

R431-R435.

- [19] 袁春华,徐劲松,宋宁燕,等. 间歇缺氧、睡眠剥夺大鼠血浆肾素、血管紧张素 II、醛固酮的含量变化[J]. 江西医药,2010, 45(2):106-108.
- [20] Lykouras D, Theodoropoulos K, Sampsonas F, et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome on renin and aldosterone[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2015,19(21):4164-4170.
- [21] Meston N, Davies R J, Mullins R, et al. Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea[J]. *J Intern Med*,2003,254(5):447-454.
- [22] Lloberes P, Sampol G, Espinel E, et al. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea[J]. *J Hypertens*,2014,32(8):1650-1657.
- [23] Svatikova A, Olson LJ, Wolk R, et al. Obstructive sleep apnea and aldosterone[J]. *Sleep*,2009,32(12):1589-1592.
- [24] Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension[J]. *J Clin Sleep Med*,2010,6(4):363-368.
- [25] Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report[J]. *J Human Hypertens*,2009,24(8):532-537.
- [26] Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects[J]. *Thorax*,2007,62(10):868-872.
- [27] White LH, Lyons OD, Yadollahi A, et al. Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med*,2015,16(2):258-264.

收稿日期:2015-06-18 修回日期:2016-01-28

原发性高血压与水盐代谢相关基因研究进展

王月 综述 周建中 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科,重庆 400016)

【摘要】原发性高血压是心血管疾病中最常见的疾病,其发病受遗传、环境及个人生活等因素影响。水盐代谢异常为原发性高血压发病机制之一,与水盐代谢相关的基因可能与原发性高血压的发病相关。现就原发性高血压与水盐代谢相关基因的研究进展做一综述。

【关键词】水盐代谢;基因;原发性高血压**【中图分类号】**R544.1**【文献标志码】**A**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.009

Research Progress of Relationship Between Water-salt Metabolism Related Genes and Essential Hypertension

WANG Yue, ZHOU Jianzhong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Essential hypertension is the most common cardiovascular disease, and is influenced by genetics, environmental, and personal behavioral factors. The disorder of water-salt metabolism is one of the most important mechanisms of this disease, and its related genes may play an important role in the development of essential hypertension. This article reviews the current research progress of relationship between water-salt metabolism related genes and essential hypertension.

【Key words】 Water-salt metabolism; Gene; Hypertension

高血压是心血管疾病中发病率最高的疾病,可导致心、脑、肾、血管等靶器官的损害。原发性高血压

(essential hypertension, EH) 在高血压患者中占 95%, 其发病原因尚不明确,故无法对其主要病因进行针对

作者简介:王月(1990—),在读硕士,主要从事高血压研究。Email:154284744@qq.com.

通信作者:周健中(1964—),主任医师,硕士,主要从事高血压、冠心病、心力衰竭、心律失常研究。Email:115155663@qq.com

性的治疗,目前对 EH 的治疗仍以经验性治疗为主^[1]。寻找 EH 的病因和危险因素对高血压的防治具有重要意义。遗传因素在 EH 的发病过程中有重要作用,其遗传度为 30%~60%^[2]。目前已知的 EH 候选基因已涉及多个系统或功能,包括交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、利钠肽、激肽释放酶-激肽系统、生长因子和激素、骨架蛋白和黏附分子、细胞内信使、脂质代谢、糖代谢、离子通道或转运体等。水钠潴留为 EH 重要发病机制之一,在 EH 的发生及维持中发挥重要作用。与水盐代谢相关的基因已被作为 EH 的候选基因。现就 EH 与水盐代谢相关基因的研究进展做一综述。

1 α -内收蛋白基因

内收蛋白是由 α 、 β 、 γ 亚单位基因构成的异源二聚体细胞骨架蛋白,可影响肾小管对钠离子的重吸收,其三个亚单位基因分别由位于不同的染色体上的 α -内收蛋白(α -Adducin, *ADD1*)、*ADD2*、*ADD3* 基因编码。目前, α 亚单位基因研究最多,与 EH 的关系最密切。人类 *ADD1* 基因定位 4p16.3,全长约 85 kb,有 17 个外显子和 16 个内含子,其第 10 外显子上第 614 位碱基 G→T 突变可导致氨基酸序列第 460 位的甘氨酸突变为色氨酸(G460T),该基因突变可增加肾小管细胞中 Na^+ - K^+ -ATP 酶的活性,从而增强肾小管对钠的重吸收,引起水钠潴留,导致血压升高。有相关研究表明携带 GT/TT 基因型的患者,其血压、身体质量指数、低密度脂蛋白水平与 GG 基因型患者相比明显较高^[3],对利尿剂(氢氯噻嗪)反应效果更显著^[4],Kundu 等^[5]甚至称 *ADD1* 基因为“肾性高血压基因”。Zhang 等^[6]的病例对照研究还显示在 *ADD1* 基因的多个多态位点当中,rs4963 位点多态性与 EH 最相关,且在女性患者中表现尤为明显。而 Liao 等^[7]的 meta 分析发现,在亚洲人群中 T 等位基因携带者发生 EH 的风险较大,而在黑人与白人却无确切相关性,表明 *ADD1* 基因存在明显种族差异。

2 上皮细胞钠离子通道基因

上皮细胞钠离子通道(epithelia sodium channel, ENaC)基因有 α 、 β 、 δ 、 γ 4 个亚单位基因,其编码基因分别为 *SCNN1A*、*SCNN1B*、*SCNN1D* 和 *SCNN1G* 基因,各位于 12 号、16 号、1 号和 16 号染色体上,有功能的 ENaC 复合体由 α 、 β 、 γ 亚单位基因组成,其中 α 亚单位基因起主要作用,主要负责 Na^+ 的重吸收, β 、 γ 亚单位基因则起协同作用,通过调节 Na^+ 的重吸收进而影响血压^[8-9]。目前, α ENaC T663A 多态性研究较多,在 α 亚单位基因第 13 外显子上存在 A1987G 突变,可

导致其编码的 663 位苏氨酸变异为丙氨酸(T663A),该基因突变可使 ENaC 对 Na^+ 的重吸收作用增强,引起水钠潴留进而影响血压;但 Yang 等^[10]的 meta 分析发现 α ENaC T663A 多态性与 EH 相关性并不明确,可能不是 EH 的危险因素。也有研究显示:在汉族人群中,*SCNN1A* 基因上 rs13306613 多态性位点与舒张压有关,*SCNN1B* 基因上 rs12447134 多态性位点与收缩压有关,在 *SCNN1G* 与 *SCNN1B* 基因上也存在多个基因多态性位点与血压调节相关^[2]。

在 ENaC 的表观遗传学研究发现:端粒沉默破坏因子(Dot1)即组蛋白 H3 第 79 位赖氨酸(H3K79)甲基转移酶,可与位于 9 号染色体上的融合基因 Af9 相互作用,使位于 α ENaC 启动子区的组蛋白 H3K79 甲基化而抑制 α ENaC 的转录。醛固酮可通过激酶-1 使 Af9 磷酸化,影响 Dot1a-Af9 的形成,减弱 Dot1a-Af9 对 α ENaC 的抑制作用,影响 ENaC 对 Na^+ 重吸收,进而影响水盐代谢及血压^[11-12]。

ENaC 基因突变还可引起 I 型假性醛固酮减少症、Liddle 综合征这两种在血压上表现相反的遗传性疾病^[13]。I 型假性醛固酮减少症为一种遗传性低血压性疾病, α 、 β 、 γ 亚单位基因突变均可引起^[9,14-15];而 Liddle 综合征则为一种遗传性高血压性疾病,主要由 β 、 γ 亚单位基因上的 PY 基序突变引起^[16-17]。

3 心钠素基因

人类心钠素(atrial natriuretic peptide, ANP)基因(*NPPA* 基因编码 ANP 前体)位于 1 号染色体,有 3 个外显子、2 个内含子^[18],其编码的 ANP 即心房利钠肽、心房利钠因子,是机体调节水盐代谢的重要物质,还有舒张血管、对抗 RAAS 等作用。其相关基因突变可改变 ANP 表达水平,进而影响机体水盐代谢平衡,引起血压变化。有文献表明 ANP 基因突变与 EH、心房颤动、心力衰竭等多种心脑血管疾病相关,*NPPA*rs5068、rs5065(2238T>C)等基因多态性可能与 EH 相关^[19]。另有研究显示 *NPPA*rs2270915 基因多态性与延边地区汉族 EH 相关,而与朝鲜族 EH 无相关性^[20]。Chandra 等^[21]亦发现 ANP 基因、醛固酮合成酶(*CYP11B2*)基因表达异常与 EH 明显相关。

4 *CYP11B2* 基因

CYP11B2 基因在醛固酮合成过程中起关键作用,而醛固酮是一种主要作用于肾脏的盐皮质激素,有强大的促进水钠重吸收的作用,进而影响血压。故可编码 *CYP11B2* 基因被认为是 EH 的一个重要的候选基因。有研究显示该基因启动子区域的-344C/T 多态性位点与 EH 有关^[22];与 TT 基因型患者相比,携带 CC、

CT 基因型的患者血压明显较高,对缬沙坦的降压效果更好^[23]。Li 等^[24]的 meta 分析亦表明此位点与 EH 相关,尤在汉族表现明显;但也有 meta 分析显示-344 C/T 多态性位点与 EH 并不相关^[25]。

5 其他

SLC12A3 基因位于 16q13,其编码的钠氯共同转运子 TSC 是一种对噻嗪类利尿剂敏感的离子通道,可调节钠重吸收,故 *SLC12A3* 基因亦被作为 EH 的候选基因^[26]。WNK4 为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (WNKs) 4 个亚型之一,其编码基因与 EH 相关,有文献表明 WNK4 基因突变与家族性高血钾性高血压即 Gordon 综合征或 II 型假性低醛固酮血症的发病有关,且 WNK4 还可影响 ENaC 的活性^[27]。RAAS 激活不仅可以收缩血管,还可刺激醛固酮的释放,进而增强肾钠重吸收,故 RAAS 基因亦可影响水盐代谢平衡。在 RAAS 中研究较多的有血管紧张素原基因 (angiotensinogen, AGT)、血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 和血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin type 1 receptor, AT₁R) 基因。研究显示 AGT rs3789678、AGT rs2493132、ACE rs4305 和 AT₁R rs275645 基因多态性与 EH 相关^[28]。还有文献表明 *ACE*、*CYP11B2* 和 α -*ADDUCIN* 基因多态性之间存在相互作用,可增加水钠潴留的作用,导致 EH 的发病风险增高^[29]。

6 展望

虽然目前相关研究发现了多个血压/高血压的遗传易感位点;但这些位点对人群血压水平影响很小 [<1 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)],对高血压发病风险的贡献也很弱^[1]。现虽简单阐述了水盐代谢相关基因的研究情况;但这些基因对 EH 及心血管疾病的发病预测价值仍不大。高血压的易感基因多为微效基因,在不同人群、不同地区、不同种族之间存在明显差异,且受环境、基因与基因之间相互作用、样本及样本量等因素的影响,仍需新的、合理的、大规模的、更加深入的研究,进一步探讨相关基因与 EH 的关系,从而在预防和治疗心血管疾病方面提供新的突破。

[参 考 文 献]

- [1] 陈松苍, 罗莉, 谢良地. 原发性高血压的思考和展望[J]. 中华高血压杂志, 2013, (08): 786-788.
- [2] Liu F, Yang X, Mo X, et al. Associations of epithelial sodium channel genes with blood pressure: the GenSalt study[J]. J Hum Hypertens, 2015, 29(4): 224-228.
- [3] Wang L, Zheng B, Zhao H, et al. α -Adducin gene G614T polymorphisms in essential hypertension patients with high low density lipoprotein (LDL) levels [J]. Indian J Med Res, 2014, 139(2): 273-278.
- [4] Choi HD, Suh JH, Lee JY, et al. Effects of ACE and *ADD1* gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide: a meta-analysis[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013, 51(9): 718-724.
- [5] Kundu A, Anand A. Computational study of *ADD1* gene polymorphism associated with hypertension[J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 65(1): 13-19.
- [6] Zhang LN, Ji LD, Fei LJ, et al. Association between polymorphisms of alpha-adducin gene and essential hypertension in Chinese population[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 451094.
- [7] Liao X, Wang W, Zeng Z, et al. Association of alpha-*ADD1* gene and hypertension risk: a meta-analysis[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 1634-1641.
- [8] Chen J, Kleyman TR, Sheng S. Deletion of alpha-subunit exon 11 of the epithelial Na⁺ channel reveals a regulatory module[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(5): F561- F567.
- [9] Hanukoglu I, Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases [J]. Gene, 2016, 579(2): 95-132.
- [10] Yang W, Zhu Z, Wang J, et al. Evaluation of the relationship between T663A polymorphism in the alpha-epithelial sodium channel gene and essential hypertension[J]. Saudi Med J, 2015, 36(9): 1039-1045.
- [11] Kone BC. Epigenetics and the control of the collecting duct epithelial sodium channel[J]. Semin Nephrol, 2013, 33(4): 383-391.
- [12] Zhang W. Epigenetics of epithelial Na⁺ channel-dependent sodium uptake and blood pressure regulation[J]. World J Nephrol, 2015, 4(3): 363-366.
- [13] Boiko N, Kucher V, Stockand JD. Pseudohypoaldosteronism type 1 and Liddle's syndrome mutations that affect the single-channel properties of the epithelial Na⁺ channel[J]. Physiol Rep, 2015, 3(11): e12600.
- [14] Wang J, Yu T, Yin L, et al. Novel mutations in the *SCNN1A* gene causing pseudohypoaldosteronism type 1[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65676.
- [15] Nobel YR, Lodish MB, Raygada M, et al. Pseudohypoaldosteronism type 1 due to novel variants of *SCNN1B* gene[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2016, 2016: 150104.
- [16] Yang KQ, Xiao Y, Tian T, et al. Molecular genetics of Liddle's syndrome [J]. Clin Chim Acta, 2014, 436: 202-206.
- [17] Wang LP, Yang KQ, Jiang XJ, et al. Prevalence of Liddle syndrome among young hypertension patients of undetermined cause in a Chinese population[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2015, 17(11): 902-907.
- [18] Song W, Wang H, Wu Q. Atrial natriuretic peptide in cardiovascular biology and disease (*NPPA*) [J]. Gene, 2015, 569(1): 1-6.
- [19] Rubattu S, Sciarretta S, Volpe M. Atrial natriuretic peptide gene variants and circulating levels: implications in cardiovascular diseases[J]. Clin Sci (Lond), 2014, 127(1): 1-13.
- [20] 韩雄毅, 崔兰. 延边地区人群 rs2270915 基因多态性与原发性高血压易感性的相关性研究[J]. 延边大学医学学报, 2015, 38(1): 31-34.
- [21] Chandra S, Saluja D, Narang R, et al. Atrial natriuretic peptide and aldosterone synthase gene in essential hypertension: a case-control study[J]. Gene, 2015, 567(1): 92-97.
- [22] 刘美玲, 李欢, 朱艳慧, 等. *EMILIN1 CYP11B2* 基因多态性与原发性高血压相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2014, (11): 1471-1473.
- [23] Ji X, Qi H, Li DB, et al. Associations between human aldosterone synthase *CYP11B2* (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 1173-1177.
- [24] Li W, Liu C. The -344C/T polymorphism in the *CYP11B2* gene is associated with essential hypertension in the Chinese [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2014, 15(2): 150-155.
- [25] Chen JF, Jing J, Tan H, et al. Lack of association of *CYP11B2*-344C/T poly-

morphism with essential hypertension; a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6):9162-9167.

[26] 梁俊青. 离子通道基因 *SLC12A3* 多态性和内蒙古地区蒙古族原发性高血压的关联研究[D]. 北京:首都医科大学, 2014.

[27] 张铁凝, 吕晶玉. WNK4 激酶在肾脏离子转运中的作用及机制[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(3):227-230.

[28] Ji L, Cai X, Zhang L, et al. Association between polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system genes and essential hypertension in the Han Chinese population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e72701.

[29] 林慧中, 陈慧, 吴小盈, 等. *ACE*、*CYP11B2* 和 α -*ADDUCIN* 基因多态性与福建汉族高血压相关性的分析[J]. *基础医学与临床*, 2013, 33(04):429-433.

收稿日期:2016-01-14 修回日期:2016-03-01

盐敏感性高血压的研究进展

范贵娟^{1,2} 综述 徐瑞¹ 审校

(1. 山东大学附属千佛山医院心血管内二科, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学第二临床医学院, 山东 济南 250014)

【摘要】盐敏感性高血压是中国人群高血压的常见类型,其血压控制不满意,并发症严重,导致人们对盐敏感性高血压关注度越来越高。为了指导盐敏感性高血压的诊治,延缓靶器官损害,研究人员围绕其发生机制进行了大量研究,并且发现了新的治疗靶点。现对盐敏感性高血压的发病机制、基因研究及新的治疗靶点进行综述。

【关键词】高血压;盐敏感;发病机制;基因研究;治疗靶点

【中图分类号】R544.1

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.010

Research Progress of Salt Sensitive Hypertension

FAN Guijuan^{1,2}, XU Rui¹

(1. *Department of Cardiology, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250014, Shandong, China*; 2. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China*)

【Abstract】Salt sensitive hypertension is a common type of hypertension in China. Salt sensitive hypertension is characterized by difficult to control blood pressure and more serious complications, which leads people to concentrate increasingly on salt sensitivity of high blood pressure. In order to guide the diagnosis and treatment of high blood pressure, and delay target-organ damage, researchers have researched to understand how salt sensitivity develops in humans, and found new therapeutic targets. In this review we will summarize pathogenesis, gene research and therapeutic targets of salt sensitive hypertension.

【Key words】High blood pressure; Salt sensitivity; Pathogenesis; Gene research; Therapeutic targets

高血压病是逐渐发展的临床疾病,是心脑血管疾病的主要危险因素之一。流行病学报告提示高血压病在中国的发生率逐年提高,截止到2013年临床诊断为高血压病的总人口已经达到2.7亿。目前越来越多

的研究表明相对高盐摄入可以引起血压的升高,此类的高血压被定义为盐敏感性高血压(salt sensitive hypertension, SSHT)。调查显示高血压人群的51%患者具有盐敏感性,而在血压正常的人群中盐敏感性

基金项目:山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BS2010YY062);山东省医药卫生科技发展计划(2013WS0130);山东省卫生厅青年科技基金项目(2014GSF118055)

作者简介:范贵娟(1986—),在读硕士,主要从事心血管病学研究。Email:917072500@qq.com

通信作者:徐瑞(1971—),主任医师,博士后,主要从事心血管病学研究。Email:xuruicn@hotmail.com