

基于昼夜节律系统探讨肠道菌群与血压昼夜节律关系的研究进展

胡雯馨^{1,2} 张贝^{1,2} 赖思华^{1,2} 张洪霞^{1,2} 关小珂^{1,2} 陈理²

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210023)

【摘要】 昼夜节律系统是人类适应环境的重要生理特征。昼夜节律能控制大部分生理过程, 血压和肠道菌群就是具有昼夜节律生理特征的典型例子。昼夜节律紊乱会诱发人类各种慢性疾病, 而血压昼夜节律与心血管疾病密切相关, 目前对于肠道菌群与高血压的关系研究较为透彻, 基于昼夜节律系统探讨肠道菌群与血压昼夜节律关系的研究较少, 本综述介绍了肠道菌群、血压昼夜节律、昼夜节律系统以及肠道菌群影响血压昼夜节律的机制, 基于昼夜节律系统探究肠道菌群与血压昼夜节律的关系, 以为调节血压昼夜节律提供新思路, 为心血管疾病的治疗提供新方法。

【关键词】 昼夜节律; 肠道菌群; 血压昼夜节律

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.011

The Relationship Between Intestinal Flora and Circadian Rhythm of Blood Pressure Based on Circadian System

HU Wenxin^{1,2}, ZHANG Bei^{1,2}, LAI Sihua^{1,2}, ZHANG Hongxia^{1,2}, GUAN Xiaoke^{1,2}, CHEN Li²

(1. *Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu, China*; 2. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu, China*)

【Abstract】 The circadian system plays a crucial role in human adaptation to the environment by regulating various physiological processes. Circadian rhythms govern functions such as blood pressure and intestinal flora. Disruption of these rhythms can lead to the development of chronic diseases, particularly cardiovascular diseases. While the relationship between circadian rhythm of blood pressure and cardiovascular diseases has been extensively studied, the interaction between intestinal flora and circadian rhythm of blood pressure remains an area requiring further research. This comprehensive review meticulously delineates the composition of intestinal flora, the circadian rhythm of blood pressure, the circadian rhythm system, and the intricate mechanisms by which intestinal flora influences the regulation of blood pressure. By investigating the interconnections between intestinal flora and the circadian rhythm of blood pressure within the circadian system, the review aims to unravel novel insights and offer innovative strategies for the regulation of circadian rhythm of blood pressure, as well as provide alternative approaches for the treatment of cardiovascular diseases.

【Keywords】 Circadian rhythm; Intestinal flora; Circadian rhythm of blood pressure

昼夜节律是生物的重要生理特征, 它使生物能够适应地球的昼夜循环。研究^[1]证明昼夜节律紊乱或失调会诱发人类各种慢性疾病。人体昼夜节律紊乱可通过干扰代谢、能量稳态和炎症等途径, 改变肠道微生物群落, 导致代谢综合征^[2], 而长期的昼夜节律紊乱会使糖尿病、高脂血症、高血压、动脉粥样硬化等疾病的发病率更高^[3]。正常的血压昼夜节律是维持强健心血管系统的关键, 血压昼夜节律紊乱与高血压靶器官损害、心血管疾病的发病率及死亡率密切相关^[4]。

肠道菌群是寄居在肠道内的微生物共生器官,

它参与关键的代谢和免疫过程, 影响着宿主的免疫、食物消化、肠内分泌功能和肠通透性^[5]。目前, 肠道菌群已成为预防和治疗慢性疾病以及改善人类寿命和维持健康的重要靶点。研究^[6]表明, 肠道菌群同样也具有昼夜节律, 其组成和功能特征都表现出规律的昼夜节律振荡。基于此, 本研究旨在通过昼夜节律系统, 探究肠道菌群和血压的昼夜节律关系。

1 昼夜节律系统

昼夜节律系统包含一个位于下丘脑视交叉上核的中央时钟系统和一个主要存在于心脏、肝脏、肠道、

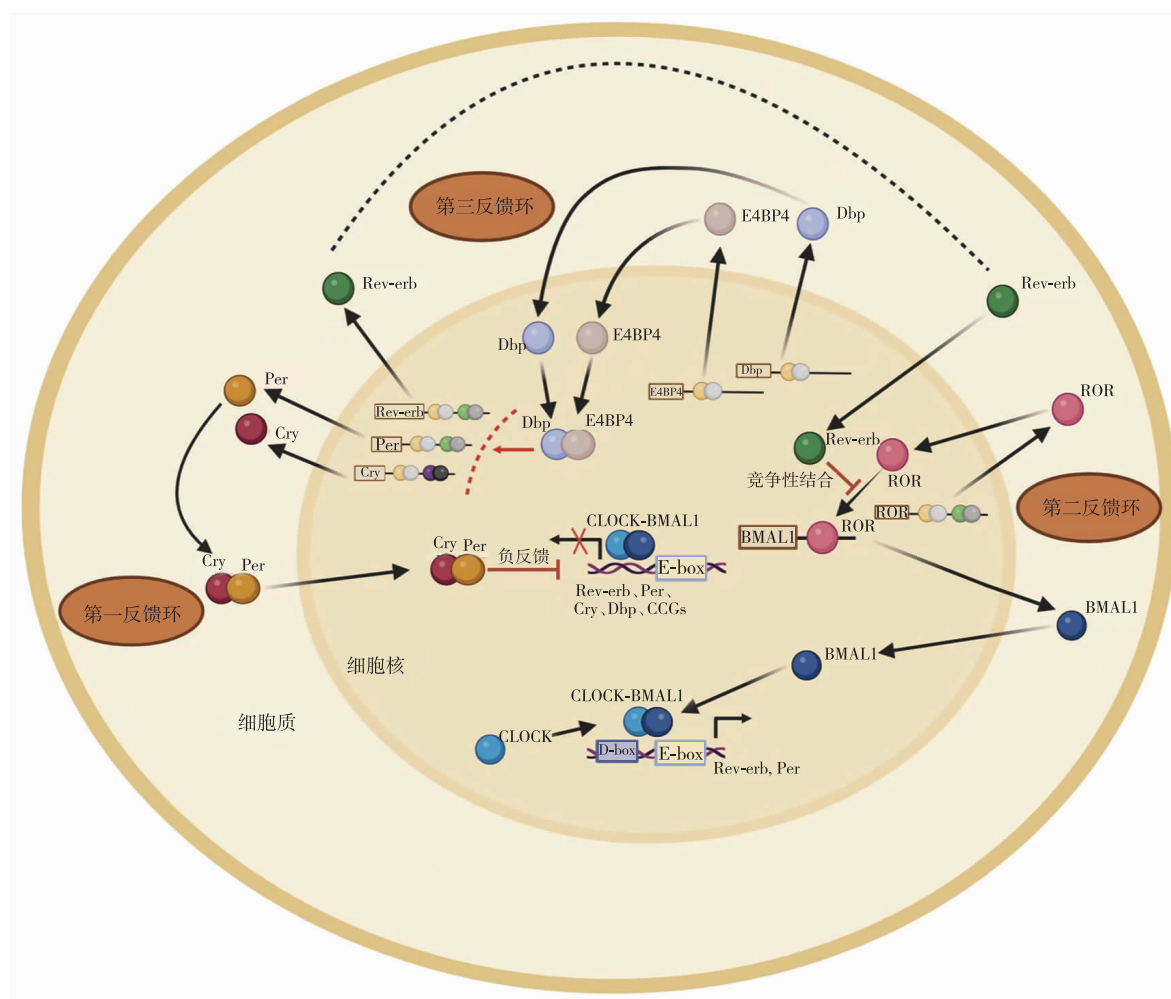
基金项目: 江苏省科技计划专项资金(重点研发计划社会发展)项目(BE2023794); 江苏省研究生科研与实践创新计划(KYCX23_2010); 江苏省中医院科主任学术提升专项课题(Y2022ZR31)

通信作者: 陈理, E-mail: drchenlee@163.com

胃、脂肪和肌肉组织的外周时钟系统。下丘脑视交叉上核是哺乳动物昼夜节律的控制中心,它接收来自环境的光暗暗示调节,投射到下丘脑的视交叉上核,该区域同步大脑其他区域,并通过神经递质和激素传递信号,使外周昼夜节律同步振荡^[7]。昼夜节律系统也参与各种生理过程的调节,其中最重要的是摄食行为、葡萄糖代谢和休息-活动周期^[8]。昼夜节律紊乱患者经常出现各种代谢问题,包括肠道和神经系统疾病,持续昼夜节律紊乱的人高脂血症、高血压、动脉粥样硬化的发病率更高^[3]。

哺乳动物中央时钟和外周时钟的昼夜节律是由一组复杂的转录-翻译反馈回路驱动的。时钟昼夜节律调节器 (circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK) 与大脑和肌肉芳香烃受体核转样蛋白 1 (brain and muscle ARNT-like 1, BMAL1) 在细胞核中产生,然后相互作用形成异二聚体 CLOCK-BMAL1。CLOCK-BMAL1 会促进细胞质中周期昼夜节律蛋白 (period circadian protein, Per) 1、Per2、Per3 和隐花色素

(cryptochrome, Cry) 1、Cry2 的表达,然后通过异源二聚化将 Per 和 Cry 转运到细胞核,这些分子作为转录抑制剂,抑制 CLOCK-BMAL1 介导的转录,从而形成负反馈环(第一反馈环)^[9]。CLOCK-BMAL1 异二聚体正向调节核激素受体 Rev-erb α 和 Rev-erb β 的转录,作为转录阻遏物,Rev-erb 进入细胞核并与视黄酸相关孤儿受体 (retinoic acid-related orphan receptor, ROR) α 、ROR β 和 ROR γ (其促进 BMAL1 的转录) 竞争性结合 BMAL1 启动子元件,抑制 BMAL1 的转录并形成另一个负反馈环(第二反馈环)。此外,CLOCK-BMAL1 异二聚体正向调节维生素 D 结合蛋白 (vitamin D binding protein, Dbp) 和 E4 启动子结合蛋白 4 (E4 promoter-binding protein 4, E4BP4) 蛋白的合成,而 Dbp 和 E4BP4 蛋白能改变 Rev-erb、ROR 和 Per 的表达,从而负调节细胞中 CLOCK-BMAL1 的浓度(第三反馈环)^[10](图 1)。这种复杂的调节发生在每个细胞中,细胞通过激素或神经信号相互连接、相互影响,并以相对稳定的方式振荡。



注:CCGs,钟控基因;D-box,D反应元件;E-box,E反应元件。

图1 转录-翻译反馈回路

2 肠道菌群

2.1 肠道菌群的含义

肠道菌群与人体健康之间有着密切的联系,健康人体胃肠道内的微生物是以一定比例组成的,肠道菌群数量众多、种类丰富,其在保持代谢动态平衡和维持免疫以及抵御病原体方面都起着尤为重要的作用,并与代谢性、免疫性和传染性疾病密切相关^[11]。肠道菌群主要包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门及疣微菌门 5 个门类,其中厚壁菌门与拟杆菌门是人体主要的菌群,占健康人体肠道细菌的 90% 以上。肠道微生物菌群失调是多种人类疾病出现的介质,研究^[12]表明肥胖、动脉粥样硬化、神经系统疾病和糖尿病等代谢性和炎症性疾病的患病率与肠道细菌数量呈负相关。且在过去十年的研究中,肠道菌群已经成为血压调节的关键角色。

2.2 肠道菌群昼夜节律

最新数据^[13]表明,人类肠道菌群类似于 24 h 血压,表现出日变化,并且这种变化与宿主昼夜节律紧密同步。对小鼠粪便微生物群进行分析,发现在 24 h 周期内发生有节奏的振荡(发生日振荡)的细菌约占粪便微生物群组成的 60%,这些菌属分别是梭状芽孢杆菌、乳酸杆菌和拟杆菌^[14]。已有的小鼠实验^[6]表明,肠道菌群的组成和功能特征都表现出昼夜节律振荡。肠道菌群昼夜节律主要受饮食、喂养时间及其与宿主交流的影响。Thaiss 等^[15]的实验中,喂食啮齿动物的时间主要集中在其黑暗(活动)阶段,导致肠道菌群功能途径向能量代谢、DNA 修复和细胞生长转变。相反,细菌对上皮黏液的趋化性和黏附性在其浅静止阶段增强^[15]。肠道菌群这种周期性模式及其代谢活动也会影响宿主生理。例如,胆汁酸及其代谢涉及小鼠和微生物群的活动,而血清中初级和次级胆汁酸也被证实具有昼夜节律峰^[16]。

因此,肠道菌群与宿主代谢的相互作用对饮食和昼夜节律紊乱等外部因素的反应,会对全息生物的健康产生深远影响。肠道菌群及其代谢物在负责调节肠道生理和全身代谢的昼夜节律系统中起着重要作用^[17],肠道菌群及其代谢物的昼夜节律性也有助于宿主生物钟的正常运行。

2.3 肠道菌群与昼夜节律系统

生物钟是肠道免疫和肠道屏障功能维持的关键调节器。敲除小鼠肠上皮细胞核心时钟基因 *BMAL1* 会破坏微生物群的节律性,导致肠道上皮反应性受损,小肠隐窝明显减少,肠道感染的易感性增加^[18-19]。将肠生物钟缺陷小鼠的微生物向无菌小鼠转移会改变肠道基因的表达^[16],通过小鼠生物钟基因 *Per1* 和

Per2 的敲除实验,发现宿主生物钟的扰动确实会引起肠道菌群昼夜节律的变化^[20],这些结果表明微生物群组成和功能确实会受生物钟基因的调节。而与此同时,肠道菌群的昼夜节律也有助于人体生物钟的正常运作,肠道微生物振荡可能是宿主昼夜节律和代谢的重要驱动因素^[21]。肠道微生物表现出的昼夜节律会影响宿主的昼夜节律网络和代谢过程^[22]。虽然中央时钟是昼夜节律的主要调节器,但外周组织昼夜节律的变化也会表现出独特的振荡,当其遭到破坏,会导致不同的代谢结果^[23],肠道菌群失调会导致时钟控制基因表达异常,而这些基因同时也参与了调节人体代谢过程^[24]。

3 血压

3.1 血压昼夜节律的含义

正常情况下,血压昼夜节律形态呈现所谓的“勺”型,属于勺型血压。当血压节律紊乱时,则表现为非勺型、超勺型、反勺型血压形态^[25]。血压昼夜节律是心血管系统中最常见的昼夜节律之一,血压昼夜节律紊乱与高血压靶器官损害、心血管疾病的发病率及死亡率密切相关。血压昼夜节律的异常模式会增加心血管事件的风险,包括脑卒中、心肌梗死和猝死^[4,26-27]。研究^[28]发现,血压昼夜节律紊乱组心律失常检出率和靶器官损害程度明显高于血压昼夜节律正常组。非勺型或反勺型高血压患者的颈动脉血管损害更为明显,心血管疾病发病率更高^[29]。

3.2 血压与昼夜节律系统

众所周知,血压的昼夜节律是由位于视交叉上核中的“中央时钟”控制的。视交叉上核中时钟基因的正臂和负臂组成一个负反馈回路,使时钟基因的转录机制在生物节律 ≈ 24 h 周期中被循环激活^[30]。已有小鼠实验^[31]表明,内皮细胞或血管平滑肌细胞中 *BMAL1* 缺陷会显著提高脉压水平,扰乱血压昼夜节律。夜班后,大多数时钟基因,即 *BMAL1*、*CLOCK*、*Per1*、*Per2* 和 *Per3* 的表达显著异常,使血压昼夜节律异常^[32]。372 例年轻高血压患者中,*Cry1* 和 *Cry2* 多态性与代谢症候群患者的血压之间存在关联^[33],*Per2* 和 *BMAL1* 多态性与非勺型血压之间存在关联^[34]。这些研究表明,血压昼夜节律受生物钟基因的调控,生物钟基因的变化会引发血压昼夜节律的波动。

4 肠道菌群与血压昼夜节律紊乱的关系

4.1 肠道菌群与血压昼夜节律的相关性

临床研究^[35]显示,收缩压与阿克曼菌、瘤胃球菌、厌氧菌、孢杆菌和醋杆菌的丰度呈负相关,与韦荣氏球菌的丰度呈正相关。高血压患者肠道菌群生物多样性降低,丁酸弧菌、梭菌、粪杆菌、肠球菌、罗氏菌、

布劳特氏菌和颤螺菌丰度呈下降趋势,克雷伯氏菌、普雷沃氏菌和脱硫弧菌丰度呈上升趋势,普雷沃氏菌在血压变异性较高的人群中大量存在^[36]。肠道菌群及其代谢物被猜测可以作为高血压和心血管疾病发展的早期标志物^[37]。研究^[13]证明了大鼠在高盐饮食诱导的高血压状态下,其血流动力学功能的昼夜变化和肠道微生物群的组成是相关的,并且是同步的,此研究指出大鼠收缩压在暗期与毛螺菌的丰度呈正相关,而与普雷沃氏菌、粪厌氧杆菌和梭菌的丰度呈负相关;同样,收缩压在光期与放线菌和毛螺菌的丰度呈正相关,而与乳杆菌和粪厌氧杆菌的丰度呈负相关。此外,普雷沃氏菌的日活动在夜间呈现中等百分比丰度(30%~40%),而在血压上升期间相对丰度持续下降($\approx 20\%$)^[38],说明血压极端的夜间低潮或晨潮出现可能是由于较高水平的普雷沃氏菌的影响,这表明有规律和无规律的血压变化的明显差异可能是受到肠道微生物群对宿主血压日变化的影响。超勺型血压患者的普雷沃氏菌和梭状芽胞杆菌丰度较正常情况增加,而非勺型血压患者的乳酸杆菌丰度较正常情况减少,患者早晨血压峰值与肠道菌群多样性呈负相关^[39]。胃肠道中的细菌具有代谢活性,其代谢物特别是乙酸、丁酸和丙酸等短链脂肪酸,已证明会影响宿主的血压昼夜节律,而总体血浆短链脂肪酸,特别是乙酸盐和清晨血压峰值呈负相关^[39]。人体在血压昼夜节律紊乱的代谢应激下,有一种特定的肝酶被激活,并产生游离乙酸盐进入循环^[40],而已有研究证明乙酸盐确实可以降低高血压动物模型中的血压^[41],这不仅在一定程度上解释了为何清晨血压峰值较高的人的血浆乙酸盐含量较低,而且还表明肠道菌群代谢物的代谢或利用与血压昼夜节律调节之间也存在潜在联系。此外,有研究显示产生短链脂肪酸的细菌物种仅在未受到昼夜节律干扰的小鼠中发现^[42],进一步表明了肠道菌群代谢物与血压昼夜节律失调之间存在关联。

4.2 肠道菌群与血压昼夜节律关系的可能作用机制

研究^[43]表明,小鼠高纤维饮食和乙酸盐的补充可以减少肠道菌群紊乱,而补充乙酸盐可以调控生物钟,进而显著降低收缩压和舒张压、降低心脏纤维化和左心室肥大,在心血管疾病的发展中起到了保护作用。减少高血压患者饮食中的钠含量会影响其肠道菌群,增加循环中的短链脂肪酸,进而降低血压和改善动脉顺应性^[44]。

肠道菌群及其代谢物和血压昼夜节律都受到昼夜节律系统的影响,生物钟基因能影响肠道菌群及其代谢物的昼夜节律和血压昼夜节律。通过小鼠生物

钟基因的敲除实验^[18-20]发现,分别敲除小鼠生物钟基因 BMAL1、Per1、Per2 会破坏微生物群的节律性,引起肠道菌群及其代谢物的昼夜节律变化。与此同时,肠道菌群及其代谢物正常的昼夜节律也有助于人体生物钟的正常运作,肠道菌群失调会使肠道内微生物及其代谢物的昼夜节律发生振荡,导致中央和外周组织中时钟控制基因表达异常,进而影响宿主的昼夜节律网络和代谢过程^[21-22,24]。血压昼夜节律受生物钟基因的调控,生物钟基因的变化会引发血压昼夜节律的波动,敲除小鼠生物钟基因 BMAL1 会显著提高脉压水平,扰乱血压昼夜节律^[31]。而人体生物钟基因 BMAL1、CLOCK、Per1、Per2 和 Per3 表达异常时,血压昼夜节律也会出现异常^[32]。肠道菌群组成和功能的昼夜节律调节有助于宿主的胃肠道健康,肠道菌群失调会引发肠道内微生物及其代谢物的昼夜节律紊乱,导致中央和外周组织中的时钟控制基因表达异常,而这些基因也参与了调节人体代谢过程^[22-23],其中就包括了调控血压昼夜节律的基因的表达,如 BMAL1、Per1、Per2 等^[32],生物钟基因的异常表达,会提高脉压水平^[31],扰乱血压昼夜节律,进而导致血压昼夜节律紊乱,使靶器官受损,引发各类疾病^[4]。

5 总结与展望

本文从昼夜节律系统的角度,总结了肠道菌群与血压昼夜节律关系的可能机制。然而,一方面,现有的肠道菌群影响血压节律关系的机制研究大多围绕着脑-肠轴,而对于昼夜节律系统的研究尚不完全明确,其潜在的机制还有待挖掘;另一方面,基于昼夜节律,肠道菌群失调究竟是血压昼夜节律紊乱的原因,还是血压昼夜节律紊乱导致的结果,二者间的因果关系及其因果关系背后的确切机制,这些问题还有待阐明,并需要大量研究加以验证,且鲜少有研究从昼夜节律系统入手,研究肠道菌群与血压昼夜节律关系,需要进一步的研究来验证这种关系。血压昼夜节律紊乱是多种心血管疾病出现的潜在危险因素,希望未来对于心血管疾病的治疗,可以针对肠道细菌的相关代谢物和信号通路,找到新的治疗方法,使血压昼夜节律恢复稳态,降低心血管疾病的发病率和死亡率,更好地维持人们的健康。

参考文献

- [1] Vijay A, Valdes AM. Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(4): 489-501.
- [2] Bishehsari F, Voigt RM, Keshavarzian A. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(12): 731-739.
- [3] Neves AR, Albuquerque T, Quintela T, et al. Circadian rhythm and disease: relationship, new insights, and future perspectives [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237

- (8):3239-3256.
- [4] Sun Y, Zhang Y, Liu F, et al. The relationship between circadian rhythm of blood pressure and vascular dysfunction in essential hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1):2229535.
- [5] Gagnon E, Mitchell PL, Manikpurage HD, et al. Impact of the gut microbiota and associated metabolites on cardiometabolic traits, chronic diseases and human longevity: a Mendelian randomization study [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):60.
- [6] Gheorghe CE, Leigh SJ, Tofani GSS, et al. The microbiota drives diurnal rhythms in tryptophan metabolism in the stressed gut [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(4):114079.
- [7] Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4):227-241.
- [8] Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(2):75-89.
- [9] Dollish HK, Tsyglakova M, McClung CA. Circadian rhythms and mood disorders: time to see the light [J]. *Neuron*, 2024, 112(1):25-40.
- [10] Xin M, Bi F, Wang C, et al. The circadian rhythm: a new target of natural products that can protect against diseases of the metabolic system, cardiovascular system, and nervous system [J]. *J Adv Res*, 2024, S2090-1232 (24):00133-00134.
- [11] Zhang Y, Gao X, Gao S, et al. Effect of gut flora mediated-bile acid metabolism on intestinal immune microenvironment [J]. *Immunology*, 2023, 170(3):301-318.
- [12] Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2013, 58(1):120-127.
- [13] Chakraborty S, Mandal J, Cheng X, et al. Diurnal timing dependent alterations in gut microbial composition are synchronously linked to salt-sensitive hypertension and renal damage [J]. *Hypertension*, 1979, 2020, 76(1):59-72.
- [14] Thaïs CA, Zeevi D, Levy M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis [J]. *Cell*, 2014, 159(3):514-529.
- [15] Thaïs CA, Levy M, Korem T, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations [J]. *Cell*, 2016, 167(6):1495-1510. e12.
- [16] Heddes M, Altaña B, Niu Y, et al. The intestinal clock drives the microbiome to maintain gastrointestinal homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):6068.
- [17] Huang YJ, Pai YC, Yu LC. Host-microbiota interaction and intestinal epithelial functions under circadian control: implications in colitis and metabolic disorders [J]. *Chin J Physiol*, 2018, 61(6):325-340.
- [18] Godinho-Silva C, Domingues RG, Rendas M, et al. Light-entrained and brain-tuned circadian circuits regulate ILC3s and gut homeostasis [J]. *Nature*, 2019, 574(7777):254-258.
- [19] Niu Y, Heddes M, Altaña B, et al. Targeting the intestinal circadian clock by meal timing ameliorates gastrointestinal inflammation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(8):842-855.
- [20] Cai Y, Liu Y, Wu Z, et al. Effects of diet and exercise on circadian rhythm: role of gut microbiota in immune and metabolic systems [J]. *Nutrients*, 2023, 15(12):2743.
- [21] Liu JL, Xu X, Rixiati Y, et al. Dysfunctional circadian clock accelerates cancer metastasis by intestinal microbiota triggering accumulation of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(6):1320-1334. e9.
- [22] Frazier K, Manzo S, Carroll K, et al. Gut microbes and the liver circadian clock partition glucose and lipid metabolism [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(18):e162515.
- [23] Frazier K, Chang EB. Intersection of the gut microbiome and circadian rhythms in metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(1):25-36.
- [24] Leone V, Gibbons SM, Martinez K, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5):681-689.
- [25] 张洪金, 胡铭, 赖泽群, 等. 尿酸水平与血压昼夜节律异常的相关性研究进展 [J]. *中华高血压杂志*, 2023, 31(3):222-226.
- [26] Flynn JT, Urbina EM, Brady TM, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: 2022 update: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Hypertension*, 2022, 79(7):e114-e124.
- [27] Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes [J]. *JAMA*, 2019, 322(5):409-420.
- [28] Zeng L, Zhang Z, Wang X, et al. Correlations of circadian rhythm disorder of blood pressure with arrhythmia and target organ damage in hypertensive patients [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:7808-7812.
- [29] Lo L, Hung SWS, Chan SSW, et al. Prognostic value of nocturnal blood pressure dipping on cardiovascular outcomes in Chinese patients with hypertension in primary care [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(7):1291-1299.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Toffoli B, Tonon F, Giudici F, et al. Preliminary study on the effect of a night shift on blood pressure and clock gene expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11):9309.
- [33] Kovanen L, Donner K, Kaunisto M, et al. CRY1, CRY2 and PRKCDBP genetic variants in metabolic syndrome [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(3):186-192.
- [34] 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.
- [35] Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. Gut microbiota composition and blood pressure [J]. *Hypertension*, 2019, 73(5):998-1006.
- [36] Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1):14.
- [37] Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(1):20-32.
- [38] Guo T, Ho CT, Zhang X, et al. Oolong tea polyphenols ameliorate circadian rhythm of intestinal microbiome and liver clock genes in mouse model [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(43):11969-11976.
- [39] Dinakis E, Nakai M, Gill P, et al. Association between the gut microbiome and their metabolites with human blood pressure variability [J]. *Hypertension*, 2022, 79(8):1690-1701.
- [40] Bose S, Ramesh V, Locasale JW. Acetate metabolism in physiology, cancer, and beyond [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(9):695-703.
- [41] Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, et al. Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2020, 141(17):1393-1403.
- [42] Deaver JA, Eum SY, Toborek M. Circadian disruption changes gut microbiome taxa and functional gene composition [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:737.
- [43] Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice [J]. *Circulation*, 2017, 135(10):964-977.
- [44] Chen L, He FJ, Dong Y, et al. Modest sodium reduction increases circulating short-chain fatty acids in untreated hypertensives [J]. *Hypertension*, 2020, 76(1):73-79.