白酶活性、氧化应激和紫外线辐射) 的敏感性, 并在皮肤癌、晒伤、衰老、脱发、炎症性疾病、感染和创面愈合等皮肤相关问题中发挥着重要影响作用^[47]。协调的 CR 可以调节皮肤干细胞的代谢和分裂、在最优压力刺激下进行免疫应答以及促进伤口愈合和恢复。皮肤持续暴露在太阳辐射下, 直接与外界环境接触, 其内在 CR 容易被破坏而紊乱, 从而导致皮肤出现各种健康问题^[48]。Geyfman 等^[49]发现, 破坏小鼠的 CR 会加速其皮肤衰老进程、毛囊生长周期失调和毛发变灰。Li 等^[50]发现, 夜班工人的银屑病发病率增加, 这种复杂的慢性免疫性皮肤病也与 CR 紊乱相关。Yuan 等^[51]应用基因表达数据分析和多种生物信息学方法确定组织因子 F3 是与银屑病严重程度相关的重要生物钟基因。通过了解 CR 基本原理, 包括全天的皮肤变化, 改变给药和使用皮肤护理产品的时间规律, 有助于改善皮肤状态以及更有针对性地治疗皮肤疾病^[14]。

3 昼夜节律促进皮肤组织再生的作用机制

自然环境中存在多种对皮肤可能产生威胁的因素, 如物理损伤、生物伤害以及化学损伤等。皮肤损伤后再生修复是所有高等生物适应生存环境的重

要过程^[52-53]。皮肤组织再生包含止血、炎症、增殖和重塑等过程, 涉及一系列细胞、细胞因子在时间和空间上有序的相互作用^[18] (图 2)。微 RNA (miRNAs) 是一类小分子 RNA, 通过与靶基因的 mRNA 结合, 抑制基因表达或引导其降解。miRNAs 在皮肤创伤修复和再生过程中发挥着关键调控作用, 尤其是在细胞增殖、迁移和分化等方面^[54]。Simões 等^[55]在皮肤伤口愈合中观察到 miR-21 表达上调 8.7 倍, 能够通过调控同源性磷酸酶-张力蛋白 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 介导的 PI3K/AKT 通路促进成纤维细胞增殖和迁移, 是一种已知的伤口愈合调节剂。Chen 等^[56]发现, 猪脱细胞真皮基质 (acellular dermal matrix, ADM) 诱导伤口中 miR-139-5p 表达的下调来上调与细胞分化、增殖、凋亡和黏附性相关的跨膜受体蛋白 (Notch1) 的表达, 从而加速皮肤伤口愈合。miR-126-5p 能够抑制 Notch1 抑制剂 Δ 样 1 同源物 (delta-like non-canonical Notch ligand 1, Dlk1), 促进内皮细胞增殖和修复, 在皮肤修复再生过程中具有促进作用^[57]。miR-126 家族的其他成员 (如 miR-126-3p) 在动脉损伤修复中也显示出促进细胞增殖的作用, Xiong 等^[58]将高表达 miR-126-3p 的细胞外囊泡转移到高葡萄糖损伤的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 之后, HUVEC 增殖和迁移能力增强, 坏死和凋亡细胞数量减少, 且血管生成能力改善。miR-19b 通过靶向趋化因子 CCL1 调节转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β 信号通路, 增加成纤维细胞增殖和迁移, 促进皮肤伤口愈合^[59]。Robinson 等^[60]研究表明, 抑制 miR-29a 可以增加角质形成细胞的基底黏附, 促进皮肤表皮的生长和再生。部分 miRNA 通过抑制炎症反应促进皮肤的修复再生, Zhang 等^[61]使用 miR-146a 模拟物转染衰老的真皮成纤维细胞实现过表达, 并测量炎症相关因子 (如白介素 (IL)-6、TRAF6、NF- κ B) 和活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 水平, 结果表明, miR-146a 通过抑制 NF- κ B 信号通路减少炎症因子的产生, 从而减轻慢性炎症对皮肤的影响。miR-146a 在调节免疫反应方面也发挥着重要作用, 能够减少促炎细胞因子的水平, 有助于维持皮肤的正常功能, 促进皮肤修复过程。miR-99b 能够抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain

associated protein 3, NLRP3) 炎症小体的激活, 减轻紫杉醇化疗引起的神经毒性, 还通过靶向 mTOR 信号通路, 促进骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 的增殖、迁移和分化, 为以间充质干细胞为关键成分的组织工程应用提供新思路^[62]。miR-31-5p 在皮肤修复再生过程中具有复杂的双重作用, 它通过激活 MAPK/ERK 信号通路, 能够促进皮肤上皮干细胞的转分化和短期修复能力, 有助于皮肤的愈合和再生^[63]。然而, 这种促进作用是有限的, miR-31-5p 过表达会上调与炎症相关的基因表达, 如 IL-1 β 和生长调节 α 蛋白 (chemokine (C-X-C motif) ligand 1, CXCL1), 从而加剧炎症反应, 阻碍皮肤的修复再生^[64]。此外, miRNA 也能够通过调控血管生成和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑参与皮肤修复和再生。miR-125a-3p 通过靶向神经损伤诱导蛋白 1 (nerve injury-induced protein 1, NIN1) 来抑制巨噬细胞介导的血管功能障碍, 间接促进血管生成^[65]。miR-590-3p 通过下调凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 表达来抑制氧化低密度脂蛋白介导的血管生成, 从而保护血管内皮细胞免受氧化应激损伤。另外, miR-590-3p 上调内皮细胞增殖相关基因 (如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)-A、MMP-2、MMP-9) 的表达, 同时下调凋亡相关基因 (如 Bax、Caspase-3) 的表达, 从而促进内皮细胞增殖以及减少其凋亡, 最终改善血管生成, 促进皮肤修复过程^[66]。Chai 等^[67] 通过转染 miR-486-5p 模拟物 (agomir-486-5p) 和抑制物 (antagomir-486-5p), 调控 miR-486-5p 表达, 检测 miR-486-5p 对髓核细胞炎症因子 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α)、细胞外基质相关基因 (如 Aggrecan、Collagen II) 和基质降解酶 (如 MMP-3、MMP-13、ADAMTS-4/5) 的影响, 发现 miR-486-5p 过表达抑制炎症因子和基质降解酶的表达, 提升细胞外基质相关基因水平, 这一功能有助于维持组织结构的稳定性和修复过程中的正常代谢。miRNA 在皮肤组织中呈现节律性表达, 且其活性与 CR 机制有关, 由于 miRNA 在皮肤组织再生各个阶段中都起到重要作用, 不同时间的皮肤再生修复效果和速率不同^[68]。

构成皮肤组织的角质形成细胞、成纤维细胞、中性粒细胞和巨噬细胞均表现出相应的 CR^[69-70], 或建立 DNA 复制和再生的昼夜周期^[12]。正常生理

状况下, 表皮角质形成细胞的增殖能力在生物的活动期相较于休息期更强。例如, 夜行性动物小鼠的皮肤角质形成细胞在白天增殖率较低, 而在午夜增殖率最高, 相反, 表现出昼行性特点的人类皮肤的角质形成细胞则在白天出现增殖高峰^[14]。在小鼠皮肤受损后的伤口愈合过程中, 成纤维细胞的迁移受昼夜节律的调节, 在夜间伤口愈合速度更快^[71]。Yosipovitch 等^[72] 调查了与人类皮肤屏障功能相关的皮肤变量 (包括经表皮水分流失、角质层水分、皮肤表面 pH 值和皮肤温度) 的 CR, 发现由于紫外线照射而受损的皮肤细胞的修复在夜间达到顶峰。皮肤损伤后存在复杂的再生修复机制, 需要各种类型皮肤细胞之间的相互作用和协调, CR 不仅影响巨噬细胞的极化和炎症反应, 还通过调控细胞增殖、迁移以及血管和神经生成等过程共同促进皮肤组织再生。炎症阶段释放的促炎因子和生长因子不仅促进炎症反应, 还参与后续的血管生成和细胞增殖, 为修复过程奠定基础。增殖阶段通过细胞增殖和迁移实现组织的快速修复, 同时, 血管生成也在此阶段显著增强, 内皮细胞通过增殖、迁移和分支形成新的血管网络, 为新生成的组织提供血液供应。重塑阶段通过胶原蛋白的重新排列和细胞外基质的稳定化完成最终的组织修复, 这些阶段的有序进行确保了皮肤能够有效地恢复其结构和功能。了解 CR 调控皮肤组织再生的细胞和分子机制有助于影响和加速皮肤组织再生修复过程。

3.1 炎症反应调控

组织和器官发生炎症阶段可以募集免疫细胞以清除伤口部位的污染物和坏死的细胞, 促进伤口愈合过程, 但过于强烈、持续时间过长的炎症反应可能会导致后续的皮肤再生受阻甚至组织损伤^[73]。与炎症反应相关的细胞主要是中性粒细胞和巨噬细胞, 中性粒细胞清除污染细菌并分泌促炎因子, 巨噬细胞不断监测皮肤微环境, 通过吞噬作用消除病原体 and 凋亡、坏死的细胞碎片以及消耗的中性粒细胞等, 以缓解炎症反应并发挥免疫抑制能力。

CR 通过与中央生物钟和细胞内在的自动调节反馈回路相关的机制调控细胞生长周期和细胞因子表达抑制炎症反应。Bmal1 基因缺失的小鼠巨噬细胞经脂多糖刺激后, 分泌的促炎细胞因子 IL-1 β 蛋白水平升高。Bmal1 基因缺失会增加琥珀酸代谢和升高丙酮酸激酶 M2-磷酸化信号转导及转录活化因子 3 (PKM2-pSTAT3) 通路活性, 进一步驱动 IL-1 β mRNA 的表达, 导致创面出现高炎症状态,

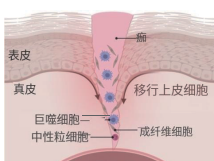
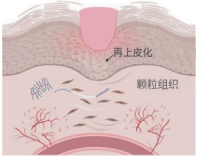
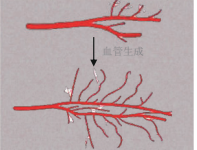
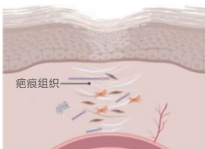
发生阶段	示意图	miRNA	炎症细胞因子	参考文献
炎症		miR-146a-5p, miR-21-3p, miR-126a-5p, miR-31-5p, miR-99b	IL-1, IL-6, IL-8, VEGF, EGF, TNF- α , TGF- α , CCL2, CX3CL1, PDGF等	[55, 57, 61, 64]
增殖		miR-139-5p, miR-19b, miR-21, miR-126a-5p, miR-29a, miR-31-5p, miR-99b等	EGF, PDGF, FGFs, VEGF, HGF, IGFs, IFNs, TGF- β , TNF- α , IL-1等	[55-57, 59-60, 62-63]
血管生成		miR-21-5p, miR-126-3p, miR-125a-3p, miR-590-3p, miR-486-5p, miR-21, miR-146a	VEGF, FGF, TGF- β , TNF- α 等	[55, 58-59, 61, 65-67]
重塑		miR-486-5p, miR-499, miR-29a, miR-21	TGF- β , PDGF, FGF2, CTGF, MMPs, TIMPs等	[55, 60, 67]

Fig. 2 The main miRNAs and inflammatory cytokines involved in different stages of skin regeneration

图2 皮肤再生各阶段涉及的主要miRNA和炎症细胞因子

对皮肤再生造成负面影响,说明CR基因 *Bmall* 对调控巨噬细胞诱导的炎症起到关键作用^[74]。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)和替代活化巨噬细胞(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^[75]。巨噬细胞的极化失调是创面愈合功能受损的重要原因,节律基因如 *Bmall* 和 *Clock* 的表达变化会影响巨噬细胞的极化^[76]。Timmons等^[74]观察到, *Bmall* 缺失的小鼠表现出巨噬细胞糖酵解失调和氧化应激水平升高,导致炎症反应加剧,影响伤口愈合。Sato等^[77]研究表明,节律基因 *NR1D1* 通过抑制趋化因子2的表达,减少脂多糖刺激后M1型巨噬细胞的极化,表明CR分子钟的正反馈调控途径对巨噬细胞极化具有积极作用。此外,生物钟还调控IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-17和CXCL1等促炎细胞因子的表达时间和持续时间,从而调节炎症过程^[78-79]。以上研究均表明,CR能够调节巨噬细胞极化和炎症因子的表达,减轻皮肤受损部位炎症反

应,从而促进皮肤的再生过程^[80]。

3.2 细胞增殖与迁移

细胞的增殖和迁移对皮肤组织再生至关重要,表皮干细胞和角质形成细胞等在增殖、迁移、分化及胆固醇代谢等多个生理过程中表现出CR变化。Janich等^[81]发现,生物钟使表皮干细胞倾向以24 h周期的方式对增殖和分化做出不同的反应,与人类表皮干细胞相同的振荡模式或核心时钟基因的机制可能与调节成体干细胞及其分化对应物的功能有关。Janich等^[82]研究发现, *Bmall* 和 *Per1/2* 的缺失分别增加和减少表皮干细胞的增殖,表明节律可通过影响表皮干细胞的细胞周期调控皮肤再生。角质形成细胞作为表皮的主要构成细胞类型,参与皮肤再生,促进创面再上皮化。在此过程中,巨噬细胞释放表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和TGF- α 以刺激角质形成细胞的迁移和增殖^[83],促进皮肤底层结构的恢复。Krüppel样因子(Krüppel-like factor, KLF)9是KLFs家族的重要成员,参与调节细胞增殖、分化、凋亡和组织器官发育等多个生理过程。KLF9在时钟下游发挥作用,驱动角质形成细胞的增殖呈昼夜节律性^[84]。Spörl等^[85]鉴定了大约300个具有显著日间依赖性表达

的基因, 发现CLOCK/BMAL1可以激活*Klf9*基因中的E-box, 并且BMAL1以日间依赖性方式与这些E-box结合, 引起*Klf9*在体内振荡表达。KLF9的表达受糖皮质激素调控, 白天皮质醇水平升高, 诱导KLF9的表达, 从而抑制角质形成细胞的增殖^[86]。成纤维细胞是一种成熟的细胞自主时钟模型, 具有强大的CR, 其收缩活动由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。皮肤创面中, 成纤维细胞迁移到伤口部位的行为受到CR调节并调控伤口愈合效率^[71]。Kowalska等^[87]证明生物钟通过NONO (PER的结合伴侣, 可调控细胞周期抑制剂) 控制细胞周期检查点调节因子p16, 进一步影响小鼠皮肤再生过程中成纤维细胞的增殖。核心时钟基因*Npas2*是*Clock*的旁系同源基因, 在皮肤成纤维细胞中表达, 也参与皮肤再生过程。相比于野生型小鼠, *Npas2*敲除小鼠的皮肤成纤维细胞增殖、迁移和收缩能力均显著升高, 伤口愈合速度更快, 表明敲除*Npas2*有助于小鼠体内皮肤组织再生^[88]。Farshadi等^[89]观察到, 核心节律基因*Bmal1*的缺失导致小鼠成纤维细胞CR丧失和细胞周期延长, 即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, 以控制细胞周期进程。此外, 成纤维细胞产生的纤维状肌动蛋白与球状肌动蛋白的比例表现出CR, 说明肌动蛋白聚合状态受CR控制, 细胞时钟能够通过调节肌动蛋白动力学影响皮肤再生的效率^[71]。

3.3 血管和神经生成

CR基因对血管生成过程也发挥着重要作用。在斑马鱼胚胎发育过程中, CR调节基因如*Bmal1*和*Per2*通过调控VEGF的表达, 对血管发育起着关键作用。例如, CR调节因子BMAL1能够直接结合到*VEGF*基因启动子区域的E-box元件, 从而激活*VEGF*基因的转录, 促进其表达^[90]。CR核受体REV-ERB α 敲除小鼠或血小板特异性敲除小鼠会表现出血液凝固功能受损, 即尾部出血时间明显延长, 且血小板聚集和血小板活化能力减弱。Shi等^[91]应用质谱和免疫沉淀分析发现, REV-ERB α 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。小鼠下肢缺血模型中, CR紊乱 (光照-黑暗环境颠倒) 的小鼠在血管密度和血流恢复方面比健康小鼠表现差, 表明CR紊乱导致节律基因隐花色素的表达被抑制, VEGF和基质

细胞衍生因子1的水平降低, 最终导致血管生成受损^[92]。通过主动收缩和放松来维持血管稳态是血管平滑肌细胞的主要功能。在小鼠颈动脉损伤模型中, 节律基因*Bmal1*在受损血管中的表达量显著增加, 进而抑制胞外信号调节激酶磷酸化诱导的血管平滑肌细胞增殖, 使得创面内血管数量下降, 导致创面供血不足, 创面组织再生速度减慢^[93]。

皮肤再生修复过程的另一个重要环节是神经功能的恢复^[94]。皮肤损伤后可能使皮下神经纤维、神经末梢、感受器完整性受损, 反之, 皮肤再生修复旨在恢复皮肤的生理功能尤其是保护能力, 并通过神经再生恢复神经元兴奋功能^[73]。包括神经干细胞在内的多种细胞通过受到CR基因调控从而影响增殖速率, 并参与修复重建, 影响细胞周期调控和神经递质释放及神经可塑性^[95]。Bouchard-Cannon等^[96-97]发现, 生物钟基因通过调控细胞周期影响大鼠海马区神经干细胞的再生。其中*Per2*基因通过暂时改变处于S期的神经干细胞数量来启动细胞周期进程。时钟基因*Bmal1*基因则能够控制神经干细胞增殖节奏, 防止干细胞过度增殖, 进而使海马区的神经发生及完整功能的产生可以有序进行。此外, 5-羟色胺、去甲肾上腺素、谷氨酸和 γ -氨基丁酸等多种神经递质在SCN区及脑内其他部位的释放均表现出明显的昼夜节律性^[98]。同时如激素 (褪黑素、类固醇)、神经肽类 (血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP)、抗利尿激素 (arginine vasopressin, AVP)、胃泌素释放肽 (gastrin-releasing peptide, GRP)、P物质)^[99]、细胞内调节细胞活动的因子 (钙结合蛋白、钙视网膜蛋白、垂体腺苷酸环化酶激活肽 (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP)、神经肽Y (neuropeptide Y, NPY)) 等神经调节因子也参与CR生物钟反馈调节网络, 分子间信息传递共同维持SCN调控的精细、准确及多样性^[100-101]。因此, CR通过调控细胞周期进程、影响神经递质释放及神经可塑性以促进神经再生。皮肤损伤后, 神经再生主要依赖于神经纤维的迁移和轴突的再生。Jeon等^[102]使用免疫组织化学和遗传神经元标记技术, 在小鼠坐骨神经分支选择损伤 (spared nerve injury, SNI) 模型中研究侧支生长介导的足底后爪皮肤再神经化的亚型特异性, 观察到受损区域附近的未受损神经纤维可以通过侧支生长重新进入受损区域, 实现了皮肤的重新神经化, 从而恢复感觉功能。背根神经节 (dorsal root

ganglion, DRG) 神经元的再生能力表现出时间依赖性, *Bmall* 基因的表达在特定时间点 (如 ZT20) 显著增加, 促进轴突再生^[103]。施万细胞在神经再生中也起到关键作用, 能够提供支持性环境并促进轴突再生。施万细胞在神经再生过程中表现出昼夜节律性, 其功能和形态变化与 CR 密切相关, 意味着施万细胞在不同时间段内表现出不同的功能状态, 从而影响神经信号的传递效率^[104]。尽管目前关于 CR 在神经再生领域的研究已取得一定成果, 但皮肤损伤后皮下神经纤维、神经末梢及感受器的再生和修复过程中, CR 的具体作用及其分子机制仍不明确, 需要进一步深入探究。

3.4 细胞外基质 (ECM) 重塑

ECM 存在于所有生物体的组织和器官中, 对细胞构建和信号生物活性因子启动的物理支架起着至关重要的作用。ECM 是由纤维蛋白、基质以及胶原蛋白、弹性蛋白和纤维连接蛋白等成分紧密相关的血管网络形成的复杂的三维微环境, 其重塑过程持续 2 周~1 年不等, ECM 沉积不足会延长伤口愈合的时间, 而沉积过度则会形成瘢痕^[105]。胶原蛋白是皮肤 ECM 的重要组成部分, 有助于角质细胞迁移以重建受损的表皮组织, 如多种基于胶原蛋白的材料可以促进伤口愈合。在伤口愈合过程中, 成纤维细胞会增殖和分化为肌成纤维细胞, 通过分泌胶原蛋白和其他 ECM 分子, 使组织连接更紧密^[106]。

CR 对胶原蛋白分泌途径的控制帮助维持胶原蛋白的稳态, 即在正常的节律情况下, 胶原蛋白每天在夜间分泌、组装, 而在白天慢慢开始降解, 两者达成动态平衡, 从而维持组织功能和组织的完整性, 尤其是在应对长期的机械负荷和损伤时。在小鼠跟腱损伤模型中, 节律基因 *Clock* 和 *Bmall* 的缺失使胶原蛋白纤维呈现异常积累和结构失常, 说明 CR 基因通过作用于胶原蛋白的形成过程来影响皮肤组织功能的稳态^[107]。而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成纤维细胞相关的纤维化结果。Dong 等^[108] 研究表明, 节律基因 *Bmall* 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, 纤维化进程减缓。

ECM 发生降解也是皮肤光老化的主要表现之一。过度暴露在紫外线下会促进皮肤过早出现老化表征, 即皮肤光老化, 导致胶原蛋白含量降低, 弹性纤维会变得紊乱^[109]。光老化的皮肤还表现出

ROS 的增加, ROS 可使基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 的产生增加, MMPs 通常参与 ECM 降解^[73, 104]。CR 控制皮肤组织的多种生理过程, 例如对紫外线的反应、伤口修复和免疫反应^[110], 有足够的力量通过组织结构再生修复光老化的皮肤。节律基因 *Bmall* 通过影响细胞代谢活动和细胞增殖周期 (特别是 S 期) 调节 ROS 的积累, 在 *Bmall* 基因敲除小鼠中, ROS 的昼夜变化消失, 且 ROS 水平在全天都较高, 表明 *Bmall* 在调节 ROS 产生与清除的平衡中起核心作用^[111]。CR 通过顺序地、节奏性地表达一系列关键蛋白质 (如 SEC61、TANGO1、PDE4D 和 VPS33B) 来调控胶原蛋白前体从内质网到质膜的转运, 并调节胶原蛋白的合成和降解, 维持组织内胶原蛋白含量的平衡, 从而促进光老化皮肤的再生修复^[112]。

4 总结与展望

CR 是生物体适应地球昼夜交替的一种生理现象, 通过调节睡眠、进食、激素水平、体温等多种生理功能, 更好地适应生存环境。生物体的内部时钟通过一系列复杂的分子机制调节 CR, 影响着几乎所有的生物过程。在现代社会中, 轮班工作、社交时差、睡眠障碍和夜间过度光照都会导致人们出现节律紊乱。CR 的紊乱与癌症、神经退行性疾病、代谢紊乱和炎症性疾病等多种急慢性疾病的发生有关。破坏正常的生理节律, 导致内分泌失调、睡眠质量下降、免疫功能受损, 影响个体的生理和心理健康。

皮肤作为人体外表层最大的器官, 同样受到 CR 的调控。CR 通过影响皮肤的细胞周期、细胞增殖、代谢以及细胞因子的释放, 调控皮肤的再生和修复, 它不仅影响着皮肤细胞的生物钟和调节机制, 还直接参与了损伤后的细胞再生、炎症反应和组织重建。CR 通过调控包括抗氧化防御在内的多种生理过程, 优化了皮肤的自我修复能力。细胞增殖是皮肤创面愈合过程中新组织生成的重要环节, 细胞增殖过快会导致过度的疤痕生成 (如瘢痕疙瘩), 而增殖不足则引起愈合不良。正常生理状态下, 表皮角质形成细胞和真皮成纤维细胞增殖能力在生物的活动期更强, 创面愈合速度更快。CR 还通过表达 SEC61、TANGO1 等关键蛋白调控胶原蛋白前体的转运, 调节胶原蛋白的合成和降解, 维持皮肤组织功能的稳态。*Bmall* 和 *Clock* 等节律基因以周期性方式表达, 调控 IL-1、IL-17、CXCL1、

TGF- β 和VEGF等细胞因子的表达,从而调节炎症反应和血管、神经生成过程,影响皮肤组织再生能力。

因此,CR在皮肤组织再生中发挥了重要作用,具体体现在调控细胞周期进程、影响细胞因子释放以及促进神经血管生成等方面。基于对细胞增殖、迁移和炎症反应的时间依赖性调节,通过CR相关基因调控,不仅可优化创面愈合的效率,还可能减少疤痕形成的风险。此外,激素水平的周期性变化进一步支持了组织再生过程,为临床干预提供了潜在的治疗靶点。然而,目前研究多集中在表皮层和真皮层细胞层面,但对于深层组织、皮肤免疫系统,以及皮肤屏障功能等方面的CR调控机制仍缺乏深入理解。且不同年龄、性别、生活方式以及健康状况的个体,其CR同步性可能存在差异,从而导致皮肤创伤修复速度和效果的不同。因此,如何在临床实践中根据个体的CR特征制定个性化的治疗方案是当前研究面临的挑战之一。未来的研究应集中于深入探讨CR在皮肤再生中的具体机制,包括基因调控网络、信号转导通路以及微环境的影响。同时,寻找基于CR的个性化治疗策略,比如通过调整给药时间以适应体内的生物节律,优化皮肤再生的效果,改善患者的生活质量,此领域的进一步探索将为皮肤组织再生基础研究和临床实践提供重要的理论支持并扩展应用前景。

参 考 文 献

- [1] Miller S, Son Y L, Aikawa Y, *et al.* Isoform-selective regulation of mammalian cryptochromes. *Nat Chem Biol*, 2020, **16**(6): 676-685
- [2] Mortimer T, Zinna V M, Atalay M, *et al.* The epidermal circadian clock integrates and subverts brain signals to guarantee skin homeostasis. *Cell Stem Cell*, 2024, **31**(6): 834-849.e4
- [3] Cederroth C R, Albrecht U, Bass J, *et al.* Medicine in the fourth dimension. *Cell Metab*, 2019, **30**(2): 238-250
- [4] Liu C, Liu Y, Xin Y, *et al.* Circadian secretion rhythm of GLP-1 and its influencing factors. *Front Endocrinol*, 2022, **13**: 991397
- [5] Briševac D, Prakash C, Kaiser T S. Genetic analysis of a phenotypic loss in the mechanosensory entrainment of a circalunar clock. *PLoS Genet*, 2023, **19**(6): e1010763
- [6] Takeuchi S, Shimizu K, Fukada Y, *et al.* The circadian clock in the piriform cortex intrinsically tunes daily changes of odor-evoked neural activity. *Commun Biol*, 2023, **6**(1): 332
- [7] El Cheikh Hussein L, Fontanaud P, Mollard P, *et al.* Nested calcium dynamics support daily cell unity and diversity in the suprachiasmatic nuclei of free-behaving mice. *PNAS Nexus*, 2022, **1**(3): pgac112
- [8] Piorz V, Helfrich-Förster C, Oster H. The role of the circadian clock system in physiology. *Pflugers Arch*, 2018, **470**(2): 227-239
- [9] Michalopoulos G K, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, **18**(1): 40-55
- [10] Sun X, Joost S, Kasper M. Plasticity of epithelial cells during skin wound healing. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2023, **15**(5): a041232
- [11] Dierickx P, Van Laake L W, Geijsen N. Circadian clocks: from stem cells to tissue homeostasis and regeneration. *EMBO Rep*, 2018, **19**(1): 18-28
- [12] Zhu P, Peek C B. Circadian timing of satellite cell function and muscle regeneration. *Curr Top Dev Biol*, 2024, **158**: 307-339
- [13] Liu B, Qu J, Zhang W, *et al.* A stem cell aging framework, from mechanisms to interventions. *Cell Rep*, 2022, **41**(3): 111451
- [14] Lyons A B, Moy L, Moy R, *et al.* Circadian rhythm and the skin: a review of the literature. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2019, **12**(9): 42-45
- [15] Camilion J V, Khanna S, Anasseri S, *et al.* Physiological, pathological, and circadian factors impacting skin hydration. *Cureus*, 2022, **14**(8): e27666
- [16] Harris-Tryon T A, Grice E A. Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science*, 2022, **376**(6596): 940-945
- [17] 张瑾, 相阳, 刘蕾, 等. 脱细胞基质在皮肤再生中的研究进展. *中国美容整形外科杂志*, 2024, **35**(4): 233-236
- [17] Zhang J, Xiang Y, Liu L, *et al.* *Chin J Aesthetic Plast Surg*, 2024, **35**(4): 233-236
- [18] Peña O A, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, **25**(8): 599-616
- [19] Zhu P, Hamlish N X, Thakkar A V, *et al.* BMAL1 drives muscle repair through control of hypoxic NAD⁺ regeneration in satellite cells. *Genes Dev*, 2022, **36**(3/4): 149-166
- [20] Patke A, Young M W, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, **21**(2): 67-84
- [21] Odriozola A, González A, Álvarez-Herms J, *et al.* Circadian rhythm and host genetics. *Adv Genet*, 2024, **111**: 451-495
- [22] Gentry N W, Ashbrook L H, Fu Y H, *et al.* Human circadian variations. *J Clin Invest*, 2021, **131**(16): 148282
- [23] Duan J, Greenberg E N, Karri S S, *et al.* The circadian clock and diseases of the skin. *FEBS Lett*, 2021, **595**(19): 2413-2436
- [24] Shafi A A, Knudsen K E. Cancer and the circadian clock. *Cancer Res*, 2019, **79**(15): 3806-3814
- [25] Honzlová P, Novosadová Z, Houdek P, *et al.* Misaligned feeding schedule elicits divergent circadian reorganizations in endo- and exocrine pancreas clocks. *Cell Mol Life Sci*, 2022, **79**(6): 318
- [26] Boivin D B, Boudreau P, Kosmadopoulos A. Disturbance of the circadian system in shift work and its health impact. *J Biol Rhythms*, 2022, **37**(1): 3-28
- [27] Costello H M, Johnston J G, Juffre A, *et al.* Circadian clocks of the kidney: function, mechanism, and regulation. *Physiol Rev*, 2022, **102**(4): 1669-1701
- [28] Healy K L, Morris A R, Liu A C. Circadian synchrony: sleep,

- nutrition, and physical activity. *Front Netw Physiol*, 2021, **1**: 732243
- [29] Salavaty A. Carcinogenic effects of circadian disruption: an epigenetic viewpoint. *Chin J Cancer*, 2015, **34**(9): 375-383
- [30] 杨宇荣, 邱颐, 王晓冬. 时钟基因在年龄相关认知障碍疾病中的研究进展. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, **42**(10): 1098-1102
Yang Y R, Qiu Y, Wang X D. *Int J Anesthesiol Resusc*, 2021, **42**(10): 1098-1102
- [31] Zhang J, Chang M, Wang X, *et al.* Pterostilbene targets the molecular oscillator ROR γ to restore circadian rhythm oscillation and protect against sleep restriction induced metabolic disorders. *Phytomedicine*, 2024, **125**: 155327
- [32] Kim E, Yoo S H, Chen Z. Circadian stabilization loop: the regulatory hub and therapeutic target promoting circadian resilience and physiological health. *F1000Res*, 2022, **11**: 1236
- [33] Masuda S, Kurabayashi N, Nunokawa R, *et al.* TRAF7 determines circadian period through ubiquitination and degradation of DBP. *Commun Biol*, 2024, **7**(1): 1280
- [34] Lowrey P L, Takahashi J S. Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms. *Adv Genet*, 2011, **74**: 175-230
- [35] Speksnijder E M, Bisschop P H, Siegelar S E, *et al.* Circadian desynchrony and glucose metabolism. *J Pineal Res*, 2024, **76**(4): e12956
- [36] Farhan M. The promising role of polyphenols in skin disorders. *Molecules*, 2024, **29**(4): 865
- [37] Glatte P, Buchmann S J, Hijazi M M, *et al.* Architecture of the cutaneous autonomic nervous system. *Front Neurol*, 2019, **10**: 970
- [38] Meixiong J, Basso L, Dong X, *et al.* Nociceptor-mast cell sensory clusters as regulators of skin homeostasis. *Trends Neurosci*, 2020, **43**(3): 130-132
- [39] He X, Gao X, Xie W. Research progress in skin aging and immunity. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(7): 4101
- [40] Pérez P. The mineralocorticoid receptor in skin disease. *Br J Pharmacol*, 2022, **179**(13): 3178-3189
- [41] Jin R, Luo L, Zheng J. The trinity of skin: skin homeostasis as a neuro-endocrine-immune organ. *Life*, 2022, **12**(5): 725
- [42] Lubov J E, Cvammen W, Kemp M G. The impact of the circadian clock on skin physiology and cancer development. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(11): 6112
- [43] Tanioka M, Yamada H, Doi M, *et al.* Molecular clocks in mouse skin. *J Invest Dermatol*, 2009, **129**(5): 1225-1231
- [44] Welz P S, Zinna V M, Symeonidi A, *et al.* BMAL1-driven tissue clocks respond independently to light to maintain homeostasis. *Cell*, 2019, **177**(6): 1436-1447.e12
- [45] Suh S, Choi E H, Atanaskova Mesinkovska N. The expression of opsins in the human skin and its implications for photobiomodulation: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2020, **36**(5): 329-338
- [46] Buhr E D, Vemaraju S, Diaz N, *et al.* Neuropsin (*OPN5*) mediates local light-dependent induction of circadian clock genes and circadian photoentrainment in exposed murine skin. *Curr Biol*, 2019, **29**(20): 3478-3487.e4
- [47] Sherratt M J, Hopkinson L, Naven M, *et al.* Circadian rhythms in skin and other elastic tissues. *Matrix Biol*, 2019, **84**: 97-110
- [48] Desotelle J A, Wilking M J, Ahmad N. The circadian control of skin and cutaneous photodamage. *Photochem Photobiol*, 2012, **88**(5): 1037-1047
- [49] Geyfman M, Andersen B. Clock genes, hair growth and aging. *Aging*, 2010, **2**(3): 122-128
- [50] Li W Q, Qureshi A A, Schernhammer E S, *et al.* Rotating night-shift work and risk of psoriasis in US women. *J Invest Dermatol*, 2013, **133**(2): 565-567
- [51] Yuan X, Ou C, Li X, *et al.* The skin circadian clock gene F3 as a potential marker for psoriasis severity and its bidirectional relationship with IL-17 signaling in keratinocytes. *Int Immunopharmacol*, 2024, **132**: 111993
- [52] 卢博文, 张书强, 徐绘. 昼夜节律与组织器官再生研究进展. *生物过程*, 2022, **12**(4): 224-232
Lu B W, Zhang S Q, Xu H. *Bioprocess*, 2022, **12**(4): 224-232
- [53] Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, **5**(1): a023267
- [54] Xie J, Wu W, Zheng L, *et al.* Roles of microRNA-21 in skin wound healing: a comprehensive review. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 828627
- [55] Simões A, Chen L, Chen Z, *et al.* Differential microRNA profile underlies the divergent healing responses in skin and oral mucosal wounds. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 7160
- [56] Chen X, Yang R, Wang J, *et al.* Porcine acellular dermal matrix accelerates wound healing through miR-124-3p. 1 and miR-139-5p. *Cytotherapy*, 2020, **22**(9): 494-502
- [57] Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, *et al.* microRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nat Med*, 2014, **20**(4): 368-376
- [58] Xiong W, Zhang X, Zhou J, *et al.* Astragaloside IV promotes exosome secretion of endothelial progenitor cells to regulate PIK3R2/SPRED1 signaling and inhibit pyroptosis of diabetic endothelial cells. *Cytotherapy*, 2024, **26**(1): 36-50
- [59] Cao G, Chen B, Zhang X, *et al.* Human adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-19b promotes the healing of skin wounds through modulation of the CCL1/TGF- β signaling axis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2020, **13**: 957-971
- [60] Robinson C J, Thiagarajan L, Maynard R, *et al.* Release of miR-29 Target Laminin C2 Improves Skin Repair. *Am J Pathol*, 2024, **194**(2): 195-208
- [61] Zhang L, Wang I C, Meng S, *et al.* miR-146a decreases inflammation and ROS production in aged dermal fibroblasts. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(13): 6821
- [62] 吴昭瑜, 许之珏, 蒲蕪吉, 等. 神经损伤诱导蛋白1的生理功能及其在相关疾病中的作用. *上海交通大学学报:医学版*, 2023, **43**(3): 358-364
Wu Z Y, Xu Z J, Pu H J, *et al.* *J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci*, 2023, **43**(3): 358-364
- [63] Yu Y, Zhang X, Liu F, *et al.* A stress-induced miR-31-CLOCK-

- ERK pathway is a key driver and therapeutic target for skin aging. *Nat Aging*, 2021, **1**(9): 795-809
- [64] Wang M J, Huang H J, Xu Y Y, *et al.* Metabolic rewiring in keratinocytes by miR-31-5p identifies therapeutic intervention for psoriasis. *EMBO Mol Med*, 2023, **15**(4): e15674
- [65] Hwang S J, Ahn B J, Shin M W, *et al.* miR-125a-5p attenuates macrophage-mediated vascular dysfunction by targeting *Ninjurin1*. *Cell Death Differ*, 2022, **29**(6): 1199-1210
- [66] Dai Y, Zhang Z, Cao Y, *et al.* miR-590-5p inhibits oxidized-LDL induced angiogenesis by targeting LOX-1. *Sci Rep*, 2016, **6**: 22607
- [67] Chai X, Si H, Song J, *et al.* miR-486-5p inhibits inflammatory response, matrix degradation and apoptosis of nucleus pulposus cells through directly targeting FOXO1 in intervertebral disc degeneration. *Cell Physiol Biochem*, 2019, **52**(1): 109-118
- [68] Fawcett S, Al Kassas R, M Dykes I, *et al.* A time to heal: microRNA and circadian dynamics in cutaneous wound repair. *Clin Sci*, 2022, **136**(8): 579-597
- [69] Aroca-Crevillén A, Adrover J M, Hidalgo A. Circadian features of neutrophil biology. *Front Immunol*, 2020, **11**: 576
- [70] Ella K, Csépanyi-Kömi R, Káldi K. Circadian regulation of human peripheral neutrophils. *Brain Behav Immun*, 2016, **57**: 209-221
- [71] Hoyle N P, Seinkmane E, Putker M, *et al.* Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing. *Sci Transl Med*, 2017, **9**(415): eaal2774
- [72] Yosipovitch G, Xiong G L, Haus E, *et al.* Time-dependent variations of the skin barrier function in humans: transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature. *J Invest Dermatol*, 1998, **110**(1): 20-23
- [73] Jo H, Brito S, Kwak B M, *et al.* Applications of mesenchymal stem cells in skin regeneration and rejuvenation. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(5): 2410
- [74] Timmons G A, Carroll R G, O'Siorain J R, *et al.* The circadian clock protein BMAL1 acts as a metabolic sensor in macrophages to control the production of pro IL-1 β . *Front Immunol*, 2021, **12**: 700431
- [75] Ivashkiv L B. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. *Trends Immunol*, 2013, **34**(5): 216-223
- [76] 王达利, 祁放. 从昼夜节律调控角度看创面愈合. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2024, **40**(5): 401-406
Wang D L, Qi F. *Chin J Burns*, 2024, **40**(5): 401-406
- [77] 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 Immunol*, 2014, **192**(1): 407-417
- [78] Man K, Loudon A, Chawla A. Immunity around the clock. *Science*, 2016, **354**(6315): 999-1003
- [79] Adrover J M, Del Fresno C, Crainiciuc G, *et al.* A neutrophil timer coordinates immune defense and vascular protection. *Immunity*, 2019, **50**(2): 390-402.e10
- [80] Sun Y, Jiang W, Horng T. Circadian metabolism regulates the macrophage inflammatory response. *Life Metab*, 2022, **1**(3): 224-233
- [81] Janich P, Toufighi K, Solanas G, *et al.* Human epidermal stem cell function is regulated by circadian oscillations. *Cell Stem Cell*, 2013, **13**(6): 745-753
- [82] Janich P, Pascual G, Merlos-Suárez A, *et al.* The circadian molecular clock creates epidermal stem cell heterogeneity. *Nature*, 2011, **480**(7376): 209-214
- [83] Ellis S, Lin E J, Tartar D. Immunology of wound healing. *Curr Dermatol Rep*, 2018, **7**(4): 350-358
- [84] 卢光振, 任文琦, 张龙玉, 等. 转录调节因子 KLF9 的研究进展. *生命科学*, 2023, **35**(4): 493-499
Lu G Z, Ren W Q, Zhang L Y, *et al.* *Chin Bull Life Sci*, 2023, **35**(4): 493-499
- [85] Spörl F, Korge S, Jürchott K, *et al.* Krüppel-like factor 9 is a circadian transcription factor in human epidermis that controls proliferation of keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(27): 10903-10908
- [86] Gans I M, Grendler J, Babich R, *et al.* Glucocorticoid-responsive transcription factor Krüppel-like factor 9 regulates *fbp5* and metabolism. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 727037
- [87] Kowalska E, Ripberger JA, Hoegger D C, *et al.* NONO couples the circadian clock to the cell cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(5): 1592-1599
- [88] Sasaki H, Hokugo A, Wang L, *et al.* Neuronal PAS domain 2 (*Npas2*)-deficient fibroblasts accelerate skin wound healing and dermal collagen reconstruction. *Anat Rec*, 2020, **303**(6): 1630-1641
- [89] Farshadi E, Yan J, Leclerc P, *et al.* The positive circadian regulators CLOCK and BMAL1 control G2/M cell cycle transition through Cyclin B1. *Cell Cycle*, 2019, **18**(1): 16-33
- [90] Jensen L D, Cao Z, Nakamura M, *et al.* Opposing effects of circadian clock genes *bmal1* and *period2* in regulation of VEGF-dependent angiogenesis in developing zebrafish. *Cell Rep*, 2012, **2**(2): 231-241
- [91] Shi J, Tong R, Zhou M, *et al.* Circadian nuclear receptor *Rev-erba* is expressed by platelets and potentiates platelet activation and thrombus formation. *Eur Heart J*, 2022, **43**(24): 2317-2334
- [92] Tsuzuki K, Shimizu Y, Suzuki J, *et al.* Adverse effect of circadian rhythm disorder on reparative angiogenesis in hind limb ischemia. *J Am Heart Assoc*, 2021, **10**(16): e020896
- [93] Takaguri A, Sasano J, Akihiro O, *et al.* The role of circadian clock gene *BMAL1* in vascular proliferation. *Eur J Pharmacol*, 2020, **872**: 172924
- [94] Peng L H, Xu X H, Huang Y F, *et al.* Self-adaptive all-in-one delivery chip for rapid skin nerves regeneration by endogenous mesenchymal stem cells. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(40): 2001751
- [95] 李东朋. 昼夜节律紊乱对大鼠脑损伤病理改变及 NGF 治疗影响的实验研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2016
Li D P. Experimental Study on the Effect of Circadian Rhythm Disorder on Pathological Changes of Brain Injury and NGF Treatment in Rats[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2016
- [96] Bouchard-Cannon P, Mendoza-Viveros L, Yuen A, *et al.* The circadian molecular clock regulates adult hippocampal

- neurogenesis by controlling the timing of cell-cycle entry and exit. *Cell Rep*, 2013, **5**(4): 961-973
- [97] Matsumoto Y, Tsunekawa Y, Nomura T, *et al.* Differential proliferation rhythm of neural progenitor and oligodendrocyte precursor cells in the young adult hippocampus. *PLoS One*, 2011, **6**(11): e27628
- [98] Ketchesin K D, Becker-Krail D, McClung C A. Mood-related central and peripheral clocks. *Eur J Neurosci*, 2020, **51**(1): 326-345
- [99] Achilly N P. Properties of VIP+ synapses in the suprachiasmatic nucleus highlight their role in circadian rhythm. *J Neurophysiol*, 2016, **115**(6): 2701-2704
- [100] Gan E H, Quinton R. Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. *Prog Brain Res*, 2010, **181**: 111-126
- [101] Craig Heller H, Ruby N F, Rolls A, *et al.* Adaptive and pathological inhibition of neuroplasticity associated with circadian rhythms and sleep. *Behav Neurosci*, 2014, **128**(3): 273-282
- [102] Jeon S M, Pradeep A, Chang D, *et al.* Skin reinnervation by collateral sprouting following spared nerve injury in mice. *J Neurosci*, 2024, **44**(15): e1494232024
- [103] De Virgiliis F, Mueller F, Palmisano I, *et al.* The circadian clock time tunes axonal regeneration. *Cell Metab*, 2023, **35**(12): 2153-2164.e4
- [104] Klymenko A, Lutz D. Melatonin signalling in Schwann cells during neuroregeneration. *Front Cell Dev Biol*, 2022, **10**: 999322
- [105] Chattopadhyay S, Raines R T. Review collagen-based biomaterials for wound healing. *Biopolymers*, 2014, **101**(8): 821-833
- [106] Meng D, Li Y, Chen Z, *et al.* Exosomes derived from antler mesenchymal stem cells promote wound healing by miR-21-5p/STAT3 axis. *Int J Nanomedicine*, 2024, **19**: 11257-11273
- [107] Chang J, Garva R, Pickard A, *et al.* Circadian control of the secretory pathway maintains collagen homeostasis. *Nat Cell Biol*, 2020, **22**(1): 74-86
- [108] Dong C, Gongora R, Sosulski M L, *et al.* Regulation of transforming growth factor-beta1 (TGF- β 1)-induced pro-fibrotic activities by circadian clock gene *BMAL1*. *Respir Res*, 2016, **17**: 4
- [109] Bao H, Cao J, Chen M, *et al.* Biomarkers of aging. *Sci China Life Sci*, 2023, **66**(5): 893-1066
- [110] Mahendra C K, Ser H L, Pusparajah P, *et al.* Cosmeceutical therapy: engaging the repercussions of UVR photoaging on the skin's circadian rhythm. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(5): 2884
- [111] 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. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(29): 11758-11763
- [112] Chen Y Y, Liu L P, Zhou H, *et al.* Recognition of melanocytes in immuno-neuroendocrinology and circadian rhythms: beyond the conventional melanin synthesis. *Cells*, 2022, **11**(13): 2082

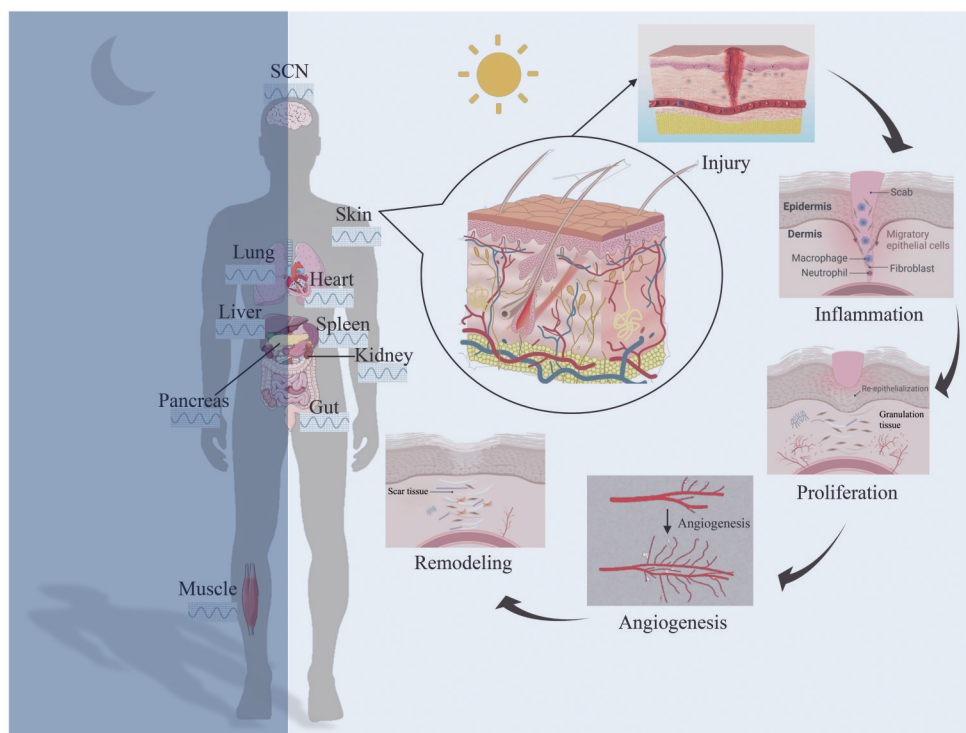
The Role and Mechanism of Circadian Rhythm Regulation in Skin Tissue Regeneration

ZHAO Ya-Qi^{1,2)}, ZHANG Lin-Lin^{1,2)}, MA Xiao-Meng^{1,2)}, JIN Zhen-Kai²⁾, LI Kun²⁾, WANG Min^{1,2)*}

⁽¹⁾School of Light Industry Science and Engineering, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China;

⁽²⁾Beijing Technology and Business University-Yanhua Zhongkang Joint Laboratory, Beijing 100048, China)

Graphical abstract



Abstract Circadian rhythm is an endogenous biological clock mechanism that enables organisms to adapt to the earth's alternation of day and night. It plays a fundamental role in regulating physiological functions and behavioral patterns, such as sleep, feeding, hormone levels and body temperature. By aligning these processes with environmental changes, circadian rhythm plays a pivotal role in maintaining homeostasis and promoting optimal health. However, modern lifestyles, characterized by irregular work schedules and pervasive exposure to artificial light, have disrupted these rhythms for many individuals. Such disruptions have been linked to a variety of health problems, including sleep disorders, metabolic syndromes, cardiovascular diseases, and immune dysfunction, underscoring the critical role of circadian rhythm in human health. Among the numerous systems

* Corresponding author.

Tel: 86-10-68984949, E-mail: wangm@th.btbu.edu.cn

Received: October 31, 2024 Accepted: January 22, 2025

influenced by circadian rhythm, the skin—a multifunctional organ and the largest by surface area—is particularly noteworthy. As the body's first line of defense against environmental insults such as UV radiation, pollutants, and pathogens, the skin is highly affected by changes in circadian rhythm. Circadian rhythm regulates multiple skin-related processes, including cyclic changes in cell proliferation, differentiation, and apoptosis, as well as DNA repair mechanisms and antioxidant defenses. For instance, studies have shown that keratinocyte proliferation peaks during the night, coinciding with reduced environmental stress, while DNA repair mechanisms are most active during the day to counteract UV-induced damage. This temporal coordination highlights the critical role of circadian rhythms in preserving skin integrity and function. Beyond maintaining homeostasis, circadian rhythm is also pivotal in the skin's repair and regeneration processes following injury. Skin regeneration is a complex, multi-stage process involving hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling, all of which are influenced by circadian regulation. Key cellular activities, such as fibroblast migration, keratinocyte activation, and extracellular matrix remodeling, are modulated by the circadian clock, ensuring that repair processes occur with optimal efficiency. Additionally, circadian rhythm regulates the secretion of cytokines and growth factors, which are critical for coordinating cellular communication and orchestrating tissue regeneration. Disruptions to these rhythms can impair the repair process, leading to delayed wound healing, increased scarring, or chronic inflammatory conditions. The aim of this review is to synthesize recent information on the interactions between circadian rhythms and skin physiology, with a particular focus on skin tissue repair and regeneration. Molecular mechanisms of circadian regulation in skin cells, including the role of core clock genes such as *Clock*, *Bmal1*, *Per* and *Cry*. These genes control the expression of downstream effectors involved in cell cycle regulation, DNA repair, oxidative stress response and inflammatory pathways. By understanding how these mechanisms operate in healthy and diseased states, we can discover new insights into the temporal dynamics of skin regeneration. In addition, by exploring the therapeutic potential of circadian biology in enhancing skin repair and regeneration, strategies such as topical medications that can be applied in a time-limited manner, phototherapy that is synchronized with circadian rhythms, and pharmacological modulation of clock genes are expected to optimize clinical outcomes. Interventions based on the skin's natural rhythms can provide a personalized and efficient approach to promote skin regeneration and recovery. This review not only introduces the important role of circadian rhythms in skin biology, but also provides a new idea for future innovative therapies and regenerative medicine based on circadian rhythms.

Key words circadian rhythm, clock gene, skin wound, tissue regeneration, scar

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0453

CSTR: 32369.14.pibb.20240453