

血压昼夜节律特征及其分子调控机制*

张振服 刘启德 杨 蕾[△]

(广州中医药大学临床药理研究所 广东 广州 510405)

摘要 正常血压具有典型的昼夜节律特征。血压昼夜节律异常与高血压靶器官损害和心血管事件发生呈明显相关关系,是独立于血压水平的重要致病因素。血压昼夜节律的产生和维持与时钟基因的周期性表达有关。时钟基因 *bmal1*、*per2* 是体内生物钟系统运行的关键基因,其表达水平和节律变化直接调节血压的昼夜节律。

关键词 昼夜节律 高血压 生物钟 血管紧张素

中图分类号: R544.1 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)06-1181-03

The Features and Molecular Regulation Mechanisms of the Circadian Rhythm of Blood Pressure*

ZHANG Zhen-fu, LIU Qi-de, YANG Lei[△]

(Institute of Clinical Pharmacology of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: The normal blood pressure show obvious the features of circadian rhythm. Significant relationship was found between abnormal blood pressure circadian rhythm, target-organ damage of hypertension and cardiovascular incident, this kind of abnormal blood pressure circadian rhythm was important pathogenic factor, which was independent of blood pressure level. The production and maintenance of blood pressure circadian rhythm was associated with clock gene periodic expression. *Bmal1*, *per2* are key genes in biological clock system operation, its expression level and rhythmic change directly adjust the pressure circadian rhythm.

Key words: Circadian rhythm; hypertension; clock; angiotensin

Chinese Library Classification(CLC): R544.1 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)06-1181-03

昼夜节律是生物界最普遍的生物钟节律,几乎所有生物体的生理活动和行为均表现出一定的昼夜节律变化。血压是血管内流动的血液对于单位面积血管壁的侧压力。在生理状态下,机体血压呈昼夜节律性波动。研究血压的昼夜节律特征具有重要临床价值。血压昼夜节律可能受生物钟和体液因子等因素调节。近年来,国内外学者对血压昼夜节律特征及其调控机制进行了较多研究,现就研究进展综述如下^[1]。

1 血压的昼夜节律特征

研究表明,人体大量的心血管功能参数均呈现出日周期节律,以适应一天中不同时间点不同活动水平的需求。健康机体的血压在清晨 4:00~5:00 点开始上升,6:00~8:00 点左右达到一日中的最高峰后平稳下降,在 16:00~18:00 点再次出现一个次高峰,其后血压持续下降,20:00~2:00 点达低谷并维持到 4:00~5:00 点,全天呈现双峰一谷、昼高夜低的杓型曲线。血压的这种昼夜节律变化,特别是夜间血压偏低,有益于适应机体活动和保护心脏的结构和功能。

但高血压患者、老年人、甚至部分健康人群中,其血压的昼夜节律特征可能有所变化。习惯上,根据夜间血压的下降情况可将其分为 4 型^[1]:(1)杓型(dippers):夜间血压较日间下降

10~20% (2)非杓型(non-dippers):夜间血压下降 0~10% (3)超杓型或深杓型(over-dippers 或 extreme-dippers):夜间下降 >20% (4)反杓型(reverse-dippers):夜间血压水平高于日间者。大量临床资料研究表明,血压的昼夜节律特征与患者发生心血管事件关系密切。夜间/日间血压比值每下降 10%,发生心血管事件的危险增加 41%,这种血压昼夜节律异常与高血压靶器官损害和心血管事件发生呈明显相关关系,是独立于血压水平的重要致病因素^[2],因此探讨血压昼夜节律特征,据其调整临床用药方案、进一步研究治疗心血管疾病意义重大。

2 血压昼夜节律的调控机制

血压昼夜节律的形成与维持过程极其复杂,受多种因素影响。深入了解各系统对血压昼夜节律的调节控制机制,对心血管疾病的预防、早期干预、治疗用药等有重要指导意义。

2.1 血压昼夜节律调控与生物钟系统

2.1.1 血压昼夜节律调控的核心机制 昼夜生物节律由体内生物钟(biological clocks)决定,生物钟是等级系统,包括中枢生物钟和外周生物钟。中枢生物钟(central clock)位于前下丘脑(anterior-hypothalamus)的视上核(superchiasmatic nuclei, SCN),SCN 在心血管活动(包括血压、心率等)的昼夜节律调节中起主

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30801462)

作者简介:张振服,女(1982-)硕士研究生,研究方向:中药有效性与安全性评价。

Email: zzhffuu1988@163.com

[△]通讯作者:杨蕾 yanglei@gmail.com

(收稿日期:2010-11-03 接受日期:2010-11-28)

导作用^[3],为昼夜节律的主要起搏点。Witte^[4]等通过实验证明在损坏 SCN 后,无论血压正常的 WKY 大鼠,还是异常血压节律的转基因高血压大鼠,其血压、心率的昼夜节律性变化均消失。中枢生物钟可自主独立产生并维持昼夜周期节律,光线作为授时因子重设同步化节律;外周生物钟存在于除了 SCN 以外的多数组织,例如肝脏、心脏。外周生物钟不能自主产生节律,但接受中枢生物钟的控制而产生与中枢同步的节律,体液因子则参与外周节律的维持与调节。如果缺乏这些多通路神经体液信号,外周生物钟的节律会不断衰减直至消失^[5-7]。由此表明生物钟的昼夜节律性是决定生命体生理功能(血压、心率等)呈现昼夜节律变化的分子生物学基础^[8],钟控机制是血压昼夜节律调控的核心机制。

2.1.2 血压昼夜节律调控的工作机制 昼夜节律是由生命体内在生物钟的周期振荡所产生。生物钟通过时钟基因(clock genes)的"转录-翻译"反馈回路自主产生约24小时的节律性振荡(oscillate)^[9],整合时钟输入信号(亦称授时因子)与外界环境保持同步化,控制下游钟控基因的表达。

目前已发现的哺乳动物时钟基因包括 mPer 基因, Clock, Bmal1, Cry 基因以及时钟输出基因 Dbp, Hlf, Tef 等。其具体运行机制^[10]为: CLOCK/BMAL1 异源二聚体与 mPer 基因启动子 E-box 元件结合,刺激转录翻译生成 mPER 蛋白。当 mPER1 和 mPER2 蛋白单体数量超过胞质中酪蛋白激酶 I 的磷酸化能力时,部分完整的 mPER 蛋白发生二聚化后入核,和核内蛋白 mCRY 结合形成复合物,该复合物清除 E-box 元件所结合的 CLOCK/BMAL1,从而抑制 mPer 基因转录。反之,细胞核内 mPER 水平的下降又将重新启动 mPer 基因的转录。这就形成生物节律产生的分子机制的核心反馈循环。

2.1.3 血压昼夜节律调控的重要生物钟基因 BMAL1/CLOCK 为此反馈循环的核心部分,也是维持生物钟节律运行的关键环节。由于 clock 基因为恒定表达,而 bmal1 基因呈现昼夜节律波动,因此 bmal1 是维持生物钟节律性振荡的关键基因,也是血压昼夜节律产生的必需基因。应用无线电遥测技术描记 bmal1 基因敲除小鼠的平均血压、心率和活动节律,结果显示其血压、心率和活动节律完全消失,并且表现为持续低血压状态^[11]。在此环路中,稳定生物钟系统节律表达的另一个重要基因是 per2,研究表明^[12]per2 基因是维持光诱导的昼夜节律稳定的必需基因。而 per2 相关蛋白 PER2 蛋白直接调节 bmal1 基因的节律性转录并与 mCRY 蛋白相互作用,是此正负反馈环中的核心蛋白。

2.2 血压昼夜节律调控与肾素-血管紧张素(RAS)系统

研究显示^[13]: 体液中参与血压调节作用的许多活性物质(如去甲肾上腺素、肾素、血管紧张素、醛固酮、内皮素等)均呈明显的昼夜节律变化,并与血压昼夜节律呈明显相关性。高血压时这些体液因子的变化可能是血压异常节律产生的病理基础。

RAS 及其活性因子血管紧张素 (Ang) 等参与血压昼夜节律的调节。Bjorn Lemmer 等研究表明^[14] RAS 过度活跃是转基因高血压(TGR)大鼠模型血压节律异常的病理基础。表现在: 血浆血管紧张素转换酶(ACE)活性明显升高并呈现与正常

大鼠相反的节律, 24 小时血浆醛固酮和肾素含量分别是正常大鼠的 4 倍和 7 倍, 日间血浆皮质酮含量是正常大鼠的 2 倍。从而说明 Ang 节律的反相紊乱是血压昼夜节律颠倒的主要病理基础,而日间高水平的血浆皮质酮和肾素活性也参与血压昼夜节律的颠倒。尽管交感神经系统活性与血压调节有密切关系,但研究^[15]表明在 TGR 大鼠中高浓度的 Ang 抑制去甲肾上腺素的合成,夜间血浆去甲肾上腺素水平下降,儿茶酚胺呈现正常节律,因此交感神经系统并不参与 TGR 大鼠血压昼夜节律的颠倒。为观察血管紧张素对血压昼夜节律的作用, Braga^[16]等将 Ang 和 Ang(1-7)注入束缚应激的大鼠,发现注入 Ang 期间血压的 24 小时节律被颠倒。从而为 Ang 参与血压昼夜节律的调节提供最直接的证据。

2.3 血压昼夜节律调控与 RAS 系统和生物钟系统的交互作用

RAS 系统和生物钟系统的交互作用是形成血压节律异常的重要机制之一。Nonaka^[17]等发现,小鼠的主动脉中 mPer2、dbp、Bmal1 有明显的节律振荡。短暂给予 Ang 可引起 mPer2 基因的强烈表达,随后引起生物钟其它成分的同步周期性振荡。这一作用是通过血管紧张素 1 型受体介导,因为阻断该受体后, mPer2 高表达现象消失。这提示 Ang 可能参与其靶器官如主动脉、心脏、肾脏中生物钟基因表达的调节,以应答环境的改变,这些改变可能导致血压昼夜节律失调。

同时, Nonaka^[18]等报道在离体培养的血管平滑肌细胞中,添加 Ang 能够诱导 per2、bmal1、dbp 等时钟基因的表达,用血管紧张素 II 的 I 型受体拮抗剂 CV11 974 预孵育血管平滑肌 1 小时,这种增强完全被抑制。这说明血管紧张素 II 受体拮抗剂可以抑制时钟基因的表达。

3 结论

时钟基因正负反馈循环的交错构成了血压生理节律的分子机制。由于生理节律的具体输出机制尚未明确阐明,因此如何利用时钟基因机制进行高血压时间生物学治疗迄今进展不大。目前的研究大多集中在药物和生物活性物质对 Clock/Bmal1 异二聚体与 E-box 结合的影响上。

时钟基因是机体生理生化日周期波动的上游控制基因。如果上游基因表达异常将导致瀑布样病态效应,下游的所有基因的表达都将异常表达。因此利用药物纠正时钟基因的异常表达,对于高血压、心血管疾病的治疗可能发挥重要作用。而高血压、心血管药物是否可以作为授时因子以纠正与血压、心脏时钟基因表达异常相关的疾病仍有待进一步的确定。

参考文献(References)

- [1] Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness[J]. J Hypertens, 2007, 25: 1233-1239
- [2] 郭芝芳, 姚丽霞, 刘坤申. 人体血压的昼夜节律: 杓型与非杓型血压的临床意义[J]. 心血管病学进展, 2005, 26(1): 11-13
- [3] Guo Yi-fang, Yao Li-xia, Liu Shen-kun. Circadian rhythm of blood pressure: clinical significance of dippers and non-dippers [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2005, 26(1): 11-13
- [4] Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human[J]. Nature, 2002, 417(6886): 29-335

- [4] Witte, K, et al. Effects of SCN lesions on circadian blood pressure rhythm in normotensive and transgenic hypertensive rats [J]. Chronobiol Int, 1998, 15(2):135-45
- [5] Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues [J]. Cell Tissue Res, 2002, 309(1):193-199
- [6] Young ME. Circadian rhythms in cardiac gene expression [J]. Curr Hypertens Rep, 2003, 5(6):445-453
- [7] Devlin PF. Signs of the time: environmental input to the circadian clock [J]. J EXBot, 2002, 53(374):1535-1550
- [8] Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling [J]. Science, 2000, 289(5488):2344-2347
- [9] Okamura H, Yamaguchi S, Yata K. Molecular machinery of the circadian clock in mammals [J]. Cell Tissue Res, 2002, 309(1):47-48
- [10] Li XL, Li QP. Regulation of Clock Genes in mammals from central to peripheral pacemakers [J]. Current Genomics, 2004, 5:483-8
- [11] Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian [J]. Annu Rev Physiol, 2001, 63:647-76
- [12] Bae, K, et al. Differential expression of mPer1, mPer2, and mPer3, in the SCN circadian clock [J]. Neuron, 2001, 30(2):525-36
- [13] Lemmer, B, et al. Circadian rhythms in the renin-angiotensin system and adrenal steroids may contribute to the inverse blood pressure rhythm in hypertensive TGR (mREN-2) 27 rats [J]. Chronobiol Int, 2000, 17(5):645-58
- [14] Lemmer, B, et al. Transgenic TGR (mREN-2) 27 rats as a model for disturbed circadian organization at the level of brain, the heart, and the kidneys [J]. Chronobiol Int, 2003, 20(4):711-38
- [15] Lemmer, B, et al. The importance of Circadian rhythms on drug response in hypertensive and coronary heart disease-form mice and man [J]. Pharmacol Ther, 2006, 111(3):629-51
- [16] Schiffer, S, et al. Cardiovascular regulation in TGR (mREN-2) 27 rats: 24h variation in plasma catecholamines, angiotensin peptides, and telemetric heart rate variability [J]. Chronobiol Int, 2001, 18(3):461-74
- [17] Nonaka, H, et al. Angiotensin II induces Circadian gene expression of clock genes in cultured Vascular smooth muscle cells [J]. Circulation, 2001, 104(15):1746-8

(上接第 1169 页)

- [37] Wu L Q, Niu Y Q, Yang J, et al. Tectal neurons signal impending collision of looming objects in the pigeon [J]. Eur J Neurosci, 2005, 22(9): 2325-2331
- [38] Liu R F, Niu Y Q, Wang S R. Thalamic neurons in the pigeon compute distance-to-collision of an approaching surface [J]. Brain Behav Evolut, 2008, 72(1): 37-47
- [39] Graziano M S A, Andersen R A, Snowden R J. Tuning of MST Neurons to Spiral Motions [J]. The Journal of Neuroscience, 1994, 14(1): 54-67
- [40] Yamamoto K, Nakata M, Nakagawa H. Input and output characteristics of collision avoidance behavior in the frog *Rana catesbeiana* [J]. Brain Behav Evolut, 2003, 62(4): 201-211
- [41] Nakagawa H, Hongjian K. Collision-Sensitive Neurons in the Optic Tectum of the Bullfrog, *Rana catesbeiana* [J]. J Neurophysiol, 2010, 104(5): 2487-2499
- [42] Morrone M C, Tosetti M, Montanaro D, et al. A cortical area that responds specifically to optic flow, revealed by fMRI [J]. Nat Neurosci, 2000, 3: 1322-1328
- [43] Smith T, Wall M B, Williams A L, et al. Sensitivity to optic flow in human cortical areas MT and MST [J]. Eur J Neurosci, 2006, 23(2): 561-569
- [44] Field D T, Wann J P. Perceiving time to collision activates the sensorimotor cortex [J]. Curr Biol, 2005, 15(5): 453-458
- [45] Billington J, Wilkie R M, Field D, et al. Neural processing of imminent collision in humans [J]. Proceedings of the Royal Society B, 2010: published online
- [46] Gordon M S, Rosenblum L D. Effects of intrastimulus modality change on audiovisual time-to-arrival judgments [J]. Percept Psychophys, 2005, 67(4): 580-594
- [47] Rosenblum L D, Gordon M S, Wuestefeld A P. Effects of performance feedback and feedback withdrawal on auditory looming perception [J]. Ecological psychology, 2000, 12(4): 273-291
- [48] Zhou L, Yan J, Liu Q, et al. Visual and auditory information specifying an impending collision of an approaching object [J]. Lect Notes Comput Sci, 2007, 4551: 720-729