

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.037>

· 综述 ·

盐敏感性高血压钠代谢相关基因的研究进展

曹筠文 综述 尹新华 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科第八病房, 哈尔滨 150001)

[摘要] 我国血压正常的成年人群中盐敏感性的检出率为15%~42%，而合并高血压的人群盐敏感性，即盐敏感性高血压(salt-sensitive hypertension, SSH)检出率为28%~74%。SSH人群基数大，但至今尚缺乏特异性及一致性的测定标准。盐敏感性相关基因的发现为SSH的测定提供了更加科学的依据。研究表明，盐敏感性与高血压的发病机制均与肾钠代谢紊乱密切相关。

[关键词] 盐敏感性高血压；基因；表观遗传学

Advances in sodium metabolism-related genes in salt-sensitive hypertension

CAO Juanwen, YIN Xinhua

(Eighth Ward of Cardiovascular Medicine, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract In China, the detection rate of salt sensitivity in normotensive adult population is 15%–42%, while the detection rate of salt sensitivity in the population with hypertension is 28%–74%, that is salt-sensitive hypertension (SSH). There are a number of SSH patients, but there is still a lack of specific and consistent measurement standards. The discovery of salt-sensitive genes provides a more scientific basis for the determination of SSH. Studies have shown that both salt sensitivity and the pathogenesis of hypertension are closely related to the disorder of renal sodium metabolism.

Keywords salt-sensitive hypertension; gene; epigenetics

盐敏感性高血压(salt-sensitive hypertension, SSH)是原发性高血压的特殊类型，是由于相对高钠盐摄入而引起的血压升高。早在上世纪末，Luft等^[1]采用急性盐负荷试验，将盐水负荷末平均动脉压较试验前升高 ≥ 5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)，或口服袪塞米后平均动脉压下降 ≥ 10 mmHg判定

为具有盐敏感性，而合并的高血压称为SSH。研究^[2]表明：盐敏感性与高血压具有相同的病理生理学基础——肾钠代谢紊乱，即存在遗传性 Na^+ 转运障碍，肾钠代谢减少以至钠负荷增加。肾小管上皮细胞重吸收 Na^+ 包括被动转运和主动转运两种方式，其中被动转运主要有上皮细胞 Na^+ 通道

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-17

通信作者 (Corresponding author): 尹新华, Email: yinxinhua5063@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81570437)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81570437) China.

(epithelial Na⁺ channel, ENaC)易化扩散作用, 而主动转运包括噻嗪敏感型钠-氯转运蛋白(Na⁺-Cl⁻ cotransporter, NCC)重吸收Na⁺入肾远曲小管上皮细胞、碳酸氢钠协同转运蛋白(NBCE2)重吸收Na⁺入肾近端小管和集合管, 钠泵将上皮细胞重吸收的Na⁺转运至组织液等。通过对Na⁺通道基因、转运蛋白基因及其调控基因, 以及基因表达的调控及修饰(既表现遗传影响)的深入研究有助于进一步揭示SSH的发病机制, 为今后SSH的测定提供科学依据。

1 肾钠代谢的相关基因及其调控基因

1.1 ENaC 基因

ENaC是多亚基阳离子选择性通道, 由SCNN1A, SCNN1B和SCNN1G基因编码, 其中β亚基调控Na⁺的转运速度, γ亚基负责调节ENaC的活性^[3]。β和γ亚基的分子结构中存在PPPXYxxL(P: 脯氨酸, Y: 酪氨酸, L: 亮氨酸, x: 任何氨基酸)结构域。Aziz等^[4]研究发现PPXY(PY序列)可发生突变, 使PY序列中断或缩短, 刺激ENaC的过度活化, 导致肾小管上皮细胞对Na⁺的重吸收增强。同时蛋白配体磷酸化泛素连接酶(Nedd4-2)的WW3和WW4结构域可与PY序列结合引起其泛素化, 使ENaC失活。当编码ENaC的SCNN1B和SCNN1G发生某种基因突变使PY结构缺失时, Nedd4-2无法与PY序列结合导致ENaC不能失活^[5]。

ENaC的调控基因如NEDD4-2、血清糖皮质激素诱导激酶1(serum and glucocorticoid-inducible kinase 1, SGK1)、缓激肽(bradykinin, BK)等, 这些基因的突变亦可导致ENaC表达异常^[6-7]。如上所述, NEDD4-2可与ENaC的PY基序结合发生泛素化, 参与调控ENaC表达, 当细胞内Na⁺浓度较高时, NEDD4-2可促进ENaC的内吞和降解, 减少Na⁺的重吸收。在NEDD4-2敲除小鼠模型中, ENaC的内吞和降解机制遭到破坏, 导致ENaC表达增强^[8]。另外研究^[9]发现: 当醛固酮与其盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)结合时, 可刺激SGK1的表达, SGK1的PY序列可被醛固酮活化, 与Nedd4-2的WW结构域作用, 使Nedd4-2发生磷酸化并减少其对ENaC的抑制作用, 增加ENaC的活性。另外, Mamenko等^[10]也已证实BK可通过缓激肽B2受体(B2R)-G(Q/11)-磷脂酶C途径直接抑制ENaC的活性, 其受体相关基因BDKRB2的突变会使抑制作用减弱, 促进ENaC对钠的重吸收进而导

致SSH发生。

1.2 钠泵基因

钠泵又称Na⁺-K⁺-ATP酶, 其α亚基具有可水解ATP的活化部位, ATP的活化促进酶的主动转运过程发生, 维持细胞内环境及细胞内外Na⁺, K⁺浓度。Herrera等^[11]对编码Dahl盐敏感大鼠(DS)α1亚基的S等位基因研究发现: DS大鼠的S等位基因的第267位密码子处发生基因点突变, 即谷氨酰胺被亮氨酸所替代。该突变改变T3(Na⁺)附近区域的亲水特性, 使蛋白片段由亲水性变为疏水性, 从而损伤了钠泵的离子转运功能, 使泵出Na⁺的能力低于盐不敏感大鼠(DR)。醛固酮瘤(aldosterone-producing adenoma, APA)是原发性醛固酮增多症的主要病因, 研究发现: 在约6%的APAs中发现Na⁺/K⁺-ATPase α1亚基基因的突变。突变的α1亚基使Na⁺/K⁺-ATPase泵功能丧失, 导致肾上腺细胞中膜去极化和Ca²⁺依赖性醛固酮合成增强, Na⁺潴留^[12]。

钠泵的调控基因有ADD1基因、醛固酮合成酶基因(CYP11B2)、细胞膜表面蛋白基因(Caveolae)、纹状体蛋白(striatin, STRN)等, 其中ADD1是编码细胞膜内收蛋白(adducin)亚基之一。Adducin调节多种转运蛋白和离子泵的表面表达, 从而调节细胞信号转导和细胞质离子转运。对大鼠adducin的研究^[13]发现: 其亚基发生点突变时钠泵的活性增加, 肾小管离子转运加快。Jin等^[14]对33项研究, 40 432例受试者采用固定效应模型(fixed effects model, FEM; 显性模型: $P=0.003$; 等位基因模型: $P=0.003$)检测到α-adducin rs4961多态性与高血压显著相关, 突变的ADD1基因使adducin表达增强, 可以刺激钠泵活性, 使近端小管重吸收钠增加。另外, 醛固酮作为远端肾小管重吸收Na⁺的主要调节物质, 可通过调控管周膜上钠泵的活性从而影响Na⁺重吸收。研究^[15]发现: 遗传性盐敏感性大鼠(SS)的CYP11B2基因存在E136D和K251R两处密码子的突变, 体外转化实验也表明携带有突变体的细胞的醛固酮合成速率明显增快, 从而刺激钠泵活性增强。Pojoaga等^[16]研究发现: Caveolae和细胞膜中的微小内陷物(小凹蛋白1, CAV-1)通过与醛固酮受体(MR)的相互激活作用, 可使细胞在钠负荷期间MR的表达水平升高, 促进醛固酮对钠泵的激活作用。最新的研究^[17]发现: STRN可与MR及血管组织中的CAV-1形成复合物, STRN基因的突变使

其合成增加, 激活MR与醛固酮的结合, 从而促进钠泵活性的增加。

1.3 噁嗪敏感型 NCC 基因

NCC是由SLC12A3基因编码的Na⁺转运蛋白, 其活性的增加可导致SSH伴高钾血症(假性低醛固酮血症II型, PHAII), 而这种疾病的发生是由于不含赖氨酸激酶1(Wnk1)和Wnk4基因的突变所导致, 目前并未发现NCC基因的突变。研究^[18]发现: 肾小管上皮细胞中存在Wnk激酶与氧化应激反应基因1(OSR1), Ste20相关脯氨酸富含丙氨酸激酶(Ste20-like proline-/alanine-rich kinase, SPAK)和溶质载体家族12a(SLC12a)转运蛋白, 构成了一个信号级联体(Wnk-OSR1/SPAK-SLC12A), 该复合物磷酸化SLC12A3从而激活NCC, 发挥对Na⁺的重吸收作用。Wnk1和Wnk4基因的突变使这种信号级联体异常活化, 从而使NCC的作用异常强化。然而, 尽管这种信号级联的异常激活是PHAII的分子基础, 但对Wnk信号的生理调节和Wnk4突变对PHAII发病的影响尚不清楚。Pacheco-Alvarez等^[19-20]通过对非洲爪蟾卵母细胞的研究亦发现: 磷酸化的NCC其内吞和降解减少, 从而导致NCC在顶端质膜上的激增, 活性加强, 促进了远曲小管对钠的转运最终导致PHAII。最新研究^[21]发现: 在SSH患者的尿蛋白中分析得出的尿调节素(UMOD), 在肾相关性高血压的动物模型中, 作用于NCC及Na⁺-K⁺-2Cl⁻协同转运蛋白(NKCC)促进其对Na⁺的重吸收。而UMOD基因的突变使尿调节素的表达增强, 对NCC及NKCC的作用随之强化。

1.4 碳酸氢钠协同转运蛋白(NBCE2)基因

NBCE2由SLC4A5基因编码, 通过调节肾近端小管和集合管的碳酸氢钠转运, 来维持肾钠稳态和pH平衡。Wen等^[22]通过对小鼠模型的研究发现: 在SLC4A5表达增强的情况下会引起代谢性酸中毒和高血压, 后者的发生是因为远端肾单位对钠重吸收的增加。另有研究^[23]发现: NBCE2活性受到细胞内钠增加的刺激, 呈高反应性。SLC4A5 rs7571842基因的突变, 增加了NBCE2的表达和人类肾近端小管细胞(human renal proximal tubular cell, hRPTC)钠转运。

1.5 其他影响肾钠代谢的基因

肾分泌的多巴胺以自分泌或旁分泌的方式发

挥作用, 在Na⁺过量的条件下, 局部产生的多巴胺作用于其受体(D1R), 通过G蛋白偶联受体途径发挥其抑制肾小管Na⁺-H⁺交换体和顶膜中的Na/PO₄³⁻共转运蛋白以及Na⁺/HCO₃⁻共转运蛋白和基底外侧膜中的Na⁺-K⁺-ATP酶的作用, 从而抑制Na⁺重吸收, 促进近端小管和肾小管髓袢升支粗段的尿钠代谢。目前研究^[24]发现: G蛋白受体激酶4(G protein-coupled receptor kinase 4, GRK4)可使G蛋白偶联受体发生磷酸化, 并使D1R与其G蛋白的效应复合物发生解偶联, 降低多巴胺的促尿钠代谢的作用。自发性高血压大鼠模型中GRK4活性增加, 输注GRK4反义寡核苷酸可减弱血压的升高。通过对非洲人后裔中高血压患者的基因研究发现, 高血压患者的钠代谢量与GRK4变异体的数量呈负相关, 而在GRK4基因变异体≥3的血压正常者中存在对多巴胺能刺激的尿钠代谢作用受损现象。

2 相关基因表达的调控及修饰

不改变DNA序列的情况下, 在基因表达的水平上通过对基因组的修饰而改变遗传表型的现象称为表观遗传学。其对基因的修饰可通过有丝分裂或减数分裂的方式使其具有遗传性^[25]。表观遗传修饰可通过对基因选择性转录表达的调控及基因转录后的调控来实现调控基因的表达, 目前研究最多的包括DNA甲基化, 组蛋白的修饰(甲基化、乙酰化、泛素化、磷酸化与SUMO化等)和非编码RNA。虽然存在类似于DNA的遗传性特征, 但表观遗传机制因环境和营养因素的潜在可逆性而不同, 可作为影响基因表达的重要影响因素^[26]。

2.1 DNA甲基化

DNA甲基化是指在DNA甲基转移酶的作用下, 基因启动子区的富含磷酸化胞嘧啶鸟嘌呤基序(CpG)的DNA序列发生甲基化, 进而阻碍转录因子与DNA的结合, 高度的甲基化会阻碍基因的转录而去甲基化会使基因转录增强^[25]。如上所述ADD1基因的表达可以刺激Na⁺-K⁺泵, 使近端小管重吸收钠增加。通过对150例原发性高血压患者研究发现: ADD1基因启动子的DNA甲基化会抑制a-adducin蛋白的表达, 而低甲基化水平会促进a-adducin蛋白的表达, 使其活性增加并刺激Na⁺-K⁺泵, 最终导致Na⁺的重吸收增强, 并且ADD1基因DNA甲基化在女性中要高于男性^[27]。

NKCC(Na^+ - K^+ - 2Cl^- 协同转运蛋白)可作用于近端肾小管上皮细胞,使 Na^+ , K^+ , Cl^- 同向转入细胞完成离子的重吸收。Cho等^[28]通过对自发性高血压大鼠(spontaneous hypertension rat, SHR)的研究发现:SHR体内甲基化转移酶较少,造成NKCC基因启动子低甲基化,从而促进NKCC基因的表达。

2.2 组蛋白修饰

组蛋白作为染色体的骨架结构,包裹着目的基因。对组蛋白进行修饰可使其与目的基因的结合松弛,使得转录变得更加容易,目的基因更顺利地表达^[25]。Williams等^[29]研究发现LSD1基因是一种黄素依赖性胺氧化酶,可使组蛋白发生去甲基化作用,抑制醛固酮的表达。进而使醛固酮调节的ENaC促进肾小管钠再吸收的作用减弱。Nishimoto等^[30]通过研究发现高盐摄入可刺激肾交感神经兴奋并释放 β -肾上腺素能刺激激活cAMP/PKA,抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)的活性,并促进WNK4基因组蛋白乙酰化。使得糖皮质激素受体(GRs)更容易接近WNK4启动子区域,增加与GR-nGRE(阴性反应原件)结合并增强WNK4转录,从而促进NCC的活化。Sohara等^[31]通过研究得出Kelch-like3(KLHL3)蛋白和Cullin3(CUL3)蛋白基因突变成复合物,作用其靶蛋白——Wnk1和Wnk4,并使其发生泛素化,促进Wnk1和Wnk4的表达,从而激活NCC的活性最终导致PHAII。

2.3 非编码RNA

非编码RNA按照大小可分为短链非编码RNA和长链非编码RNA,短链诱导染色质结构的改变,介导mRNA的降解使基因表达沉默;长链可以在染色质的水平介导甲基化与组蛋白修饰,调控基因的表达^[25]。非编码RNA通过干扰同源的mRNA,使其发生降解并阻止基因的表达。长链非编码RNA则可吸引RNA结合蛋白,从而损害组蛋白的去乙酰化作用,或者抑制转录因子与启动子的结合^[32]。11 β -羟化酶(cyp11b1)和醛固酮合成酶(cyp11b2)基因分别产生了负责皮质醇和醛固酮生物合成最后阶段的酶。最近的一项研究通过敲除上述基因mRNA 3'端未翻译区域(3'-UTR)中mRNA成熟的关键酶Dicer1(包括miR-24),cyp11b1和cyp11b2的表达出现了明显上升。体外对miR-24的操作证实了它不仅能够调节cyp11b1和cyp11b2的表达,而且还能调

节皮质醇和醛固酮的产生,从而影响SSH的发生^[33]。Sober等^[34]通过研究得出miR-124和miR-135a能有效抑制盐皮质激素受体(NR3C2基因)的表达,使其mRNA翻译受阻,降低盐皮质激素受体水平,从而抑制盐皮质激素的作用。

3 结语

越来越多的研究^[35-36]证明:高钠盐摄入与血压升高之间的相关性,而个体对钠盐表现出的血压反应存在异质性,可能是由于遗传易感性不同所致。因此SSH及其易感基因成为目前国内外研究的热点。通过对影响肾钠代谢的相关基因及其调控基因的研究初步定位了与盐敏感性相关的候选基因,并且研究^[26]发现表观遗传改变对基因的表达起巨大影响,表观遗传现象在分子水平上可能是SSH发生和发展的潜在机制。但针对SSH易感基因及表观遗传现象的研究仍处于初级阶段。同时环境、种族、性别、年龄、饮食习惯等因素共同作用使得SSH的研究更为复杂。就现阶段而言,应积极控制膳食钠盐的摄入,有望减少人群中SSH的发生及发展。

参考文献

1. 牟建军,任珂宇.盐敏感性高血压的诊断和机制[J].诊断学理论与实践,2012,11(6):543-546.
MOU Jianjun, REN Keyu. Diagnosis and mechanism of salt-sensitive hypertension[J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2012, 11(6): 543-546.
2. 张婷婷,蒋希成,吴鑫宇,等.盐敏感性高血压的现代研究进展[J].世界中西医结合杂志,2018,13(9):1329-1332.
ZHANG Tingting, JIANG Xicheng, WU Xinyu, et al. Modern research progress of salt-sensitive hypertension[J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2018, 13(9): 1329-1332.
3. 宋金萍,王松,郭丽荣.上皮细胞钠离子通道及其相关调控因素在盐敏感性高血压中的作用[J].中华高血压杂志,2019,27(1):20-24.
SONG Jinping, WANG Song, GUO Lirong. Role of epithelial sodium channels and related regulatory factors in salt-sensitive hypertension[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2019 27(1): 20-24.
4. Aziz DA, Memon F, Rahman A, et al. Liddle's syndrome[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2016, 28(4): 809-811.
5. Rizzo F, Staub O. NEDD4-2 and salt-sensitive hypertension[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24(2): 111-116.

6. Armando I, Villar VA, Jose PA. Genomics and pharmacogenomics of salt-sensitive hypertension[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2015, 11(1): 49-56.
7. 申凤娟, 王腾飞, 王越淇, 等. 盐敏感性高血压及其易感基因相关性的研究进展[J]. *中国老年病杂志*, 2015, 35(16): 4730-4731. SHEN Fengjuan, WANG Tengfei, WANG Yueqi, et al. Advances in the study of salt-sensitive hypertension and its susceptibility genes[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35(16): 4730-4731.
8. Jiang C, Kawabe H, Rotin D. The ubiquitin ligase Nedd4L regulates the Na/K/2Cl co-transporter NKCC1/SLC12A2 in the colon[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(8): 3137-3145.
9. Krueger B, Yang L, Korbmacher C, et al. The phosphorylation site T613 in the β -subunit of rat epithelial Na channel (ENaC) modulates channel inhibition by Nedd4-2[J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470(4): 649-660.
10. Mamenko M, Zaika O, Boukelmoune N, et al. Control of ENaC-mediated sodium reabsorption in the distal nephron by Bradykinin[J]. *Vitam Horm*, 2015, 98: 137-154.
11. Herrera VL, Lopez LV, Ruiz-Opazo N. Alpha1 Na, K-ATPase and Na, K, 2Cl-cotransporte/D3mit3 loci interact to increase susceptibility to salt-sensitive hypertension in Dahl S(HSD) rats[J]. *Mol Med*, 2001, 7(2): 125-134.
12. Stindl J, Tauber P, Sterner C, et al. Pathogenesis of adrenal aldosterone-producing adenomas carrying mutations of the Na(+)/K(+)-ATPase[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(12): 4582-4591.
13. 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.
14. Jin H, Huang Y, Yang G. Association between α -adducin rs4961 polymorphism and hypertension: A meta-analysis based on 40 432 subjects[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4613-4619.
15. Takeda Y. Role of cardiovascular aldosterone in hypertension[J]. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 2005, 3(3): 261-266.
16. Pojoga LH, Adamova Z, Kumar A, et al. Sensitivity of NOS-dependent vascular relaxation pathway to mineralocorticoid receptor blockade in caveolin-1-deficient mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(6): H1776-H1788.
17. Gupta T, Connors M, Tan JW, et al. Striatin gene polymorphic variants are associated with salt sensitive blood pressure in normotensives and hypertensives[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 31(1): 124-131.
18. Sohara E, Uchida S. Kelch-like 3/Cullin 3 ubiquitin ligase complex and WNK signaling in salt-sensitive hypertension and electrolyte disorder[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(9): 1417-1424.
19. Pacheco-Alvarez D, Cristobal PS, Meade P, et al. The Na⁺: Cl⁻ cotransporter is activated and phosphorylated at the amino-terminal domain upon intracellular chloride depletion[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(39): 28755-28763.
20. Ishizawa K, Xu N, Loffing J, et al. Potassium depletion stimulates Na-Cl cotransporter phosphorylation and inactivation of the ubiquitin ligase Kelch-like 3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(4): 745-751.
21. Tokonami N, Takata T, Beyeler J, et al. Uromodulin is expressed in the distal convoluted tubule, where it is critical for regulation of the sodium chloride cotransporter NCC[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(4): 701-715.
22. Wen D, Sansom SC. Physiological role of NBCe2 in the regulation of electrolyte transport in the distal nephron[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(6): F489-F491.
23. Gildea JJ, Xu P, Kemp BA, Carlson JM, et al. Sodium bicarbonate cotransporter NBCe2 gene variants increase sodium and bicarbonate transport in human renal proximal tubule cells[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0189464.
24. Rayner B, Ramesar R. The importance of G protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) in pathogenesis of salt sensitivity, salt sensitive hypertension and response to antihypertensive treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 5741-5749.
25. 钟志雄, 刘大男. 高血压的表观遗传修饰研究进展[J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24(6): 531-534. ZHONG Zhixiong, LIU Danan. Progress in epigenetic modification of hypertension[J]. *Chinese Journal of Hypertension*, 2016, 24(6): 531-534.
26. Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, et al. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence[J]. *Transl Res*, 2015: 165(1): 154-165.
27. 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.
28. Cho HM, Lee HA, Kim HY, et al. Expression of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1 is epigenetically regulated during postnatal development of hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(12): 1286-1293.
29. Williams JS, Chamarithi B, Goodarzi MO, et al. Lysine-specific demethylase 1: an epigenetic regulator of salt-sensitive hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(7): 812-817.
30. Nishimoto M, Fujita T. Renal mechanisms of salt-sensitive hypertension: contribution of two steroid receptor-associated pathways[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(5): F377-F387.
31. Sohara E, Uchida S. Kelch-like 3/Cullin 3 ubiquitin ligase complex and WNK signaling in salt-sensitive hypertension and electrolyte disorder[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(9): 1417-1424.
32. Loscalzo J, Handy DE. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease[J]. *Pulm Circ*, 2014, 4(2): 169-174.
33. Robertson S, MacKenzie SM, Alvarez-Madrazo S, et al. MicroRNA-24 is a novel regulator of aldosterone and cortisol production in the human adrenal cortex[J]. *Hypertension*, 2013, 62(3): 572-578.

34. Söber S, Laan M, Annilo T. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 727-732.
35. Hirohama D, Fujita T. Evaluation of the pathophysiological mechanisms of salt-sensitive hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(12): 1848-1857.
36. Mishra S, Ingole S, Jain R. Salt sensitivity and its implication in clinical practice[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(4): 556-564.

本文引用: 曹隽文, 尹新华. 盐敏感性高血压钠代谢相关基因的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(10): 2721-2726. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.037

Cite this article as: CAO Juanwen, YIN Xinhua. Advances in sodium metabolism-related genes in salt-sensitive hypertension[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(10): 2721-2726. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.037

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织