

综述

生物钟、生理稳态与疾病专辑



伊琳, 甘肃中医药大学中西医结合学院教授, 博士生导师, 主要从事心血管疾病发病分子机制及中药干预作用研究, 国家自然科学基金评审专家, 美国德克萨斯大学休斯顿医学中心访问学者, 英国莱斯特大学访学学者。全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材编委。中国医药教育协会诊断学分会常务委员; 中国中医药研究促进会心血管病专委会常务委员; 中国中医药信息学会临床研究分会常务理事; 中国优生科学协会遗传学专委会常委委员, 甘肃遗传学会理事; 甘肃生物工程学会理事, 天和生物院士专家工作站专家、学术委员。主持科研项目30余项, 其中国家自然科学基金项目3项, 主持项目获得甘肃省科技进步三等奖1项, 兰州市科技进步二等奖1项, 皇甫谧中医药科技二等奖2项, 甘肃省高校科研优秀成果科学技术二等奖1项。任现职以来公开发表学术论文90余篇, SCI论文十余篇。作为主编参编著作1部。

RAAS与时钟基因的相互作用及其在心血管疾病研究中作用的进展

马睿玲¹, 王怡园¹, 寇雨顺¹, 沈路凡¹, 王鸿¹, 张玲娜¹, 田皎¹, 伊琳^{1,2,*}

¹甘肃中医药大学中西医结合学院, 兰州 730000; ²甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室, 兰州 730000

摘要: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在调节血压和维持体液平衡方面具有重要的生理功能, 而时钟基因则是保持生物节律和调控代谢的关键因素。RAAS与时钟基因之间存在复杂的交互关系, 这种关系可能在多种心血管疾病和代谢性疾病的发生和发展中起着重要作用。尽管已有文献揭示了RAAS与时钟基因之间的相关性, 但对二者相互作用的具体机制尚理解不足, 且在不同生理和病理状态下的交互模式亟需进一步探讨。本文综述RAAS与时钟基因在心血管疾病中的协同作用, 探讨其分子机制、病理生理联系及时辰治疗学的应用及未来研究的潜在方向, 以期对相关疾病的预防和治疗提供新的见解。

关键词: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 时钟基因; 生物节律; 心血管疾病

Research progress of the interaction between RAAS and clock genes in cardiovascular diseases

MA Rui-Ling¹, WANG Yi-Yuan¹, KOU Yu-Shun¹, SHEN Lu-Fan¹, WANG Hong¹, ZHANG Ling-Na¹, TIAN Jiao¹, YI Lin^{1,2,*}

¹College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²Gansu Provincial Key Laboratory of TCM Prevention and Treatment of Chronic Diseases, Lanzhou 730000, China

Abstract: The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is crucial for regulating blood pressure and maintaining fluid balance, while clock genes are essential for sustaining biological rhythms and regulating metabolism. There exists a complex interplay be-

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82160842), the General Project of the Gansu Provincial Joint Research Fund (No. 23JRRA1521), the Gansu Provincial Natural Science Foundation Project (No. 24JRRA1019), and the Innovation Fund for University Teachers of the Gansu Provincial Department of Education (No. 2023A-083).

*Corresponding author. E-mail: yxxlyyy@163.com

tween RAAS and clock genes that may significantly contribute to the development of various cardiovascular and metabolic diseases. Although current literature has identified correlations between these two systems, the specific mechanisms of their interaction remain unclear. Moreover, the interaction patterns under different physiological and pathological conditions need further investigation. This review summarizes the synergistic roles of the RAAS and clock genes in cardiovascular diseases, explores their molecular mechanisms and pathophysiological connections, discusses the application of chronotherapy, and highlights potential future research directions, aiming to provide novel insights for the prevention and treatment of related diseases.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system; clock genes; biological rhythms; cardiovascular diseases

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)作为一个关键的内分泌系统,主要负责调控血压及体液的平衡。其基本功能是通过肾脏合成的肾素,催化血浆中的血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)转化为血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I),接着在血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)的作用下进一步转化为血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)。Ang II 不仅是一种强效的血管收缩剂,还能促进醛固酮的分泌,进而增强钠和水的重吸收,导致血容量的增加并提升血压。此外,RAAS 在维护心血管健康方面同样具有重要意义,其功能失调与多种心血管疾病,如高血压和心力衰竭等密切相关^[1]。研究表明,RAAS 的活化会引发心脏及肾脏组织的重塑与功能障碍,因此,该系统成为治疗这些疾病的重要靶点之一^[2]。

时钟基因(clock genes)由一系列调节生物节律的基因构成,这些基因在生物体内形成复杂的反馈机制,负责控制多种生理过程的周期性变化。在哺乳动物中,主要的生物钟位于下丘脑的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN),其通过接收视网膜传递的光照信号来协调全身的生物节律^[3, 4]。时钟基因的表达及其活性受环境光照条件的显著影响,从而调节包括睡眠-觉醒周期、代谢及免疫功能在内的多种生理活动^[5]。例如,转录因子 CLOCK 和 BMAL1 是两个关键调控因子,它们通过与特定 DNA 序列结合来调节下游基因的表达,从而维持生物钟的正常功能^[6]。

时钟基因与 RAAS 的联系已成为研究热点。RAAS 的活性与生物钟节律的改变有一定的相关性,如 RAAS 激活程度在不同的时间点上可能影响血压的波动^[7];另外,时钟基因的紊乱可能会造成 RAAS 活化异常而引起心血管疾病风险的增加^[8]。因此,对 RAAS 与时钟基因之间的相互影响进行深

入探讨,不仅对揭示两种系统在生理和病理状态下相互协调的机制有很大的帮助,而且为开发新治疗策略提供了重要的理论依据。针对高血压、心力衰竭等心血管疾病的干预策略,通过靶向调节 RAAS 与生物钟系统的动态互作,或将成为精准医学领域极具潜力的研究方向。

1 RAAS 的基本机制

1.1 肾素的分泌与作用

肾素是主要负责调节血压和体内液体平衡的一种酶,由肾小管旁器细胞合成并释放。肾小管的血流量,钠离子在肾小管中的浓度以及交感神经的刺激等多种因素都会影响它的分泌。当血压降低或肾小管内钠浓度下降时肾素的分泌水平增加,会促使 Ang 合成。这一过程引发了恢复血压平稳状态的一系列生理反应。另外,心脏负荷、体液状态、内分泌因素等都与肾素的分泌有很大的关系。肾素不仅在肾脏中扮演着重要角色,还可通过其在血液循环中的活动影响心血管系统的功能,调节全身血压^[9]。

1.2 Ang 的生成与功能

Ang 是肝脏合成的 AGT 经过肾素的催化作用转化而成。在初步阶段,肾素使 AGT 转变为 Ang I,随后在 ACE 的催化下,Ang I 被进一步转化为生物活性更强的 Ang II。经典 RAAS 以 Ang II 为核心效应肽,通过血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)介导血管收缩、细胞增殖及氧化应激^[10]。然而,研究揭示非经典途径在病理生理中的作用同样关键:ACE2 催化 Ang II 转化为 Ang (1-7),后者通过 Mas 受体(Mas receptor, MasR)拮抗 Ang II 的病理效应,形成动态平衡^[11](图 1)。Ang II 作为一种强效的血管收缩剂,能够显著提升血压,并通过促进醛固酮的分泌来调节体内的钠和水的平衡。此外它还促进肾小管对钠的重吸收,增强心脏的收缩

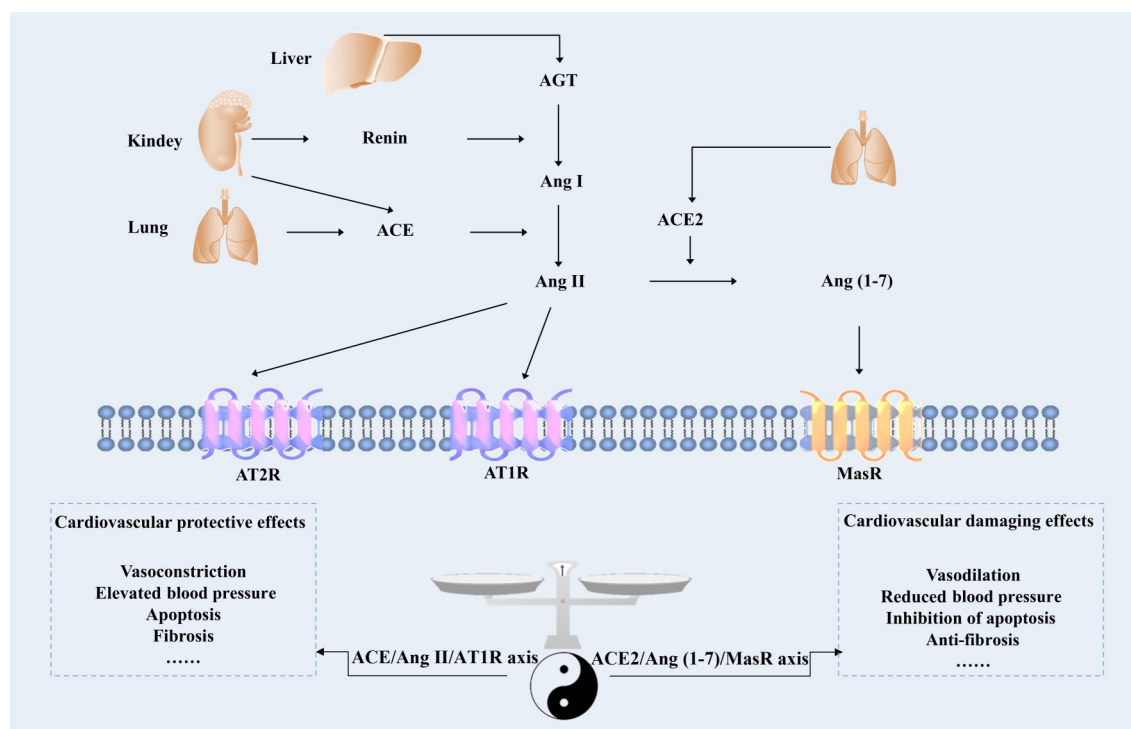


图 1. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的基本机制

Fig. 1. Core mechanisms of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). ACE: angiotensin-converting enzyme; AGT: angiotensinogen; Ang I/II: angiotensin I/II; AT1R: angiotensin II type 1 receptor; AT2R: angiotensin II type 2 receptor; MasR: Mas receptor.

能力和心率, 最终提升心输出量。同时可通过作用于中枢神经系统, 调节体液摄入及交感神经活动, 进一步增强其升压效应^[12]。

1.3 醛固酮的生理作用

醛固酮是一种主要作用在于调节体内钠钾平衡的盐皮质激素, 由肾上腺皮质产生。它能促进钠的重吸收和钾的排泄, 通过与肾小管中的盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)结合而影响血液的容量和血压的调节。在正常生理状态下, 包括 Ang II、血钾水平、肾小管血流量等多种因素都调节着醛固酮的分泌。研究表明, 醛固酮在心血管系统中也起着举足轻重的作用, 而过多的醛固酮分泌与高血压、心力衰竭等多种心血管疾病的发生有着密切的关系^[13-17]。因此, 使用醛固酮拮抗剂等针对醛固酮的治疗策略成为心血管疾病管理的重要手段之一。

2 时钟基因的功能与调控

时钟基因作为生物体内维持昼夜节律的关键调控因子, 通过周期性转录-翻译反馈环路驱动多种生理功能的节律性表达, 从而协调机体代谢、免疫及

能量稳态等过程的时序性活动。

2.1 核心时钟基因的反馈环路

核心时钟基因包括 *Clock*、*Bmal1*、*Per* 和 *Cry* 等, 通过转录-翻译反馈环路构成生物钟核心调控网络(图2)。CLOCK 与 BMAL1 形成异二聚体, 结合靶基因启动子的 E-box 元件, 激活其转录^[18]。PER 和 CRY 作为负调控因子, 在胞内积累后进入细胞核, 结合并抑制 CLOCK/BMAL1 复合体的转录活性, 形成负反馈环路, 维持基因表达的昼夜节律。此外, CLOCK/BMAL1 二聚体通过其他转录因子如 REV-ERB α/β 和 ROR, 其与 DNA 调控元件 RRE (ROR-response element) 结合并调节来影响分子钟的节律性, 建立双向调控网络: ROR 转录因子刺激 *Bmal1* 基因的转录, 而 REV-ERB α/β 转录因子抑制其转录^[19]。同时, CLOCK/BMAL1 直接驱动 D-box 结合蛋白(DBP)表达, 而 REV-ERB/ROR 通过调控 NFIL3 拮抗 DBP 功能, 两者通过竞争性结合 D-box 元件实现靶基因的时序性调控^[20]。综上, 核心时钟基因通过正负反馈环路维持生物节律, 而 REV-ERB α/β 和 ROR α 等辅助因子通过多层次调控网络增强系统的精确性和稳定性。

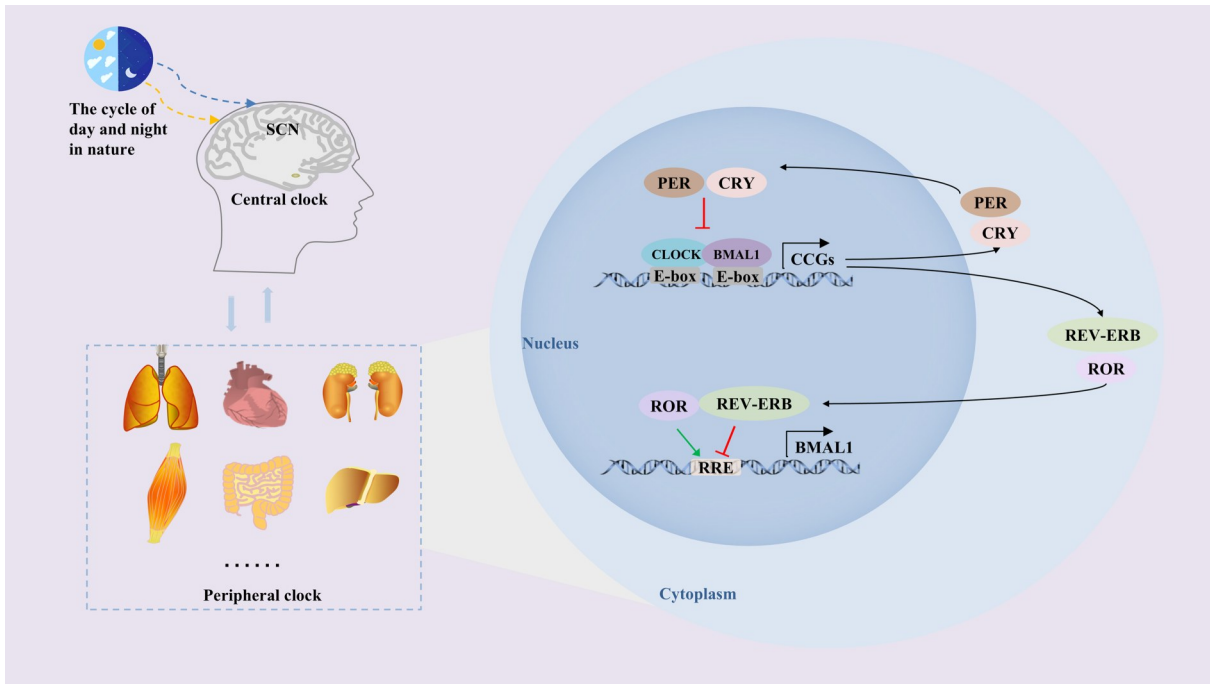


图 2. 核心时钟基因转录-翻译反馈环路

Fig. 2. Transcription-translation feedback loop of core clock genes (CCGs). SCN: suprachiasmatic nucleus; RRE: ROR-response element.

2.2 时钟基因表达调控的内外因素

时钟基因的表达受光线、饮食、温度及激素等内外因素调控。光线是核心调控因素，其信号经视网膜传递至下丘脑的SCN，通过神经内分泌通路协调外周组织时钟基因节律。光信号通过激活ERK/MAPK通路直接调节时钟基因表达^[21]，而夜间人造光(尤其蓝光)会干扰自然节律^[22]，降低正调控基因*Clock*、*Bmal1*的表达，增加负调控基因*Per*的表达水平，并加剧高脂饮食诱导的肾损伤。在激素调控方面，褪黑素通过增强时钟基因表达维持生物节律^[23]，而皮质酮水平变化与光信号紊乱密切相关^[24]。饮食模式显著影响外周生物钟^[25]，限制进食时间可重置外周组织时钟基因表达，调控代谢基因活性并抑制脂肪积累^[26]。饮食习惯如慢性饮酒则削弱大脑昼夜节律相关基因表达，可能与神经功能障碍相关^[27]。温度通过调控转录因子核质转位及蛋白质稳定性调节时钟基因，如在冷应激环境下，*Dreb1/Cbf*基因表达受时钟相关因子CCA1和LHY直接调控^[28]。此外，外周组织生物钟与SCN中枢时钟通过代谢信号(如NAD⁺、SIRT1)和细胞应激通路(AMPK/mTOR)实现双向互作，形成多层次调控网络^[29–32]。这些发现提示，环境因素通过干预

核心时钟基因及其互作网络，动态调节生物节律的相位与振幅，其失衡可能成为代谢性疾病与器官损伤的重要诱因。

3 RAAS与时钟基因相互作用在心血管疾病中的作用

3.1 RAAS对时钟基因表达的影响

Ang II作为RAAS的核心调控分子，通过AT1R直接调节外周及中枢时钟基因的表达。在血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)中，Ang II可诱导*Per2*基因的快速上调，并触发*Bmal1*和*Clock*基因的同步振荡，该效应可被AT1R拮抗剂CV11947完全阻断，证实AT1R是RAAS调控时钟基因的关键通路^[33]。长期Ang II输注(28天)导致主动脉*Per2*基因相位前移及振幅降低，同时伴随*Npas2*基因节律紊乱，提示持续RAAS激活可能通过破坏核心时钟基因周期性干扰外周组织昼夜节律^[34]。中枢调控方面，Ang II输注抑制下丘脑SCN中*Per2*基因对光刺激响应，并降低*Bmal1*的昼夜表达幅度，这种中枢节律紊乱可能通过交感神经影响外周器官时钟同步^[35]。自发性高血压大鼠心脏*Clock*和*Bmal1*基因表达显著升高，与RAAS过度

激活相关^[36], 而 Ang II 诱导的高血压模型中, 血管组织 *Per1*、*Bmal1* 基因及雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1) 的昼夜表达模式均出现显著紊乱^[37]。

醛固酮通过 MR 直接调控外周生物钟网络。在心肌细胞中, 醛固酮激活 MR 可诱导 *Per1*、*Per2* 和 *Bmal1* 基因的节律性表达, 机制涉及 MR 与时钟基因启动子区的直接互作^[38]。H9c2 心肌细胞实验进一步证实, 醛固酮通过 MR 上调 *Per1* 基因急性表达并调控其节律相位^[39]。值得注意的是, RAAS 对生物钟的调控存在性别差异: Ang II 诱导模型中, 雌性小鼠血管 ESR1 节律紊乱更显著, 而雄性小鼠动脉压力反射敏感性受损更明显, 提示性激素可能参与时钟基因修饰^[37]。这些发现揭示了 RAAS 活性成分通过受体特异性信号通路直接干预外周及中枢生物钟网络, 其调控失衡可能成为心血管疾病昼夜节律紊乱的重要机制。

3.2 时钟基因对 RAAS 的调控作用

核心时钟基因通过转录调控直接干预 RAAS 组分, 同时 RAAS 活性异常可反馈引起生物钟紊乱。分子机制上, *Per1* 和 *Bmal1* 通过结合 RAAS 相关基因启动子元件实现精准调控。例如, *Per1* 基因缺失导致肾脏上皮细胞钠离子通道 α 亚基 (α ENaC) 表达下降及醛固酮合成障碍 (3 β -羟基类固醇脱氢酶活性抑制), 而 *Bmal1* 基因敲除引发肾上腺 CYP11B2 表达失调, 最终诱发盐敏感性高血压^[40-42]。时钟基因对 RAAS 病理效应的调控涉及多级信号通路。*Bmal1* 基因缺失通过下调 CYCLIN E 表达及抑制 MAPK/ERK 磷酸化, 显著削弱 Ang II 诱导的血管平滑肌增殖^[43]。中枢生物钟与外周 RAAS 的时空协调性亦受时钟基因调控: TGR(mREN-2)27 高血压模型中, 延髓腹外侧区 *Per2/Bmal1* 基因表达异常与 AT1R 密度区域性变化同步出现, 可能通过改变交感神经输出加剧血压节律紊乱^[44]。分子互作层面, PER1/CLOCK 异二聚体可直接结合 α ENaC 基因启动子 E-box 元件增强其转录活性, 而 BMAL1 通过维持肾小球足细胞分子钟功能调控滤过率昼夜节律^[45, 46]。这些发现不仅证实时钟基因作为 RAAS 上游调控枢纽的地位, 更揭示其通过多维度机制维持 RAAS 稳态, 其功能紊乱导致的 RAAS 信号时空异质性可能成为心血管及代谢疾病发生和发展的关键节点。

3.3 双向调控机制的生理意义

RAAS 与时钟基因的双向调控在维持心血管稳

态中具有重要意义。首先, 两者协同调节血压的昼夜节律。在健康个体中, SCN 通过交感神经输出并协调外周器官的时钟同步, 而 RAAS 通过 Ang II 的节律性分泌强化这种同步性^[47], 确保夜间血压下降 (杓型节律)。又如 VSMC 的 *Per2* 基因表达的振荡与血浆 Ang II 水平的昼夜变化一致, 这种匹配性可能优化血管张力调节的效率^[33]。其次, 这一双向调控网络参与应激反应的适应性调节。肾上腺皮质中 *Bmal1* 基因的缺失会增强促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 诱导的皮质酮分泌, 并放大应激状态下的糖皮质激素反应^[48]。临床上, RAAS-时钟基因轴的失调与多种疾病相关。在慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 模型中, 时钟基因紊乱导致肾素和醛固酮的昼夜分泌异常, 加速肾功能恶化^[49]。此外, COVID-19 感染通过干扰 ACE2 的昼夜表达, 加剧急性肾损伤的严重程度^[50]。这些发现为靶向 RAAS-时钟基因交互网络的时间治疗学提供了新策略: 如贝那普利的晨间或晚间给药可通过同步 RAAS 与时钟基因节律, 优化降压效果^[49], AT1R 拮抗剂缬沙坦在睡眠时段给药可显著恢复血管 *Per1/Per2* 的节律性, 并降低晨峰血压^[51]。

4 RAAS 与时钟基因相互作用对心血管疾病的影响

4.1 高血压

高血压的发生与生物节律紊乱存在双向互作, 其核心机制涉及 RAAS-时钟基因轴的动态失衡。血压昼夜节律表现为清晨峰值与夜间下降 (杓型), 而该节律的破坏与时钟基因调控网络异常直接相关^[52, 53]。核心时钟基因 (*Per1*、*Bmal1*、*Cry1/2*) 通过调控 RAAS 关键组分表达影响血压稳态: *Per1* 基因缺失导致肾脏钠排泄节律丧失及持续性高血压^[54], *Bmal1* 基因敲除引发肾上腺 CYP11B2 节律紊乱, 而 *Cry1/Cry2* 基因双敲除小鼠因 HSD3B6 过表达促进醛固酮过量分泌, 最终发展为盐敏感性高血压^[55]。HSD3B6 作为时钟基因调控的限速酶, 其表达失调可能是盐敏感性高血压的重要分子标记。RAAS 成分对时钟基因的反馈调控同样关键。Ang II 通过 AT1R 诱导血管组织 *Per1/Bmal1* 基因的昼夜表达模式紊乱, 导致血管收缩功能失调及非杓型血压^[37]。值得注意的是, 褪黑素通过拮抗 Ang II 信号并增强

Bmal1 基因表达, 在妊娠高血压模型中改善血管功能障碍^[56]。这些发现表明, RAAS 与时钟基因的双向失调是高血压发生的重要分子基础。时间治疗学研究证实, 依据生物节律调整 RAAS 抑制剂给药时间可显著改善血压控制效率^[49, 51], 提示靶向 RAAS-时钟基因轴时序调控是高血压精准干预的新方向。

4.2 心力衰竭和心肌重构

在心力衰竭与心肌重构的病理进程中, RAAS 过度激活与生物钟基因紊乱形成协同致病机制。MR 与生物钟基因网络在心肌细胞转录调控中具有交互作用, 醛固酮通过 MR 信号通路上调心肌细胞 *Per1*、*Per2* 及 *Bmal1* 表达, 增强其与 IL-1 β 等炎症因子启动子区域的结合能力, 显著加剧心肌炎症反应^[38]。基因敲除实验揭示, *Bmal1* 基因缺陷导致心肌代谢重编程异常, 表现为脂肪酸氧化亢进伴随葡萄糖氧化及糖酵解抑制, 可引发射血分数降低型心力衰竭^[47]。*Per1* 作为促纤维化调控因子, 其敲除可显著改善压力负荷诱导的心肌纤维化并提升心功能^[40]。在 Ang II 诱导的心脏肥大模型中, BMAL1 表达下调加剧氧化应激与自噬紊乱, 而其过表达可有效抑制心肌肥厚进展并维持代谢稳态^[57]。生物钟紊乱在 CKD 相关心力衰竭中呈现特殊病理特征。*Clock* 基因突变小鼠在肾切除后虽出现血压及 Ang II 水平升高, 但心脏炎症与纤维化程度显著减轻, 提示生物钟基因参与 CKD 心脏并发症的调控^[58]; 机制研究表明, CKD 诱导的单核细胞 G 蛋白偶联受体 68 (GPR68) 过表达由视黄醇水平异常升高驱动, 这为靶向调控视黄醇代谢预防心脏损伤提供了新方向。临床研究证实, 心力衰竭患者呈现中央生物钟节律输出抑制的特征, 表现为褪黑素与皮质醇的昼夜节律振幅降低及相位紊乱, 而外周生物钟仍保持基本节律活动^[59]。这种中枢和外周生物钟解耦现象可能与神经内分泌紊乱共同构成心力衰竭进展的重要病理基础。

4.3 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是由多种因素影响发病机制的一种复杂的疾病, 血脂异常和血管炎症是其主要标志, 而血脂异常和血管炎症受中枢和外周生物钟的影响。研究表明, 髓系细胞特异性敲除 *Bmal1* 基因可显著延缓低密度脂蛋白受体缺陷 (*Ldlr*^{-/-}) 小鼠动脉粥样硬化进程, 机制涉及巨噬细胞促炎因子 (IL-1 β 、CCL2 等) 表达下调及 NF- κ B 信号通路抑制, 同时增强斑块纤维帽稳定性^[60]。生物钟对血管稳态的调控

进一步体现于一氧化氮代谢: *Bmal1* 基因敲除小鼠丧失一氧化氮合成的昼夜节律性, 伴随超氧阴离子生成增加, 导致内皮功能紊乱并加速动脉粥样硬化进展^[61, 62]。生物钟组分与炎症通路的相互作用在疾病调控中发挥关键作用。CRY1 过表达及 REV-ERB α 激活可显著抑制 *ApoE*^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化发展, 其机制主要通过对 NF- κ B 信号通路的抑制作用实现, 同时降低 IL-6、TNF- α 等炎症介质水平^[63, 64]。值得注意的是, Ang II 的促动脉粥样硬化效应部分通过干扰生物钟网络实现: Ang II 经 AT1R/LXR α 通路下调 THP-1 巨噬细胞 REV-ERB α 表达, 而巨噬细胞 REV-ERB α 功能缺失会加剧 *Ldlr*^{-/-} 小鼠主动脉根部斑块形成^[65, 66], 而 REV-ERB α 激动剂可以抑制这些小鼠的动脉粥样硬化发展^[64]。这表明, 多维度调控网络驱动动脉粥样硬化进程, 包括直接调控巨噬细胞炎症表型转换、维持氧化/抗氧化系统动态平衡及介导 Ang II 等血管活性物质的病理效应, 为靶向 NF- κ B/LXR α 等关键节点的时序性干预策略提供了理论依据。

6 展望

RAAS 的活化与生物节律有显著的关系, 对多种心血管疾病的发生都有重要的影响。研究 RAAS 与时钟基因的相互影响, 或许可以为预防和治疗心血管疾病提供一个新的靶向方略。通过深入分析这两者的相互作用机制, 未来有望开发出更具针对性的治疗方案, 从而改善患者的临床结果。此外, 时钟基因的调节也可能为新药研发提供潜在的生物标志物, 未来的研究将进一步揭示生物钟在健康与疾病中的重要性, 为实现个性化医疗提供坚实的基础, 进一步促进心血管疾病的管理效果。

本文综述了 RAAS 与生物钟基因在心血管疾病中的研究进展, RAAS 不仅在血压和体液的平衡中发挥着重要作用, 同时与生物钟的调节机制也存在着联系。这一相互作用可能在心血管疾病的病理机制中起着关键作用。通过不断摸索和研究, 既可以对其作用机理有更深入的了解, 又可以为临床管理心血管疾病提供一种全新的视角与途径。

参考文献

- 1 Egocheaga MI, Drak Y, Otero V. Classical nephroprotection: renin angiotensin aldosterone system inhibitors. *Semergen* 2023; 49 Suppl 1: 102018 (in Spanish).

- 2 Ames MK, Atkins CE, Pitt B. [The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression](#). J Vet Intern Med 2019; 33(2): 363-382.
- 3 Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. [Central and peripheral circadian clocks in mammals](#). Annu Rev Neurosci 2012; 35: 445-462.
- 4 Reppert SM, Weaver DR. [Coordination of circadian timing in mammals](#). Nature 2002; 418(6901): 935-941.
- 5 Malik S, Stokes Iii J, Manne U, Singh R, Mishra MK. [Understanding the significance of biological clock and its impact on cancer incidence](#). Cancer Lett 2022; 527: 80-94.
- 6 Panasiuk A, Tarasewicz M, Chodowiec A, Łokić A, Gan K. [Biological rhythms of the liver](#). Clin Exp Hepatol 2024; 10(1): 1-8.
- 7 Triebel H, Castrop H. [The renin angiotensin aldosterone system](#). Pflugers Arch 2024; 476(5): 705-713.
- 8 Solt LA, Wang Y, Banerjee S, Hughes T, Kojetin DJ, Lundasen T, Shin Y, Liu J, Cameron MD, Noel R, Yoo SH, Takahashi JS, Butler AA, Kamenecka TM, Burris TP. [Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists](#). Nature 2012; 485(7396): 62-68.
- 9 Cohall D, Ojeh N, Ferrario CM, Adams OP, Nunez-Smith M. [Is hypertension in African-descent populations contributed to by an imbalance in the activities of the ACE2/Ang-\(1-7\)/Mas and the ACE/Ang II/AT1 axes?](#) J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2020; 21(1): 1470320320908186.
- 10 McKinney CA, Fattah C, Loughrey CM, Milligan G, Nicklin SA. [Angiotensin-\(1-7\) and angiotensin-\(1-9\): function in cardiac and vascular remodelling](#). Clin Sci 2014; 126(12): 815-827.
- 11 Lubel JS, Herath CB, Burrell LM, Angus PW. [Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications](#). J Gastroenterol Hepatol 2008; 23(9): 1327-1338.
- 12 Burrello J, Buffolo F, Domenig O, Tetti M, Pecori A, Monticone S, Poglitsch M, Mulatero P. [Renin-angiotensin-aldosterone system triple-A analysis for the screening of primary aldosteronism](#). Hypertension 2020; 75(1): 163-172.
- 13 Awosika A, Khan A, Adabanya U, Omole AE, Millis RM. [Aldosterone synthase inhibitors and dietary interventions: a combined novel approach for prevention and treatment of cardiovascular disease](#). Cureus 2023; 15(3): e36184.
- 14 Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, Monticone S. [Aldosterone as a mediator of cardiovascular damage](#). Hypertension 2022; 79(9): 1899-1911.
- 15 Chu S, Yang W, Lu Y, Li J, Peng J, Liu W, Jiang M, Bai G. [Tetrandrine inhibits aldosterone synthesis by covalently targeting CYP11A1 to attenuate hypertension](#). Front Pharmacol 2024; 15: 1387756.
- 16 Merdji H, Bataille V, Curtiaud A, Bonello L, Roubille F, Levy B, Lim P, Schneider F, Khachab H, Dib JC, Seronde MF, Schurtz G, Harbaoui B, Vanzetto G, Marchand S, Gebhard C E, Henry P, Combaret N, Marchandot B, Lattuca B, Biendel C, Leurent G, Gerbaud E, Puymirat E, Bonnefoy E, Meziani F, Delmas C. [Mottling as a prognosis marker in cardiogenic shock](#). Ann Intensive Care 2023; 13(1): 80.
- 17 Fu X, Iglesias-Álvarez D, García-Campos A, Martínez-Monzonis MA, Almenglo C, Martínez-Cereijo JM, Reija L, Fernandez ÁL, Gonzalez-Juanatey JR, Rodriguez-Manero M, Eiras S. [Enhanced levels of adiposity, stretch and fibrosis markers in patients with coexistent heart failure and atrial fibrillation](#). J Cardiovasc Transl Res 2024; 17(1): 13-23.
- 18 Lin Y, He L, Cai Y, Wang X, Wang S, Li F. [The role of circadian clock in regulating cell functions: implications for diseases](#). MedComm (2020) 2024; 5(3): e504.
- 19 Ikeda R, Tsuchiya Y, Koike N, Umemura Y, Inokawa H, Ono R, Inoue M, Sasawaki Y, Grieten T, Okubo N, Ikoma K, Fujiwara H, Kubo T, Yagita K. [REV-ERB \$\alpha\$ and REV-ERB \$\beta\$ function as key factors regulating mammalian circadian output](#). Sci Rep 2019; 9(1): 10171.
- 20 Takahashi JS. [Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock](#). Nat Rev Genet 2017; 18(3): 164-179.
- 21 Alzate-Correa D, Aten S, Campbell MJ, Hoyt KR, Obrietan K. [Light-induced changes in the suprachiasmatic nucleus transcriptome regulated by the ERK/MAPK pathway](#). PLoS One 2021; 16(6): e0249430.
- 22 Vetter C. [Circadian disruption: what do we actually mean?](#) Eur J Neurosci 2020; 51(1): 531-550.
- 23 Jia X, Song Y, Li Z, Yang N, Liu T, Han D, Sun Z, Shi C, Zhou Y, Shi J, Liu Y, Guo X. [Melatonin regulates the circadian rhythm to ameliorate postoperative sleep disorder and neurobehavioral abnormalities in aged mice](#). CNS Neurosci Ther 2024; 30(3): e14436.
- 24 Ren W, Wang Z, Dong Y, Cao J, Gao T, Guo Q, Chen Y. [Dim blue light at night worsens high-fat diet-induced kidney damage via increasing corticosterone levels and modulating the expression of circadian clock genes](#). Ecotoxicol Environ Saf 2025; 289: 117636.
- 25 Chen JH (陈江慧), Zhou MY, Huang RF, Xin HR, Cheng ST, Li MD, Tong SF. [Feeding rhythm entrains circadian metabolism genes, but not the circadian clock, in brown adipose tissue](#). Acta Physiol Sin (生理学报) 2022; 74(5): 726-736 (in Chinese).
- 26 Oike H, Oishi K, Kobori M. [Nutrients, clock genes, and chrononutrition](#). Curr Nutr Rep 2014; 3(3): 204-212.
- 27 Grigsby K, Ledford C, Batish T, Kanadibhotla S, Smith D, Firsick E, Tran A, Townsley K, Reyes KAV, LeBlanc K, Ozburn A. [Targeting the maladaptive effects of binge drinking on circadian gene expression](#). Int J Mol Sci 2022; 23(19): 11084.
- 28 Kidokoro S, Hayashi K, Haraguchi H, Ishikawa T, Soma F,

- Konoura I, Toda S, Mizoi J, Suzuki T, Shinozaki K, Yamaguchi-Shinozaki K. [Posttranslational regulation of multiple clock-related transcription factors triggers cold-inducible gene expression in *Arabidopsis*](#). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118(10): e2021048118.
- 29 Bass J, Takahashi JS. [Circadian integration of metabolism and energetics](#). *Science* 2010; 330(6009): 1349-1354.
- 30 Belden W J, Dunlap JC. [SIRT1 is a circadian deacetylase for core clock components](#). *Cell* 2008; 134(2): 212-214.
- 31 Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, Williams EC, Alvarez JG, Egan DF, Vasquez DS, Juguilon H, Panda S, Shaw RJ, Thompson CB, Evans RM. [AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation](#). *Science* 2009; 326(5951): 437-440.
- 32 Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marcheva B, Hong HK, Chong J L, Buhr ED, Lee C, Takahashi JS, Imai SI, Bass J. [Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis](#). *Science* 2009; 324(5927): 651-654.
- 33 Nonaka H, Emoto N, Ikeda K, Fukuya H, Rohman MS, Raharjo SB, Yagita K, Okamura H, Yokoyama M. [Angiotensin II induces circadian gene expression of clock genes in cultured vascular smooth muscle cells](#). *Circulation* 2001; 104(15): 1746-1748.
- 34 Herichova I, Zsoldosova K, Vesela A, Zeman M. [Effect of angiotensin II infusion on rhythmic clock gene expression and local renin-angiotensin system in the aorta of Wistar rats](#). *Endocr Regul* 2014; 48(3): 144-151.
- 35 Li H, Sun NL, Wang J, Liu AJ, Su DF. [Circadian expression of clock genes and angiotensin II type 1 receptors in suprachiasmatic nuclei of sinoaortic-denervated rats](#). *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28(4): 484-492.
- 36 Naito Y, Tsujino T, Kawasaki D, Okumura T, Morimoto S, Masai M, Sakoda T, Fujioka Y, Ohyanagi M, Iwasaki T. [Circadian gene expression of clock genes and plasminogen activator inhibitor-1 in heart and aorta of spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats](#). *J Hypertens* 2003; 21(6): 1107-1115.
- 37 Visniauskas B, Ogola BO, Kilanowski-Doroh I, Harris NR, Diaz ZT, Horton AC, Blessinger SA, McNally AB, Zimmerman MA, Arnold AC, Lindsey SH. [Hypertension disrupts the vascular clock in both sexes](#). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2024; 327(4): H765-H777.
- 38 Fletcher EI K, Kanki M, Morgan J, Ray DW, Delbridge L, Fuller PJ, Clyne CD, Young MJ. [Cardiomyocyte transcription is controlled by combined MR and circadian clock signalling](#). *J Endocrinol* 2019; 241(1): 17-29.
- 39 Tanaka K, Ashizawa N, Kawano H, Sato O, Seto S, Nishihara E, Terazono H, Isomoto S, Shinohara K, Yano K. [Aldosterone induces circadian gene expression of clock genes in H9c2 cardiomyoblasts](#). *Heart Vessels* 2007; 22(4): 254-260.
- 40 Richards J, Cheng KY, All S, Skopis G, Jeffers L, Lynch IJ, Wingo CS, Gumz ML. [A role for the circadian clock protein Per1 in the regulation of aldosterone levels and renal Na⁺ retention](#). *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305(12): F1697-F1704.
- 41 Gumz ML, Cheng KY, Lynch IJ, Stow LR, Greenlee MM, Cain BD, Wingo CS. [Regulation of \$\alpha\$ ENaC expression by the circadian clock protein Period 1 in mpkCCD\(c14\) cells](#). *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799(9): 622-629.
- 42 Okamura H, Doi M, Goto K, Kojima R. [Clock genes and salt-sensitive hypertension: a new type of aldosterone-synthesizing enzyme controlled by the circadian clock and angiotensin II](#). *Hypertens Res* 2016; 39(10): 681-687.
- 43 Jin W, Tian Y, Ding Y, Zhou D, Li L, Yuan M, Wu Y, Ye M, Luan J, Yang K. [Pers reverse angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation by targeting cyclin E expression via inhibition of the MAPK signaling pathway](#). *Chronobiol Int* 2023; 40(7): 903-917.
- 44 Monosíková J, Herichová I, Mravec B, Kiss A, Zeman M. [Effect of upregulated renin-angiotensin system on per2 and bmal1 gene expression in brain structures involved in blood pressure control in TGR\(mREN-2\)27 rats](#). *Brain Res* 2007; 1180: 29-38.
- 45 Gumz ML, Stow LR, Lynch IJ, Greenlee MM, Rudin A, Cain BD, Weaver DR, Wingo CS. [The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice](#). *J Clin Invest* 2009; 119(8): 2423-2434.
- 46 Ansermet C, Centeno G, Nikolaeva S, Maillard MP, Praderwand S, Firsov D. [The intrinsic circadian clock in podocytes controls glomerular filtration rate](#). *Sci Rep* 2019; 9(1): 16089.
- 47 Takeda N, Maemura K. [The role of clock genes and circadian rhythm in the development of cardiovascular diseases](#). *Cell Mol Life Sci* 2015; 72(17): 3225-3234.
- 48 Engeland WC, Massman L, Mishra S, Yoder JM, Leng S, Pignatti E, Piper ME, Carlone DL, Breault DT, Kofuji P. [The adrenal clock prevents aberrant light-induced alterations in circadian glucocorticoid rhythms](#). *Endocrinology* 2018; 159(12): 3950-3964.
- 49 Huang XM, Yuan JP, Zeng XR, Peng CX, Mei QH, Chen WL. [Effects of chronotherapy of benazepril on the diurnal profile of RAAS and clock genes in the kidney of 5/6 nephrectomy rats](#). *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33(3): 368-374.
- 50 Mercan M, Şehirli AÖ, Chukwunyere U, Abacıoğlu N. [Acute kidney injury due to COVID-19 and the circadian rhythm](#). *Med Hypotheses* 2021; 146: 110463.
- 51 Luan J, Yang K, Ding Y, Zhang X, Wang Y, Cui H, Zhou D, Chen L, Ma Z, Wang W, Zhang W, Liu X. [Valsartan-mediated chronotherapy in spontaneously hypertensive rats](#)

- via targeting clock gene expression in vascular smooth muscle cells. *Arch Physiol Biochem* 2022; 128(2): 490-500.
- 52 Douma LG, Holzworth MR, Solocinski K, Masten SH, Miller AH, Cheng KY, Lynch IJ, Cain BD, Wingo CS, Gumz ML. Renal Na-handling defect associated with PER1-dependent nondipping hypertension in male mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 314(6): F1138-F1144.
- 53 Zhang D, Jin C, Obi IE, Rhoads MK, Soliman RH, Sedaka RS, Allan JM, Tao B, Speed JS, Pollock JS, Pollock DM. Loss of circadian gene Bmal1 in the collecting duct lowers blood pressure in male, but not female, mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 318(3): F710-F719.
- 54 Douma LG, Costello HM, Crislip GR, Cheng KY, Lynch IJ, Juffre A, Barral D, Masten S, Roig E, Beguiristain K, Li W, Bratanatawira P, Wingo CS, Gumz ML. Kidney-specific KO of the circadian clock protein PER1 alters renal Na⁺ handling, aldosterone levels, and kidney/adrenal gene expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2022; 322(4): F449-F459.
- 55 Doi M. Circadian clock-deficient mice as a tool for exploring disease etiology. *Biol Pharm Bull* 2012; 35(9): 1385-1391.
- 56 Valenzuela-Melgarejo FJ, Lagunas C, Carmona-Pastén F, Jara-Medina K, Delgado G. Supraphysiological role of melatonin over vascular dysfunction of pregnancy, a new therapeutic agent? *Front Physiol* 2021; 12: 767684.
- 57 Yu L, Ren L, Dong L. BMAL1 plays a critical role in the protection against cardiac hypertrophy through autophagy *in vitro*. *BMC Cardiovasc Disord* 2022; 22(1): 381.
- 58 Yoshida Y, Matsunaga N, Nakao T, Hamamura K, Kondo H, Ide T, Tsutsui H, Tsuruta A, Kurogi M, Nakaya M, Kurose H, Koyanagi S, Ohdo S. Alteration of circadian machinery in monocytes underlies chronic kidney disease-associated cardiac inflammation and fibrosis. *Nat Commun* 2021; 12(1): 2783.
- 59 Crnko S, Printezi MI, Zwetsloot PPM, Leiteris L, Lumley AI, Zhang L, Ernens I, Jansen TPJ, Homsma L, Feyen D, van Faassen M, du Pré BC, Gaillard CAJM, Kemperman H, Oerlemans MIFJ, Doevendans PAFM, May AM, Zuithoff NPA, Sluiter JPG, Devaux Y, van Laake LW. The circadian clock remains intact, but with dampened hormonal output in heart failure. *EBioMedicine* 2023; 91: 104556.
- 60 Yang G, Zhang J, Jiang T, Monslow J, Tang S Y, Todd L, Puré E, Chen L, FitzGerald GA. Bmal1 deletion in myeloid cells attenuates atherosclerotic lesion development and restrains abdominal aortic aneurysm formation in hyperlipidemic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(6): 1523-1532.
- 61 Anea CB, Zhang M, Stepp DW, Simkins GB, Reed G, Fulton DJ, Rudic RD. Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock. *Circulation* 2009; 119(11): 1510-1517.
- 62 Anea CB, Cheng B, Sharma S, Kumar S, Caldwell RW, Yao L, Ali MI, Merloiu AM, Stepp DW, Black SM, Fulton DJR, Rudic RD. Increased superoxide and endothelial NO synthase uncoupling in blood vessels of Bmal1-knockout mice. *Circ Res* 2012; 111(9): 1157-1165.
- 63 Yang L, Chu Y, Wang L, Wang Y, Zhao X, He W, Zhang P, Yang X, Liu X, Tian L, Li B, Dong S, Gao C. Overexpression of CRY1 protects against the development of atherosclerosis via the TLR/NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol* 2015; 28(1): 525-530.
- 64 Sitaula S, Billon C, Kamenecka TM, Solt LA, Burris TP. Suppression of atherosclerosis by synthetic REV-ERB agonist. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 460(3): 566-571.
- 65 Ma H, Zhong W, Jiang Y, Fontaine C, Li S, Fu J, Olkkonen VM, Staels B, Yan D. Increased atherosclerotic lesions in LDL receptor deficient mice with hematopoietic nuclear receptor Rev-erb α knock-down. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(4): e000235.
- 66 Wang S, Gu X, Zhang Q, Zhang X, Li Y, Yao Y, Yu B, Zhang Y. Angiotensin II suppresses Rev-erb α expression in THP-1 macrophages via the Ang II type 1 receptor/liver X receptor α pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46(1): 303-313.