

肾上腺疾病专题

· 综述 ·

原发性醛固酮增多症相关的基因突变研究进展

王慧萍^{1,2} 童安莉¹¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室 100730; ²河北北方学院研究生学院, 张家口 075000

通信作者: 童安莉, Email: tonganli@hotmail.com

【摘要】 原发性醛固酮增多症(简称原醛)是最常见的继发性高血压。近年来,随着全外显子测序等技术的应用,原醛发病机制的研究获得了很大的进展,驱动醛固酮合成的基因胚系和体细胞突变是导致原醛发病的主要机制,尤其在醛固酮腺瘤、特醛症和家族性醛固酮增多症方面的研究成果不断地更新我们的认识。

【关键词】 原发性醛固酮增多症;发病机制;基因突变

基金项目:国家自然科学基金(81770427, 82070822)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200706-07013

Research progress on gene mutation related primary aldosteronism Wang Huiping^{1,2}, Tong Anli¹.

¹Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission of the People's Republic of China, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Hebei North University Graduate School, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: Tong Anli, Email: tonganli@hotmail.com

【Abstract】 Primary aldosteronism (PA) is the most common secondary hypertension. In recent years, with the application of whole exome sequencing (WES), great progress has been made in the pathogenesis of PA. Germline and somatic mutations of aldosterone synthesis-driving genes are the main pathogenesis leading to PA, which greatly update our understanding of this disease, especially in aldosterone-producing adenoma, idiopathic hyperaldosteronism and familial hyperaldosteronism.

【Key words】 Primary aldosteronism; Pathogenesis; Gene mutation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770427, 82070822)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200706-07013

原发性醛固酮增多症(简称原醛),是最常见的继发性高血压,占高血压的 5% ~ 10%^[1],原醛患者心血管和肾脏并发症的发生率明显高于原发性高血压患者。原醛分为以下 6 个亚型:醛固酮腺瘤,占原醛的 35%;双侧肾上腺增生,又称特醛症,占 60%;单侧肾上腺增生,又称原发性肾上腺皮质增生,占 2%;家族性醛固酮增多症,低于 1%;分泌醛固酮的肾上腺皮质癌和异位醛固酮分泌肿瘤,非常罕见。近几年对原醛,尤其对其中醛固酮腺瘤、特醛症和家族性醛固酮增多症这几个亚型发病机制的研究取得

了较大进展,进展主要集中在基因及组织病理方面。精准医疗能够提高对该病潜在机制的理解,是改善诊断和制定并实施靶向治疗的关键。本综述结合近年最新的研究结果对原醛发病机制的新进展进行介绍。

1 家族性醛固酮增多症

家族性醛固酮增多症(familial hyperaldosteronism, FH)分为 I ~ V 型,均为常染色体显性遗传模式。为胚系突变,临床上患者起病年龄小,常有家族史,表现为重度高血压和低钾血症。

1.1 FH-I 又称为糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症(glucocorticoid remediable aldosteronism, GRA),在成人患者中占原醛的 0.5%~1%,在儿童高血压患者中达 3%^[2]。最早在 1966 年,由 Sutherland 等首次报道了包括一对父子的原醛家系,患者使用糖皮质激素治疗后高血压和醛固酮的过量分泌明显缓解,直到 1992 年, Lifton 等^[3]阐明其发病机制:由于皮质醇合成酶(*CYP11B1*)基因和醛固酮合成酶(*CYP11B2*)基因发生交叉互换,*CYP11B1*基因调控区域与*CYP11B2*基因编码区融合,使醛固酮合成受到促肾上腺皮质激素(ACTH)的调节,因此导致醛固酮合成、分泌增多,这种增多的醛固酮可受外源性糖皮质激素抑制。

1.2 FH-II 最常见。1991 年首次报道,在成年原醛患者中占 3%~6%^[4]。早期的研究显示, FH-II 的发病与染色体 7p22 相关,但一直未能明确具体的致病基因。2018 年, Scholl 等^[5]在一个除外了 GRA 的 FH 家系中进行全外显子测序,发现存在氯离子通道蛋白 2(*CLCN2*)基因的胚系突变(p. Arg172Gln),继而在另外 80 例年龄小于 20 岁的原醛患者中进行*CLCN2*突变的筛查,又发现了 6 例患者存在突变,并确定了另外 4 种突变(p. Met22Lys、p. Tyr26Asn、p. Lys362del和p. Ser865Arg)。此外, Fernandes-Rosa 等^[6]在一名 9 岁原醛患者中发现*CLCN2*基因的新突变(p. Gly24Asp)。随后又在 100 例双侧肾上腺增生患者中发现 2 例新突变(p. Arg66Gln和p. Pro48Arg)。 *CLCN2*基因突变使氯离子外流增加,导致肾上腺皮质细胞的细胞膜去极化,从而使电压门控钙通道激活,钙内流增加,促进*CYP11B2*基因表达增加,醛固酮产生增多^[5]。

1.3 FH-III 2008 年 Geller 等人首次描述 FH-III 家系,2011 年 Choi 等通过全外显子测序明确了这个家系的遗传性致病基因为编码钾通道 Kir3.4 的基因 *KCNJ5* 发生了突变。当 *KCNJ5* 基因发生突变后, Kir3.4 对 K⁺ 的选择性丧失,对 Na⁺ 通透性增强, Na⁺ 内流,导致膜去极化,激活电压门控的钙通道,引起钙内流,醛固酮产生增多。迄今为止,7 种不同的 *KCNJ5* 基因突变(p. Glu145Gln、p. Thr149del、p. Gly151Arg、p. Gly151Glu、p. Tyr152Cys、p. Ile157Ser、p. Thr158Ala)在 12 个 FH-III 家系中被确认。

1.4 FH-IV 2015 年 Scholl 等^[7]在 5 例 10 岁前发病的原醛患儿中首次报道编码 T 型电压门控钙通道的 *CACNA1H* 基因突变,此突变能引起 FH-IV, *CACNA1H* 突变后导致胞内钙离子浓度增加,醛固酮产生增多。目前全球共报道 8 个 FH-IV 家系^[4],最常见为 p. Met1549Val 突变,患者临床表现为不完全外显,因此家系中有携带致病基因突变而不发病的患者。

1.5 PASNA 综合征 2013 年, Scholl 等在两例原醛、癫痫发作和神经系统异常(primary aldosteronism, seizures, and neurologic abnormalities syndrome, PASNA 综合征)的患者(分别为 3 岁和 5 岁)中发现存在 *CACNA1D* 突变, *CACNA1D* 编码 L 型电压门控钙通道的 α_1 亚单位,使钙通道在较低的电压下打开,钙内流增多,导致醛固酮分泌增多。

尽管目前已明确了上述 FH 的致病基因及临床分型,但仍有一些早发病的原醛患者未能明确其致病原因,这些有待进一步的研究以揭示。在临床上,对起病年龄早或有家族史的原醛患者应该考虑 FH 的可能性,进行 FH 相关的基因检测有利于早期明确诊断。

2 醛固酮腺瘤的体系突变

近几年对醛固酮腺瘤的研究取得了很大进展,现已明确,大多数醛固酮腺瘤的发生与体细胞突变有关。2011 年,有学者首先报道 *KCNJ5* 体系突变与醛固酮腺瘤的发病有关,随后, *CACNA1D*、*ATP1A1* 和 *ATP2B3* 基因相继被报道为其致病基因^[8]。这些突变导致离子通道和酶的功能改变,最终均使胞内钙离子浓度升高,钙信号激活,促进醛固酮产生。*ATP1A1* 基因编码细胞膜上 Na⁺-K⁺ ATP 酶的 α_1 亚单位,突变后 ATP 酶活性下降,减少与 Na⁺ 和 K⁺ 的结合,钾离子内流减少,细胞膜去极化,电压门控钙通道开放,钙内流增加^[9]。*ATP2B3* 基因编码细胞膜钙泵(Ca²⁺-ATP 酶, PMCA3),参与清除细胞内钙,突变后能影响其编码的钙泵与 Ca²⁺ 的结合,造成细胞内钙离子清除下降,胞内 Ca²⁺ 水平增高,醛固酮产生增加^[10]。在醛固酮腺瘤中, *KCNJ5* 突变最常见,西方国家报道在醛固酮腺瘤中的突变率约 40%^[11],在亚洲国家更高,为 60%~77%^[12]。中国

醛固酮腺瘤患者中 *KCNJ5* 突变率为 77% (129/168)、*ATP1A1* 占 2% (4/168)、*ATP2B3* 占 0.5% (1/168)、*CACNA1D* 占 0.5% (1/168)^[13]。在伴有低钾血症的醛固酮腺瘤中, *KCNJ5* 突变率高达 91%。文献报道, *CACNA1D*、*ATP1A1* 和 *ATP2B3* 突变分别占醛固酮腺瘤的 11%、5.2% ~ 8.2% 和 0.9% ~ 1.7%。但在黑色人种中的研究结果不同于欧美和亚洲人群, 在黑色人种中, 醛固酮腺瘤体细胞总体突变率高达 89%, 但以 *CACNA1D* 突变最为常见 (占 42%), 其后依次为 *KCNJ5* (34%)、*ATP1A1* (8%) 和 *ATP2B3* 突变 (4%)^[14]。

近几年的研究发现, 醛固酮腺瘤中除上述常见的体系基因突变外, 还可发生 *CLCN2*、*CACNA1H*、*CTNNB1* 及 *PRKACA* 突变。*CLCN2* 和 *CACNA1H* 的胚系突变能导致 FH-II 和 FH-IV。*CTNNB1* 突变后其编码的 β -连环蛋白 (β -catenin) 不会被有效降解而堆积, 促进肿瘤发生; 在醛固酮腺瘤中突变率为 2% ~ 5%^[6]。值得关注的是, *CTNNB1* 突变也参与其他肾上腺皮质腺瘤和腺癌, 包括无功能瘤和皮质醇瘤等的发病机制, 因此, β -catenin 激活后主要作用为促进细胞增殖和肿瘤进展, 是否是醛固酮腺瘤中醛固酮分泌增加的致病机制尚不清楚。*PRKACA* 编码蛋白激酶 A 的催化亚基, 此基因突变是皮质醇瘤的主要致病因素, 近期在两个醛固酮腺瘤中被观察到, 其中一个腺瘤有醛固酮和皮质醇共同分泌^[15]。

2014 年研发出新的高度特异性 CYP11B2 抗体, 通过组化染色能准确定位合成醛固酮的细胞, 近年来研究显示, 通过在 CYP11B2 染色阳性的腺瘤组织中检测基因突变, 发现体系基因突变率较以前报道明显提高, 高达 94%, 此前是在未经组化染色引导下进行的腺瘤组织基因检测, 因此在这些研究中有可能将部分无功能瘤误诊为醛固酮腺瘤, 从而低估了醛固酮腺瘤的基因突变率。

不同基因突变的醛固酮腺瘤在组织病理学及患者的临床特征上存在一定差异。(1) 组织学上: *KCNJ5* 突变的腺瘤细胞主要为脂质丰富的透明细胞 (束状带样), 核浆比低, 而 *CACNA1D*、*ATP1A1* 和 *ATP2B3* 突变的腺瘤细胞主要为致密细胞 (球状带样)^[16]。(2) 免疫组化: *KCNJ5* 突变腺瘤中 CYP11B2 阳性表达细胞比例明显低于 *CACNA1D*、*ATP1A1* 和

ATP2B3 突变腺瘤, 而 CYP11B1 和 CYP17A1 呈较高表达^[16], 但最近的一项应用定量数字成像分析的研究却得出了不同的结果, 该研究显示, CYP11B2 表达在醛固酮腺瘤各基因型之间没有不同^[17]。(3) 临床上: 最新的研究显示, *KCNJ5* 突变的腺瘤患者更年轻、女性更多见, 而 *CACNA1D*、*ATP1A1* 和 *ATP2B3* 突变的腺瘤患者以男性更多见; *KCNJ5* 突变患者中, 血 18-羟皮质醇和 18-氧皮质醇水平较高。一些研究显示, 突变组之间在腺瘤大小、血钾浓度、血浆醛固酮和血浆肾素浓度、收缩期和舒张期血压、治疗评分和随访参数等方面无显著差异, 但另一些研究显示, *KCNJ5* 突变者较无突变的患者血浆醛固酮水平更高, 肿瘤更大^[17-18]。

3 特醛症

对特醛症发病机制的研究相对较少, 其机制目前还不甚清楚。临床研究显示, 特醛症患者中肥胖和代谢综合征的比例较高, 部分患者存在高胰岛素血症和胰岛素抵抗; 体外实验也观察到, 胰岛素可促进肾上腺皮质增生和醛固酮分泌, 瘦素也可刺激皮质细胞的醛固酮分泌, 由此提示, 肥胖相关的胰岛素抵抗、高胰岛素血症及脂肪因子增加可能促进特醛症的发生。但上述研究仍不能解释特醛症根本的发生机制。

特醛症患者的肾上腺细胞呈弥漫性增生或结节性增生, 既往通常被认为是醛固酮分泌过多的来源, 但是, 近年来通过 CYP11B2 免疫组化染色观察到, 特醛症患者增生的肾上腺细胞常并非醛固酮分泌细胞, 引起醛固酮分泌增多的是表达 CYP11B2 的分泌醛固酮的细胞簇 (aldosterone-producing cell cluster, APCC)。正常人肾上腺中存在 APCC, 且随年龄增大, APCC 数量逐渐增加。年轻人有相对均匀的球状带 CYP11B2 表达, 而老年人常为分散的 CYP11B2 表达的 APCC^[19]。有报道, 69% 的正常肾上腺中至少有一个 APCC。约 35% 的 APCC 中存在已知的醛固酮腺瘤相关的驱动基因突变, 主要为 *CACNA1D* 突变, 其次为 *ATP1A1* 和 *ATP2B3* 突变, 没有发现 *KCNJ5* 突变^[19]。

2017 年, Omata 等^[20] 观察到, 所有特醛症患者的肾上腺都含有至少 1 个 CYP11B2 阳性的 APCC, 平均每个肾上腺有 (6.9 ± 4.1) 个 APCC, 与正常人肾

上腺相比, APCC 的数量明显更多(6.9 个比 0.6 个)且面积更大(0.25 mm^2 比 0.16 mm^2)。其中, 58% 的 APCC 存在 *CACNA1D* 体细胞突变, 1% 的 APCC 存在 *KCNJ5* 体细胞突变。

4 总结

近十年来,原醛发病机制的研究获得了很大的进展,尤其在家族性醛固酮增多症、醛固酮腺瘤和特醛症方面的研究成果不断更新我们的认识。总体而言,驱动醛固酮合成的基因胚系和体系突变是导致原醛发病的主要机制。但仍有很多不甚明确之处,且仅仅解释了部分患者的发病机制。相信在不久的将来,随着更多更深入的研究的开展,原醛的发病机制将会被更全面地揭示。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Fernandes-Rosa FL, Boulkroun S, Zennaro MC. genetic and genomic mechanisms of primary aldosteronism [J]. Trends Mol Med, 2020, 26 (9): 819-832. DOI: 10. 1016/j. molmed. 2020. 05. 005.
- [2] Aglony M, Martínez-Aguayo A, Carvajal CA, et al. Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation [J]. Hypertension, 2011, 57 (6): 1117-1121. DOI: 10. 1161/hypertensionaha. 110. 168740.
- [3] Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. Hereditary hypertension caused by chimeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase [J]. Nat Genet, 1992, 2 (1): 66-74. DOI: 10. 1038/ng0992-66.
- [4] Perez-Rivas LG, Williams TA, Reincke M. Inherited forms of primary hyperaldosteronism; new genes, new phenotypes and proposition of a new classification [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019, 127(2-03): 93-99. DOI: 10. 1055/a-0713-0629.
- [5] Scholl UI, Stölting G, Schewe J, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II [J]. Nat Genet, 2018, 50(3): 349-354. DOI: 10. 1038/s41588-018-0048-5.
- [6] Fernandes-Rosa FL, Daniil G, Orozco JJ, et al. A gain-of-function mutation in the CLCN2 chloride channel gene causes primary aldosteronism [J]. Nat Genet, 2018, 50 (3): 355-361. DOI: 10. 1038/s41588-018-0053-8.
- [7] Scholl UI, Stölting G, Nelson-Williams C, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism [J]. Elife, 2015, 4: e06315. DOI: 10. 7554/eLife. 06315.
- [8] Seidel E, Schewe J, Scholl UI. Genetic causes of primary aldosteronism [J]. Exp Mol Med, 2019, 51 (11): 1-12. DOI: 10. 1038/s12276-019-0337-9.
- [9] Fernandes-Rosa FL, Williams TA, Riester A, et al. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma [J]. Hypertension, 2014, 64 (2): 354-361. DOI: 10. 1161/hypertensionaha. 114. 03419.
- [10] Nanba K, Omata K, Else T, et al. Targeted molecular characterization of aldosterone-producing adenomas in white americans [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103 (10): 3869-3876. DOI: 10. 1210/je. 2018-01004.
- [11] Okamura T, Nakajima Y, Katano-Toki A, et al. Characteristics of Japanese aldosterone-producing adenomas with KCNJ5 mutations [J]. Endocr J, 2017, 64 (1): 39-47. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ16-0243.
- [12] Kitamoto T, Omura M, Suematsu S, et al. KCNJ5 mutation as a predictor for resolution of hypertension after surgical treatment of aldosterone-producing adenoma [J]. J Hypertens, 2018, 36 (3): 619-627. DOI: 10. 1097/HJH. 0000000000001578.
- [13] Zheng F, Zhu L, Nie A, et al. Clinical characteristics of somatic mutations in Chinese patients with aldosterone-producing adenoma [J]. Hypertension, 2015, 65 (3): 622-628. DOI: 10. 1161/hypertensionaha. 114. 03346.
- [14] Nanba K, Omata K, Gomez-Sanchez CE, et al. Genetic characteristics of aldosterone-producing adenomas in blacks [J]. Hypertension, 2019, 73 (4): 885-892. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 118. 12070.
- [15] Rhayem Y, Perez-Rivas LG, Dietz A, et al. PRKACA somatic mutations are rare findings in aldosterone-producing adenomas [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (8): 3010-3017. DOI: 10. 1210/je. 2016-1700.
- [16] Ono Y, Yamazaki Y, Omata K, et al. Histological characterization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas with different somatic mutations [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 (3): e282-e289. DOI: 10. 1210/clinem/dgz235.
- [17] De Sousa K, Boulkroun S, Baron S, et al. Genetic, cellular, and molecular heterogeneity in adrenals with aldosterone-producing adenoma [J]. Hypertension, 2020, 75 (4): 1034-1044. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 119. 14177.
- [18] Lenzini L, Rossitto G, Maiolino G, et al. A meta-analysis of somatic KCNJ5 K(+) channel mutations in 1636 patients with an aldosterone-producing adenoma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8): E1089-E1095. DOI: 10. 1210/je. 2015-2149.
- [19] Gomez-Sanchez CE, Gomez-Sanchez EP, Nishimoto K. Immunohistochemistry of the human adrenal CYP11B2 in normal individuals and in patients with primary aldosteronism [J]. Horm Metab Res, 2020, 52(6): 421-426. DOI: 10. 1055/a-1139-2079.
- [20] Omata K, Anand SK, Hovelson DH, et al. Aldosterone-producing cell clusters frequently harbor somatic mutations and accumulate with age in normal adrenals [J]. J Endocr Soc, 2017, 1(7): 787-799. DOI: 10. 1210/js. 2017-00134.

(收稿日期: 2020-07-06)

(本文编辑: 王连弟)