

时钟基因 *BMAL1* 调节肌耐力的研究进展

杨 皓¹, 仁青扎西¹, 王 瑞¹, 梁雅楠¹, 柴锐青¹, 张沛然², 张同梅³, 赵星成¹

[摘要] 飞行疲劳是影响飞行员完成长航时跨域飞行任务的关键因素,肌耐力不足引起的骨骼肌疲劳是导致飞行疲劳的重要原因。昼夜节律与时钟基因在调节肌耐力方面发挥着重要作用,其中 *BMAL1* 是核心时钟基因之一,可通过调节肌肉代谢、能量产生及肌纤维转换过程影响肌耐力。昼夜节律紊乱或者 *BMAL1* 的异常表达可导致肌耐力下降,继而引起机体疲劳。该文综述了时钟基因 *BMAL1* 调节肌耐力的研究进展,旨在为提高飞行员在长航时跨域飞行中的肌耐力和抗疲劳能力提供新的思路和方法。

[关键词] 飞行疲劳; *BMAL1*; 昼夜节律; 肌耐力

[中图分类号] G804.2; R852

[文献标志码] A

[文章编号] 1674-9960(2026)04-0310-06

DOI:10.7644/j.issn.1674-9960.2025-00220

[引用本文] 杨 皓,仁青扎西,王 瑞,等.时钟基因 *BMAL1* 调节肌耐力的研究进展[J].军事医学,2026,50(4): 310-315.

Research progress in roles of clock gene *BMAL1* in regulating muscle endurance

YANG Hao¹, Renqing Zhaxi¹, WANG Rui¹, LIANG Yanan¹, CHAI Ruiqing¹, ZHANG Peiran², ZHANG Tongmei³, ZHAO Xingcheng^{1*}

(1. Department of Aerospace Medical Training, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 3. Center of Clinical Aerospace Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

*Corresponding author, Tel: 13892846250, E-mail: zhaoxc@fmmu.edu.cn

[Abstract] Flight fatigue can impact the ability of pilots to complete long endurance cross-domain flight missions, and skeletal muscle fatigue caused by insufficient muscle endurance is an important cause of flight fatigue. Circadian rhythm and clock genes reportedly play an important role in regulating muscle endurance, and *BMAL1* is one of the core clock genes that affect muscle endurance by regulating muscle metabolism, energy production, and muscle fiber-type switching. Disturbance of circadian rhythm or abnormal expressions of *BMAL1* can lead to decreased muscle endurance, resulting in body fatigue. In this paper, the research progress in the role of clock gene *BMAL1* in regulating muscle endurance is reviewed, which is expected to provide insights and methods for improving muscle endurance and anti-fatigue ability of pilots in long-endurance cross-domain flights.

[Key words] flight fatigue; *BMAL1*; circadian rhythm; muscle endurance

随着我国空军的快速发展,飞行员面临的训练任务日益复杂,包括长航时飞行、跨域飞行及倒班飞行等。长时间执行此类任务易导致机体昼夜节律显著紊乱,引发具有鲜明航空环境特色的飞行疲劳。与陆、海军等作业环境比较,飞行疲劳除了一般的体力与精神消耗外,还具有以下特点:随海拔

增加的座舱缺氧可抑制线粒体呼吸链功能;跨时区飞行导致的光照-睡眠周期改变引发飞行人员昼夜节律紊乱。上述特点均可导致肌耐力不足从而加速疲劳的产生。昼夜节律涉及以脑和肌肉组织芳香烃受体核转运蛋白样蛋白1 (brain and muscle ARNT-like 1, *BMAL1*) 为代表的多种时钟分子的精密调节,且 *BMAL1* 通过调节肌肉代谢、能量生成及肌纤维类型转化等过程,直接影响肌耐力水平。深入探究时钟基因与肌耐力之间的内在关联,有望为提升飞行员在长航时飞行中的抗疲劳能力与肌耐力提供创新性思路和策略。本文旨在系统综述近年来时钟基因 *BMAL1* 与肌耐力研究的最新进展,阐

[基金项目] 国家自然科学基金(82304019)

[作者简介] 杨 皓,男,本科,研究方向:缺氧与生物节律

[作者单位] 1.空军军医大学航空航天医学训练教研室,西安 710032; 2.空军军医大学生物化学与分子生物学教研室,西安 710032; 3.空军军医大学航空航天临床医学中心,西安 710032

[通信作者] 赵星成, Tel: 13892846250, E-mail: zhaoxc@fmmu.edu.cn

述其在调节肌肉质量与结构、能量代谢稳态及运动耐力方面的核心分子机制,为优化飞行员训练方案与健康保障体系提供科学依据。

1 节律紊乱与疲劳

1.1 昼夜节律

昼夜节律是一种内源的、可调适的、以近似24 h为一周期波动的生命过程,其核心机制是通过协调生物体内源节律与外部时间节律同步以维持正常的生理、心理功能^[1]。在哺乳动物中,这一复杂的时间调控体系呈现为分级组织架构,由位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的中枢生物钟主导,并协调分布于全身各器官组织的外周生物钟共同运作^[1,2]。昼夜节律的形成与维持依赖于内源性振荡机制与外源性环境信号的精确同步化。其中,光信号作为最主要的外源性授时因子,由视网膜中特化的光敏神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, ipRGC)感知,经由视网膜下丘脑束传递至SCN^[2]。SCN继而通过神经、体液及行为输出通路,将校准后的时间信号传递至外周组织,实现全身节律的同步化,确保生理功能与外界环境协调统一。该分子调控网络的核心是一组高度保守的时钟基因,包括*BMAL1*、时钟昼夜节律调节器(circadian locomotor output cycles kaput, *CLOCK*)、周期基因1/2/3(period 1/2/3, *PER1/2/3*)及隐花素1/2(cryptochrome 1/2, *CRY1/2*)。时钟分子构成精密的转录-翻译负反馈环路:*BMAL1*与*CLOCK*形成异二聚体转录激活复合物,特异性识别并结合下游钟控基因启动子区的E-box增强子元件,驱动*PER*和*CRY*等基因的表达,随后*PER/CRY*蛋白复合物入核并抑制*BMAL1/CLOCK*的转录活性,从而完成一个振荡周期^[3,4]。这一核心分子机制精准调控基因表达的昼夜性振荡,是机体生理节律性活动的基础。

1.2 节律紊乱的发生

核心时钟基因构成的转录-翻译反馈回路是维持昼夜节律稳定性的分子基础^[3,4]。这种内源性节律精密调控睡眠-觉醒周期和能量代谢等关键生理过程^[5,6]。而位于下丘脑SCN的中枢起搏器在此过程中扮演核心角色,能够接收并整合主要的外源性授时因子(如光信号),并协调内源性生理振荡与环境周期的同步^[7]。然而,当外部时间发生显著改变时(如倒班工作、跨时区长途飞行),机体面临的外部授时因子(尤其是光暗周期)与内源性生物钟相位失去同步。这种外部授时因子与内源性节律的失同步,会导致睡眠-觉醒周期及诸多内源性生理节

律与当前环境周期不再协调,即发生昼夜节律紊乱^[8]。此外,核心时钟分子(如*BMAL1*)的异常表达失调也是节律紊乱的重要原因。在*Bmal1*基因敲除小鼠模型中,其昼夜节律活动表现完全丧失,证实该基因在维持节律稳定性中关键作用^[9]。在人类,核心时钟基因*PER2*突变引起的家族性睡眠时相提前综合征(familial advanced sleep phase syndrome, FASPS)。由于*PER2*是*BMAL1/CLOCK*转录的关键负调控因子,其突变也能导致*BMAL1*的表达异常^[10]。进食时间作为独立于光信号的关键授时因子,可通过营养感受通路直接、快速地重置骨骼肌等外周生物钟,其效应甚至强于SCN的间接调控^[11]。这表明,在不规律进食时,外周组织时钟会与SCN中枢失同步,是代谢紊乱和肌耐力下降的重要诱因。研究发现,由基因异常或环境因素引发的持续节律紊乱,构成了多种代谢性疾病、睡眠障碍、免疫功能下降及神经精神疾病的重要病理生理基础^[12]。由于轮班制、跨时区旅行、夜间光照暴露等现代社会生活方式普遍存在,昼夜节律紊乱已成为影响机体健康与功能状态的突出公共卫生问题。

1.3 节律紊乱与疲劳

疲劳是一种主观感受,表现为持续的疲惫感与能量耗竭状态,同时伴随着注意力减退与任务执行能力下降,且不能通过短暂的休息得到完全恢复。疲劳又可分为生理疲劳和心理疲劳2个方面,通常与个体的能量水平下降、注意力分散以及执行任务的能力减弱有关^[12,13]。

昼夜节律紊乱已被证实是诱发和加剧疲劳的关键因素。节律紊乱导致的机体疲劳是一个复杂的过程,其核心在于中枢与外周生物钟的失同步化,进而引起连锁反应,如睡眠障碍^[5],代谢和激素变化^[6]和认知功能下降^[14]等,从生理和心理层面共同作用,最终导致机体出现持续性的疲劳现象。在生理层面上,疲劳的突出表现是骨骼肌性能的显著下降,其中骨骼肌耐力,即肌肉维持特定强度收缩的持久能力是评估肌肉功能的重要依据,并直接影响机体整体耐力水平。研究发现,肌耐力下降是生理性疲劳发生的重要机制^[12,15]。因此,提升肌耐力是增强机体抗疲劳能力的有效途径,对于缓解高强度运动训练及连续作战任务后的疲劳累积具有较为重要的意义。

2 肌肉组织中*BMAL1*调节肌耐力

时钟基因*BMAL1*在肌肉中高度表达并作为外周生物钟对肌肉进行调节,使肌肉内基因表达呈现出昼夜节律的振荡^[16],在调节肌肉发育分化、维持

肌肉生物钟节律、影响肌肉能量代谢等方面发挥着重要作用。时钟基因 *BMAL1* 通过调节骨骼肌内在基因表达,改变骨骼肌代谢和肌肉构成等因素,对于肌耐力的产生与维持十分重要。

2.1 *BMAL1* 与肌耐力的关系

时钟基因 *BMAL1* 表达与肌肉表型间存在密切联系,而骨骼肌表型可以解释耐力表现的差异。研究表明,时钟基因可通过影响肌肉纤维的构成、能量代谢等途径改变肌耐力水平。作为生物体内调节生物钟的核心元素,时钟基因对于肌耐力形成的调节作用逐渐受到科研人员的重视。研究表明,核心时钟基因 *BMAL1* 在骨骼肌中呈现高表达,*BMAL1* 可对机体的生物钟进行调节,而骨骼肌中的内源性生物钟对于维持正常的骨骼肌表型有重要意义。通过对单个核心时钟基因缺陷小鼠来研究时钟基因在骨骼肌中的功能发现,在 *Bmal1* 基因缺陷小鼠模型中,表现出线粒体数量显著减少,伴随线粒体活力的明显下降以及非正常线粒体数量异常增加的现象^[17,18],同时伴有肌节内蛋白质含量的降低或粗细肌丝组织结构的破坏^[19],这一系列线粒体功能障碍和骨骼肌结构的改变直接导致了骨骼肌耐力和运动耐力的显著下降。

2.2 *BMAL1* 通过调节肌肉构成影响肌耐力

肌节是骨骼肌的基本功能单位,主要由含有肌球蛋白的粗肌丝和含有肌动蛋白、原肌球蛋白和肌钙蛋白的细肌丝以及重要的关键辅助蛋白(如肌动蛋白)共同组成^[20]。肌节内蛋白的种类同时也决定了骨骼肌的纤维类型。哺乳动物骨骼肌纤维主要分为快肌纤维和慢肌纤维^[21]。快肌主要依靠无氧代谢(如脂肪酸的氧化)产生的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)快速提供短时间活动所需的能量,主导爆发力和速度能力,而慢肌则依靠有氧代谢来获得更持久和更不易疲劳的收缩,主导耐力和长时间活动的能力^[22]。核心时钟基因 *BMAL1* 是肌纤维类型稳态的关键调节因子。*BMAL1* 通过调节肌肉生成相关基因表达,影响成肌细胞分化与肌纤维表型,从而在肌纤维类型构成中发挥关键作用^[23,24]。研究显示, *Bmal1* 缺陷小鼠在全肌肉和单纤维水平上均显示出显著的肌力下降^[25],骨骼肌结构蛋白表达产生深刻变化,肌动蛋白、肌球蛋白和肌动蛋白等关键结构蛋白的表达显著减少^[24],表现出明显的肌丝结构改变,这些变化不仅影响了骨骼肌纤维的排列和形态,还可能导致其整体结构的稳定性和功能性的受损,从而导致肌节结构功能改变。上述分析表明, *BMAL1* 可改变肌肉构成,使肌节内蛋白质含量降低或粗细肌丝结构

破坏,导致骨骼肌性能下降,从而引起肌耐力的下降^[25]。Hodge 等^[26]研究揭示,在诱导型骨骼肌特异性 *Bmal1* 敲除小鼠模型中,慢肌纤维中常见的钙调节基因[如收钙素 2 (calsequestrin 2, *Casq2*)]表达增加,而参与碳水化合物代谢的基因[6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-双磷酸酶 1/3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-biphosphatase 1/3, *Pfkfb1/3*)、己糖激酶 2(hexokinase 2, *Hk2*)以及丙酮酸脱氢酶磷酸酶催化亚基 1 (pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit 1, *Pdp1*)]表达显著下调,表明底物利用从碳水化合物转向脂质^[27]。Schroder 等在诱导型骨骼肌特异性 *Bmal1* 敲除小鼠模型中发现,尽管骨骼肌出现了向慢肌纤维的病理性代偿性转变(表现为 II A 型肌纤维比例增加),但肌肉功能并未因此改善。相反,该模型小鼠表现出相对肌力显著下降、肌肉纤维化增加等类衰老表型^[24]。这一结果表明 *Bmal1* 基因缺失所引发的纤维类型重塑是一种在结构损伤和功能缺陷背景下的代偿性反应,而非功能性适应。即使慢肌纤维在代谢上更倾向于有氧氧化,但由于肌节结构破坏以及肌肉整体性能下降,骨骼肌的实际耐力仍表现为显著受损。上述结果表明,通过调节肌节结构完整性和功能完整性, *BMAL1* 等核心时钟基因间接调节了骨骼肌耐力。

2.3 *BMAL1* 通过调节能量代谢影响肌耐力

骨骼肌是机体代谢的重要场所, *BMAL1* 在骨骼肌中的表达对于维持其代谢稳态具有关键作用。*BMAL1* 通过调节线粒体功能、糖脂代谢相关酶的表达等,影响骨骼肌的能量代谢过程。研究表明, *Bmal1* 基因缺陷小鼠骨骼肌中的线粒体数量减少、活力下降,这可能与骨骼肌代谢异常有关^[28]。此外, *BMAL1* 还可能通过调节骨骼肌中的胰岛素信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶信号通路等,影响骨骼肌对营养物质的吸收和利用^[29]。从能量代谢的场所来看,线粒体作为细胞内合成 ATP 的重要细胞器,可通过有氧代谢增强骨骼肌的抗疲劳能力,从而提高肌耐力。*BMAL1* 可上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α) 等转录因子的表达,促进线粒体 DNA 的复制和转录,增加线粒体的数量,强化线粒体功能^[30]。同时, *BMAL1* 的表达水平与线粒体-肌质网(sarcoplasmic reticulum, SR)距离、线粒体大小、线粒体嵴密度呈正相关。*BMAL1*/CLOCK 复合物可直接结合并激活线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, *MFN2*) 基因的启动子区,同时抑制分裂蛋白如线粒体动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, *DRP1*) 的表达,从而主导

线粒体网络的融合倾向^[17,18]。这种融合态的线粒体拥有更密集的嵴结构,增大了与SR的接触面积(即减小线粒体-SR距离),这种结构优化了兴奋-收缩偶联中钙离子的缓冲与ATP的快速递送,极大提升了肌肉收缩的能量效率与耐久性。BMAL1还可通过调节线粒体融合与分裂的动态平衡来优化线粒体的形态。这种动态平衡有助于线粒体在骨骼肌纤维中的均匀分布,提高ATP的生成效率,为肌肉运作提供充足能量以提高肌肉耐力。因此,BMAL1可通过调节线粒体生物发生、形态及功能影响骨骼肌的能量供应。

而从代谢途径来看,骨骼肌的能量代谢主要依赖于糖和脂肪的氧化分解。BMAL1通过调节糖脂代谢相关酶的表达,影响骨骼肌的能量底物利用。在糖代谢方面,BMAL1可促进己糖激酶、磷酸果糖激酶等糖酵解关键酶的表达,加速葡萄糖的分解利用;此外,它还能上调丙酮酸脱氢酶复合体等糖有氧氧化关键酶的表达,促进葡萄糖的彻底氧化分解^[31]。在脂代谢方面,BMAL1可调节脂肪酸合成酶、乙酰辅酶A羧化酶等脂肪合成关键酶的表达,抑制脂肪的过度合成^[32],减少能量损失;同时,它还能上调肉碱棕榈酰转移酶I等脂肪氧化关键酶的表达,促进脂肪酸的 β -氧化分解^[11]。这些调节作用使得骨骼肌在不同运动状态下能够灵活调整能量底物的利用,优化能量供应效率,从而使骨骼肌展现出更强的肌耐力。

3 靶向昼夜节律和BMAL1提升肌耐力的策略

基于昼夜节律紊乱及其核心时钟基因*BMAL1*异常表达对肌耐力的显著负面影响,有针对性地调控昼夜节律及BMAL1功能成为提升肌耐力、对抗飞行疲劳的关键策略。笔者认为,根据干预层次和作用机制,可构建以下递进式干预体系。

3.1 行为干预:稳定节律、环境同步与运动训练的协同作用

该策略旨在通过稳定外部授时因子输入和强化内源性节律,并实施科学的耐力运动训练三者构成协同干预,为*BMAL1*等时钟基因的正常振荡性表达创造基础环境。通过规律作息和科学训练的核心策略,达到强化内源性节律和直接提升肌耐力的目标。规律作息对于面临倒班和跨时区飞行挑战的飞行员尤为重要,在维持SCN中枢起搏器的稳定性和外周时钟的同步化方面发挥关键作用,保证褪黑素、睾酮和皮质醇等激素分泌的节律性。在此基础上,可辅以基于人体昼夜节律相位响应曲线的强光干预策略:在特定时间点(如目标生物钟时间的

清晨)暴露于强光下,可通过ipRGC-SCN通路抑制褪黑素分泌,并激活*PER1*等时钟基因表达^[2],从而产生显著的相位提前效应;反之,在傍晚光照则可能诱导相位延迟^[33]。这种非视觉的光照治疗能主动、快速地重置SCN中枢起搏器相位,是保证其稳定性和同步外周时钟的最有效手段之一。另有研究表明,规律作息还能显著提升男性夜间生长激素水平,稳定皮质醇波动并维持较高睾酮水平^[34-36]。这种优化的激素环境为骨骼肌提供了有利的生理稳态,通过促进肌肉质量维持和功能优化来提升基础肌耐力^[37]。而科学训练,如规律且定时运动,本身是一种强有力的授时因子,能有效强化外周组织,尤其是骨骼肌中时钟的同步性^[38]。更重要的是,抗阻训练和有氧耐力训练能直接提升肌耐力,通过诱导骨骼肌适应性改变,包括线粒体生物合成增加、毛细血管密度提升、肌纤维类型优化以及代谢酶活性增强^[39],显著提高肌肉持续运动和抗疲劳能力。特定模式下的运动训练(如傍晚适度运动)还能调节时钟基因表达,通过影响骨骼肌中*BMAL1*等核心时钟基因的表达幅度和相位,优化其节律性^[40],进而正向调节肌肉代谢、修复与重塑过程。此层级是调节体系的基础,直接作用于生物钟系统的输入和输出环节。

3.2 代谢干预:时间饮食调节代谢节律性

在稳定节律基础上,可通过精准调节营养摄入的时机与成分,进一步靶向外周组织(尤其是骨骼肌)的生物钟及代谢通路,实现节律性代谢重编程以增强肌耐力。均衡营养保障能量底物供应,且特定饮食模式,如限时进食(time-restricted feeding, TRF),能显著提升运动耐力^[41],核心机制在于TRF作为一种强有力的外周授时因子,可重塑骨骼肌时钟基因(如*PER2*、*BMAL1*)的表达节律和相位。李旻典等^[41]研究证实,在睡眠期进行TRF,能够显著增强小鼠的运动耐力,其耐力增强效应严格依赖于完整的*PER2*和*BMAL1*基因功能,而*Bmal1*敲除小鼠在TRF下表现出肌肉氧化磷酸化关键酶活性(如ATP合酶)受损及耐力提升效应消失,揭示*BMAL1*在介导饮食时间信号、调节肌肉能量代谢(特别是慢肌纤维的氧化能力)和提升耐力中的核心枢纽作用。该层级通过干预代谢进而影响生物钟环路,实现对肌肉耐力更精细的调控。

3.3 靶向药物干预:精准调节BMAL1表达与活性

针对行为与代谢干预无法完全克服的深度节律紊乱或特定病理状态,直接靶向核心时钟分子BMAL1,调节其表达水平、转录活性及蛋白稳定,该干预策略具有较高的精准性和深度,其核心目标是

人工重塑或增强 BMAL1 介导的节律性基因转录网络,优化肌肉代谢、纤维类型转换及线粒体功能。研究发现多种天然或合成化合物具有相关潜力,如白藜芦醇,通过激活去乙酰化酶(sirtuin 1, SIRT1),促进 SIRT1 与 BMAL1/CLOCK 复合物的结合,诱导关键转录共激活因子 PGC-1 α 的活化和去乙酰化^[42,43]。PGC-1 α 不仅能显著增强线粒体生物合成与功能,提升骨骼肌氧化能力和向抗疲劳型慢肌纤维转化^[44],其本身也是 BMAL1 的重要正向调节因子,形成 SIRT1-PGC-1 α -BMAL1 正反馈环路,协同放大生物钟与代谢的协调效应^[45]。此外,姜黄素可直接作用于 BMAL1,诱导其表达水平上调和相位前移^[44],从而增强 BMAL1/CLOCK 复合物对下游钟控基因和代谢相关基因的转录激活,最终提升肌肉耐力和抗疲劳能力^[46]。

4 展望

目前已发现昼夜节律与核心时钟基因 *BMAL1* 在调节骨骼肌质量维持、结构重塑、能量代谢及运动耐力中的关键作用,为构建靶向 BMAL1 的肌耐力提升策略提供了关键理论基础。后续研究可建立基于 BMAL1 的多层次策略体系:针对间歇性低氧场景可在飞行前补充如白藜芦醇激活 SIRT1-PGC-1 α -BMAL1 信号通路以增强线粒体生物发生和氧化磷酸化能力,提升肌肉在低氧环境下的能量供应效率,从细胞代谢层面延缓疲劳发生;针对跨时区节律紊乱场景,采用“中枢-外周”双靶点调控策略,利用强光照射调节 SCN 中枢时钟相位,同步通过 TRF 直接强化骨骼肌等外周组织的时钟同步性,使 BMAL1 节律性表达在飞行阶段处于最佳相位,保障肌肉功能在时差适应期的稳定性。随着未来 BMAL1 分子功能网络的深入解析,靶向昼夜节律和 BMAL1 的综合策略不仅可以显著提升飞行员长航时跨域飞行的持续作战能力与安全性,更可能通过“肌-脑-代谢”跨系统协同机制,为其他作战人员的疲劳防护、伤病康复及整体战备能力提升提供切实有效的解决方案。

【参考文献】

- [1] CHOWDHURY D, WANG C, LU A P, et al. Understanding quantitative circadian regulations are crucial towards advancing chronotherapy[J]. Cells, 2019, 8(8):883.
- [2] GENTRY N W, ASHBROOK L H, FU Y H, et al. Human circadian variations[J]. J Clin Invest, 2021, 131(16):e148282.
- [3] AOYAMA S, SHIBATA S. The role of circadian rhythms in muscular and osseous physiology and their regulation by nutrition and exercise[J]. Front Neurosci, 2017, 11:63.
- [4] 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.
- [5] MEYER N, HARVEY A G, LOCKLEY S W, et al. Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep[J]. Lancet, 2022, 400(10357):1061-1078.
- [6] SMITH H A, BETTS J A. Nutrient timing and metabolic regulation[J]. J Physiol, 2022, 600(6):1299-1312.
- [7] FISHBEIN A B, KNUTSON K L, ZEE P C. Circadian disruption and human health[J]. J Clin Invest, 2021, 131(19):e148286.
- [8] ZHANG F, LI W, LI H, et al. The effect of jet lag on the human brain: a neuroimaging study[J]. Hum Brain Mapp, 2020, 41(9):2281-2291.
- [9] BUNGER M K, WILSBACHER L D, MORAN S M, et al. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals[J]. Cell, 2000, 103(7):1009-1017.
- [10] CAI Y D, XUE Y, TRUONG C C, et al. CK2 Inhibits TIMELESS nuclear export and modulates CLOCK transcriptional activity to regulate circadian rhythms[J]. Curr Biol, 2021, 31(3):502-514.
- [11] FRAZIER K, MANZOOR S, CARROLL K, et al. Gut microbes and the liver circadian clock partition glucose and lipid metabolism[J]. J Clin Invest, 2023, 133(18):e162515.
- [12] PATTYN N, VAN CUTSEM J, DESSY E, et al. Bridging exercise science, cognitive psychology, and medical practice: is “cognitive fatigue” a remake of “the emperor’s new clothes”?[J]. Front Psychol, 2018, 9:1246.
- [13] MEEUSEN R, VAN CUTSEM J, ROELANDS B. Endurance exercise - induced and mental fatigue and the brain[J]. Exp Physiol, 2021, 106(12):2294-2298.
- [14] TAILLARD J, SAGASPE P, PHILIP P, et al. Sleep timing, chronotype and social jetlag: impact on cognitive abilities and psychiatric disorders[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 191:114438.
- [15] ZHANG J, PEARSON A Z, GRUNAU M, et al. The role of muscle mass in endurance performance and neuromuscular fatigue: a systematic review and meta-analysis[J]. Sports Med, 2025, 55(11):2809-2824.
- [16] PROCOPIO S B, ESSER K A. Clockwork conditioning: aligning the skeletal muscle clock with time-of-day exercise for cardiometabolic health[J]. J Mol Cell Cardiol, 2025, 198:36-44.
- [17] FIGUEROA-TOLEDO A M, GUTIÉRREZ-PINO J, CARRIEL NESVARA A, et al. BMAL1 and CLOCK proteins exhibit differential association with mitochondrial dynamics, protein synthesis pathways and muscle strength in human muscle[J]. J Physiol, 2024, 602(23):6403-6415.
- [18] CARRIEL-NESVARA A, MUÑOZ-MEDINA C, DELDICQUE L, et al. The role of the circadian clock in regulating mitochondrial dynamics and their impact on skeletal muscle function and metabolism[J]. J Physiol, 2025, doi: 10.1113/JP289019.
- [19] KAHN R E, ZHU P, ROY I, et al. Ablation of satellite cell-specific clock gene, Bmal1, alters force production, muscle damage, and repair following contractile - induced injury[J]. FASEB J, 2025, 39(2):e70325.
- [20] WANG Z, GRANGE M, WAGNER T, et al. The molecular basis

- for sarcomere organization in vertebrate skeletal muscle [J]. *Cell*, 2021, 184(8): 2135–2150.
- [21] KUHNEN G, GUEDES RUSSOMANNO T, MURGIA M, et al. Genes whose gain or loss of function changes type 1, 2A, 2X, or 2B muscle fibre proportions in mice—a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12933.
- [22] SCHIAFFINO S, CHEMELLO F, REGGIANI C. The diversity of skeletal muscle fiber types [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2025, 17(8): a041477.
- [23] HARFMANN B D, SCHRODER E A, ESSER K A. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle [J]. *J Biol Rhythms*, 2015, 30(2): 84–94.
- [24] SCHRODER E A, HARFMANN B D, ZHANG X, et al. Intrinsic muscle clock is necessary for musculoskeletal health [J]. *J Physiol*, 2015, 593(24): 5387–5404.
- [25] LAING N G, NOWAK K J. When contractile proteins go bad: the sarcomere and skeletal muscle disease [J]. *Bioessays*, 2005, 27(8): 809–822.
- [26] HODGE B A, WEN Y, RILEY L A, et al. The endogenous molecular clock orchestrates the temporal separation of substrate metabolism in skeletal muscle [J]. *Skelet Muscle*, 2015, 5: 17.
- [27] CHEMELLO F, BEAN C, CANCELLARA P, et al. Microgenomic analysis in skeletal muscle: expression signatures of individual fast and slow myofibers [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16807.
- [28] WADA T, ICHIHASHI Y, SUZUKI E, et al. Deletion of *Bmal1* prevents diet-induced ectopic fat accumulation by controlling oxidative capacity in the skeletal muscle [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2813.
- [29] VIGGARS M R, BERKO H E, HESKETH S J, et al. Skeletal muscle BMAL1 is necessary for transcriptional adaptation of local and peripheral tissues in response to endurance exercise training [J]. *Mol Metab*, 2024, 86: 101980.
- [30] SCARPULLA R C. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function [J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(2): 611–638.
- [31] ZHANG Y, YAN Z, NAN N, et al. Circadian rhythm disturbances involved in ozone-induced glucose metabolism disorder in mouse liver [J]. *Sci Total Environ*, 2023, 905: 167316.
- [32] PAN X, MOTA S, ZHANG B. Circadian clock regulation on lipid metabolism and metabolic diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1276: 53–66.
- [33] MELÉNDEZ-FERNÁNDEZ O H, LIU J A, NELSON R J. Circadian rhythms disrupted by light at night and mistimed food intake alter hormonal rhythms and metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3392.
- [34] LIU P Y, REDDY R T. Sleep, testosterone and cortisol balance, and ageing men [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(6): 1323–1339.
- [35] GROSSER L, KNAYFATI S, YATES C, et al. Cortisol and shiftwork: a scoping review [J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 64: 101581.
- [36] BRACCI M, ZINGARETTI L, MARTELLI M, et al. Alterations in pregnenolone and testosterone levels in male shift workers [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(4): 3195.
- [37] KRAEMER W J, RATAMESS N A, HYMER W C, et al. Growth hormone (s), testosterone, insulin-like growth factors, and cortisol: roles and integration for cellular development and growth with exercise [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 33.
- [38] MARTIN R A, VIGGARS M R, ESSER K A. Metabolism and exercise: the skeletal muscle clock takes centre stage [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(5): 272–284.
- [39] EGAN B, SHARPLES A P. Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training [J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(3): 2057–2170.
- [40] 傅泽铤, 夏雨, 丁海丽. 时钟基因 BMAL1 在运动性骨骼肌损伤恢复中的作用 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2022, 38(3): 220–226.
- [41] XIN H, HUANG R, ZHOU M, et al. Daytime-restricted feeding enhances running endurance without prior exercise in mice [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(7): 1236–1251.
- [42] SPALENIAK W, CUENDET M. Resveratrol as a circadian clock modulator: mechanisms of action and therapeutic applications [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(7): 6159–6170.
- [43] LAGOUGE M, ARGMAN C, GERHART-HINES Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α [J]. *Cell*, 2006, 127(6): 1109–1122.
- [44] KUKKEMANE K, JAGOTA A. Therapeutic effects of curcumin on age-induced alterations in daily rhythms of clock genes and Sirt1 expression in the SCN of male Wistar rats [J]. *Biogerontology*, 2019, 20(4): 405–419.
- [45] FOTEINOU P T, VENKATARAMAN A, FRANCEY L J, et al. Computational and experimental insights into the circadian effects of SIRT1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(45): 11643–11648.
- [46] KHYATI, MALIK I, AGRAWAL N, et al. Melatonin and curcumin reestablish disturbed circadian gene expressions and restore locomotion ability and eclosion behavior in *Drosophila* model of Huntington's disease [J]. *Chronobiol Int*, 2021, 38(1): 61–78.

(蒋丽勇 编辑 2025-08-25 收稿)