

原发性醛固酮增多症遗传学研究进展

张 弘,谷 卫,贾敏月,宋筱筱

浙江大学医学院附属第二医院内分泌科,浙江 杭州 310009

[摘 要] 原发性醛固酮增多症(原醛症)的遗传学研究,除了已证实家族性 I 型醛固酮增多症的发病与 11 β 羟化酶(CYP11B1)/醛固酮合成酶(CYP11B2)嵌合基因有关外。近年来,多项研究表明原醛症的发病机制可能涉及 7 号染色体短臂(7p22)及 CYP11B1、CYP11B2 基因多态性改变,离子通道相关 KCNJ5、ATP1A1、CACNA1D 等基因突变等。本文就各型原醛症的遗传学研究进展作一综述。

[关键词] 醛固酮增多症;醛固酮合成酶/遗传学;基因型;多态现象,遗传;染色体;突变;综述

[中图分类号] R586.2⁺4 **[文献标志码]** A

Progress on genetic basis of primary aldosteronism

ZHANG Hong, GU Wei, JIA Min-yue, SONG Xiao-xiao (*Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China*)

Corresponding author: GU Wei, E-mail: 13605812001@163.com

[Abstract] It has been proven that familial aldosteronism type I is related to 11-beta hydroxylase (CYP11B1)/aldosterone synthase (CYP11B2) chimeric genes. In recent years, accumulated evidences indicate that the genetic basis of primary aldosteronism may involve chromosome 7p22 candidate genes, polymorphisms of CYP11B1 and CYP11B2 genes, mutations of ion channel-related KCNJ5, ATP1A1, CACNA1D genes. The article reviews the progress on genetic basis of primary aldosteronism.

[Key words] Hyperaldosteronism; Aldosterone synthase/genetics; Genotype; Polymorphism, genetic; chromosomes; Mutation; Review

[J Zhejiang Univ (Medical Sci) , 2014,43(5):612-618.]

原发性醛固酮增多症(以下简称“原醛症”) 是一种以高血浆醛固酮水平和低血浆肾素活性为

收稿日期:2014-07-28 接受日期:2014-08-15 在线优先出版日期:2014-09-10

基金项目:浙江省科技厅科研基金(2011C23018)。

作者简介:张 弘(1987-),女,硕士,住院医师,主要从事难治性高血压研究;E-mail: zhanghong_1229@126.com

通讯作者:谷 卫(1957-),女,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事内分泌代谢疾病临床诊疗与研究;E-mail: 13605812001@163.com

主要特征,高血压伴或不伴低血钾的内分泌性疾病。随着诊断水平的提高,原醛症的患病率大幅度提高,约占高血压患者的8%~13%^[1]。原醛症可分为家族性与散发性两种类型。目前已发现的家族性原醛症主要有三型(FH-I、FH-II、FH-III),散发性原醛症主要有醛固酮腺瘤(aldoosterone-producing adenoma, APA)、特发性醛固酮增多症(idiopathic aldosteronism, IHA)、原发性肾上腺皮质增生症及醛固酮癌等。现就家族性原醛症与散发性原醛症的遗传学研究进展作一综述。

1 家族性原醛症的基因研究

在目前已发现的三型家族性原醛症中,已经证实FH-I是一种由11 β 羟化酶(CYP11B1)/醛固酮合成酶(CYP11B2)嵌合基因遗传的常染色体显性遗传病。FH-II与7号染色体短臂末端着丝粒区域内(7p22)上的基因多态性有连锁关系。FH-III与KCNJ5上的T158A、G151E、I157S基因突变有关。上述结果均来自国外研究,我国目前尚无关于家族性原醛症遗传学研究系统报道。

1.1 FH-I与CYP11B1/CYP11B2嵌合基因

FH-I占原醛症的0.5%~1%^[2]。其特点为:在正常水平的促肾上腺皮质激素(ACTH)调节下,表达高血清醛固酮,18羟皮质醇(18-OHF)及18氧皮质醇(18-oxoF)水平及低血浆肾素活性^[3]。该病患者往往血压较高、血钾正常,在年轻时就有中风、颅动脉瘤破裂的风险,患该病的女性在怀孕时有较高的先兆子痫风险^[3-5]。糖皮质激素可以有效治疗该病^[5]。

近年来,一系列研究已经证实,FH-I是一种由CYP11B1/CYP11B2嵌合基因遗传的常染色体显性遗传病。CYP11B1基因位于染色体8q24,通常在肾上腺皮质束状带表达,编码CYP11B1蛋白,催化11-脱氧皮质醇转换成皮质醇。CYP11B2基因也位于染色体8q24,通常在肾上腺皮质球状带表达,编码CYP11B2蛋白,催化去氧皮质酮合成醛固酮。CYP11B1与CYP11B2基因具有高度同源性,两基因座位上的许多DNA多态性位点处于完全连锁不平衡状态^[3]。CYP11B1/CYP11B2嵌合基因来源于CYP11B1基因和CYP11B2基因之间的不等交换,其5'端来自CYP11B1基因(包括启动子),受促肾上腺皮质激素调节,翻译产物具有

CYP11B2活性,其3'端来源于CYP11B2基因,受血管紧张素II调节,促进醛固酮、18-OHF、18-oxoF的合成^[3-5]。Lifton等^[6]的研究表明,此嵌合基因在肾上腺皮质束状带表达。与CYP11B2基因通常表达的区域肾上腺皮质球状带不同,束状带没有皮质醇前体合成所需的17-羟化酶,因此,嵌合基因在肾上腺皮质束状带的合成产物为“类皮质醇物质”,即18-OHF和18-oxoF。

基于FH-I的上述遗传学背景,目前,波兰、智利、西班牙、韩国、德国、澳大利亚等多国研究者通过PCR、Southern印迹法、直接测序等基因方法在高血压或原醛症患者中检测CYP11B1/CYP11B2嵌合基因,筛查FH-I的发病情况。但目前我国尚无通过检测嵌合基因诊断FH-I的报道。相较以往依靠地塞米松抑制试验及24h尿18-OHF及18-oxoF测定诊断FH-I,嵌合基因诊断更为方便快捷,可能成为今后FH-I诊断和筛查的新方法。

1.2 FH-II与7p22基因

FH-II发病率比FH-I高5~10倍,约占原醛症发病率的6%^[7],也是一种常染色体显性遗传疾病。FH-II患者均具有APA或IHA的家族史,其在形态学、生化及临床治疗上也与APA或IHA无显著不同^[8]。

目前尚不清楚FH-II的遗传学背景,但可以肯定的是,与FH-I不同,FH-II在遗传上与CYP11B1/CYP11B2嵌合基因无关^[9]。目前已发现多个FH-II家系的临床表型与7p22的多态性有连锁关系,7p22上的PMS2、RBAK、RAC1及GNA12等可能是与FH-II遗传相关的候选基因^[10-12]。但目前尚未发现7p22上与FH-II病因直接相关的突变^[11-12]。来自Carss等^[8]的最新研究也证实,7p22上没有与原醛症发病直接相关的大基因片段(>50 kb)的插入或缺失。

7p22上基因的功能涉及细胞的生长及可能在中枢或者外周对肾素(REN)-血管紧张素(ANG)-醛固酮(aldoosterone)系统(RAAS系统)起调控作用等。其中,PMS2基因编码的蛋白质可参与4型遗传性非息肉性大肠癌及神经母细胞瘤的特科特(Turcot)综合征相关DNA的错配修复^[11]。RBAK基因产物与视网膜母细胞瘤有关,能够作为其转录抑制的启动子^[11]。GNA12基因参与各种膜信号系统的调节和转导,能够促

进和维持细胞的生长,是小鼠的致癌基因^[11]。RAC1 基因通过在吞噬细胞的凋亡中发挥重要作用参与细胞的生长^[11]。考虑到 FH-Ⅱ 是一种以肾上腺皮质增生及腺瘤形成特征的原醛症类型,虽然目前尚未发现 7p22 上与病因直接相关的突变,但上述基因在细胞生长或肿瘤形成中的作用可能是其参与 FH-Ⅱ 发生发展的机制之一。

1.3 FH-Ⅲ 与 KCNJ5 基因

FH-Ⅲ 极为罕见,其特点为双侧肾上腺大量增生,产生大量 18-OHF 及 18-oxoF。该病患者表现为儿童早期严重高血压,伴有醛固酮显著升高、低钾血症和重要靶器官损害,需要做双侧肾上腺切除,积极降压(包括螺内酯和阿米洛利)对治疗该病无效^[14]。

与 FH-Ⅱ 一样, FH-Ⅲ 的遗传背景也尚未明确。来自法国 Lifton 团队的最新研究结果表明,参与编码内向整流钾离子通道(GIRK4)的 KCNJ5 基因突变与 FH-Ⅲ 有关。该研究在已证实的 FH-Ⅲ 家系患者中发现了位于相同保守区域,类似于杂合遗传的 KCNJ5 基因突变——第 158 位的苏氨酸转变为丙氨酸(T158A)^[15]。此后,对 21 个意大利 FH 家系(FH-Ⅰ 除外)中 46 例患者的研究结果证实 T158A 基因突变的同时,在其中一个意大利 FH-Ⅲ 家系的 2 例患者身上发现一种新的遗传性 KCNJ5 基因突变——第 151 位甘氨酸转变为谷氨酸(G151E)^[16]。此外,有研究用慢病毒将 T158A 基因突变介导在肾上腺皮质瘤 HAC15 细胞上,发现其醛固酮合成是无基因突变 HAC15 细胞的 5.3 倍^[17]。Charmandari 等^[18]的新近研究在一个 FH-Ⅲ 家系的母亲与女儿身上发现了 KCNJ5 基因上第 157 位异亮氨酸转变为丝氨酸(I157S)。

KCNJ5 上述基因突变导致醛固酮生成增多的机制可能与钾离子通道激活能够增加 CYP11B2 表达有关。肾上腺球状带细胞具有独特的钾离子敏感性,钾离子通道能够控制肾上腺球状带细胞上的电压膜通道,是血管紧张素传递信号的重要分子靶点。KCNJ5 上的基因突变导致钾离子通道选择性改变,细胞外钠离子浓度远高于钾离子,钠离子内流,肾上腺皮质细胞膜去极化,激活电压钙离子通道,导致细胞内钙离子增加,进一步上调了包括钙调蛋白及钙调蛋白激酶在内的醛固酮合成和细胞增殖的相关酶表达^[16],导致肾上腺大量增生,醛固

酮、18-OHF 及 18-oxoF 大量生成。

2 散发性原醛症的基因研究

与家族性原醛症不同,散发性原醛症的遗传背景涉及多种基因的共同作用。目前对于散发性原醛症的遗传学研究主要集中于 APA 及 IHA。原发性肾上腺皮质增生症和醛固酮瘤由于发病率低、组织标本留取困难等原因,目前尚无相关基因研究报道。研究证实,APA 遗传涉及离子通道相关 KCNJ5、ATP1A1、ATP2B3、CACNA1D 等基因以及醛固酮合成相关 CYP11B1、CYP11B2 基因的多态性改变,G 蛋白耦联受体(GPCR)、畸胎瘤来源生长因子-1(TDGF-1)、RAAS 系统相关基因的高表达等。而 IHA 遗传主要与 CYP11B1 及 CYP11B2 基因的多态性改变有关。

2.1 APA 的基因研究

2.1.1 血管紧张素Ⅱ敏感 APA 与 RAAS 系统相关基因 根据对血管紧张素Ⅱ是否敏感,APA 可分为两种类型:血管紧张素Ⅱ敏感 APA(ATⅡ-R APA)和血管紧张素不敏感 APA(ATⅡ-U APA)。ATⅡ-R APA 主要由肾上腺皮质球状带细胞组成,上文所提及的“类皮质醇物质”18-OHF 及 18-oxoF 表达水平一般不高,血管紧张素Ⅱ可增加其醛固酮合成。研究发现,ATⅡ-R APA 患者与 ATⅡ-U APA 患者在心钠素(ANP)基因多态位点 BgⅡ、TaqⅠ 及 XhoⅠ 上的等位基因频率存在显著不同^[19]。与 ATⅡ-U APA 患者相比,肾上腺组织中血管紧张素受体 AT2 mRNA 数量在 ATⅡ-R APA 患者中明显增高,而 REN、AGT、血管紧张素受体 AT1、CYP11B1 及 CYP11B2 等的 mRNA 数量在两组患者间没有差异^[20]。另有研究在低肾素 APA 及肾上腺皮质增生症患者中发现 AGT(Thr174Met)及 REN(C-5434T, C-5312T, A Bg/I G)基因突变^[21]。上述基因的高表达及突变可能是通过激活 RAAS 系统,促进受血管紧张素Ⅱ调节的醛固酮释放。

2.1.2 APA 与 KCNJ5 基因 约 40% 的 APA 患者存在体细胞 KCNJ5 基因突变,这些 APA 患者多为女性,发病年龄早,原醛症相关临床症状相对严重^[22]。上文提到 Lifton 团队在 8 例 APA 患者肿瘤组织上发现 KCNJ5 基因第 151 位甘氨酸转变为精氨酸(G151R)及第 168 位亮氨酸转变为精氨酸(L168R)的 2 个突变^[15]。此后, Azizan 等^[23]

对 73 例英联邦国家 APA 患者肾上腺组织 DNA 的研究发现 KCNJ5 基因第 157 位异亮氨酸缺失 (delI157)。Williams 等^[24]对 112 例 APA 患者的最新研究也发现一个新的 KCNJ5 基因突变——第 126 位色氨酸转为精氨酸 (T126A)。来自意大利、澳大利亚、英国、日本等国的研究者陆续报道了 APA 患者的 KCNJ5 基因突变,其突变率分别为:欧洲 34% (129/380)、澳大利亚 38% (10/27)、英国 44% (20/46),日本 65.2% (15/23)^[25]。我国北京协和医院也进行了关于 APA 患者 KCNJ5 基因突变的研究:通过检测 48 例 APA 患者的肿瘤组织,发现其中 12 例存在 G151R 突变,13 例存在 L158R 突变,1 例存在 delI157 突变,1 例存在一种新的插入突变——第 148 位氨基酸后插入苏氨酸 (148dupT)^[25],该突变此前国内外尚未见报道。

KCNJ5 基因上的 G151R 及 L168R 突变位于内向整流钾离子通道的选择性过滤器——甘氨酸酪氨酸甘氨酸 (GYG) 的基序上。而 GYG 可能与肾上腺球状带细胞的钾离子敏感性相关。如上述所提及的,肾上腺球状带细胞的钾离子敏感性改变能够启动合成类固醇酶系,主要是 CYP11B2 蛋白的表达增多及球状带细胞持续增殖,从而促进醛固酮合成^[18]。KCNJ5 基因突变影响 APA 发生的机制可能还与视锥蛋白类似物-1 (VSNL1) 有关。VSNL1 在 KCNJ5 基因突变的 APA 中高表达,能够通过保护肾上腺组织的 H295R 细胞免受钙介导的凋亡,分别使基础及血管紧张素 II 介导的醛固酮合成提高 3.2 倍及 1.5 倍,从而刺激醛固酮产生和肾上腺球状带细胞增殖^[26]。

此外,在最新的原醛症研究进展报道中,有研究者提出基于 FH-Ⅲ及部分 APA 患者均可能发生 KCNJ5 基因突变,以及 FH-Ⅲ和 ATⅡ-U APA 均可产生大量 18-OHF 及 18-oxoF, FH-Ⅲ可能是 ATⅡ-U APA 的一种特殊类型^[7]。但 FH-Ⅲ与 APA 的遗传背景并不完全相同。FH-Ⅲ的 KCNJ5 突变是遗传性的,见于肾上腺皮质所有细胞,故肾上腺呈巨大增生;而 APA 的 KCNJ5 突变为体细胞性的,只见于少数肾上腺细胞,导致肿瘤形成。因此,该假说尚需要进一步研究证实。

2.1.3 APA 与 P 型 ATP 酶基因 约 7% 的 APA 存在编码钠离子/钾离子-ATP 酶 α 亚单位的 ATP1A1 基因或编码质膜钙离子-ATP 酶的

ATP2B3 基因突变^[24,27]。Beuschlein 等^[28]对 474 例欧洲 APA 患者的研究表明,其中 5.3% 的患者存在 ATP1A1 基因突变,已发现的突变位点有第 104 位点亮氨酸转为精氨酸 (L104A),第 332 位点缬氨酸转为甘氨酸 (V332G),第 100 位点苯丙氨酸缺失 (delP100) 以及第 104 位点亮氨酸缺失 (delL104)。另有 1.7% 患者存在 ATP2B3 基因突变,其中已发现的突变为第 425 位点亮氨酸缺失 (delL425),以及第 426、427 位点缬氨酸缺失 (delV426、delV427)。Williams 等对^[24] 112 例 APA 患者的研究也得到了上述类似的结果,其中 6.3% 患者存在 ATP1A1 基因突变,并有第 99 位点甘氨酸变为精氨酸 (G99A) 的新突变。ATP1A1 基因致 APA 发生的机制与 KCNJ5 基因类似,与钾离子通道激活增加醛固酮合成相关酶表达有关^[28]。

2.1.4 APA 与 CACNA1D 基因 约 9% APA 患者存在编码 L 型钙离子通道的 CACNA1D 基因突变。由剑桥大学等组成的联合研究小组应用外显子组测序技术对 APA 进行研究,发现在 10 个球状带型中有 9 个发生了 ATP1A1 和 CACNA1D 基因突变^[29]。一项通过对 474 例欧洲 APA 患者的研究结果发现其中 44 例患者存在 CACNA1D 基因突变。突变位点位于外显子 6、8A、8B、14、16、23、27、32 上,包括第 747 位点苯丙氨酸转为亮氨酸 (P747L),第 750 位点异亮氨酸转为蛋氨酸 (I750M),第 767 位点苯丙氨酸转为亮氨酸 (P767L),第 770 位点异亮氨酸转为蛋氨酸 (I770M),第 403 位点甘氨酸转为精氨酸 (G403A) 等在内的 16 个基因突变^[27,29-30]。CACNA1D 基因突变导致 APA 发生的机制与其他调控钠、钾、钙离子运输的基因 ATP2B3、ATP1A1、KCNJ5 等类似,通过改变钙离子门控通道活性,增加钙离子内流,上调包括钙调蛋白及钙调蛋白激酶在内的醛固酮合成和细胞增殖的相关酶表达^[29-30]。

2.1.5 GPCR、TDGF-1 基因的高表达 Ye 等^[31]的研究证实,促黄体生成素受体、5 羟色胺受体 4、促性腺激素释放激素受体、代谢型谷氨酸受体 3、B 型内皮素受体样蛋白和 ACTH 受体等 GPCR 基因在 APA 肾上腺组织中高表达;醛固酮生成过多可能与 GPCR 兴奋有关;醛固酮水平与孕酮水平呈正相关,促黄体生成素不仅能够导致卵巢分泌孕酮增

多,还可以通过增强 CYP11B2 基因启动子的活性,增加醛固酮分泌醛固酮的能力。但 GPCR 基因编码的 5 羟色胺受体 4、促性腺激素释放激素受体等导致醛固酮合成的具体机制尚不明确,有待进一步研究。

Williams 等^[32]的研究发现 TDGF-1 基因在 APA 患者肾上腺组织中高表达,在转染了 TDGF-1 的 H295R 肾上腺细胞株中,醛固酮的分泌在无血管紧张素的作用下上升了 3.8 倍。TDGF-1 是一种糖基磷脂酰肌醇锚定糖蛋白膜,在 Nodal 信号通路中必不可少。TDGF-1 能够通过激活蛋白激酶 B 信号通路,延缓 H295R 细胞的凋亡,抑制 DNA 的裂解,增加醛固酮的分泌^[32]。

2.2 APA 及 IHA 与 CYP11B1 基因、CYP11B2 基因

来自俄罗斯、日本、意大利、英国等国的研究证实,APA 及 IHA 的发生可能与 CYP11B1 和 CYP11B2 的以下几种基因多态性有关:①发生在与类固醇合成因子(SF-1)相关的 CYP11B2 启动子-344 位点上常见的单碱基对的替换(C 变为 T);②CYP11B2 上的第二个内含子(intron 2)被同源的 CYP11B1 基因所替代;③CYP11B2 上 A2718G(rs6410)点突变^[33-36]。张国玺等^[37]对中国华中地区汉族 134 例 APA 患者、45 例 IHA 患者及 112 例同地区血压正常人群中 CYP11B2 和 CYP11B1 基因的五个多态性位点进行检测,发现 A2718G 多态性位点与 APA 和 IHA 相关,但与国外研究结果不同,未发现 C-344T、intron 2 多态性位点与 APA 和 IHA 相关。该结果可能由种族差异所致。

上述基因多态性改变引起 APA 或 IHA 发生的机制可能如下:-344C 与 SF-1 的结合力是-344T 的 5 倍,SF-1 能够在血管紧张素受体 AT2 的调控下抑制 CYP11B2 启动子的活性,因此,C-344T 突变能够增加 CYP11B2 启动子的活性,从而导致醛固酮合成增多^[38-39]。此外,Connell 等^[40]研究表明,皮质醇前体——11-脱氧皮质醇在-344T 突变个体中表达更多,C-344T 突变可能能够降低 CYP11B1 酶活性,导致 11-脱氧皮质醇转换成皮质醇减少,通过负反馈调节使垂体 ACTH 分泌缓慢平稳增多,从而导致肾上腺球状带细胞合成醛固酮增多。A2718G 与 C-344T 存在等位基因关联,可通过 C-344T 类似机制导致 APA 及 IHA 发生。此外,CYP11B1 与 CYP11B2 基因多态性改

变可能与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的慢性上调有关,导致醛固酮慢性过量分泌^[41]。

3 展 望

近年来,随着对原醛症遗传学背景的深入研究,在家族性原醛症尤其是 FH-Ⅲ及 APA 等的遗传学研究方面取得了较大的进展。但目前仍有许多问题有待解决,如除 FH-Ⅰ外,其他各型原醛症的遗传背景尚未能明确,基因表达及多态性改变引起原醛症发生的机制也待进一步研究。原醛症的遗传学研究具有重要意义,传统的原醛症诊断方式存在流程复杂、标准不一等缺陷,随着生物技术的发展,利用疾病相关基因制成基因芯片及进行外显子测序等新型基因技术的运用,可能为原醛症的诊断和治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] FUNDER J W. The genetic basis of primary aldosteronism[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14 (2):120-124.
- [2] PIZZOLO F, TRABETTI E, GUARINI P, et al. Glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA) screening in hypertensive patients from a primary care setting[J]. *J Hum Hypertens*, 2005, 19 (4):325-327.
- [3] MULATERO P, MORELLO F, VEGLIO F. Genetics of primary aldosteronism[J]. *J Hypertens*, 2004, 22 (4):663-670.
- [4] ADLER G, WIDECKA K, PECZKOWSKA M, et al. Genetic screening for glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): experience of three clinical centres in Poland[J]. *J Appl Genet*, 2005, 46 (3):329-332.
- [5] MULATERO P, DI Cella S M, WILLIAMS T A, et al. Glucocorticoid remediable aldosteronism: low morbidity and mortality in a four-generation italian pedigree[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (7):3187-3191.
- [6] LIFTON R P, DLUHY R G, POWERS M, et al. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase[J]. *Nat Genet*, 1992, 2(1):66-74.
- [7] STOWASSER M. Primary aldosteronism in 2011: towards a better understanding of causation and consequences [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 8 (2):70-72.
- [8] CARSS K J, STOWASSER M, GORDON R D, et al.

- Further study of chromosome 7p22 to identify the molecular basis of familial hyperaldosteronism type II [J]. **J Hum Hypertens**, 2011,25(9):560-564.
- [9] STOWASSER M, GUNASEKERA T G, GORDON R D. Familial varieties of primary aldosteronism [J]. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, 2001,28(12):1087-1090.
- [10] LAFFERTY A R, TORPY D J, STOWASSER M, et al. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22) [J]. **J Med Genet**, 2000,37(11):831-835.
- [11] SO A, DUFFY D L, GORDON R D, et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity[J]. **J Hypertens**, 2005,23(8):1477-1484.
- [12] JESKE Y W, SO A, KELEMEN L, et al. Examination of chromosome 7p22 candidate genes RBaK, PMS2 and GNA12 in familial hyperaldosteronism type II[J]. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, 2008,35(4):380-385.
- [13] SKAPEK S X, JANSEN D, WEI T F, et al. Cloning and characterization of a novel Kruppel - associated box familytranscriptional repressor that interacts with the retinoblastoma gene product, RB [J]. **J Biol Chem**, 2000,275(10):7212-7223.
- [14] GELLER D S, ZHANG J, WISGERHOF M V, et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2008,93(8):3117-3123.
- [15] ZENNARO M C, JEUNERMAITRE X. Mutations in KCNJ5 gene cause hyperaldosteronism [J]. **Circ Res**, 2011,108(12):1417-1418.
- [16] MULATERO P, TAUBER P, ZENNARO M C, et al. KCNJ5 mutations in European families with nonglucocorticoid remediable familial hyperaldosteronism [J]. **Hypertension**, 2012,59(2):235-240.
- [17] OKI K, PLONCZYNSKI M W, LUIS LAM M, et al. Potassium channel mutant KCNJ5 T158A expression in HAC-15 cells increases aldosterone synthesis[J]. **Endocrinology**, 2012,153(4):1774-1782.
- [18] CHARMANDARI E, SERTEDAKI A, KINO T, et al. A novel point mutation in the KCNJ5 gene causing primary hyperaldosteronism and early-onset autosomal dominant hypertension [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2012,97(8):1532-1539.
- [19] TUNNY T J, JONSSON J R, KLEMM S A, et al. Association of restriction fragment length polymorphism at the atrial natriuretic peptide gene locus with aldosterone responsiveness to angiotensin in aldosterone-producing adenoma [J]. **Biochem Biophys Res Commun**, 1994,204(3):1312-1317.
- [20] ODA N, TAKEDA Y, ZHU A, et al. Pathophysiological roles of the adrenal renin-angiotensin system in patients with primary aldosteronism[J]. **Hypertens Res**, 2006,29(1):9-14.
- [21] CHIKHLADZE N M, SAMEDOVA KhF, SUDOMOINA M A, et al. Contribution of CYP11B2, REN and AGT genes in genetic predisposition to arterial hypertension associated with hyperaldosteronism [J]. **Kardiologia**, 2008,48(1):37-42.
- [22] ZENNARO M C, RICKARD A J, BOULKROUN S. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians[J]. **Eur J Endocrinol**, 2013,169(1):R15-R25.
- [23] AZIZAN E A, MURTHY M, STOWASSER M, et al. Somatic mutations affecting the selectivity filter of KCNJ5 are frequent in 2 large unselected collections of adrenal aldosteronomas[J]. **Hypertension**, 2012,59(3):587-591.
- [24] WILLIAMS T A, MONTICONE S, SCHACK V R, et al. Somatic ATP1A1, ATP2B3, and KCNJ5 mutations in aldosterone-producing adenomas [J]. **Hypertension**, 2014,63(1):188-195.
- [25] 李新萍. 原发性醛固酮增多症 KCNJ5 基因突变及蛋白表达的研究[D]. 北京协和医学院, 2012.
- LI Xin-ping. KCNJ5 mutations and protein expressions in primary aldosteronism[D]. Beijing, Peking Union Medical College, 2012. (in Chinese)
- [26] WILLIAMS T A, MONTICONE S, CRUDO V, et al. Visinin-like 1 is upregulated in aldosterone-producing adenomas with KCNJ5 mutations and protects from calcium-induced apoptosis [J]. **Hypertension**, 2012,59(4):833-839.
- [27] FERNANDES-ROSA F L, WILLIAMS T A, RIESTER A, et al. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma [J]. **Hypertension**, 2014,64(2):354-361.
- [28] BEUSCHLEIN F, BOULKROUN S, OSSWALD A, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension [J]. **Nat Genet**, 2013,45(4):440-444.
- [29] AZIZAN E A, POULSEN H, TULUC P, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D

- underlie a common subtype of adrenal hypertension [J]. **Nat Genet**, 2013,45(9):1055-1060.
- [30] SCHOLL U I, GOH G, STOLTING G, et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism [J]. **Nat Genet**, 2013, 45 (9):1050-1054.
- [31] YE P, MARINIELLO B, MANTERO F, et al. G-protein-coupled receptors in aldosterone-producing adenomas: a potential cause of hyperaldosteronism [J]. **J Endocrinol**, 2007,195(1):39-48.
- [32] WILLIAMS T A, MONTICONE S, MORELLO F, et al. Teratocarcinoma-derived growth factor-1 is upregulated in aldosterone-producing adenomas and increases aldosterone secretion and inhibits apoptosis in vitro [J]. **Hypertension**, 2010, 55 (6): 1468-1475.
- [33] MEDEAU V, MOREAU F, TRINQUART L, et al. Clinical and biochemical characteristics of normotensive patients with primary aldosteronism: a comparison with hypertensive cases [J]. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 2008,69(1):20-28.
- [34] INGLIS G C, PLOUIN P F, FRIEL E C, et al. Polymorphic differences from normal in the aldosterone synthase gene (CYP11B2) in patients with primary hyperaldosteronism and adrenal tumour (Conn's syndrome) [J]. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 2001,54(6):725-730.
- [35] KARASHIMA S, TAKEDA Y, CHENG Y, et al. Clinical characteristics of primary hyperaldosteronism due to adrenal microadenoma [J]. **Steroids**, 2011, 76(12):1363-1366.
- [36] WANG B, ZHANG G, OUYANG J, et al. Association of DNA polymorphisms within the CYP11B2/CYP11B1 locus and postoperative hypertension risk in the patients with aldosterone-producing adenomas [J]. **Urology**, 2010, 76 (4): 1018 e1-7.
- [37] 张国玺, 欧阳金芝, 王保军, 等. 醛固酮合酶和 11- β 羟化酶基因多态性与原发性醛固酮增多症发病风险的相关性研究 [J]. **中华泌尿外科杂志**, 2009,30(3):176-180.
- ZHANG Guo-xi, OUYANG Jin-zhi, WANG Bao-jun, et al. Association of polymorphisms in aldosterone synthase and 11 beta-hydroxylase genes with the risk of primary aldosteronism [J]. **Chinese Journal of Urology**, 2009,30(3):176-180. (in Chinese)
- [38] BASSETT M H, ZHANG Y, CLYNE C, et al. Differential regulation of aldosterone synthase and 11beta-hydroxylase transcription by steroidogenic factor-1 [J]. **J Mol Endocrinol**, 2002,28(2):125-135.
- [39] YE P, NAKAMURA Y, LALLI E, et al. Differential effects of high and low steroidogenic factor-1 expression on CYP11B2 expression and aldosterone production in adrenocortical cells [J]. **Endocrinology**, 2009, 150(3): 1303-1309.
- [40] CONNELL J M, FRASER R, MACKENZIE S M, et al. The impact of polymorphisms in the gene encoding aldosterone synthase (CYP11B2) on steroid synthesis and blood pressure regulation [J]. **Mol Cell Endocrinol**, 2004,217(1-2): 243-247.
- [41] CHANG H W, CHU T S, HUANG H Y, et al. Down-regulation of D2 dopamine receptor and increased protein kinase Cmu phosphorylation in aldosterone-producing adenoma play roles in aldosterone overproduction [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2007,92(5):1863-1870.

[本文编辑 沈 敏 蒋婉洁]

· 消 息 ·

2014 全国口腔生物医学学术年会消息

由中华口腔医学会口腔生物医学专业委员会主办、浙江大学医学院附属口腔医院承办的“2014 全国口腔生物医学学术年会”将于2014年10月24~26日在杭州花港海航度假酒店召开。会议将特邀再生医学及血液病学专家吴祖泽院士、美国南加州大学口腔干细胞专家施松涛教授、美国国立卫生研究院免疫学专家陈万军教授、浙江大学生命科学研究院发育学专家冯新华教授、浙江大学转化医学研究院肿瘤专家孙毅教授等做特邀讲演和专题报告。会议期间还将举行第三届口腔生物优秀青年研究奖评选。与会者可获得 I 类继续医学教育学分 3 分。