

# 单基因高血压

原发性(Primary/essential)高血压，也称为特发性(idiopathic)高血压，是一种没有明确病因的血压升高形式。目前认为潜在机制是遗传和环境因素的结合继发性高血压由可识别的特定原因引起，通常涉及肾脏或内分泌疾病和肿瘤。也可能是某些药物的副作用。继发性高血压中的一个亚组可进一步鉴定为由单个基因产物或蛋白突变所致假性醛固酮减少症。中国高血压患者近了3亿，其中10%是继发性高血压。由单个基因突变对血压产生显著影响，符合孟德尔遗传规律，是继发性高血压的常见形式，此类高血压一般发病较早，伴家族史常表现为重度高血压或难治性高血压临床表型呈高度异质性，易漏诊误诊。

## 一、分类

根据受影响基因的功能，可将单基因遗传性高血压分为四类：

1. 基因突变直接影响远端肾单位的远曲小管和/或集合管细胞的钠转运系统，增加水钠吸收，包括 Liddle 综合征、Gordon 综合征、AME 等；
2. 基因突变导致肾上腺类固醇合成异常，进而造成远端肾单位的盐皮质激素受体异常激活，远端肾小管钠转运失调，包括 FH、CAH 和 FGR 等；
3. 遗传性神经内分泌肿瘤；
4. 其他:高血压伴短指等。

## 二、常见的单基因高血压的类型

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PPGLS)，遗传相关的原发性醛固酮增多症，Liddle 综合征，Gordon 综合征，Geller 综合征，表观盐皮质激素增多症，全身性糖皮质激素抵抗。

### 三、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PGLs)基于其潜在种系或体细胞突变形成 3 个特定簇: 假缺氧相关簇 1A 和 1B, 激酶信号相关簇 2, Wnt 信号相关簇 3。这些聚类还转化为临床、生化和影像学特征, 可指导随访和治疗, 有助于制定聚类特异性(个体化)患者管理计划, 簇 1 和簇 3 显示了更具侵袭性的表型和更高的转移风险, 簇 1 肿瘤(大部分位于肾上腺外)倾向于具有去甲肾上腺素能生化表型, 并有持续高血压倾向, 簇 2 肿瘤(大部分位于肾上腺内)倾向于具有肾上腺素能生化表型, 伴有间歇性症状的间歇性儿茶酚胺分泌。

### 四、遗传相关的原发性醛固酮增多症

5%PA 患者为家族性醛固酮增多症。考虑到基因检测的成本相对较低和非侵入性, 以及早期诊断家族性疾病的明确好处, 建议所有早发原发性醛固酮增多症(<20 岁, 无论临床表型的严重程度)患者, 以及有原发性醛固酮增多症家族史的患者进行基因检测。先证者进行遗传检测后, 应进行遗传咨询和仔细评估一级亲属高血压, 以诊断或排除原发性醛固酮增多症一些家族里有 2-3 名 PA 患者, 可能是散发性病例巧合发生在同一家庭, 仍应提供基因检测。

糖皮质激素可治性醛固酮增多症(GRA)是一种常染色体显性遗传疾病, 可导致高血压、高血清醛固酮、低肾素活性和肾上腺类固醇生成异常;也被称为醛固酮合酶亢进症, 糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症家族性型醛固酮增多症。

GRA 的临床表现诊断和治疗: 患者往往在青少年时期发病, 血压常重度升高, 卒中发生率高(颅内动脉瘤破裂引起脑出血)半数患者可有低血钾表现。低钾血症通常是轻微的, 很少发展为代谢性碱中毒。Southern 印迹法或长程 PCR 法检

测 CYP11B1/CYP11B2 的嵌合基因可明确诊断。由于 ACTH 具有负反馈，因此低剂量糖皮质激素治疗有效，从而消除 ACTH 对醛固酮的刺激地塞米松起始剂量为 0.125-0.25mg/d;泼尼松起始剂量为 2.5-5mg/d;睡前服盐皮质激素受体(MR)拮抗剂如螺内酯或依普利酮是有效的替代药物，阿米洛利等 ENaC 拮抗剂也已被有效用于抑制 ENaC，从而减少 Na<sup>+</sup>重吸收和 K<sup>+</sup>分泌。因此可抑制醛固酮的作用。可作为二线或联合治疗对于临床中原醛患者对螺内酯治疗反应性差的，尤其需要警惕 GRA。

## 五、Liddle 综合征

重度高血压伴血浆肾素和醛固酮水平降低，还存在极低的血浆 K<sup>+</sup>浓度和代谢性碱中毒，最早由 Liddle 等(1963)描述为与低钾血症相关的高血压，不是由醛固酮增多症引起，而是由远端小管的问题引起。

盐敏感性高血压(在儿童期早期发生)、低钾血症、代谢性碱中毒、低 PRA 和低醛固酮。推荐患者低钠饮食，并使用保钾利尿剂如阿米洛利或三氨蝶呤/氨苯蝶啶治疗阿米洛利和三氨蝶呤/氨苯蝶啶都是 ENaC 的直接抑制剂，阻断了通过通道进行的 Na<sup>+</sup>重吸收，通过抑制 Na<sup>+</sup>内流，低钾血症也得以缓解，但患者也可能需要补充钾。高血压通过负反馈抑制醛固酮，因此螺内酯等醛固酮竞争性 MR 抑制剂不是有效的治疗方法。

## 六、Gordon 综合征

也称家族性高钾性高血压或 I 型假性醛固酮减少症(PHAI)特征包括身材矮小、脊椎僵硬、手指弯曲(89%)、腭裂(27%)和足部弯曲(73%);高钾血症、低肾素性高血压。与高钾血症和代谢性酸中毒相比，高血压出现稍晚(中位年龄:27.6 岁

vs21.6岁和22.7岁), 高血压通常表现在青春期到成年, 但有更年轻的患者的报道儿童的 Spitzer-Weinstein 综合征具有类似的临床特征, 如代谢性酸中毒和高钾血症, 并被认为是 Gordon 综合征的早期表现。低肾素, 血浆醛固酮水平升高或正常。也有醛固酮水平升高的报道, 可与 PA 混淆具有不同基因突变的 PHAI 患者的表型严重程度各不相同, 基因检测是理想的诊断方法。建议 0 低钠饮食, 并给予低剂量噻嗪类利尿剂。

## 七、表观盐皮质激素增多症 (AME)

AME 是一种导致高血压和低钾血症的常染色体隐性疾病, 肾素和醛固酮水平较低。AME 出现在出生后早期, 具有低出生体重和严重高血压的临床特征。与代谢性碱中毒和严重低钾血症有关 AMEI 型(儿童型):多数突变导致先天性 11 $\beta$ -HSD2 酶无活性, 儿童时期即表现为重度盐敏感性高血压烦渴多尿、低血钾性碱中毒和肌无力, 出生低体重、发育迟缓, 严重患者在幼年或青春期即死亡

AMEI 型(成人型):突变导致 11 $\beta$ -HSD2 酶活性降低时, 多于青春期晚期或成年期发病, 表现为轻中度高血压, 血钾多正常。可通过检测尿皮质醇代谢产物四氢化可的松(tetrahydrocortisol)和异源四氢化可的松(allotetrahydrocortisol)与尿四氢可的松(tetrahydrocortisone)浓度的比值进行诊断。正常比例为 1:1。最佳诊断检测是在注射 11-氘化皮质醇后检测尿液样本。在 AME 患者中, 输注的皮质醇转化为可检测的可的松, 仅为在健康个体中观察到的可的松的 0-6%。然而, 由于氘化皮质醇的罕见性以及疾病的罕见性, 该技术未得到广泛应用最好使用螺内酯治疗, 以降低 Na<sup>+</sup>重吸收和 K<sup>+</sup>分泌。

## 八、Geller 综合征

由 Geller 等于 2000 年首次报道的常染色体显性遗传病，为盐皮质激素受体突变。也称妊娠加重高血压。但并非只见于女性。男性发病机制尚不明确。多于 20 岁前发病，血浆肾素活性和醛固酮水平低血钾水平降低或正常，很少发生蛋白尿、水肿和神经系统症状，可区别于子痫。盐皮质激素受体拮抗剂不但无治疗作用反而可加重高血压和低血钾。有报道治疗包括使用噻嗪类利尿剂、阿米洛利和低钠饮食孕妇终止妊娠可缓解高血压。

#### 九、全身性糖皮质激素抵抗综合征

血浆皮质醇水平显著升高，但无 Cushing 综合征表现；雄激素增多，表现为女性男性化，男性假性早熟；盐皮质激素过多所致的高血压、低钾血症、代谢性碱中毒等；表型差异大。治疗：小剂量地塞米松(0.75-1mg, qd)治疗可缓解症状(抑制 ACTH)。

#### 参考文献：

- [1] 中华医学会心血管病学分会精准心血管病学学组，中国医疗保健国际交流促进会，精准心血管病分会,等. 单基因遗传性心血管疾病基因诊断指南. 中华心血管病杂志, 2019, 47(03):175-196. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.03.003
- [2] Ostrowska A, Skrzypczyk P. Monogenic hypertension. *Pol Merkur Lekarski*. 2022;50(297):198-201.
- [3] Zhang R, Zhang S, Luo Y, et al. A case report of pseudohypoaldosteronism type II with a homozygous KLHL3 variant accompanied by hyperthyroidism. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):103. Published 2021 May 22. doi:10.1186/s12902-021-00767-w
- [4] Yang Y, Ou Y, Ren Y, Tian H, Chen T. Hypertension Accompanied by Hyperaldosteronism, Hyperkalemia, and Hyperchloremic Acidosis: A Case Report

and Literature Review. *Case Rep Endocrinol.* 2020;2020:1635413. Published 2020 Jul 23. doi:10.1155/2020/1635413