

生物钟相关基因参与高血压的机制

王欣婷 袁晓晨

【摘要】 急性心血管不良事件的发生与昼夜节律高度相关,其发病时间的改变往往提示生物钟基因紊乱。然而,昼夜节律参与高血压的发病机制仍不明确。近年来,生物钟基因在高血压发病中的作用成为研究热点。该文介绍生物钟基因表达异常对血压昼夜节律和高血压发病的影响。

【关键词】 高血压;生物钟;基因

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.05.008

高血压是心脑血管疾病最主要的危险因素,控制高血压是当前心脑血管疾病预防的有效切入点和关键措施^[1]。随着新的治疗理念——时间治疗学的不断发展,基于生物钟的计时型干预受到关注。生物钟由两个连锁的转录/翻译反馈环(TTFL)产生,核心 TTFL 由 4 种整合蛋白驱动,即 2 种激活因子(CLOCK 与 BMAL1)和 2 种抑制因子(PER 与 CRY),以及调节这些整合时钟蛋白定位和维持其稳定性的激酶和磷酸酶。其中,CLOCK 与 BMAL1 作为核心转录因子,可形成异源二聚体激活 PER、CRY 基因以及其他控制时钟输出基因的转录。当 PER 和 CRY 被翻译后,二者相互作用进入细胞核,与 CLOCK 和 BMAL1 相互作用抑制下一步的转录激活;当 PER 和 CRY 蛋白通过泛素依赖途径降解时,对 CLOCK 和 BMAL1 的抑制作用解除,循环便重新开始,以此产生 24 h 的基因表达模式^[2]。血压存在昼夜节律变化,本文介绍可对血压进行调节的生物钟基因。

1 BMAL1 基因

BMAL1 也称 MOP3 或 ARNT3,属于碱性螺旋-环-螺旋(bHLH)-PAS 域转录因子家族,是产生昼夜节律分子振荡器的关键组成部分^[3]。BMAL1 基因位于 11 号染色体短臂,由 20 个外显子组成^[4],可协调 15% 的基因转录组进行节律性表达^[5]。在大鼠中,已发现编码 BMAL1 的基因位于高血压易

感位点,来自人类全基因组广泛关联(GWAS)的研究也证实,BMAL1 基因的 rs6486121 位点与高血压相关性较高^[6]。据一项来自 10 796 名欧洲血统个体的 GWAS 数据分析表明,BMAL1 附近的 rs6486122 位点与冠状动脉疾病和 2 型糖尿病发病有关,特别是与血浆凝血酶原抑制剂-1(PAI-1)的表达水平显著相关^[7]。Leu 等^[8]在对参与生物钟调节的 11 个基因共 23 个单核苷酸多态性(SNPs)进行分型后,发现 BMAL1 的 rs3816358 位点与 372 例年轻高血压患者的发病显著相关。

BMAL1 在血压调节中发挥重要作用。在敲除 BMAL1 后,小鼠表现为血压、心率下降,活动节律完全丧失,呈现出持续的低血压状态^[9]。研究表明,除了平滑肌中的 BMAL1 能够参与调控血压^[10],血管周围的脂肪组织(PVAT)作为脉管系统的独特功能层,也参与了不良血压表型的发展,其 BMAL1 的缺失不仅降低了小鼠静息期的血压,还可导致超构型血压^[11]。目前,BMAL1 参与超构型血压的机制可能为以下几点:(1)BMAL1 基因敲除小鼠体内血管紧张素原的表达水平降低,改变了血管紧张素 II(Ang II)在平滑肌细胞中表达的昼夜节律性;(2)BMAL1 基因敲除小鼠肾脏钠水排泄的昼夜调控能力受损^[12];(3)BMAL1-KO(BMAL1 敲除)小鼠可出现内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的耦合转换功能障碍,eNOS 解偶联增加,相关内皮调节基因 Nox4 昼夜节律表达异常,导致过氧化物增加,内皮损害加重^[13-14]。同时,心肌细胞生物钟基因的中断对心脏结构和代谢产生不利影响。在小鼠心肌细胞中特异性敲除 BMAL1 基因,小鼠表现出昼夜间平均动脉压变异性增大,胰岛素介导下的心肌葡萄

基金项目:江苏省科技厅重点研发专项基金(BE2015663);江苏省卫计委指导性课题(Z2017020)

作者单位:225000 扬州大学附属医院心血管内科

通信作者:袁晓晨,E-mail:13665288033@163.com

糖利用率降低,进一步引发胰岛素抵抗、蛋白质合成增加,促进心肌肥大与重构^[15-16]。

BMAL1 还参与了血管和内皮病变,在动脉硬化、血管重构以及内皮功能等方面均有作用。研究显示,BMAL1 的选择性缺失上调了组织金属蛋白酶抑制剂 4(TIMP4)的表达,对发生腹主动脉瘤的小鼠有有效的血管保护作用^[17]。Shang 等^[18]发现,当血流状态改变时,BMAL1 突变小鼠对血管变化的敏感性降低,其内皮功能调节因子丝苏氨酸蛋白激酶(Akt)、eNOS 的正常节律性表达模式消失,从而引发内皮功能障碍。这表明生物钟可能是生物力学和时间传感器,在协调时间、血流动力学和内皮功能上起到了重要作用。

2 CLOCK 基因

人类 CLOCK 基因位于 4 号染色体长臂,含有 20 个外显子,且其内含子、外显子的组成与小鼠一致。研究表明,CLOCK 基因是哺乳动物近日节律的调控者,同时也是最早被发现和鉴定出的生物钟基因。作为核心时钟基因的一员,CLOCK 可与分子伴侣 BMAL1 特异性结合,形成异源二聚体进一步促进 PER 和 CRY 基因的表达^[19]。1998 年,Katzenberg 等^[20]首次发现了 CLOCK 的 1 个单核苷酸多态性位点(SNP),即 CLOCK 基因的 3'UTR 突变处(3111C/T),此 SNP 与“夜晚型”节律相关,随后 Mishima 等^[21]在 2005 年进一步证实了这一发现。Bandin 等^[22]对超重女性展开研究,发现 3111C 位点与昼夜节律紊乱和睡眠模式改变有关,进一步表明 CLOCK 位点突变有导致肥胖倾向的可能。在动物实验中,CLOCK 突变小鼠也呈现出肥胖及高脂血症的特点^[23]。CLOCK 参与调节高血压的昼夜节律,出现该基因突变的小鼠可表现出心脏和肾脏多个器官的功能改变。当小鼠的心肌细胞发生特异性 CLOCK 突变时,CLOCK 无法结合 DNA,进而无法激活节律靶基因^[24]。在肾功能方面,肾脏对水和电解质的排泄呈现明显的昼夜节律,当 CLOCK 发生突变时,小鼠可出现轻度尿崩、尿钠排泄增多和血压明显降低^[25]。CLOCK 突变通过多种机制引起血压改变,可能与血浆醛固酮水平降低以及心脏、肾脏、主动脉等组织中外周基因的昼夜表达改变有关^[26]。

3 PER 家族

PER 蛋白的磷酸化是昼夜节律的关键调节器^[27]。PER 家族通过抑制肾素-血管紧张素系统广

泛参与高血压的发病。临床降压措施中普遍提倡低盐饮食原则,研究发现在生物钟基因发生紊乱的条件下,这一原则似乎并不适用。特别是在 PER 基因敲除后,长期慢性低盐饮食不仅可引起非杓型高血压,还会进一步加重血管内皮损害^[28]。

3.1 PER1 基因

研究发现,PER1 的丢失增加了小鼠对高盐摄入及盐皮质激素治疗的敏感性,给予 PER1 基因敲除雄性小鼠高盐饮食及盐皮质激素时,小鼠平均动脉压显著升高,且出现非杓型高血压^[29]。此外,Documa 等^[30]证实,在同等饮食条件下,PER1 基因敲除小鼠也表现出类似的血压表型改变,且 PER1 在调节心血管节律时呈现性别依赖,雄性小鼠主要表现为非杓型高血压,在雌性小鼠中给予高盐饮食及盐皮质激素则对 PER1 介导的非杓型高血压有保护作用^[31]。研究表明,肾钠调节依赖机制有助于阐述血压的昼夜节律,肾钠转运基因对 PER1 依赖性盐敏感型血压及非杓型血压至关重要,其机制考虑为 PER1 参与调节了肾脏中钠转运相关基因上皮钠通道(ENaC)和氯化钠协同转运蛋白(NCC)等的表达。其中,NCC、ENaC 和无赖氨酸激酶(WNK)参与了盐敏感型高血压的发病。在远端肾小管中,NCC 主要受到 WNK 的调节,参与肾钠的重吸收。在 PER1 敲除小鼠中,正常调节钠转运的基因表达受抑,导致小鼠尿钠排泄出现夜间/白天比值显著降低,而远端肾单位 NCC 和 ENaC 的转录显著增加,促进非杓型高血压的形成^[30,32]。Hernandez 等^[33]发现,在外周组织中,PER1、11- β -羟基类固醇脱氢酶 2(11 β HSD2)和上皮钠通道亚单位(α ENaC)等基因的表达均受到醛固酮不同程度的影响,提示在慢性醛固酮暴露(DOCA)或盐敏感性高血压时,醛固酮可改变 PER1 的表达情况。此外,PER1 还可影响其他肾钠调节基因的表达,当 PER1 表达减少时, α -上皮钠通道和 FXD5(具有钠钾 ATP 酶活性的正调节因子)表达下降,caveolin1、Ube2e3 和内皮素-1(ET-1,肾钠再吸收的抑制剂)表达增加。其中 ET-1 是上皮钠通道和血压的调节因子,可激活内皮素受体 ETA 和 ETB 来调节血压,而肾脏中 PER1 是 ET-1 的抑制因子,敲除后可导致肾皮质和髓质中 ET-1 水平升高,产生升压效应^[34-35]。

3.2 PER2 基因

研究表明,在哺乳动物的 3 个周期基因(PER1、PER2、PER3)中,只有 PER2 基因参与了核心时钟

机制^[36]。PER2 中的 rs6431590 位点与年轻高血压患者的非杓型血压显著相关^[8]。Hou 等^[37]发现, PER2 在外周组织中的异常表达与糖尿病患者血压节律受损相关。此外, 肥胖引起的血浆纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1) 水平升高被认为是心血管疾病的危险因素, 而 PER2 可通过下调 PAI-1 的表达独立于代谢紊乱来减轻肥胖症引起的纤溶不良^[38]。虽然破坏生物钟基因后, 小鼠容易出现类似代谢综合征的表现, 但与 BMAL1 突变小鼠相比, PER2 突变小鼠血压较低, 且没有血脂异常, 这表明 PER2 突变引起的内皮功能障碍与代谢危险因素无关, 而与 PER2 基因相关。PER2 影响内皮功能的机制可能为: (1) PER2 可调节内皮依赖性血管舒张, 当 PER2 发生突变时, 内皮细胞的 Akt 信号转导增加, 血管衰老加速; (2) 促进新生血管生成的内皮祖细胞 (EPC) 动员受阻, 导致缺血诱导的血管重建受损^[39]。研究发现, 维持 PER2 稳定可作为治疗心肌缺血的潜在策略。PER2 敲除可造成梗死面积扩大, 缺血后的心脏保护功能丧失。腺苷受体 2b (Adora2b) 信号转导可在心肌缺血期间维持 PER2 稳定, 有利于糖酵解酶的转录诱导和缺血引起的 PER2 依赖性心脏保护, 维持心脏代谢稳定, 改善局部缺血耐受^[40]。

3.3 PER3 基因

PER3 基因位于人类染色体的 1p36, 共 21 个外显子, 第 18 个外显子区域存在 4 个或 5 个重复序列, 称为可变数目串联重复序列 (VNTR), 每个 VNTR 可编码 18 个氨基酸^[41]。研究表明, PER3 中 VNTR 多态性与多个表型参数有关, 包括昼夜偏好、睡眠稳态、感染和癌症等^[42]。PER3 等位基因 VNTR 是易受完全睡眠剥夺和昼夜节律失调影响的遗传标记, 根据等位基因 VNTR 数目不同可分为 PER3 4/4 (具有 4 个 VNTR)、PER3 5/5 (具有 5 个 VNTR) 2 种纯合体和 PER3 4/5 杂合体。其中, 人群中约有 10% 的基因型为 PER3 5/5 纯合体, 该基因型表现为早起偏好, 在完全睡眠剥夺的情况下, 大脑在执行任务时会出现更严重的反应降低与认知衰退^[43]。睡眠剥夺的发展会导致心率变异性降低和交感神经活动增加, 这是心血管事件的预测因素^[44]。Lipkova 等^[42]研究了 PER3 基因对 314 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者疼痛发作时间的影响, 发现携带 PER3 VNTR 多态性不同基因型和不同等位基因频率的急性心肌梗死患者, 在发病时间

上存在明显的昼夜节律差异; 尤其是在男性中, PER3 4/5、PER3 4/4 两个基因型与 PER3 5/5 基因型相比, 疼痛发作的昼夜节律存在显著差异, PER3 VNTR 可能与心脏功能调节以及心肌梗死进展的个体差异有关。台湾学者对 133 例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 患者和 11 名健康人进行对照研究, 分别在 4 个时间 (6:00、12:00、18:00、24:00) 采集外周血, 测定白细胞中 9 个核心时钟基因的表达, 发现 PER3 和 CRY 在 24:00 时的联合表达可能是预测 OSAHS 及严重程度的潜在因子^[45]。但也有研究认为, PER3 多态性不是慢性心力衰竭的主要危险因素, 对射血分数、纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级、高脂血症和 2 型糖尿病等不具有预测功能^[46]。虽然 PER 家族被认为是心血管功能的调节因子, 但目前 PER3 与血管的关系仍不够明确, 值得进一步研究。

4 CRY 基因

哺乳动物的昼夜节律基于负反馈通路, 其中隐花色素 CRY1 和 CRY2 对其他生物钟基因的转录抑制作用是该机制的核心, 并可进一步反馈抑制转录激活因子 CLOCK 和 BMAL1 的表达。CRY1 作为有效的转录抑制因子, 可单独维持细胞的昼夜节律^[47]。研究表明, CRY1/CRY2 基因敲除小鼠存在盐敏感性高血压, CRY1/CRY2 可通过增加肾上腺特异性限速酶 3 β -羟基类固醇脱氢酶 (3 β -HSD) 的表达来调节醛固酮的生成, 导致醛固酮合成异常增高^[48]。其机制主要为: 血管紧张素 II 在人肾上腺皮质 H295R 细胞中通过转录因子神经生长因子诱导蛋白 B (NGFIB) 诱导 3 β -HSD3B1 产生, 其中 3 β -HSD 的亚型 HSD3B6 仅在生成醛固酮的细胞中表达, 是小鼠发生高血压的危险因素。CRY 缺失可造成 3 β -HSD mRNA 和蛋白质表达水平升高, 3 β -HSD 酶活性增强, 醛固酮的生成增加^[49-50]。CRY 主要通过调节 α -肾上腺素能受体介导的外周血管收缩, 参与血压的昼夜变化^[51]。CRY 基因敲除小鼠可出现高血糖^[52]。Tanida 等^[53]发现, 在糖尿病小鼠中, CRY1 的过表达可降低血糖并增加小鼠对胰岛素的敏感性, 其机制主要与 CRY 控制糖异生中磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (PCK1) 和葡萄糖 6-磷酸酶 (G6PC) 有关^[54]。因此, CRY 在 2 型糖尿病的血糖控制以及盐敏感性高血压的发病中起到了重要作用。

目前, 临床中仍有较多高血压患者存在血压不

达标和昼夜节律异常,此类人群的心血管预后相对较差,仅调整给药时间难以实现理想的血压控制。了解生物钟基因的整体表达差异是控制血压节律的有效措施,以生物钟基因作为药物治疗靶点,模拟正常昼夜节律,改善不良血压表型,将是未来血压调控以及心血管不良事件防治的重点和新方向。

参 考 文 献

- [1] 王文,隋辉,陈伟伟.《中国高血压基层管理指南》要点解读[J]. 心脑血管病防治, 2015, 30(6):439-442.
- [2] Partch CL, Green CB, Takahashi JS, et al. Molecular architecture of the mammalian circadian clock[J]. Trends Cell Biol, 2014, 24(2):90-99.
- [3] Majumdar T, Dhar J, Patel S, et al. Circadian transcription factor BMAL1 regulates innate immunity against select RNA viruses[J]. Innate Immun, 2017, 23(2):147-154.
- [4] 王洪云,郭宏兴,张吉翔. Bmal1 基因与衰老的关系[J]. 生命的化学, 2007, 27(4):67-69.
- [5] Trott AJ, Menet JS. Regulation of circadian clock transcriptional output by CLOCK; BMAL1[J]. PLoS Genet, 2018, 14(1):e1007156.
- [6] Woon PY, Kaisaki PJ, Bragança J, et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(36):14412-14417.
- [7] Huang J, Sabater-Lleal M, Asselbergs FW, et al. Genome-wide association study for circulating levels of PAI-1 provides novel insights into its regulation[J]. Blood, 2012, 120(24):4873-4881.
- [8] Leu HB, Chung CM, Lin SJ, et al. Association of circadian genes with diurnal blood pressure changes and non-dipper essential hypertension: a genetic association with young-onset hypertension[J]. Hypertens Res, 2015, 38(2):155-162.
- [9] Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms[J]. Annu Rev Physiol, 2001, 63(1):647-676.
- [10] Xie Z, Su W, Liu S, et al. Smooth-muscle BMAL1 participates in blood pressure circadian rhythm regulation[J]. J Clin Invest, 2015, 125(1):324-336.
- [11] Chang L, Xiong W, Zhao X, et al. Bmal1 in perivascular adipose tissue regulates resting-phase blood pressure through transcriptional regulation of angiotensinogen[J]. Circulation, 2018, 138(1):67-79.
- [12] Zhang D, Pollock DM. Circadian regulation of kidney function: finding a role for Bmal1[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 314(5):F675-F678.
- [13] Anea CB, Cheng B, Sharma S, et al. Increased superoxide and endothelial NO synthase uncoupling in blood vessels of Bmal1-knockout mice [J]. Circ Res, 2012, 111(9):1157-1165.
- [14] Anea CB, Zhang M, Chen F, et al. Circadian clock control of Nox4 and reactive oxygen species in the vasculature[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e78626.
- [15] Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, et al. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(9):3450-3455.
- [16] Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes [J]. Nature, 2010, 466(7306):627-631.
- [17] Lutshumba J, Liu S, Zhong Y, et al. Deletion of BMAL1 in smooth muscle cells protects mice from abdominal aortic aneurysms[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(5):1063-1075.
- [18] Shang X, Pati P, Anea CB, et al. Differential regulation of BMAL1, CLOCK, and endothelial signalling in the aortic arch and ligated common carotid artery[J]. J Vasc Res, 2016, 53(5/6):269-278.
- [19] 胡义秋,谢光荣. CLOCK 基因的结构、变异及其表达[J]. 国际精神病学杂志, 2010, 37(2):49-51.
- [20] Katzenberg D, Young T, Finn L, et al. A clock polymorphism associated with human diurnal preference[J]. Sleep, 1998, 21(6):569-576.
- [21] Mishima K, Tozawa T, Satoh K, et al. The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005, 133B(1):101-104.
- [22] Bandin C, Martinez-Nicolas A, Ordovás JM, et al. Differences in circadian rhythmicity in CLOCK 3111T/C genetic variants in moderate obese women as assessed by thermometry, actimetry and body position[J]. Int J Obes (Lond), 2013, 37(8):1044-1050.
- [23] Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice [J]. Science, 2005, 308(5724):1043-1045.
- [24] Durgan DJ, Young ME. The cardiomyocyte circadian clock: emerging roles in health and disease[J]. Circ Res, 2010, 106(4):647-658.
- [25] Zuber AM, Centeno G, Pradervand S, et al. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(38):16523-16528.
- [26] Nakashima A, Kawamoto T, Noshiro M, et al. Dec1 and CLOCK regulate Na⁺/K⁺-ATPase β 1 subunit expression and blood pressure [J]. Hypertension, 2018, 72(3):746-754.
- [27] Zhou M, Kim JK, Eng GW, et al. A Period2 phosphoswitch regulates and temperature compensates circadian period[J]. Mol Cell, 2015, 60(1):77-88.
- [28] Pati P, Fulton DJ, Bagi Z, et al. Low-salt diet and circadian dysfunction synergize to induce angiotensin II-dependent hypertension in mice [J]. Hypertension, 2016, 67(3):661-668.
- [29] Solocinski K, Holzworth M, Wen X, et al.

- Desoxycorticosterone pivalate-salt treatment leads to non-dipping hypertension in Per1 knockout mice[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 220(1):72-82.
- [30] Douma LG, Holworth MR, Solocinski K, et al. Renal Na-handling defect associated with PER1-dependent nondipping hypertension in male mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(6):F1138-F1144.
- [31] Douma LG, Solocinski K, Holworth 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(1):R50-R58.
- [32] Richards J, Ko B, All S, et al. A role for the circadian clock protein Per1 in the regulation of the NaCl co-transporter (NCC) and the with-no-lysine kinase (WNK) cascade in mouse distal convoluted tubule cells[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(17):11791-11806.
- [33] Hernandez ME, Watkins JM, Vu J, et al. DOCA/salt hypertension alters Period1 and orexin-related gene expression in the medulla and hypothalamus of male rats; diurnal influences[J]. *Auton Neurosci*, 2018, 210:34-43.
- [34] Richards J, Welch AK, Barilovits SJ, et al. Tissue-specific and time-dependent regulation of the endothelin axis by the circadian clock protein Per1[J]. *Life Sci*, 2014, 118(2):255-262.
- [35] Stow LR, Richards J, Cheng KY, et al. The circadian protein period 1 contributes to blood pressure control and coordinately regulates renal sodium transport genes [J]. *Hypertension*, 2012, 59(6):1151-1156.
- [36] Sakamoto S, Miyazaki K, Fukui H, et al. Molecular characterization and nuclear localization of rat timeless-like gene product[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279(1):131-138.
- [37] Hou T, Su W, Guo Z, et al. A novel diabetic mouse model for real-time monitoring of clock gene oscillation and blood pressure circadian rhythm[J]. *J Biol Rhythms*, 2019, 34(1):51-68.
- [38] Oishi K, Miyazaki K, Uchida D, et al. PERIOD2 is a circadian negative regulator of PAI-1 gene expression in mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(4):545-552.
- [39] Wang CY, Wen MS, Wang HW, et al. Increased vascular senescence and impaired endothelial progenitor cell function mediated by mutation of circadian gene Per2[J]. *Circulation*, 2008, 118(21):2166-2173.
- [40] Eckle T, Hartmann K, Bonney S, et al. Adora2b-elicited Per2 stabilization promotes a HIF-dependent metabolic switch crucial for myocardial adaptation to ischemia[J]. *Nat Med*, 2012, 18(5):774-782.
- [41] 安怀杰, 郑巍巍, 史成和, 等. 生物钟基因 period3 的多态性及其与睡眠关系的研究进展[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(6):525-528.
- [42] Lipkova J, Splichal Z, Bienertova-Vasku JA, et al. Period3 VNTR polymorphism influences the time-of-day pain onset of acute myocardial infarction with ST elevation[J]. *Chronobiol Int*, 2014, 31(8):878-890.
- [43] Dijk DJ, Archer SN. PERIOD3, circadian phenotypes, and sleep homeostasis [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(3):151-160.
- [44] Viola AU, James LM, Archer SN, et al. PER3 polymorphism and cardiac autonomic control: effects of sleep debt and circadian phase [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(5):H2156-H2163.
- [45] Yang MY, Lin PW, Lin HC, et al. Alternations of circadian clock genes expression and oscillation in obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10):1634.
- [46] Lipkova J, Bienertova-Vasku JA, Spinarova L, et al. Per3 VNTR polymorphism and chronic heart failure[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2014, 158(1):80-83.
- [47] Khan SK, Xu H, Ukai-Tadenuma M, et al. Identification of a novel cryptochrome differentiating domain required for feedback repression in circadian clock function [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(31):25917-25926.
- [48] Richards J, Cheng KY, All S, et al. A role for the circadian clock protein Per1 in the regulation of aldosterone levels and renal Na⁺ retention[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(12):F1697-F1704.
- [49] Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6[J]. *Nat Med*, 2010, 16(1):67-74.
- [50] Okamura H, Doi M, Goto K, et al. Clock genes and salt-sensitive hypertension: a new type of aldosterone-synthesizing enzyme controlled by the circadian clock and angiotensin II [J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(10):681-687.
- [51] Masuki S, Todo T, Nakano Y, et al. Reduced alpha-adrenoceptor responsiveness and enhanced baroreflex sensitivity in Cry-deficient mice lacking a biological clock[J]. *J Physiol*, 2005, 566(Pt 1):213-224.
- [52] Nugrahaningsih DA, Emoto N, Vignon-Zellweger N, et al. Chronic hyperaldosteronism in cryptochrome-null mice induces high-salt- and blood pressure-independent kidney damage in mice[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(3):202-209.
- [53] Tanida M, Yamatodani A, Nijima A, et al. Autonomic and cardiovascular responses to scent stimulation are altered in cry KO mice[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 413(2):177-182.
- [54] Hirota T, Lee JW, St John PC, et al. Identification of small molecule activators of cryptochrome[J]. *Science*, 2012, 337(6098):1094-1097.

(收稿:2020-01-13 修回:2020-07-30)

(本文编辑:胡晓静)