

## 述评

## 基于基因-环境机制的盐敏感性高血压新认识

牟建军

原发性高血压是遗传因素和环境因素共同作用的复杂疾病,盐是重要的环境因素之一,人群内个体血压对盐负荷或限盐呈现不同的反应,存在盐敏感性现象<sup>[1-4]</sup>。盐敏感性是连接盐与高血压的遗传基础,是原发性高血压的一种中间遗传表型。

## 1 盐敏感性概述

在人类进化过程中,促使机体保存电解质的自然选择性压力一直持续性地存在着,其重叠效应是强化保留从食物获得的钠。随着盐作为食品的保存手段和现代快餐食品的广泛应用,人类盐的摄入成倍增加。盐的摄入过多促进和维持高血压的发生及发展。近百年来,流行病学、动物实验及临床研究证明了钠盐是原发性高血压重要的易患因素,且盐与血压存在剂量-效应关系。我国人群食盐摄入量普遍偏高,北方地区平均约为 12~16 g/d,南方地区约 8~12 g/d,且青少年和儿童盐摄入量也显著超标,高盐饮食是我国人群高血压发病的重要因素<sup>[5]</sup>。

人类电解质保留机制对自然选择的相对有效性不匀称,造成人们对盐负荷的血压反应呈离散性分布,有着显著的群体性差异;同样,在一个人群内个体间的血压对限盐亦呈现不同的反应。这种有效潴钠机制的不均匀分布可以解释对血压盐敏感性的显著群体差异性。个体的血压对于盐摄入的反应是由基因、年龄、体重指数、伴随疾病等因素决定。血压的盐敏感性是指相对高盐摄入所呈现的一种血压升高反应,与此相关联的高血压称为盐敏感性高血压。1962 年 Dahl 在大鼠研究中发现,给动物饲以高盐饮食后呈现两种不同的血压反应,并具有遗传性。20 世纪 70 年代末 Luft 及 Kawasaki 依据高血压患者对高盐摄入的血压反应,首先提出了盐敏感性概念<sup>[1,2]</sup>。盐敏感者反映了机体细胞膜对 Na<sup>+</sup> 转运的能力及血管反应性的某种缺陷,具有明显的个体差异和遗传倾向,但在一部分人群,如糖尿病患者、高龄人群、肥胖等群体中,其可能是获得性的。根据临床观察和研究,盐敏感者表现有一系列涉及血压调节的神经、内分泌及生化代谢异常,主要表现为钠的代谢异常、肾脏潴钠倾向、交感神经系统调节缺陷、胰岛素抗性增加和血管内皮功能失调等<sup>[3]</sup>。有人认为获得性肾微血管和肾小管间质损伤是产生盐敏感性高血压的最为可能的机制。盐敏感性通常涉及人口、民族和社会因素、肾脏功能、激素和饮食习惯,盐敏感者在血压正常人群中的检出率从 15% 至 42% 不等,高血压人群为 28% 至 74%。我们课题组在我国北方地区人群的调查结果显示<sup>[1,5]</sup>,原发性高血压患者盐敏感者占 58%,高血压家族史阳性青少年中约 40% 为盐敏感者;在大型国际多中心流行病学调查项目 GenSalt 研究中,我们对 1 906 名农村受试者采用国际标准方法进行慢性盐负荷试验,以平均动脉压上升 5% 确定为盐敏感者,发现人群中有高达 39% 为盐敏感者,且女性(特别是 45 岁以上)中盐敏感者要多于男性。对陕西“儿童高血压队列”中盐敏感儿童的 18 年随访结果显示,盐敏感组 18 年后收缩压、舒张压水平及高血压患病率均显著大于盐不敏感组,提示盐敏感性是我国人群高血压发病的易患因素之一<sup>[6]</sup>。

我们课题组多年的研究发现,盐敏感性高血压除具有高血压的一般临床表现外,还有以下临床特点<sup>[1]</sup>: 血压变异性增大,昼夜差值缩小、夜间谷变浅;心律变异性夜间高频成分降低、低/高频成分比值增大;应激血压反应性强,增幅大且持续时间较长;心、脑、肾等靶器官损害出现早;较早出现血管内皮功能受损和胰岛素抵抗等。调查显示,盐敏感者的远期生存率及无心血管病事件发生率,不论血压正常或高血压患者皆显著低于盐不敏感者。提示盐敏感性是心血管事件的一个独立危险因素。盐敏感性已被美国高血压学会 2005 年高血压新定义确立为高血压早期损害标志。

作者单位:710061 陕西省西安市,西安交通大学第一附属医院 心内科

作者简介:牟建军 教授 博士研究生导师 研究方向:高血压 Email:mujun@163.com

中图分类号:R54 文献标识码:C 文章编号:1000-3614(2017)10-0940-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.10.002

## 2 盐敏感性的病理生理机制

目前关于盐敏感性的形成机制尚不十分明确,主要有以下学说<sup>[1,3,7-10]</sup>:(1)肾脏钠代谢障碍和肾脏损伤学说:①肾脏钠钾代谢障碍在盐敏感性高血压形成中处于中心地位,动物和人群研究发现盐敏感者的压力-利尿曲线的右移,表现为斜率降低、曲线变得平坦。与肾脏“压力-利尿钠”曲线偏移缺陷相关联的高血压发生机制有涉及钠排泄的一些血管活性介质或转运分子表达或调控基因的变异;肾脏髓质血流减少致局部组织缺血;诸多肾内血管活性介质,如肾素-血管紧张素系统、一氧化氮(NO)和髓脂素表达改变;由于氧化失活造成肾内 NO 缺失,刺激管球反馈系统,增加钠的重吸收;②先天性肾单位数目减少,限制钠的滤过,使排钠-血压曲线右移,肾脏排钠延迟;肾脏获得性微小损伤和间质纤维化以及肾血流动力学自我调控异常和遗传性肾排钠缺陷。(2)中枢神经机制学说:饮食盐摄入对循环系统的中枢神经调控的影响依赖于延髓头端腹外侧区(RVLM)交感神经元,在增加饮食盐摄入同时于 RVLM 局部注射  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA),可增强交感神经抑制反应及降压反应对 Dahl 盐敏感大鼠表现更为明显。故有研究者提出中枢 RVLM 区及交感神经活性增强可能是盐敏感高血压的发病机制之一。(3)血管内皮功能紊乱机制学说:大量动物和人群研究显示,盐敏感者均存在血管内皮功能的失调,主要表现在盐负荷后内源性一氧化氮合酶未上调所致 NO 适应性代偿生成不足和内源性一氧化氮合酶抑制剂-非对称性二甲基精氨酸(ADMA)合成过量,NO 合成受抑致使内皮依赖性血管舒张功能障碍,进而参与盐敏感性高血压的形成。(4)“第三间隙”缓冲功能调控缺陷学说:Titze 等<sup>[11]</sup>提出一种新的理论,即在皮肤间质中存在一个新的钠盐存储区域,形成“第三间隙”,该区域间质中含有大量的蛋白聚糖,具有结合  $\text{Na}^+$  的作用,结合后的  $\text{Na}^+$  不再对渗透压起作用;此外,高盐饮食可造成大鼠皮肤的间质高张  $\text{Na}^+$  积聚,造成淋巴毛细管网络的密度增加和增生,以上特点构成第三间隙的缓冲作用。研究表明,高盐摄入可诱导皮肤间质的单核吞噬细胞系统细胞中的张力反应性增强子结合蛋白-血管内皮生长因子 C 信号转导,通过激活内皮型一氧化氮合酶生成 NO,进而使淋巴毛细管扩张增生,最终减缓高盐引起的容量扩张,血压保持正常。而该信号转导出现异常时,高盐饮食则可使血压明显升高。该理论和研究结果提示“第三间隙”缓冲功能调控缺陷可能是盐敏感性形成的另外一种肾外机制。

## 3 盐敏感性遗传机制及标志物识别

迄今在啮齿动物模型中已发现至少有 85 个基因与盐敏感有关<sup>[7,12-14]</sup>。临床上已发现一些参与盐敏感性高血压的单基因疾病,如糖皮质激素可矫正的醛固酮增多症、Liddle 综合征、拟似盐皮质激素增多症以及类固醇 11 $\beta$ -羟化酶缺乏症等。由于盐敏感性高血压受多个基因和环境因素的共同调控(基因-环境作用),近年来采用候选基因策略,通过全基因组扫描(GWAS)研究还发现多个基因遗传变异与血压的盐敏感性存在关联,这些基因主要集中在与肾脏钠、钾代谢相关的离子通道、载体及相关调控因素上,如肾脏上皮钠通道、氯离子通道、钠/钙交换体、WNK 缺乏赖氨酸蛋白激酶 1(WNK1)、血清和糖皮质激素诱导蛋白激酶 1(SGK1)以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(血管紧张素 I/II、血管紧张素受体、细胞色素 P450 家族成员 11B1 和 11B2 等)、内皮系统、交感神经系统、APELIN-APJ 系统、激肽释放酶-激肽系统、多巴胺能系统等。但由于研究人群不同造成的种族差异及遗传异质性,实验和统计方法差异和样本量偏小等,对上述遗传变异位点与盐敏感性的关联结果的报道并不一致。目前尚缺一一致公认的与人类盐敏感性高血压直接相关的致病基因证据。后期应扩大样本量对已有结果进行重复验证,并对人群流行病学研究中报道的阳性位点进行功能学研究进而识别与盐敏感性相关的因果变异。此外,还可通过大规模测序研究以识别功能性遗传变异并确定与盐敏感性相关的因果遗传变异。

盐敏感性高血压是环境因素(盐)与遗传因素(盐敏感性)相互作用的结果。因此,将环境因素与易感基因的相互作用结合起来,有助于揭示盐敏感高血压遗传学发病机制。我们课题组对陕西 126 个家系成员慢性盐负荷试验基础上,使用 GWAS 对 WNK1、SGK1 和脂联素等基因多态性与血压钠盐反应性的关系进行研究<sup>[15,16]</sup>。发现 WNK1 SNPs rs880054、SNP rs2301880 和 SNPs rs12828016 分别于低盐饮食或高盐负荷血压反应性显著相关。SGK1 SNP rs93760226 与低盐饮食的血压反应性显著相关。此外,脂联素 SNP rs16861205、SNP rs822394 分别与低盐饮食的血压下降和高盐饮食的血压升高有显著相关。

## 4 盐敏感性高血压的治疗展望

总体上盐敏感性高血压患者尤其调节型盐敏感者多数血浆肾素偏低,为容量依赖性,以利尿剂或钙拮

抗剂为最佳选择。由于盐敏感性高血压是一种环境因素和遗传易感性相互作用的复杂疾病,研究发现不同基因型对盐负荷/限盐以及不同降压药疗效反应不一<sup>[7, 17, 18]</sup>。例如,研究报道神经前体细胞表达发育调控样蛋白 NEDD4L 基因 SNP rs4149601 (A/G) AA 和 AG 携带者的氢氯噻嗪降压幅度明显大于 GG 携带者;该位点还与  $\beta$  受体阻滞剂降压效果相关,但对地尔硫革药效不显著。此外,近期有研究报道, G 蛋白偶联受体激酶 4 (GRK4) 组成型活化变异体 (R65L, A142V, A486V) 与盐敏感性相关。Vandell 等<sup>[19]</sup>通过对 768 例高血压白人和黑人研究发现,随着 GRK4 65L 和 142V 两个 SNPs 携带个数的增加,阿替洛尔诱导的收缩压下降越明显;南非黑人个体 GRK4 R65 或 GRK4A142 基因型能够预测个体血压对限盐的反应敏感,反之,GRK465L 或 GRK4142V 基因型提示限盐对血压的影响有限<sup>[20, 21]</sup>。

随着“精准医学”时代的到来,进一步研究盐与盐敏感易感基因交互作用对血压的调控作用有助于揭示原发性高血压发病机制,识别盐敏感性遗传标志;可通过药物基因组学研究与降压药效多样性相关的遗传变异位点,为携带相关位点的盐敏感者制定个体化的饮食/治疗策略,对高血压的有效防治具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] 刘治全. 血压的盐敏感性与盐敏感性高血压. 高血压杂志, 2005, 13: 131-132.
- [2] Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, et al. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension*, 2001, 37(2 Pt 2): 429-432.
- [3] Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Ann Med*, 2012, 44 (Suppl 1): S119-126.
- [4] Franco V, Oparil S. Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival. *J Am Coll Nutr*, 2006, 25(3 Suppl): 247S-255S.
- [5] 牟建军, 刘治全. 关注盐和盐敏感性提高我国高血压防治水平. 中华高血压杂志, 2010, 18: 201-202.
- [6] Mu J, Zheng S, Lian Q, et al. Evolution of blood pressure from adolescents to youth in salt sensitivities: a 18-year follow-up study in Hanzhong children cohort. *Nutr J*, 2012, 11: 70.
- [7] Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, et al. Salt sensitivity of blood Pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 2016, 68: e7-e46.
- [8] Liu FQ, Mu JJ, Liu ZQ, et al. Endothelial dysfunction in normotensive salt sensitive subjects. *J Hum Hypertens*, 2012, 26: 247-252.
- [9] Fang Y, Mu JJ, He LC, et al. Salt loading on plasma asymmetrical dimethylarginine and the protective role of potassium supplement in normotensive salt-sensitive asians. *Hypertension*, 2006, 48: 724-729.
- [10] Cao Y, Mu JJ, Fang Y, et al. Impact of high salt independent of blood pressure on PRMT/ADMA/DDAH pathway in the aorta of Dahl salt-sensitive rats. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 8062-8072.
- [11] Titze J, Luft FC, Bauer K, et al. Extrarenal Na<sup>+</sup> balance, volume, and blood pressure homeostasis in intact and ovariectomized deoxycorticosterone-acetate salt rats. *Hypertension*, 2006, 47: 1101-1117.
- [12] Kelly TN, He J. Genomic epidemiology of blood pressure salt sensitivity. *J Hypertens*, 2012, 30: 861-873.
- [13] 宋雷. 与钠盐代谢相关的单基因疾病 // 孙宁玲. 高血压进展 2016. 北京: 中华医学电子音像出版, 2016, 109-115.
- [14] Lang F, Pearce D. Regulation of the epithelial Na<sup>+</sup> channel by the mTORC2/SGK1 pathway. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31: 200-205.
- [15] Liu F, Zheng S, Mu J, et al. Common variation in with no-lysine kinase 1 (WNK1) and blood pressure responses to dietary sodium or potassium interventions- family-based association study. *Circ J*, 2013, 77: 169-174.
- [16] Chu C, Wang Y, Wang M, et al. Common variants in serum/glucocorticoid regulated kinase 1 (SGK1) and blood pressure responses to dietary sodium or potassium Interventions: a family-based association study. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40: 424-434.
- [17] Hamrefors V, Sjögren M, Almgren P, et al. Pharmacogenetic implications for eight common blood pressure-associated single-nucleotide polymorphisms. *J Hypertens*, 2012, 30: 1151-1160.
- [18] Svensson-Färholm P, Wahlstrand B, Almgren P, et al. A functional variant of the NEDD4L gene is associated with beneficial treatment response with  $\beta$ -blockers and diuretics in hypertensive patients. *J Hypertens*, 2011, 29: 388-395.
- [19] Vandell AG, Lobmeyer MT, Gawronski BE, et al. G protein receptor kinase 4 polymorphisms: beta-blocker pharmacogenetics and treatment-related outcomes in hypertension. *Hypertension*, 2012, 60: 957-964.
- [20] Rayner B, Ramesar R, Steyn K, et al. G-protein-coupled receptor kinase 4 polymorphisms predict blood pressure response to dietary modification in black patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens*, 2012, 26: 334-339.
- [21] Wagner F, Malice MP, Wiegert E, et al. A comparison of the natriuretic and kaliuretic effects of cicletanine and hydrochlorothiazide in prehypertensive and hypertensive humans. *J Hypertens*, 2012, 30: 819-827.

(收稿日期: 2017-05-12)

(编辑: 宁田海)