

DOI: 10.13376/j.cbls/2021078

文章编号: 1004-0374(2021)06-0736-06

生物钟基因与肾脏功能和疾病

刘程程^{1#}, 张嘉阳^{1#}, 杨光锐², 陈丽红^{1*}

(1 大连医科大学医学科学研究院, 大连 116044; 2 大连理工大学生物工程学院, 大连 116024)

摘要: 哺乳动物昼夜节律的产生与生物钟基因的周期性表达密切相关。*Bmal1*、*Clock*、*Per* 和 *Cry* 是研究最为广泛的核心生物钟基因。肾脏在维持机体体液平衡和血压稳态方面发挥重要作用, 其多数生理功能均呈现出一定的昼夜节律性, 如动脉血压的调节、肾血流量的维持、肾小球滤过率的调控, 以及水的重吸收和钠的排泄等都会随昼夜变化而产生节律性振荡。研究表明, 核心生物钟基因的变异与许多肾脏疾病的发生发展密切相关。因此, 深入了解核心生物钟基因在肾脏功能和疾病中的作用对防治肾脏疾病具有重要意义。

关键词: 生物钟; 昼夜节律; 肾脏功能; 肾脏疾病

中图分类号: Q41; R334+.1 **文献标志码:** A

Circadian clock gene in kidney function and diseases

LIU Cheng-Cheng^{1#}, ZHANG Jia-Yang^{1#}, YANG Guang-Rui², CHEN Li-Hong^{1*}

(1 Advanced Institute for Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, China;
2 School of Bioengineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract: In mammals, circadian rhythms for nearly all physiological activities and behaviors are closely related to the periodic expression of circadian clock genes. *Bmal1*, *Clock*, *Per* and *Cry* are the most widely studied core circadian genes. Kidney is essential for maintaining body fluid balance and blood pressure homeostasis. Most of the renal physiological functions exhibit substantial circadian oscillations, such as arterial blood pressure regulation, renal plasma flow maintenance, glomerular filtration rate of control, water reabsorption and sodium excretion. Moreover, growing evidence has shown that deletion or mutation of core clock genes is closely related to the occurrence and development of kidney diseases. Therefore, it is of great significance to deeply understand the role of the circadian clock genes in kidney function and diseases.

Key words: circadian rhythms; clock genes; kidney function; kidney diseases

肾脏主要负责维持机体体液和电解质的稳态平衡。研究表明, 与肾脏功能密切相关的很多生理指标, 如动脉血压、肾小球滤过率、肾血流量、电解质排泄和醛固酮的分泌等都呈现出一定的昼夜节律变化规律^[1]。2014年, Zhang等^[2]利用成年小鼠的重要组织器官进行高通量分析, 发现小鼠基因组中约43%的蛋白质编码基因表达都呈现出昼夜节律性, 其中肾脏有约13%的节律基因表达, 其数量仅次于肝脏(约16%), 位于第二位。Scheer等^[3]进一步通过分离肾单位研究发现, 大量与肾脏功能相关的基因均呈现出昼夜节律的表达模式, 如

加压素 V2 受体 (V_2R)、水通道蛋白 -2 (Aqp2) 和水通道蛋白 -4 (Aqp4)。此外, 负责钠转运 (*Usp2*、*Gilz*)、钙稳态 (*Vdr*、*Slc8a1*、*Calb28k*)、铁代谢 (*Tfrc*、*Slc40a1*), 以及参与维持细胞体积的有机溶质转运体 (*Slc6a9*、*Slc6a6*) 的相关基因在远曲小管 (distal convoluted renal tubule, DCT)/ 连接小管 (connecting

收稿日期: 2020-08-08; 修回日期: 2020-10-09

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFA0802400)

*通信作者: E-mail: bjclh2000@163.com; Tel: 18519254416

#共同第一作者

tubule, CNT) 和皮质集合管 (cortical collecting duct, CCD) 中均呈现出昼夜节律表达模式^[3]。近年来, 多种转运蛋白相关基因已被证实是核心生物钟基因的直接靶基因 (表 1), 提示肾脏水电解质稳态受到生物钟调控。

除参与肾脏生理功能调节外, 生物钟与多种肾脏疾病的发生发展也密切相关。大量临床资料表明, 慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者通常伴随睡眠障碍^[9], 超过 50% 的 CKD 患者白天嗜睡^[10], 并且由于机体钠排泄障碍, 易出现血压昼夜节律紊乱, 如夜间血压升高, 表现出非勺型高血压等。动物实验研究表明, 在腺嘌呤诱导 CKD 模型中, 小鼠夜间活动度降低, 中央时钟和外周时钟均发生变化, 表明生物钟的紊乱会加速慢性肾脏病的进展^[10-12]。此外, 越来越多的研究表明, 如 *Bmall*、*Clock*、*Per1* 等核心生物钟基因的缺失或突变可影响慢性肾脏疾病的发生发展^[13-15]。因此, 深入阐明生物钟, 尤其是核心生物钟基因在肾脏中的作用, 有望为肾脏疾病的防治提供新的思路和潜在靶点。本文将对核心生物钟基因在水盐代谢、血压控制以及肾脏疾病中的作用进行综述。

1 分子生物钟

哺乳动物的多种行为和生理活动都表现出以 24 h 为周期的昼夜节律^[16]。生物钟是产生和调节昼夜节律的内在“时钟装置”, 生物钟系统由中央时钟和外周时钟构成^[17]。中央时钟位于下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN), 是生物钟的起搏器, 可以被外界的光信号引导。视网膜接受光信号将其传递给 SCN, SCN 通过多种途径传递给其他外周时钟组织, 从而使外周组织与其同步。

哺乳动物中的生物钟由一组核心时钟基因构成, 如 *Bmall* (brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1)、*Clock* (circadian locomotor output cycles kaput)、*Per1/2/3* (period homologs 1, 2

and 3)、*Cry1/2* (cryptochrome homologs 1 and 2)、*Ror* (retinoid-related orphan receptor)、*Rev-erb* (*Nr1d*, nuclear receptor subfamily 1, group D)^[18]。这些时钟基因共同构成正负反馈回路 (图 1), *BMAL1* 与 *CLOCK* 形成异源二聚体结合到 *Per* 和 *Cry* 基因启动子中的 E-box 元件激活转录, 当二者在细胞质中积聚到一定的程度形成二聚体, 进入细胞核抑制 *BMAL1* 和 *CLOCK* 二聚体的转录活性, 抑制自身的转录, 从而形成负反馈^[19]。核受体 ROR 和 REV-ERB 同样参与反馈环路, 它们可以结合到 *Bmall* 与 *Clock* 启动子区的 RORE 上激活和抑制 *Bmall* 与 *Clock* 的转录。

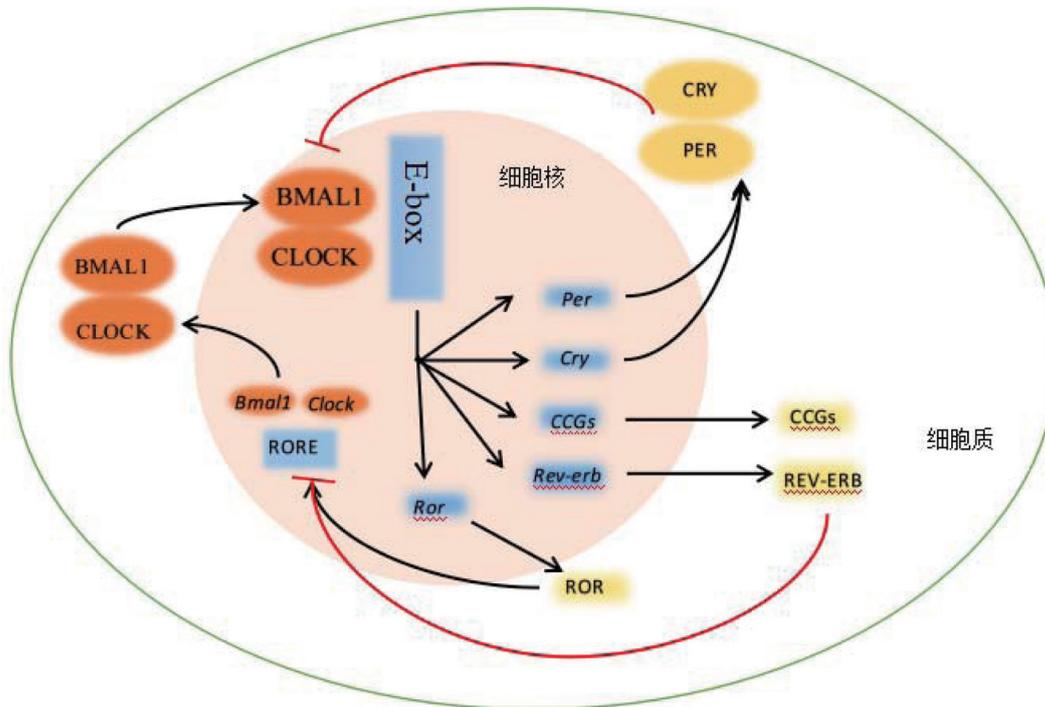
2 *Bmall*与肾脏

Bmall 是唯一一个单基因敲除即可引起机体行为昼夜节律完全丧失的核心生物钟基因^[20]。本实验室和其他的实验室研究发现, 无论是传统的 *Bmall* 全基因敲除小鼠还是可诱导型出生后 *Bmall* 基因敲除小鼠, 在持续黑暗的光照条件下, 其运动行为和动脉血压的昼夜节律均完全消失^[21-23]。近年来, 通过利用 Cre-LoxP 系统构建多种组织特异性 *Bmall* 基因敲除小鼠, 研究者们初步探索了 *Bmall* 在肾脏参与血压稳态调控及电解质和酸碱平衡中的作用。如 2014 年, Tokonami 等^[24] 在小鼠肾素分泌细胞中特异性敲除 *Bmall* 后, 发现小鼠尿量轻微增加, 尿钠排泄的昼夜节律改变, 肾小球滤过率增加, 与对照组相比血压以及血浆醛固酮浓度降低, 但是血压的昼夜节律没有发生明显改变, 提示肾脏生物钟在维持体液稳态和血压控制中发挥着重要的作用。2016 年, Nikolaeva 等^[6] 研究表明, 全段肾小管条件性敲除 *Bmall* 的小鼠 (cKO) 与对照组相比, 尿液 pH 值显著降低, 肾脏重量与体重比值明显下降。高通量分析显示, cKO 小鼠与对照组小鼠相比, 代谢通路和有机阴离子转运相关基因的表达发生显著变化, 同时 cKO 小鼠肾脏中酶促精氨酸酶活性显著升高, 精氨酸水平和血浆精氨酸水平以及一氧化氮合酶的活性显著升高, 提示肾小管中的生物钟控制肾内精氨酸代谢和系统精氨酸水平; 另外, 证明 cKO 小鼠血浆肌酐水平的增加是阴离子转运蛋白 (organic anion transporter 3, OAT3) 表达水平降低的结果, 首次证明肾脏的昼夜节律与药物的代谢动力学有关^[6]。

肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 是反映肾功能的重要指标。2019 年, Ansermet 等^[25]

表1 核心生物钟基因对肾脏功能基因的调控

核心生物钟基因	靶基因	定位
<i>Bmall</i>	<i>NHE3</i>	近端小管 ^[4]
<i>Per1</i>	<i>NHE3</i>	近端小管 ^[5]
<i>Per1</i>	<i>SGLT1</i>	近端小管 ^[5]
<i>Bmall</i>	<i>OAT3</i>	近端小管 ^[6]
<i>Per1</i>	<i>NCC</i>	远端小管 ^[7]
<i>Per1</i>	<i>αENaC</i>	集合管 ^[8]



注: BMAL1与CLOCK形成异源二聚体结合到 Per 和 Cry 基因启动子中的E-box元件激活转录,当二者在细胞质中积聚到一定的程度形成二聚体,进入细胞核抑制BMAL1和CLOCK二聚体的转录活性,抑制自身的转录,从而形成负反馈。核受体ROR和REV-ERB同样参与反馈环路,它们可以结合到 $Bmal1$ 与 $Clock$ 启动子区的RORE上分别激活和抑制 $Bmal1$ 与 $Clock$ 的转录。

图1 哺乳动物生物钟转录-翻译反馈回路

研究表明,足细胞特异敲除 $Bmal1$ 的小鼠的尿肌酐排泄率增加,GFR 呈现超日节律(周期小于 24 h),GFR 昼夜节律与血浆醛固酮的昼夜节律在一天中的变化相似,表明足细胞 $Bmal1$ 在维持 GFR 的昼夜节律中发挥重要作用。此外,对照和 cKO 小鼠肾小球的转录组分析发现,足细胞生物钟的缺失导致与足细胞功能相关的基因表达模式显著改变,其中 $Tcf21$ (transcription factor 21)、 Nsf (N-ethylmaleimide sensitive factor)、 $Arhgap24$ (activating protein 24) 表达水平显著降低, $Ctsl$ (cathepsin L)、 $Sulf2$ (sulfatase 2)、 $Gprc5a$ (G protein-coupled receptor) 显著增加。2020年,Zhang等^[26]构建了集合管敲除 $Bmal1$ 的小鼠模型,与对照组相比,集合管中 $Bmal1$ 敲除 (CD- $Bmal1$ -KO) 雄性小鼠的 24 h 平均动脉压 (MAP) 显著低于雌性小鼠,在高盐 (4% NaCl) 饮食 6 d 后,雄性 CD- $Bmal1$ -KO 小鼠的 MAP 明显低于雄性对照组小鼠,但是在 MAP 的振幅和相位上无显著差异,表明集合管 $Bmal1$ 在 MAP 的昼夜节律中没有作用,但在雄性小鼠的总体血压中起重要作用。

高盐饮食诱导的生物钟紊乱也被报道可对肾脏生物钟产生明显影响。2017年,Solocinski等^[15]研究表明,高盐饮食可引起肾脏生物钟基因表达和节

律发生变化,进而影响血压,例如高盐摄食导致大鼠肾脏内髓 $Bmal1$ 峰值表达显著延迟 5.5 h, $Cry1$ 和 $Per2$ 表达受抑制,而肾脏皮质未受影响。2018年,Speed等^[27]研究表明,高盐饮食可诱导肾脏内髓的 $Bmal1$ 表达发生相位移动,并且依赖于内皮素 B 受体 (ETB 受体),此外 ETB 受体介导的尿钠是性别依赖性的。

此外,2020年,Zha等^[13]通过体内和体外研究发现, $Bmal1$ 通过加重细胞凋亡促进了顺铂诱导的急性肾损伤,并且证明 $Bmal1$ 是顺铂引起肾肝样变的关键。另外,2008年,Wang等^[28]发现,血管细胞条件性敲除 $PPAR\gamma$ 可导致小鼠心率和血压的昼夜节律变化出现异常,表明血压和心率的昼夜节律受血管组织 $PPAR\gamma$ 的调控;进一步研究发现,敲除血管细胞 $PPAR\gamma$ 后,血管组织 $Bmal1$ 基因的表达下降且节律丧失,提示 $PPAR\gamma$ 可通过调控 $Bmal1$ 参与血压和心率的昼夜节律调节。综上,核心生物钟基因 $Bmal1$ 对肾脏生物钟的调控发挥着重要作用,然而其在肾脏病理方面的机制仍需进一步的探讨。

3 Per 与肾脏

$Per1$ 也是生物钟重要的分子部件之一,2011

年, Marques 等^[29]通过基因芯片的方法发现 *PER1* 基因在高血压患者肾脏内髓的表达量较正常人明显升高, 提示 *PER1* 在高血压相关肾病中发挥重要作用。值得一提的是, 在不同的品系背景下, *Per1* 基因敲除小鼠的血压表型变化不一。129/sv 背景的 *Per1* 基因敲除小鼠血压水平相比于对照组明显降低, 但其昼夜波动变化不大, 然而在 C57BL/6 背景的小鼠中, *Per1* 基因敲除则可导致小鼠的血压明显升高, 血压的昼夜变化减小^[15]。有研究表明, *Per1* 基因敲除小鼠 (129/sv 背景) 血浆醛固酮水平降低, 钠重吸收减少, 血压水平明显降低。此外, 还有研究证明 *Per1* 受醛固酮调控, 进而介导醛固酮抑制 *ENaC* 的表达, 提示 *Per1* 的敲除导致钠重吸收减少, 从而导致血压下降^[5, 8]。另外, 2019 年, Douma 等^[30]研究表明, 在 HS/DOCP (高盐饮食加盐皮质激素治疗) 作用下, *Per1* 敲除雄性小鼠 (C57BL/6J 背景) 出现非勺型高血压, 然而 *Per1* 敲除雌性小鼠没有这种表型, 并保持正常的血压昼夜节律, 提示 *Per1* 在调节血压节律方面以性别依赖的方式起作用。2010 年, Wu 等^[31]研究表明, 肾脏中 *Bmal1*、*Clock*、*Cry1*、*Per1* 和 *Per2* 的昼夜节律因食物刺激和光线而发生不同的改变, 在光-暗 (LD) 周期反转 7 d 后, *Per1* 显示了 4 h 的相位延迟, 而 *Bmal1*、*Clock*、*Cry1* 和 *Per2* 的峰值、相位几乎与对照组相同, 逆转喂食时间表诱导的肾脏昼夜节律重置比较微弱。值得注意的是, 在喂食时间表和 LD 周期同时逆转后的 3 d 内, *Per1* 和 *Clock* 的相位移动了 12 h, 提示 *Per1* 和 *Clock* 可能在光诱导的肾脏昼夜节律重置中发挥重要作用。

2014 年, Richards 等^[32]研究表明, 内皮素 *ET-1* 的表达在小鼠肾皮质和内髓中随时间变化, 在非活跃期表达量达到峰值, *Per1* 基因敲除小鼠 (129/sv) 的肾脏 *ET-1* 水平升高, 在肾脏髓质和肝脏中, *ETA* (内皮素 A 受体) 和 *ETB* (内皮素 B 受体) 呈相反的昼夜节律性表达, *ET-1* 和 *ETA* 在心脏中呈时间依赖性表达, *ET-1*、*ETA* 和 *ETB* 在肺中的表达没有时间依赖性, 提示 *Per1* 以组织特异性和时间依赖性的方式调节内皮素基因的表达。有趣的是, 在 *Per1* 敲除雄性小鼠中, *ET-1* 表达升高, 但在雌性小鼠中没有变化, 提示生物钟调节 *ET-1* 存在性别差异^[30]。另外, 2020 年, Douma 等^[33]研究表明, 在 HS/DOCP 的作用下, *Per1* 敲除雄性小鼠 (C57BL/6J 背景) *ETB* 的表达显著增加, 尿中 *ET-1* 的昼夜比值下降, 尿醛固酮增加。2014 年, Richards 等^[32]

研究表明, 小鼠 (129/sv 背景) *Per1* 基因敲除后, 肾脏中 *ET-1* 的表达显著增加, *ET-1* 对上皮钠通道 (*ENaC*) 的抑制作用增强, 导致 *ENaC* 水平降低, 这可能是 *Per1* 敲除小鼠出现低血压表型的原因之一。2015 年, Solocinski 等^[5]证明, 在肾集合管细胞中, *Per1* 调节与钠重吸收有关的多个基因, 在人类近端小管 HK-2 细胞系中, 使用 *Per1* siRNA 和阻断 *Per1* 入核均可导致钠葡萄糖共转运载体 (*SGLT1*) 和钠氢交换因子 (*NHE3*) 的表达下降。此外, 2009 年, Gumz 等^[8]研究表明, *Per1* 可作为醛固酮的直接靶基因, 参与调节钠离子的转运, 集合管敲除 *Per1* 基因可阻止 *ENaC* 对醛固酮的反应。*Per1* 在远曲小管钠重吸收中也发挥着重要作用, 钠通过钠氯协同转运体 (*NCC*) 在远曲小管被重吸收, 并且受到赖氨酸激酶 (*Wnks*) 的调控。2014 年, Richards 等^[7]研究表明, 阻断 *Per1* 入核可导致小鼠肾皮质 *NCC* 和 *Wnk1* 表达下降, 而 *Wnk4* 表达升高, 并且发现 *Per1* 与 *Wnk1* 启动子的结合减少, 而与 *Wnk4* 的结合增加, 证明 *Per1* 通过作用于 *NCC/WNK* 通路, 调控 *NCC*、*Wnk1*、*KS-Wnk1* 和 *Wnk4*, 进而使远曲小管的钠重吸收增加。以上结果均提示, 核心生物钟基因 *Per1* 可以调控钠转运相关蛋白, 在肾小管重吸收和尿排泄中发挥着重要作用。

与 *Per1* 不同, *Per2*、*Per3* 在肾脏功能调控中的作用研究相对较少, 2010 年, Vukolic 等^[34]研究表明, *Per2* 基因突变的小鼠表现为光照期内心率增高, 黑暗期内舒张压较低, 平均活动强度与野生型小鼠没有差异, 值得一提的是在持续黑暗的环境中, *Per2* 基因突变会导致小鼠血压和心率的降低。

4 *Clock*、*Cry*与肾脏

2010 年, Doi 等^[35]研究表明, *Cry1* 和 *Cry2* 双基因敲除小鼠的 24 h 平均血压与野生型小鼠相似, 但其血压昼夜节律紊乱, 循环中的醛固酮水平升高。当给予高盐饮食时, *Cry1/Cry2* 基因敲除小鼠出现盐敏感性高血压, 研究证明 *Cry* 基因的敲除导致盐皮质激素增加, 进而使血压对盐敏感。

与 *Cry1* 和 *Cry2* 敲除小鼠相比, *Clock* 基因突变的小鼠血压的昼夜节律比较完整, 出现轻微的尿崩症, 血压有小幅下降^[36]。有研究表明, *Clock* 基因突变小鼠的进食节律大大减弱, 出现摄食量增加和肥胖, 并发展为高脂血症、脂肪肝和高血糖^[37]。2019 年, Chaix 等^[38]研究表明, 通过限制性饮食的方法可以防止 *Clock* 基因突变小鼠全身脂肪的产生

和积累,并可改善高血糖的症状。2012年, Nikolaeva等^[39]研究表明, *Clock* 敲除小鼠肾钠排泄增加,血浆醛固酮的昼夜节律与对照组相比没有明显的变化,发现 *Clock* 敲除小鼠的肾脏和尿中 20-HETE 水平降低,而 20-HETE 调控着肾钠排泄、肾血管张力和血压,提示肾脏中 20-HETE 含量的变化可能是 *Clock* 敲除小鼠钠排泄增加和血压控制功能障碍的原因之一。*Clock* 基因的突变或敲除还会对肾脏纤维化的发生发展造成影响。2017年, Fletcher等^[40]研究发现,在脱氧皮质酮引起的肾脏纤维化模型中,与对照组相比, *Clock* 基因突变小鼠的肾脏纤维化有所改善。2015年, Chen等^[41]研究表明,在单侧输尿管结扎引起小鼠肾脏纤维化的模型中, *Clock* 基因敲除小鼠的胶原蛋白合成增加,氧化应激增加,转化生长因子 TGF- β 表达增加,肾脏的纤维化加重,使用环氧合酶 2 抑制剂塞来昔布治疗后可以显著改善肾纤维化。这提示了核心生物钟基因 *Clock* 在小管间质纤维化中的重要性。

5 临床相关性与展望

随着我国经济社会的飞速发展,跨时空飞行、频繁倒班、夜光暴露等因素所导致的生物钟紊乱及其相关代谢、心血管及肾脏疾病的发生日益增加,因此对生物钟与肾脏疾病发生发展关系的研究至关重要。随着对核心生物钟基因缺失或突变动物模型的深入研究,越来越多的证据表明,肾脏的多数生理过程均受生物钟的精细调控,而生物钟紊乱也被证明跟肾脏疾病的发生发展密切相关。然而,生物钟在临床肾脏疾病治疗和功能维持中的重要性尚未受到很大重视。本实验室和其他最新的研究都表明,临睡前服用阿司匹林或依托普利等预防或拮抗高血压的药物将比清醒时服用更有助于控制血压,并可显著降低高血压相关心肾并发症的发生风险^[41-43]。但是,肾脏疾病的其他治疗药物是否同样具有时间依赖性效应,及如何从选择合理用药时间等生物钟学相关的角度对肾脏疾病的发生发展进行干预和治疗,仍是目前的一项重大挑战。

[参 考 文 献]

- [1] Stow LR, Gumz ML. The circadian clock in the kidney. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 598-604
- [2] Zhang R, Lahens NF, Balance HI, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 16219-24
- [3] Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 4453-8
- [4] Wei N, Gumz ML, Layton AT, et al. Predicted effect of circadian clock modulation of NHE3 of a proximal tubule cell on sodium transport. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315: F665-F676
- [5] Solocinski K, Richards J, All S, et al. Transcriptional regulation of NHE3 and SGLT1 by the circadian clock protein Per1 in proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309: F933-42
- [6] Nikolaeva S, Ansermet C, Centeno G, et al. Nephron-specific deletion of circadian clock gene *Bmal1* alters the plasma and renal metabolome and impairs drug disposition. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 2997-3004
- [7] Richards J, Ko B, All S, et al. A role for the circadian clock protein Per1 in the regulation of the NaCl cotransporter (NCC) and the with-no-lysine kinase (WNK) cascade in mouse distal convoluted tubule cells. *J Biol Chem*, 2014, 289: 11791-806
- [8] Gumz ML, Stow LR, Lynch IJ, et al. The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice. *J Clin Invest*, 2009, 119: 2423-34
- [9] Agarwal R, Light RP. Sleep and activity in chronic kidney disease: a longitudinal study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6: 1258-65
- [10] Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial*, 2004, 17: 109-14
- [11] Motohashi H, Tahara Y, Whittaker DS, et al. The circadian clock is disrupted in mice with adenine-induced tubulointerstitial nephropathy. *Kidney Int*, 2020, 97: 728-40
- [12] Myung J, Wu MY, Lee CY, et al. The kidney clock contributes to timekeeping by the master circadian clock. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2756
- [13] Zha M, Tian T, Xu W, et al. The circadian clock gene *Bmal1* facilitates cisplatin-induced renal injury and hepatization. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 446
- [14] Chen WD, Yeh JK, Peng MT, et al. Circadian CLOCK mediates activation of transforming growth factor- β signaling and renal fibrosis through cyclooxygenase 2. *Am J Pathol*, 2015, 185: 3152-63
- [15] Solocinski K, Holzworth M, Wen X, et al. Desoxycorticosterone pivalate-salt treatment leads to non-dipping hypertension in Per1 knockout mice. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 220: 72-82
- [16] Richards J, Gumz ML. Advances in understanding the peripheral circadian clocks. *FASEB J*, 2012, 26: 3602-13
- [17] Chen LH, Yang GR. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 71
- [18] Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*, 2014, 24: 90-9
- [19] Chen LH, Yang GR. PPARs integrate the mammalian clock and energy metabolism. *PPAR Res*, 2014, 2014: 653017
- [20] Bunger MK, Wilsbacher LD, Moran SM, et al. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell*, 2000, 103: 1009-17

- [21] Johnston JG, Pollock DM. Circadian regulation of renal function. *Free Radic Biol Med*, 2018, 119: 93-107
- [22] Firsov D, Bonny O. Circadian rhythms and the kidney. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14: 626-35
- [23] Yang G, Chen L, Grant GR, et al. Timing of expression of the core clock gene *Bmal1* influences its effects on aging and survival. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 24-16
- [24] Tokonami N, Mordasini D, Pradervand S, et al. Local renal circadian clocks control fluid-electrolyte homeostasis and BP. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25: 1430-9
- [25] Ansermet C, Centeno G, Nikolaeva S, et al. The intrinsic circadian clock in podocytes controls glomerular filtration rate. *Sci Rep*, 2019, 9: 160-89
- [26] Zhang D, Jin C, Obi IE, et al. 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: F710-9
- [27] Speed JS, Hyndman KA, Roth K, et al. High dietary sodium causes dyssynchrony of the renal molecular clock in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314: F89-98
- [28] Wang NN, Yang GR, Jia ZJ, et al. Vascular PPAR γ controls circadian variation in blood pressure and heart rate through *Bmal1*. *Cell Metab*, 2008, 8: 482-91
- [29] Marques FZ, Campaign AE, Tomaszewski M, et al. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs. *Hypertension*, 2011, 58: 1093-8
- [30] Douma LG, Solocinski K, Holzworth MR, et al. Female C57BL/6J mice lacking the circadian clock protein *PER1* are protected from nondipping hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2019, 316: R50-R58
- [31] Wu T, Ni Y, Dong Y, et al. Regulation of circadian gene expression in the kidney by light and food cues in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298: R635-41
- [32] Richards J, Welch AK, Barilovits SJ, et al. Tissue-specific and time-dependent regulation of the endothelin axis by the circadian clock protein *Per1*. *Life Sci*, 2014, 118: 255-62
- [33] 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. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98: 579-86
- [34] Vukolic A, Antic V, Van BN, et al. Role of mutation of the circadian clock gene *Per2* in cardiovascular circadian rhythms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298: R627-34
- [35] Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal *Hsd3b6*. *Nat Med*, 2010, 16: 67-74
- [36] Sei H, Oishi K, Chikahisa S, et al. Diurnal amplitudes of arterial pressure and heart rate are dampened in *Clock* mutant mice and adrenalectomized mice. *Endocrinology*, 2008, 149: 3576-80
- [37] Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian *Clock* mutant mice. *Science*, 2005, 308: 1043-5
- [38] Chaix A, Lin T, Le HD, et al. Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock. *Cell Metab*, 2019, 29: 303-19
- [39] Nikolaeva S, Pradervand S, Centeno G, et al. The circadian clock modulates renal sodium handling. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 1019-26
- [40] Fletcher EK, Morgan J, Kennaway DR, et al. Deoxycorticosterone/salt-mediated cardiac inflammation and fibrosis are dependent on functional *CLOCK* signaling in male mice. *Endocrinology*, 2017, 158: 2906-17
- [41] Chen L, Yang G, Zhang J, et al. Time-dependent hypotensive effect of aspirin in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: 2819-26
- [42] Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez M, et al. Improved reduction of cardiovascular risk by bedtime ingestion of ARB and ACEI medication class therapies. *Eur Heart J*, 2020, 41: 1602-3
- [43] Hermida RC, Fernandez JR, Mojon A, et al. Current evidence on the circadian-time-dependent effects of hypertension medications and their combinations in relation to findings of MAPEC and Hygia Chronotherapy Trial. *Chronobiol Int*, 2020, 37: 751-8