

DNA 甲基化与原发性高血压关系研究进展

郭梦阳¹ 王守富² 邢冬梅³

(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南省中西医结合医院, 河南 郑州 450003; 3. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

【摘要】表观遗传学在原发性高血压(EH)的发病机制中发挥重要的作用,DNA 甲基化是表观遗传学最明确的修饰方式,与 EH 的病理过程密切相关。肾素-血管紧张素系统、水盐代谢、血管内皮功能、炎症因子等相关基因启动子区域发生异常甲基化可调控基因表达,使血压升高。了解特定基因甲基化修饰在 EH 发生和发展中的作用,将为 EH 的预防和诊疗提供新的靶点。现就特定基因甲基化修饰在 EH 中的分子机制进行综述。

【关键词】DNA 甲基化;表观遗传学;原发性高血压

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.07.013

The Relationship Between DNA Methylation and Essential Hypertension

GUO Mengyang¹, WANG Shoufu², XING Dongmei³

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China; 2. Henan Integrated Traditional and Western Medicine Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China; 3. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China)

【Abstract】Epigenetics plays an important role in the pathogenesis of essential hypertension(EH). DNA methylation is the most explicit modification of epigenetics and is closely related to the pathological process of EH. Abnormal methylation in the promoter regions of genes related to the renin-angiotensin system, water and salt metabolism, vascular endothelial function, and inflammatory factors can regulate gene expression and increase blood pressure. Understanding the role of specific gene methylation modification in the occurrence and development of EH will provide new targets for the prevention, diagnosis and treatment of EH. This paper mainly reviews the molecular mechanism of specific gene methylation modification in EH.

【Key words】DNA methylation; Epigenetics; Essential hypertension

原发性高血压(essential hypertension, EH)是以动脉血压升高为特点的一种复杂的多因素疾病,2015 年全球高血压患病人数为 11.3 亿,预估 2025 年成人患病人数将为 15.6 亿,EH 约占高血压人群的 95%,是世界性的公共健康问题之一^[1]。2015 年中国年龄 ≥ 18 岁人群高血压患病人数为 2.45 亿,不仅患病率逐年升高(2018 年为 27.5%),且患病人群趋于年轻化,20~39 岁青年患病率由 1991 年的 4.5% 上升到 2015 年的 11.0%,EH 已成为中国的重大慢性疾病之一^[2-3]。研究^[1]表明,EH 是遗传和环境因素相互作用的结果,表观遗传学作为环境和遗传因素之间的桥梁,在 EH 的病理过程中发挥重要作用。表观遗传学是在不改变自身 DNA 序列的情况下改变基因表达或

细胞表型,是一种稳定的遗传变化,但在某些情况下,表观遗传变化是动态的,可对环境、年龄、饮食、药物等因素的刺激产生反应,通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 等调控基因表达,改变遗传表型,影响疾病的发生^[4-5]。其中 DNA 甲基化是参与基因调控最明确的表观遗传机制,异常 DNA 甲基化在冠状动脉疾病、癌症等疾病中的作用已有深入研究^[6-7],但这种机制与 EH 的关系还处于初步阶段。现对 DNA 甲基化在 EH 中的研究进展进行总结,进一步探索 DNA 甲基化在 EH 中的致病机制,为临床诊治提供线索。

1 DNA 甲基化的定义

哺乳动物 DNA 甲基化是指在 DNA 甲基化酶的催化下,将供体 S-腺苷甲硫氨酸的甲基基团结合到胞嘧

基金项目:国家自然科学基金(81703889);河南省重点研发与推广专项项目(科技攻关)(182102311155);河南省中医药专项研究课题(2017ZY2038,2018JDZX008,2022JDZX077);河南省中医专科诊疗中心建设项目(豫卫中医函〔2020〕63 号)

通信作者:王守富, E-mail: shoufuwang@126.com

嘧啶鸟嘌呤二核苷酸 (cytosine-phosphate-guanine, CpG) 第 5 位碳原子位置上,形成 5-甲基胞嘧啶的化学修饰过程^[8]。DNA 甲基化大多发生在含有 CpG 位点的基因启动子区域,通过甲基化位点结合参与基因抑制的蛋白质或直接抑制转录因子与 DNA 的结合调控基因表达^[9]。有证据^[10]表明,启动子 CpG 岛的高甲基化与抑制转录有关,而低甲基化促进基因转录。关于 EH 与 DNA 甲基化的研究,前期多集中在全基因组 DNA 甲基化水平与 EH 发病机制的关联分析,近年来多关注特定 DNA 序列的甲基化。

2 DNA 甲基化与 EH 的关系

2.1 全基因组甲基化

与 EH 相关的全基因组关联分析 (genome wide association study, GWAS) 主要通过对多个体 DNA 样本的全基因组范围的遗传变异进行基因分型及表观遗传分析,寻找与 EH 发病相关的遗传变异。Smolarek 等^[11]发现,与对照组相比,高血压组 DNA 样本中 5-甲基胞嘧啶含量明显降低,5-甲基胞嘧啶的含量反映了 DNA 的甲基化水平,说明全基因组 DNA 甲基化水平随着 EH 严重程度的增加而降低。在一项关于 17 010 例欧洲、非洲、西班牙血统个体的研究^[12]中,发现了 8 个基因内区域和 3 个基因间区域的 13 个 CpG 位点的 DNA 甲基化与收缩压或舒张压显著相关。在该研究的后续,Huang 等^[13]进行的荟萃分析发现了 39 个与血压相关的 CpG 位点,复制验证了在先前分析中确定的几个 CpG 位点,其中 13 个 CpG 位点显示出与血压的新关联,且强调了遗传和环境因素对血压相关 CpG 位点甲基化的影响。目前 GWAS 研究发现了数百种与血压相关的遗传变异,但序列变异只是表型变异的一部分,还需考虑不同候选基因的差异甲基化,了解特定 DNA 甲基化在 EH 发病机制中的作用。

2.2 特定基因 DNA 甲基化

2.2.1 肾素-血管紧张素系统相关基因

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotension system, RAS) 是由肾素、血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT)、血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I)、血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE)、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、血管紧张素受体 (angiotensin receptor, ATR) 六部分组成的调节血压和水电解质平衡的重要机制^[14]。由肝脏合成的 AGT 作为起始底物,被肾小球旁细胞分泌的肾素裂解为 Ang I, Ang I 在肺循环中被 ACE 及其他酶转化为具有生物活性的 Ang II, Ang II 与 ATR 结合后,收缩外周小动脉,使肾上腺皮质细胞分泌醛固酮增多,血容量增加,血压升高。

AGT 是已知的肾素底物,是 RAS 的限速酶,AGT 水平调节 RAS 的活性,其表达上调会水解生成更多的血管紧张素,使血压升高。AGT 的 DNA 甲基化水平可调控 AGT 基因的表达。在人和大鼠的 AGT 甲基化研究中,高盐摄入或循环中过量的醛固酮会导致 AGT 启动子区的 CCAAT/增强子结合蛋白位点发生去甲基化,从而将 AGT 基因从无活性状态转化到活性状态的表达^[15-16]。

ACE 在 RAS 中发挥核心作用,RAS 参与了心血管疾病的发病机制。在 Fan 等^[17]进行的 EH 组与健康血压组的对照研究中,发现 EH 组 ACE2 CpG4 和 CpG5 位点甲基化水平显著增高,ACE2 通过降解 Ang II 生成血管扩张剂血管紧张素 1-7,来舒张血管抵消 RAS 的作用,其 CpG4 和 CpG5 位点的高甲基化状态可能会降低 ACE2 的表达,促进 EH 的发生和发展。

Ang II 是 RAS 的主要活性肽物质,而血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT₁R) 是 Ang II 发挥生物学作用的主要介质,AT₁R 分为两个亚型:AT_{1a}R 和 AT_{1b}R。妊娠期间喂食低蛋白饮食小鼠的子代会出现盐敏感性高血压,这与下丘脑编码 AT_{1a}R 基因的异常甲基化有关,启动子区低甲基化导致 AT_{1a}R 表达增加和肾脏交感神经过度活跃引起血压升高^[18]。类似的,大鼠在宫内暴露于母体低蛋白饮食会导致后代大鼠成年后发生高血压,这与 AT_{1b}R 基因启动子区低甲基化密切相关^[19]。

醛固酮由醛固酮合酶 (CYP11B2) 在肾上腺皮质中分泌,其生物合成受 RAS 和钾、钠离子等因素的影响,主要作用是保钠排钾,调节水液代谢影响血压。据报道,对大鼠进行钠限制或输注 Ang II 会降低 CYP11B2 的甲基化,显著增加大鼠肾上腺中 CYP11B2 mRNA 水平使血压升高,CpG 岛甲基化与 CYP11B2 mRNA 表达水平呈负相关^[20]。

2.2.2 水盐代谢相关基因

水盐代谢不仅包括水和钠的平衡代谢,还包括其他无机盐的代谢,水盐代谢紊乱会引起细胞离子转运障碍,对血压稳定产生重要的影响。水盐代谢相关基因如钠钾氯共转运蛋白 1 (Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1, NKCC1)、 α -内收蛋白、11 β -羟基类固醇脱氢酶 2 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2, 11 β -HSD2) 等已被列为 EH 的候选基因。

NKCC1 是调节钠、钾和氯离子在各种细胞之间交换的转运蛋白,通常 Na⁺-K⁺-ATP 酶提供能量将 Na⁺、K⁺ 转运至细胞外,NKCC1 则以继发主动转运的方式将 Na⁺、K⁺、Cl⁻ 转入细胞内,调节离子平衡,NKCC1 还通过介导离子转运改变细胞渗透压,调节细胞体

积^[21]。NKCC1 基因启动子区低甲基化导致 NKCC1 的表达上调。Cho 等^[22]研究发现,与正常对照组相比,EH 大鼠和输注 Ang II 的大鼠 NKCC1 mRNA 表达上调,CpG 岛的甲基化降低。

内收蛋白由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成的异二聚体蛋白质,参与细胞膜骨架的组成和细胞膜离子的转运,特别是 Na^+ 转运,内收蛋白基因主要通过影响 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,改变肾小管对钠的重吸收来调节血压^[23]。Bayoumy 等^[24]采用焦磷酸测序技术测量了 α -内收蛋白启动子区 5 个 CpG 岛的甲基化水平,发现 CpG1 甲基化水平降低与女性患 EH 风险增加有关,CpG2 ~ 5 位点的低甲基化与男性患 EH 风险增加显著关联,CpG1、CpG2 ~ 5 位点甲基化可作为 EH 的预测因子。

11 β -HSD2 是一种专一氧化酶,主要在盐皮质激素的靶器官(肾脏远曲小管、集合管,汗腺等)中表达,将有活性的皮质醇转化为无活性的可的松,当 11 β -HSD2 活性下降或表达下调时,皮质醇向可的松的转化受损,肾脏中游离的皮质醇水平增高,过多的皮质醇与盐皮质激素受体结合产生了高盐皮质激素状态,引起钠潴留,血容量增加,使血压升高^[25]。11 β -HSD2 基因启动子区甲基化已被证实在 11 β -HSD2 表达中有重要作用。Friso 等^[26]研究发现 EH 患者的 11 β -HSD2 基因启动子区甲基化与其表达呈负相关,甲基化升高抑制 11 β -HSD2 基因转录,11 β -HSD2 表达下调则血压升高。

心房钠尿肽是一种由 NPPA 基因编码的利尿肽激素,参与机体的水盐代谢,具有舒张血管抵消 RAS 的作用,与高血压及心血管疾病密切相关。中国学者^[27]研究发现,成人高血压患者 NPPA 启动子 DNA 甲基化水平比正常人群更低,NPPA 基因的低甲基化被认为与心房钠尿肽转录上调有关,因此,考虑 NPPA 基因的启动子甲基化可能通过调节心房钠尿肽表达参与高血压的发病机制。

2.2.3 促炎细胞因子相关基因

通过诱导氧化应激反应和血管内皮功能障碍,慢性炎症在 EH 中的作用已得到证实^[28]。Toll 样受体(Toll-like receptor,TLR)是一种跨膜受体,主要在单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞中表达,通过识别病原体相关分子模式启动先天免疫反应,TLR2 活化后可通过某些途径释放白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)等促炎细胞因子,参与 EH、冠状动脉粥样硬化疾病的发病机制^[29-30]。Mao 等^[31]进行的 200 例病例研究发现,与健康组相比,EH

组 TLR2 基因启动子的 8 个 CpG 位点甲基化水平降低,尤其是 CpG1、CpG6 和 CpG8 位点,经 Pearson 相关性分析发现 CpG6 的甲基化水平与血压呈负相关,考虑 TLR2 基因启动子的低甲基化可能通过激活炎症反应参与 EH 的发生和发展。另一项研究^[32]也表明,IL-6 基因启动子区域的甲基化水平与血压负相关,甲基化水平降低,IL-6 表达增加,通过促进全身的炎症反应及损害血管内皮功能,导致血压升高。Ferrari 等^[33]研究表明,持续有氧运动可增加 TNF- α 、内皮素-1(endothelin-1,ET-1)等基因启动子区域的甲基化水平,降低患者的收缩压和舒张压,说明 DNA 甲基化可能在将运动训练与血压降低联系起来的复杂机制中发挥作用。

2.2.4 血管内皮功能相关基因

血管的舒缩功能主要由血管内皮细胞分泌的一氧化氮(nitrogen oxide,NO)、ET-1、血栓素 A2 等活性因子调控,ET-1 是内皮细胞合成的血管收缩蛋白,NO 是内皮释放的血管舒张因子,二者相互作用维持血管的舒缩平衡。血管内皮功能障碍是 EH 的发病机制之一,而内皮相关基因的表达受 DNA 甲基化修饰的调控。

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)是血管中膜的主要成分,在内皮细胞分泌的血管活性因子以及神经、体液因素的作用下,通过血管舒缩,调节血压、血流、血管的张力等。在外界因素刺激下,VSMC 表型会发生改变引起血管重构,线粒体融合蛋白 2(mitofusin 2,Mfn2)是一种抑制 VSMC 增殖的蛋白,在 EH 患者中低表达。Jin 等^[34]发现 EH 患者 Mfn2 DNA 序列的第 3 个 CpG 高甲基化,Mfn2 mRNA 表达水平明显降低,进一步的关联分析表明,Mfn2 甲基化水平与收缩压和舒张压相关,可能是 EH 的独立危险因素。

ET-1 是在内皮细胞中合成的血管收缩剂,可介导 VSMC 的增殖和迁移。ET-1 主要通过与其受体内皮素 A 型受体(endothelin A receptor,ETAR)、内皮素 B 型受体(endothelin B receptor,ETBR)结合发挥作用。ET-1 的表达增加与许多心血管疾病相关。据报道,妊娠大鼠在产前暴露于缺氧环境中,其后代大鼠内皮细胞中 ETAR、ETBR 表达上调,促进 ET-1 介导的血管收缩和 VSMC 增殖,使血压升高。甲基化分析显示,缺氧降低了 ETBR 启动子的甲基化水平,导致 ETBR 异常活化^[35]。

内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)主要在内皮细胞中表达,是血管中产生 NO 的主要机制。在 Rexhaj 等^[36]的研究中,辅助生殖技术妊娠的小鼠子代,会表现出血管功能障碍和血压

水平升高,这与主动脉内 eNOS 基因启动子区域的高甲基化抑制了血管中 eNOS 表达,使 NO 合成减少有关。

3 基于 DNA 甲基化在 EH 中的治疗

DNA 甲基化作为一种表观遗传修饰,获得的特征可遗传给后代,但与 DNA 的遗传不同,这种在环境、饮食等因素刺激下发生的表观遗传变化是可逆的。目前已知 EH 的危险因素如吸烟、高盐饮食、肥胖、年龄等可影响特定基因的甲基化修饰,调控基因表达参与 EH 发病机制,因此对其危险因素或靶基因进行干预,可能成为预防或治疗 EH 的新靶点。如持续有氧运动可增加 TNF- α 、ET-1 等基因的甲基化水平,使患者的收缩压和舒张压降低^[33];一种 DNA 去甲基化酶激活剂通过增强 DNA 去甲基化酶的活性,降低 Klotho 基因的 DNA 甲基化,使肾脏和血清中 Klotho 分泌上调,从而降低脉搏波速度和血压水平,可治疗与衰老相关的高血压小鼠^[37];Wang 等^[38]的研究中,在高血压前期使用氯沙坦治疗可逆转高脂饮食喂养的 EH 大鼠脂肪

组织中 AT₁R 的高表达和启动子区的低甲基化。

4 小结

越来越多的证据支持表观遗传修饰在 EH 中的作用,DNA 甲基化作为重要的修饰方式,通过调控基因表达参与 EH 的发生和发展。目前多数研究集中在 DNA 甲基化与特定候选基因的联系上(表 1),而 EH 是复杂的多因素疾病,单一基因的改变并不能阐明 EH 的发病机制,仍有很多问题需要解决。如不能只考虑单个 CpG 位点,应注意多基因甲基化调控之间的交互作用,同时还应整合其他的表观遗传层(组蛋白修饰、非编码 RNA 等),了解表观遗传修饰是通过单一途径还是相互协作调控基因表达来影响血压;此外,多数研究仅是动物实验或细胞培养,人类是否存在类似的作用机制,还需大样本、多中心的临床研究验证;只有真正阐明表观遗传学在 EH 中的因果作用,才能更好地为 EH 患者提供个体化的风险评估和诊疗方案。

表 1 特定基因 DNA 甲基化与 EH 的相关性研究结果

类型	基因	主要结果
RAS 相关基因	CCAAT/增强子结合蛋白 ^[15-16]	高盐饮食或醛固酮水平过高可使 CCAAT/增强子结合蛋白位点发生去甲基化,增强 AGT 活性,水解生成更多的血管紧张素,导致血压升高
	ACE2 ^[17]	ACE2 启动子区 CpG4 和 CpG5 位点高甲基化可能下调 ACE2 表达,导致血管扩张剂血管紧张素 1-7 生成减少,不能发挥抵消 RAS 的作用,促进血压的升高
	AT ₁ aR、AT ₁ bR ^[18]	孕期低蛋白饮食会导致子代小鼠/大鼠 AT ₁ aR、AT ₁ bR 基因低甲基化,上调 AT ₁ aR、AT ₁ bR 基因表达,引起血管收缩和醛固酮分泌增加,导致血压升高
	CYP11B2 ^[20]	CYP11B2 低甲基化使 CYP11B2 转录活性增加,上调 CYP11B2 mRNA 表达水平,使醛固酮合成分泌增加,水钠潴留,影响水液代谢参与升高血压
水盐代谢相关基因	NKCC1 ^[21]	NKCC1 的 CpG 岛低甲基化会增加 NKCC1 基因表达,引起细胞离子转运障碍,对血压稳定产生重要影响
	11 β -HSD2 ^[25]	11 β -HSD2 高甲基化抑制 11 β -HSD2 基因转录,下调 11 β -HSD2 表达,减少皮质醇转化,使肾脏中游离皮质醇增多产生高盐皮质激素状态,导致钠潴留、血容量增加,血压升高
促炎细胞因子相关基因	TLR2 ^[29-30]	TLR2 的 CpG1、CpG6 和 CpG8 位点甲基化水平降低,可能通过释放 IL-6、CRP、TNF- α 等促炎细胞因子,参与 EH 的发病
血管内皮功能相关基因	Mfn2 ^[34]	Mfn2 的 CpG 位点高甲基化,会降低 Mfn2 mRNA 表达水平,引起 VSMC 增生、氧化应激和血管内皮的损伤,导致血管重构,升高血压
	ETAR、ETBR ^[35]	缺氧会降低 ETAR、ETBR 甲基化水平,增加 ETAR、ETBR 表达,促进 ET-1 介导的血管收缩和 VSMC 增殖,使血压升高
	eNOS ^[36]	eNOS 基因启动子区高甲基化会抑制血管中 eNOS 表达,使 NO 合成减少,导致血管舒缩障碍,引起血压升高

参考文献

- [1] Chaudhary M. Novel methylation mark and essential hypertension[J]. J Genet Eng Biotechnol, 2022,20(1):11.
- [2] Ma S, Yang L, Zhao M, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment and control rates among Chinese adults, 1991—2015 [J]. J Hypertens, 2021, 39(4):740-748.
- [3] Bao M, Wang L. The longitudinal trend of hypertension prevalence in Chinese adults from 1959 to 2018: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(5):2485-2497.
- [4] Ahuja YR, Sharma S, Mohan V. Cardiovascular diseases: interplay of epigenetics [J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 39(1):1-7.
- [5] Sabia C, Pisciaccia A, Grimaldi V, et al. The epigenetic promise to improve prognosis of heart failure and heart transplantation [J]. Transplant Rev (Orlando), 2017, 31(4):249-256.
- [6] Nishiyama A, Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer [J]. Trends Genet, 2021, 37(11):1012-1027.
- [7] Uddin MDM, Nguyen NQH, Yu B, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential, DNA methylation, and risk for coronary artery disease [J]. Nat Commun, 2022, 13(1):5350.
- [8] Schubeler D. Function and information content of DNA methylation[J]. Nature, 2015, 517(7534):321-326.

- [9] Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1):23-38.
- [10] Xiang D, Xiao J, Fu L, et al. DNA methylation of the *Tacr2* gene in a CUMS model of depression [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 365:103-109.
- [11] Smolarek I, Wyszko E, Barciszewska AM, et al. Global DNA methylation changes in blood of patients with essential hypertension [J]. *Med Sci Monit*, 2010, 16(3):R149-R155.
- [12] Richard MA, Huan T, Lighthart S, et al. DNA methylation analysis identifies loci for blood pressure regulation [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(6):888-902.
- [13] Huang Y, Ollikainen M, Muniandy M, et al. Identification, heritability, and relation with gene expression of novel DNA methylation loci for blood pressure [J]. *Hypertension*, 2020, 76(1):195-205.
- [14] Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, et al. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3):1627-1738.
- [15] Wang F, Demura M, Cheng Y, et al. Dynamic CCAAT/enhancer binding protein-associated changes of DNA methylation in the angiotensinogen gene [J]. *Hypertension*, 2014, 63(2):281-288.
- [16] Takeda Y, Demura M, Yoneda T, et al. DNA methylation of the angiotensinogen gene, *AGT*, and the aldosterone synthase gene, *CYP11B2* in cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4587.
- [17] Fan R, Mao SQ, Gu TL, et al. Preliminary analysis of the association between methylation of the *ACE2* promoter and essential hypertension [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6):3905-3911.
- [18] Kawarazaki W, Fujita T. Kidney and epigenetic mechanisms of salt-sensitive hypertension [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(5):350-363.
- [19] Lillycrop KA, Slater-Jefferies JL, Hanson MA, et al. Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications [J]. *Br J Nutr*, 2007, 97(6):1064-1073.
- [20] Takeda Y, Demura M, Wang F, et al. Epigenetic regulation of aldosterone synthase gene by sodium and angiotensin II [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(10):e008281.
- [21] Xu JC, Lytle C, Zhu TT, et al. Molecular cloning and functional expression of the bumetanide-sensitive Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(6):2201-2205.
- [22] Cho HM, Lee HA, Kim HY, et al. Recruitment of specificity protein 1 by CpG hypomethylation upregulates Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1 in hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(7):1406-1413.
- [23] Zhang JR, Hu WN, Li CY. A review of the epidemiological evidence for adducin family gene polymorphisms and hypertension [J]. *Cardiol Res Pract*, 2019, 2019:7135604.
- [24] Bayoumy NMK, El-Shabrawi MM, Leheta OF, et al. α -Adducin gene promoter DNA methylation and the risk of essential hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(8):764-768.
- [25] Pizzolo F, Friso S, Morandini F, et al. Apparent mineralocorticoid excess by a novel mutation and epigenetic modulation by *HSD11B2* promoter methylation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9):E1234-E1241.
- [26] Friso S, Pizzolo F, Choi SW, et al. Epigenetic control of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(2):323-327.
- [27] Li J, Zhu J, Ren L, et al. Association between *NPPA* promoter methylation and hypertension: results from Gusu cohort and replication in an independent sample [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1):133.
- [28] Solak Y, Afsar B, Vaziri ND, et al. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease [J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(8):567-573.
- [29] Mullick A E, Soldau K, Kiosses WB, et al. Increased endothelial expression of Toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2):373-383.
- [30] Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, et al. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation [J]. *Circulation*, 2002, 105(10):1158-1161.
- [31] Mao S, Gu T, Zhong F, et al. Hypomethylation of the Toll-like receptor-2 gene increases the risk of essential hypertension [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1):964-970.
- [32] Omar WFNW, Abdullah A, Talib NA, et al. Leucocytic DNA methylation of interleukin-6 promoter reduction in pre-hypertensive young adults [J]. *Malays J Med Sci*, 2019, 26(6):46-54.
- [33] Ferrari L, Vicenzi M, Tarantini L, et al. Effects of physical exercise on endothelial function and DNA methylation [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(14):2530.
- [34] Jin F, Li X, Wang Z, et al. Association of mitofusin 2 methylation and essential hypertension: a case-control study in a Chinese population [J]. *Hypertens Res*, 2018, 41(8):605-613.
- [35] Zhang Y, Tang J, Li N, et al. Prenatal hypoxia induced ET_BR activation and abnormal ROS signalling in pulmonary artery cells of rat offspring [J]. *Reprod Toxicol*, 2021, 105:91-100.
- [36] Rexhaj E, Paoloni-Giacobino A, Rimoldi SF, et al. Mice generated by in vitro fertilization exhibit vascular dysfunction and shortened life span [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12):5052-5060.
- [37] Chen K, Sun Z. Activation of DNA demethylases attenuates aging-associated arterial stiffening and hypertension [J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4):e12762.
- [38] Wang T, Lian G, Cai X, et al. Effect of prehypertensive losartan therapy on AT1R and ATRAP methylation of adipose tissue in the later life of high-fat-fed spontaneously hypertensive rats [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):1753-1761.

收稿日期:2022-11-06