

Soc Nephrol, 2007, 20(2): 631-636.

[27] Menne J, Meier M, Park J, et al. Inhibition of protein kinaseC in diabetic nephropathy-where do we stand[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(2): 2021-2023.

[28] van Buren PN, Toto R. Current update in the management of diabetic nephropathy[J]. Curr Diabetes Rev, 2013, 9(1): 62-77.

[29] RamachandraRao SP, Zhu Y, Ravasi T, et al. Pirfenidone is renoprotective in diabetic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(8): 1765-1775.

[30] Tsai SJ, Huang CS, Mong MC, et al. Anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of naringenin in diabetic mice[J]. J Agric Food Chem, 2012, 60(1): 514-521.

[31] Kim YS, Jung DH, Lee IS, et al. Effects of allium victorialis leaf extracts and its single compounds on aldose reductase, advanced glycation end products and TGF- β 1 expression in mesangial cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13(1): 251.

(收稿日期: 2014-03-03)

• 综 述 •

DNA 甲基化在高血压疾病中的研究

翟秀伟 综述, 胡大春[△] 审校

(云南省昆明市第一人民医院检验科, 云南昆明 650011)

关键词: 表观遗传学; 高血压; 基因甲基化

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 16. 036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)16-2206-02

高血压病是一个复杂的疾病, 现在主要从遗传和环境因素研究发病机制^[1], 通过基因 DNA 甲基化研究高血压疾病的发病机制受到更多人的关注。参与高血压发病的相关基因有很多种, 不同基因甲基化或去甲基化在高血压发病中的机制各不相同。高血压疾病的主要相关基因有血管紧张素受体(ATR)、11 β 羟基类固醇脱氢酶 2(11 β -HSD-2)、内皮素转换酶 1(ECE-1)、血管紧张素转换酶(ACE)、血管紧张素原(AGT)、醛固酮合成酶基因等几十种, 这些在高血压的发生发展中起到不同程度的调控作用, 由于这些基因突变、DNA 甲基化或去甲基化、组蛋白修饰和染色体重塑等机制, 影响并改变了高血压调控作用, 从而导致高血压病的发生发展。DNA 甲基化的改变在高血压的发病机制中发挥重要作用^[2], 本文就高血压病相关基因的甲基化改变在高血压发病机制中的作用研究进展综述如下。

1 DNA 甲基化及其特点

DNA 甲基化是 S-腺苷甲硫氨酸上的甲基在 DNA 甲基转移酶的催化下, 共价结合到 DNA 分子中胞嘧啶环第 5 位碳原子上, 形成 5-甲基胞嘧啶(5-mC)。DNA 甲基化在哺乳动物中常发生在 CpG 苷酸序列, 主要发生在基因启动子、转座子和印记控制区的 CpG 岛^[3-4]。DNA 甲基化的主要功能与转录沉默的蛋白质编码基因相关, 通过调节基因表达信息, 从而起到调控功能蛋白表达^[5]。如果启动子区域 CpG 岛发生甲基化或去甲基化, 将表现为基因表达不同程度的激活或抑制。DNA 甲基化在基因印记、X 染色体失活、某些疾病的发生发展中发挥重要作用。一些研究分析把基因组 DNA 甲基化与同型半胱氨酸(Hcy)作为心血管疾病的一个生物学标志物^[6]。

2 基因去甲基化或低甲基化与高血压病

2.1 血管紧张素受体(ATR)基因 ATR 通过介导血管紧张素直接收缩小动脉、分泌醛固酮或释放儿茶酚胺, 使高血压升高。有研究发现, AT1b 受体基因通过甲基化改变参与了高血压的发生发展, AT1b 基因启动子区低甲基化或去甲基化可导致高血压的发生。文献[7-8]报道用糖皮质激素(地塞米松)干预转染了 pGL3AT1b 的 Y1 细胞研究发现, 肾上腺 AT1b 受体基因启动子发生去甲基化, AT1b 受体基因表达随之上调, 引起血管紧张素的分泌增加导致血压高于正常, 实验结果说明, AT1b 受体基因的低甲基化可作为高血压病发生的潜在病因

之一。

2.2 K⁺、Na⁺、Cl⁻ 转运蛋白 1(NKCC1)基因 位于细胞膜上离子通道转运蛋白, 维持体内离子动态平衡。K⁺、Na⁺、Cl⁻ 转运蛋白异常将导致细胞内外离子失去平衡, 出现机体水盐代谢紊乱, 引起血压增高。Lee 等^[9]报道, 通过原发性高血压的鼠动物实验, 提示 NKCC1 基因启动子低甲基化可引起 NKCC1 基因高表达, 导致高血压病发生。Cho 等^[10]用动物模型研究认为 NKCC1 基因启动子低甲基化能引起 NKCC1 表达上调, 引起血压升高。因此, NKCC1 基因启动子低甲基化可能是高血压病发生的重要因素之一。

2.3 血管紧张素转换酶(ACE)基因 ACE 是一种膜结合肽链内切酶, 参与血管紧张素 I 和缓激肽代谢^[11]; 催化血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II, 血管紧张素 II 作用于血管紧张素受体 I, 使血管平滑肌收缩、刺激醛固酮分泌、促进肾脏对 Na 重吸收, 引起钠水潴留, 血容量增加, 从而导致血压升高。Goyal 等^[12]研究发现, 孕期小鼠低蛋白饮食引起胎鼠 ACE-1 基因启动子区域 CpG 岛低甲基化, 导致 ACE-1 上调引起成年鼠高血压。Rivière 等^[13]研究发现血管紧张素转换酶启动子甲基化可抑制管紧张素转换酶的表达; 反之, ACE 分泌增加, 提示 ACE 的低甲基化可能参与高血压的发生发展。

2.4 ADD1 基因 ADD1 基因是 α -adducin 编码基因的亚基因, α -adducin 分子调节表达多种转运蛋白和离子泵, 从而调节细胞信号转导和细胞膜离子运输^[14]。人类和动物模型研究发现, ADD1 基因是高血压病的一个候选基因^[14-15], ADD1 基因的改变引起蛋白质的结构和功能变化, 导致高血压的风险^[16]。Zhang 等^[17]的研究发现, ADD1 基因启动子甲基化降低, 可增加原发性高血压的风险; 另外发现, 男性中, 用 ADD1 基因 CpG2-5 甲基化水平预测原发性高血压的风险比女性 CpG-1 甲基化更准确。实验研究证明, ADD1 启动子低甲基化可以增加原发性高血压的风险, ADD1 启动子低甲基化是高血压发病因素之一。

2.5 ABCG4 基因 ABCG4 基因是细胞膜转运蛋白-ATP 的 G 族中第四个成员, 受肝 X 受体调节并参与胆固醇代谢调节^[18]。郭军等^[19]对原发性高血压患者 ABCG4 基因启动子的甲基化差异分析发现, ABCG4 甲基化程度与高血压高度相关, 提示 ABCG4 基因启动子低甲基化可能起到对原发性高血压

一定的调控作用,但其机制还需进一步研究。

3 基因甲基化与高血压病

3.1 11 β -HSD-2 基因 11 β -HSD-2 主要在外周血单核细胞、肾上腺等部位表达,使有活性的糖皮质激素转化为无活性的糖皮质激素,肾 11 β -HSD-2 活性降低,游离皮质醇水平升高可导致高血压^[20]。Alikhani-Koopaei 等^[21]体外培养人类细胞及大鼠动物实验研究发现,11 β -HSD-2 基因启动子发生甲基化可引起 11 β -HSD-2 表达下降,最终导致血压增高。Friso 等^[22]对高血压患者进行研究发现,11 β -HSD-2 基因启动子区高甲基化,引起 11 β -HSD-2 基因表达下降,11 β -HSD-2 活性降低导致血压增高。以上研究结果提示,11 β -HSD-2 基因甲基化与高血压病的发生发展高度相关。

3.2 内皮素转换酶(ECE)基因 ECE 主要分布于血管内皮细胞^[23]。内皮素 1(ET-1)具有很强收缩肾小球出入球小动脉作用,能减少肾血流及降低肾小球率过滤,引起钠潴留和尿液减少,最终导致血压增高。ECE 是 ET-1 生物合成过程的主要水解酶,在调控 ET-1 的生物合成发挥重要作用。ECE 基因表达上调使体内 ET-1 生成增多,引起血压增高^[24]。Stauffer 等^[25]发现 ET-1 随着年龄增长而增加,是高血压病的主要病因。文献^[26-27]报道体外血管内皮细胞实验研究发现,内皮素转换酶(ECE-1c)基因启动子区存在 CpG 岛,ECE-1c 基因启动子甲基化使其转录降低,ECE-1c 酶表达下调,酶活性降低。提示内皮素转换酶 1 基因甲基化作用可能参与了高血压病的病理机制。

4 DNA 甲基化对高血压发病机制的影响

表观遗传学甲基化在高血压病发生发展中的机制尚未完全阐明,仍有许多问题亟待解决。目前,国内外 DNA 甲基化研究主要从单一因素甲基化水平进行研究,而高血压病是多基因多因素疾病,研究单一基因甲基化改变,难以揭示疾病发展的全面机制。机体的甲基化作用是一种生理调控机制,高血压病发病机制中是否存在多种基因甲基化失衡尚不知晓,其甲基化失衡机制更无从可知。因此,未来的研究中应更加注重多基因水平研究,同时也应关注甲基化改变的量化研究,才能更深入谈探明 DNA 甲基化改变在高血压病发病机制中的作用。

参考文献

[1] Svetkey LP, Harris EL, Martin E, et al. Modulation of the BP response to diet by genes in the renin-angiotensin system and the adrenergic nervous system[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(2): 209-217.

[2] Smolarek I, Wyszko EA. genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53938.

[3] Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(2): 143-153.

[4] Jones PA. DNA methylation and cancer[J]. *Cancer Res*, 1986, 46(2): 461-466.

[5] Morita S, Takahashi RU, Yamashita R, et al. Genome-Wide Analysis of DNA Methylation and Expression of MicroRNAs in Breast Cancer Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7): 8259-8272.

[6] Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2011, 123(19): 2145-2156.

[7] Bogdarina I, Haase A, Langley-Evans S, et al. Glucocorticoid Effects on the Programming of AT1b Angiotensin Receptor Gene Methylation and Expression in the Rat[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9237.

[8] Bogdarina IG, King PJ, Clark AJ. Characterization of the angiotensin(AT1b) receptor promoter and its regulation by glucoconicoids [J]. *J Mol Endocrinol*, 2009, 43(2): 73-80.

[9] Lee HA, Baek I. Promoter hypomethylation upregulates Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1 in spontaneously hypertensive rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(2): 252-257.

[10] Cho HM, Lee HA. Expression of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1 is epigenetically regulated during postnatal development of hypertension Am[J]. *Hypertens*, 2011, 24(12): 1286-1293.

[11] Nantel P, René de Cotret P. The evolution of angiotensin blockade in the management of cardiovascular disease[J]. *Can J Cardiol*, 2010, 26(1): 7-13.

[12] Goyal R, Goyal D. Brain renin-angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy [J]. *Reprod Sci*, 2010, 17(3): 227-238.

[13] Rivière G, Lienhard D, Andrieu T, et al. Epigenetic regulation of somatic angiotensin-converting enzyme by DNA methylation and histone acetylation[J]. *Epigenetics*, 2011, 6(4): 478-489.

[14] Tripodi G, Valtorta F. Hypertension-associated point mutations in the adducin alpha and beta Subunits affect actin cytoskeleton and ion transport[J]. *Clin Invest*, 1996, 97(1): 2815-2822.

[15] Casari G, Barlassina C. Associatio of the alpha-adducin locus with essential hypertension[J]. *Hypertension*, 1995, 25(1): 320-326.

[16] Kundu A, Anand A. Computational study of ADD1 gene polymorphism associated with hypertension. [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 65(1): 13-19.

[17] Zhang LN, Liu PP, Wang L, et al. Lower ADD1 gene promoter DNA methylation increases the risk of essential hypertension[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63455.

[18] Huang Y, Sadee W. Membrane transporters and charids in ehe-moresistance and-sensitivity of tumor cells [J]. *Cancer Lett*, 2006, 239(2): 168-182.

[19] 郭军, 蔡军, 李自成. 原发性高血压患者 ABCG4 基因启动子的甲基化差异分析[J]. *中国病理学杂志*, 2011, 27(11): 2067-2071.

[20] Ferrari P. The role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(12): 1178-1187.

[21] Alikhani-Koopaei R, Fouladkou F, Frey FJ, et al. Epigenetic regulation of hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(8): 1146-1157.

[22] 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.

[23] Wyrwoll CS, Mark PJ, Waddell BJ. Developmental programming of renal glucocorticoid sensitivity and the renin-angiotensin system[J]. *Hypertension*, 2007, 50(3): 579-584.

[24] Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(2): 195-203.

[25] Stauffer BL, Westby CM, DeSouza CA. Endothelin-1, aging and hyertension[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2008, 23(4): 350-355.

[26] Funke-Kaiser H, Reichenberger F, Köpke K, et al. Differential binding of transcription factor E2F-2 to the endothelin-converting enzyme-1b promoter affects blood pressure regulation[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(4): 423-433.

[27] Funke-Kaiser H, Thomas A, Bremer J, et al. Regulation of the major isoform of human endothelin-converting enzyme-1 by a strong housekeeping promoter modulated by polymorphic micro-satellites[J]. *J Hypertens*, 2003, 21(11): 2111-2124.