

## 时钟基因 *PER* 调控血压的研究进展

计慧芳, 付阳, 董一飞\*

(南昌大学第二附属医院 心血管内科 江西省分子医学重点实验室, 江西 南昌 330006)

**摘要:** 时钟基因的异常表达与血压昼夜节律紊乱以及高血压的发生发展密切相关。本文总结了时钟基因周期基因(*PER*)与血压昼夜节律的关系, 在与血压调控相关的外周组织器官中 *PER* 的异常表达对血压的影响以及高血压时间疗法的研究进展。旨在为高血压的临床诊治和预后提供新思路。

**关键词:** *PER*; 血压昼夜节律; 高血压; 时间疗法

中图分类号: R54 文献标志码: A

## Advances in research on blood pressure regulation by clock gene *PER*

Ji Hui-fang, Fu Yang, Dong Yi-fei\*

(Department of Cardiovascular Medicine, Jiangxi Key Laboratory of Molecular Medicine,  
the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**Abstract:** The abnormal expression of clock genes is closely related to the circadian rhythm of blood pressure and to the occurrence and development of hypertension. This article summarizes the relationship between the clock gene period (*PER*) and the circadian rhythm of blood pressure, the influence of abnormal expression of *PER* in peripheral tissues and organs related to blood pressure regulation on blood pressure, and the research progress in the field of hypertension chronotherapy. The author hopes to provide new ideas for the clinical diagnosis, treatment and prognosis of hypertension.

**Key words:** *PER*; blood pressure circadian rhythm; hypertension; chronotherapy

高血压是临床最常见的心血管系统慢性疾病,也是公认的危害人类健康的风险之一。目前认为高血压是由于先天遗传与许多致病性增压因素和生理性减压因素相互作用的结果,主要包括遗传因素、高钠低钾饮食、肥胖、精神紧张和年龄等危险因素<sup>[1]</sup>。时钟基因表达异常与血压昼夜节律紊乱以及高血压的发生发展密切相关。周期基因(period, *PER*)作为一种时钟基因,在调控血压方面起着不可或缺的作用。本文复习相关文献,对 *PER* 调控血压以及高血

压时间疗法的最新研究进展进行综述。

### 1 时钟基因简介

为适应地球 24 h 自转的生存环境,生物体进化出了一种内源性调节系统——生物钟。生物钟主要由时钟基因组成和调节,几乎存在于人体所有细胞中,在协调生物功能的节律性方面起着关键作用。时钟基因主要位于大脑和外周组织中,位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的中央时

收稿日期: 2020-09-17 修回日期: 2021-01-04

基金项目: 国家自然科学基金(81960088)

\* 通信作者 (corresponding author): yf\_dong66@126.com

钟被认为是产生昼夜节律的主要起搏点,并起到同步外周时钟的作用。然而,事实上许多位于外周组织中的外周时钟可以不依赖 SCN 自主产生昼夜节律。近期研究发现,脉络丛时钟在稳健性方面甚至超过了 SCN<sup>[2]</sup>。表明 SCN 是外周时钟的主要协调器而非起搏点。

在分子水平,中央时钟和外周时钟均由相互连接的时钟基因转录/翻译反馈环组成。在白天,时钟基因 *BMAL1* 与 *CLOCK* 转录翻译后相互作用形成异二聚体,通过 E-box 介导 *PER* 和 *CRY* 的转录翻译。*PER* 和 *CRY* 相互作用后进入细胞核通过抑制 *BMAL1/CLOCK* 异二聚体的活性进而抑制自身的转录。在没有从头合成的情况下,*PER* 和 *CRY* 在夜间被泛素化或蛋白酶体降解途径逐渐耗尽,从而终止转录抑制并启动新一轮转录/翻译反馈环<sup>[3]</sup>。另一辅助反馈环涉及 *REV-ERBs* 和 *RORs* 核受体家族,它们也受 *BMAL1/CLOCK* 异二聚体转录调控。*REV-ERBs* 和 *RORs* 相互竞争与 *BMAL1* 启动子反应元件 (*RRE*) 结合,*ROR $\alpha$*  激活 *BMAL1* 的表达,而 *REV-ERB $\alpha$*  抑制 *BMAL1* 的表达<sup>[4,5]</sup>。这些时钟基因通过 *E-box* 或 *RRE* 等顺式元件调控各钟控基因的转录水平,从而产生节律性的生理功能。此外,近年来发现还有许多其他时钟基因可能也参与调控,目前关于时钟基因调控生理功能昼夜节律的确切分子机制在很大程度上未被阐明。

## 2 *PER* 与血压昼夜节律

生理状态下,血压遵循 24 h 昼夜节律模式,夜间血压较日间下降 10%~20%,这种正常的血压昼夜节律被称为杓型血压。血压昼夜节律主要受内在遗传和外在环境因素的影响,其中内源性生物钟通过时钟基因来调控血压昼夜节律。*PER* 是最早被发现的时钟基因,具有多种亚型包括 *PER1*、*PER2*、*PER3*。*PER* 参与许多重要的细胞功能,*PER* 的异常表达与血压昼夜节律紊乱和高血压的发生发展密切相关。*PER1* 敲除小鼠在高盐饮食和盐皮质激素 (HS/DOCP) 处理后患有非杓型高血压<sup>[6]</sup>。肾素-2 转基因 TGR (mREN2) 27 大鼠出现血压升高和心肌肥厚,并且在非活动期出现血压节律倒置达峰值,检测发现 *BMAL1* 和 *CLOCK* 表达在 SCN 表现为上调,*PER2* 表达在延髓腹外侧头端表现为上调<sup>[7]</sup>。同

时,孤束核中的 *BMAL1*、*CLOCK* 和 *PER* 表现为下调。表明中枢性 *PER* 异常表达与血压节律紊乱和高血压的发生发展存在一定相关性。此外,多项研究证实心脏、血管、肾脏和神经内分泌系统等外周组织中 *PER* 的表达情况对血压也有相当大的影响。

## 3 *PER* 参与血压调节

### 3.1 *PER* 对血管系统的影响

时钟基因存在外周许多组织细胞中,其中包括内皮细胞、平滑肌细胞和血管干细胞等。血管中的时钟基因对血管收缩、血流动力学、炎症反应以及内皮性一氧化氮的合成和释放等均具有调节作用,在调控血压方面具有重要作用。在 *PER2* 突变小鼠中可观察到主动脉内皮舒张功能受损,内皮功能受损与 NO、前列腺素减少以及环氧合酶-1 衍生的血管收缩剂释放增加有关<sup>[8]</sup>。L-茶氨酸能够上调地塞米松诱导的血管平滑肌细胞中 *PER2*、*BMAL1*、*CRY1* 等时钟基因的昼夜表达幅度,并且降低血管收缩相关基因 Ras 同源基因家族成员 A (member A of the Ras homologous gene family, RhoA)、Rho 相关蛋白激酶 2 (Rho kinase 2, ROCK2) 和蛋白激酶 C 磷酸酶抑制蛋白 17 (protein kinase C-potentiated phosphatase inhibitor of 17 ku, CPI-17) 的昼夜表达幅度,这些血管收缩相关基因在介导细胞骨架调节、平滑肌细胞收缩和调节血压方面起着关键作用<sup>[9]</sup>。提示 L-茶氨酸可能通过影响时钟基因和血管收缩相关基因的表达来改善血管平滑肌的重构从而预防高血压等心血管疾病的发生。综上所述,*PER2* 在调节血管功能和血压中发挥重要作用,并且 *PER2* 对血管系统可能具有保护作用。

### 3.2 *PER* 对心脏的影响

心脏中的时钟基因存在于各种细胞类型中,包括心肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞等。心脏中的时钟基因会影响许多维持心脏功能的生理过程,包括新陈代谢、电活动和细胞信号传导等。其中,心脏中的 *PER2* 在心肌缺血、脂肪酸代谢和葡萄糖代谢中有着重要作用。*PER2* 在小鼠心肌缺血期间具有保护功能,并且 *PER2* 基因多态性可能与心肌梗死有关<sup>[10]</sup>。雄性大鼠在长期饮酒后与对照组大鼠相比其心脏 *PER2* 表达下调,乙醇代谢酶细胞色素 P450 酶 2E1 (cytochrome P450 2E1, CYP2E1) 和血红

素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)表达上调<sup>[11]</sup>。同时,长期饮酒的雄性大鼠表现出夜间血压下降、心率降低以及血压和心率的昼夜节律减弱。超声心动图显示,在没有心脏重构的情况下,大鼠心脏射血分数显著降低。提示长期饮酒导致的雄性大鼠心血管系统功能紊乱可能与心脏中 *PER2* 表达下调以及 CYP2E1 和 HO-1 活性升高有关。综上所述, *PER2* 不仅对血管系统具有保护作用,对心脏也具有保护作用。

### 3.3 *PER* 对肾脏的影响

肾脏的许多功能在不依赖睡眠、运动和食物水分摄入情况下具有昼夜节律性,包括钠排泄和肾小球滤过率等。这些肾脏功能在维持血压正常昼夜节律中发挥重要作用。耐盐性 C57BL/6J 雄性 *PER1* 全身敲除小鼠在给予 HS/DOCP 后血压升高、血压昼夜节律减弱,表现出非杓型高血压<sup>[6]</sup>。这可能与基因敲除小鼠肾钠处理昼夜节律改变有关<sup>[6]</sup>。重要的是,在接受相同 HS/DOCP 处理后的 *PER1* 敲除雌性小鼠并未患有非杓型高血压<sup>[12]</sup>。表明 *PER1* 在肾脏对血压的调节具有性别依赖性。

内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是一种强效血管收缩剂,在肾脏的远端小管和集合管中 ET-1 通过作用于内皮素受体来调节肾钠处理。*PER1* 可在转录水平调控 ET-1 的表达。给予 *PER1* 敲除小鼠 HS/DOCP 处理后,发现雄性小鼠 ET-1 和内皮素受体表达存在显著的基因型差异,而在雌性小鼠中 ET-1 和内皮素受体表达并无明显差异<sup>[13]</sup>。表明 *PER1* 通过作用于 ET-1 和内皮素受体进而调节肾钠处理从而影响血压及其昼夜节律,进一步揭示了 *PER1* 在肾脏对血压调节中存在性别特异性的潜在机制。有趣的是,在盐敏感性 129/SV 小鼠中, *PER1* 的敲除与小鼠血压降低以及肾脏中上皮钠通道  $\alpha$  亚基(epithelial sodium channel  $\alpha$  subunit,  $\alpha$ ENaC)的表达降低有关<sup>[14]</sup>。出现这种不同的血压表型可能与小鼠品系间差异以及广泛的遗传变异有关。不管其潜在机制如何,这些差异性可能为研究人员理解不同基因人群中的血压调节提供重要线索,并对个体化药物治疗高血压具有重要意义。

### 3.4 *PER* 对肾上腺的影响

肾上腺是人体重要的内分泌器官,可分泌醛固酮、糖皮质激素、儿茶酚胺等调节血压的重要激素,

因此肾上腺的功能异常是高血压发生发展的关键因素。自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rats, SHR)肾上腺的 *PER1*、*PER2*、*PER3* 表达水平均低于对照组,并且 SHR 肾上腺中 *PER2*、*PER3* 表达的峰值和谷值均提前,同时钟控基因类固醇生成急性调控蛋白基因(steroidogenic acute regulatory protein, *StAR*)以及血清糖皮质激素和醛固酮浓度的昼夜节律也均提前<sup>[15]</sup>。表明 SHR 肾上腺时钟基因表达出现异常,这可能影响钟控基因的转录调控和肾上腺类固醇激素的分泌进而影响血压。肾上腺分泌糖皮质激素依赖 *StAR* 的表达, *StAR* 是糖皮质激素合成的限速酶。由此推测, *PER* 等时钟基因通过调控 *StAR* 昼夜表达进而影响糖皮质激素的合成。而糖皮质激素昼夜节律紊乱会影响肾小管中 Na-Cl 共转运蛋白(sodium and chloride co-transporter, NCC)的活性从而诱发非杓型血压<sup>[16]</sup>。综上所述, *PER* 在肾上腺通过各种直接或间接作用途径调控血压,说明血压调节极其复杂,是多途径多分子共同作用的结果。

## 4 治疗

自发现血压昼夜节律受生物钟调控以来,越来越多的证据表明,无论是否伴有高血压,血压昼夜节律紊乱都与靶器官损害、心血管疾病风险增加有关。因此,时间疗法成为了一种新兴的高血压治疗方法。时间疗法是指通过协调药物治疗与生物钟的节奏,最大限度地发挥药效,降低药物的不良反应<sup>[17]</sup>。然而,目前在改善血压昼夜节律方面以 *PER* 等时钟基因作为直接作用靶点的药物研究较为有限。

在 SHR 中,缬沙坦睡眠时给药(valsartan asleep administration, VSA)在控制血压和减轻靶器官损害方面可能比缬沙坦清醒时给药(valsartan awake administration, VWA)更有效<sup>[18]</sup>。这可能是由于 VSA 恢复了 SHR 下丘脑和腹主动脉中 *PER1* 和 *PER2* 的异常表达并且抑制了血管平滑肌中肌球蛋白轻链磷酸化,从而降低血压改善血压昼夜节律<sup>[19]</sup>。关于夜间服用降压药效果的临床研究结果并不一致<sup>[20-21]</sup>。虽然指南明确指出非杓型高血压患者心血管疾病风险增加,但目前的高血压指南并没有提供治疗时间的建议<sup>[22-25]</sup>。绝大多数研究认为,在睡前服用降高血压药物比在醒后服用具有更好的降压疗效和其他益处。但这些研

究结果有待进一步证实。时间疗法仍是高血压研究的一个重要领域,这种以时钟基因作为药物靶点的治疗方式或将成为高血压治疗的新策略。

## 5 问题与展望

本课题组主要从事高血压以及血压昼夜节律方面的研究。血压受多种因素调控,导致血压昼夜节律紊乱的分子机制极其复杂,为了更好地治疗或改

善高血压以及其他心血管疾病,血压昼夜节律紊乱的分子机制有待深入研究。虽然许多研究提示 *PER* 与高血压之间存在高度相关性及因果关系,并且不同部位的 *PER* 在调控血压昼夜节律及高血压的形成中均发挥关键作用,但其具体机制尚不明确。其中,大多研究数据通过动物实验得来,未来仍需深入研究,进一步获取基于人群的研究数据,寻找药物治疗高血压的新靶点。

## 参考文献:

- [1] 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24: 24-56.
- [2] Myung J, Schmal C, Hong S, *et al.* The choroid plexus is an important circadian clock component [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 1062. doi: 10.1038/s41467-018-03507-2.
- [3] Kume K, Zylka MJ, Sriram S, *et al.* mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop[J]. *Cell*, 1999, 98: 193-205.
- [4] Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, *et al.* The orphan nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator[J]. *Cell*, 2002, 110: 251-260.
- [5] Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, *et al.* A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock[J]. *Neuron*, 2004, 43: 527-537.
- [6] Douma LG, Holzworth MR, Solocinski K, *et al.* Renal Na-handling defect associated with PER1-dependent non-dipping hypertension in male mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314: F1138-F1144.
- [7] Herichova I, Mravec B, Stebelova K, *et al.* Rhythmic clock gene expression in heart, kidney and some brain nuclei involved in blood pressure control in hypertensive TGR(mREN-2)27 rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 296: 25-34.
- [8] Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, *et al.* Mutation of the circadian clock gene *Per2* alters vascular endothelial function[J]. *Circulation*, 2007, 115: 2188-2195.
- [9] Wang R, Xiao M, Zhang Y, *et al.* RNA-sequencing analysis reveals l-theanine regulating transcriptional rhythm alteration in vascular smooth muscle cells induced by dexamethasone [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67: 5413-5422.
- [10] Skrlec I, Milic J, Heffer M, *et al.* Genetic variations in circadian rhythm genes and susceptibility for myocardial infarction[J]. *Genet Mol Biol*, 2018, 41: 403-409.
- [11] Katary M, Abdel-Rahman AA. Alcohol suppresses cardiovascular diurnal variations in male normotensive rats: role of reduced PER2 expression and CYP2E1 hyperactivity in the heart[J]. *Alcohol*, 2020, 89: 27-36.
- [12] Douma LG, Solocinski K, Holzworth MR, *et al.* Female C57BL/6J mice lacking the circadian clock protein PER1 are protected from nondipping hypertension [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2019, 316: R50-R58.
- [13] Douma LG, Crislip GR, Cheng KY, *et al.* Knockout of the circadian clock protein PER1 results in sex-dependent alterations of ET-1 production in mice in response to a high-salt diet plus mineralocorticoid treatment [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98: 579-586.
- [14] Alli A, Yu L, Holzworth M, *et al.* Direct and indirect inhibition of the circadian clock protein *Per1*: effects on ENaC and blood pressure [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316: F807-F813.
- [15] Tanaka S, Ueno T, Tsunemi A, *et al.* The adrenal gland circadian clock exhibits a distinct phase advance in spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42: 165-173.
- [16] Ivy JR, Jones NK, Costello HM, *et al.* Glucocorticoid receptor activation stimulates the sodium-chloride cotransporter and influences the diurnal rhythm of its phosphorylation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317: F1536-F1548.
- [17] Rabinovich-Nikitin I, Lieberman B, Martino TA, *et al.*

- Circadian-regulated cell death in cardiovascular diseases [J]. *Circulation*, 2019, 139: 965-980.
- [18] Yang K, Wang Y, Ding Y, *et al.* Valsartan chronotherapy reverts the non-dipper pattern and improves blood pressure control through mediation of circadian rhythms of the renin-angiotensin system in spontaneous hypertension rats [J]. *Chronobiol Int*, 2019, 36: 1058-1071.
- [19] Luan J, Yang K, Ding Y, *et al.* Valsartan-mediated chronotherapy in spontaneously hypertensive rats via targeting clock gene expression in vascular smooth muscle cells[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2019,3: 1-11.
- [20] Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, *et al.* Randomized crossover trial of the impact of morning or evening dosing of antihypertensive agents on 24-hour ambulatory blood pressure[J]. *Hypertension*, 2018, 72: 870-873.
- [21] Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, *et al.* Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial [J]. *Eur Heart J*, 2019;ehz754. doi: 10.1093/eurheartj/ehz754.
- [22] Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2018, 19: 3S-73S.
- [23] Umemura S, Arima H, Arima S, *et al.* The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019) [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42: 1235-1481.
- [24] Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, *et al.* Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36: 596-624.
- [25] American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42: S103-S123.

## 本刊稿件格式要求(3)

**3.1 参考文献:**应为正式发表的论文或书籍。

3.1.1 引用期刊格式:

[文献序号]. 著者. 文献题名[J]. 刊名, 出版年, 卷号: 起页-止页.

-外国人名书写格式:姓在前/名在后、姓全称/名缩写;3位以内作者须写全,3位以上作者列前3位,后加“等”或“*et al.*”。

-外文刊名书写格式:按照 PubMed 格式规范缩写。

例:[1] Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, *et al.* Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B [J]. *N Engl J Med*, 1975, 292: 767-770.

[2] 杨汀, 王辰, 庞宝森, 等. 比较地塞米松和色甘酸钠对哮喘豚鼠气道重建的作用[J]. *基础医学与临床*, 2004, 24:633-636.

3.1.2 引用书籍格式:

[文献序号]. 析出文献著者. 析出文献题名[M]//专著著者(或编者). 专著书名. 版次(第1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页.

例:[1] 章静波. 癌细胞行为的分子基础[M]//柳惠图, 王永潮, 桑建利. 分子细胞生物学. 北京: 高等教育出版社, 2012: 501-505.

3.1.3 引用电子期刊:需注明 doi 号。

3.1.4 引用毕业论文:需注明“学校所在城市:学校名称,出版年:所引用起页-止页。”。