

伴上皮钠通道 1 β 亚单位(*SCNN1B*)基因突变的 Liddle 综合征 1 例并文献复习

占少鹏¹, 肖滨¹, 张紫冠², 黄峥嵘²

1. 南昌大学第一附属医院高新医院心内科, 江西 南昌 330000; 2. 厦门大学附属第一医院心内科, 厦门市高血压质控中心, 厦门市高血压病防治中心, 厦门市医师协会高血压医师分会

关键词: Liddle 综合征; 上皮钠通道 1 β 亚单位(*SCNN1B*) 基因; 早发高血压; 低醛固酮

本文回顾性分析 1 例 Liddle 综合征患者的临床资料、实验室检查和基因突变结果。该例 19 岁青年男性患者血压明显升高, 血钾 2.92 mmol/L, 立位血浆肾素浓度 6.17 ng/L, 立位血浆醛固酮浓度 < 14.5 ng/L。对患者进行全基因组测序显示上皮钠通道 1 β 亚单位(sodium channel epithelial 1 subunit beta, *SCNN1B*) 基因 Arg566* 杂合无义突变, 直接测序法对突变加以验证, 诊断为 Liddle 综合征。检索既往国内外文献报道的 *SCNN1B* 基因 Arg566* 突变 Liddle 综合征患者的临床资料, 提示具体相同突变位点 Liddle 综合征患者的临床表型具有异质性, 对于早发高血压患者无论是否合并低血钾都应进行血浆肾素及醛固酮水平检测, 并对低肾素、低醛固酮的患者行相关基因检测。

1 病例资料

患者男性, 19 岁, 因“乏力 1 d”入院。患者上体育课后出现双下肢乏力不适, 无跌倒, 就诊于南昌大学第一附属医院高新医院急诊科, 测血压 200/123 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 急查血电解质示血钾 2.92 mmol/L, 血气分析示代谢性碱中毒, 予硝酸甘油微量泵泵入降压、静脉补钾治疗后乏力有所改善, 为系统诊治收入院。既往史: 半年前体检发现血压增高, 最高达 180/110 mmHg, 未规律监测血压及服用降压药。其母亲有高血压史, 最高血压 170/110 mmHg, 未服药, 其父亲血压正常。入院查体: 身高 172 cm, 体重 68 kg, 体重指数 22.98 kg/m², 脉搏 101 次/min, 血压 148/103 mmHg, 神志清, 体型匀称, 无多血质外貌及向心性肥胖, 颜面无水肿, 甲状腺无肿大, 心肺腹及神经系统未发现异常, 双下肢无水肿。24 h 动态血压: 24 h 血压平均值 159/106 mmHg; 白天血压均值 162/109 mmHg; 夜间血

压均值 147/94 mmHg; 曲线形态: 非勺型。

实验室检查: 血清皮质醇、促肾上腺皮质激素浓度及节律正常, 甲状腺功能未见异常, 肾素、醛固酮系列检查: 卧位肾素浓度 2.15(参考值 1.8~24.5) ng/L; 立位肾素浓度 6.17(参考值 2.8~28.5) ng/L; 卧位醛固酮浓度 < 14.5(参考值 29~240) ng/L; 立位醛固酮浓度 < 14.5(参考值 31~351) ng/L; 提示血浆醛固酮浓度明显降低。超声心动图、肾上腺薄层 CT、腹部 B 超、肾动脉 B 超均未见异常。

24 h 尿电解质: 钾 62.81(参考值 51~100) mmol, 钠 138.06(参考值 130~260) mmol, 氯 219.61(参考值 170~250) mmol, 钙 1.49(参考值 2.5~7.5) mmol。

基因学检查: 通过全外显子芯片捕获高通量测序, 受检者在 *SCNN1B* 基因检出 NM_000336.2: c.1696C>T (p.Arg566*) 杂合变异, 该杂合突变属于无义突变, 随后对该突变位点进行 sanger 测序验证(图 1)。

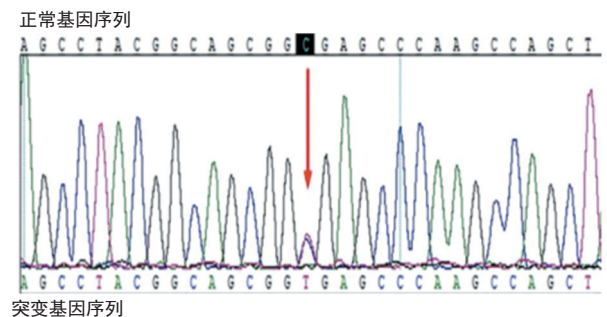


图 1 上皮钠通道 1 β 亚单位(*SCNN1B*)基因突变图

综合患者上述检验检查结果及基因检测结果, 诊断为 Liddle 综合征, 治疗上在硝苯地平控释片 30 mg, 1 次/d 基础上加用氨苯蝶啶片 50 mg, 2 次/d 口服, 3 月后电话随访诉血压控制良好, 波动于 130/80 mmHg 左右, 但患者未坚持服药, 停用了所有降压药, 1 年后再次因双下肢乏力就诊于南昌大学第一附属医院急诊科, 查血钾 2.83 mmol/L, 急诊予静脉补钾联合口服补钾后血钾恢复正常, 双下肢乏力改善, 嘱继续口服硝苯地平控释片 30 mg, 1 次/d 及氨苯蝶啶片 50 mg, 2 次/d,

心血管内科门诊定期随访。

2 文献复习

检索国内外文献报道的具有相同 *SCNN1B* 基因 Arg566*突变位点的 Liddle 综合征患者,共检索出 9 篇

文献(表 1),这些病例中的 12 例先证者均有高血压和低血钾,发病年龄 5~30 岁,平均发病年龄为 17.3 岁,确诊年龄 16~50 岁,平均确诊年龄为 25.8 岁,平均最高收缩压值为 184.5 mmHg,平均最高舒张压值为 120.7 mmHg,平均血钾值为 2.84 mmol/L。

表 1 基因检测确诊的 *SCNN1B* 基因 Arg566*突变所致 Liddle 综合征先证者的临床表现

文献 (第一作者)	家系成员 编码	性别	确诊年龄 (岁)	高血压发病年龄 (岁)	高血压	最高血压 (mmHg)	低钾血症	血钾 (mmol/L)	S-PAC	S-PRA	事件
Shimkets ^[1]	Ⅲ-6	男	16	16	+	180/110	+	2.80	+	+	肾功能不全,肾移植
Melander ^[2]	Ⅲ-4	女	20	20	+	185/120	+	3.40	不清楚	+	-
Melander ^[2]	Ⅲ-6	女	30	30	+	190/115	+	3.30	不清楚	+	-
Kyuma ^[3]	Ⅱ-5	男	50	27	+	170/未知	+	2.90	+	+	-
史瑾瑜 ^[4]	Ⅱ-5	男	41	14	+	220/146	+	2.27	+	+	肾功能不全,高血压心脏病
Gong ^[5]	不清楚	男	19	15	+	200/140	+	2.86	-	-	-
Wang ^[6]	Ⅳ-1	男	17	13	+	180/110	+	3.20	+	+	-
Polfus ^[7]	不清楚	女	17	5	+	154/107	+	3.40	+	+	左心室肥厚
Cui ^[8]	不清楚	女	32	14	+	190/130	+	2.10	+	+	-
Cui ^[8]	不清楚	男	18	17	+	200/120	+	2.70	+	+	-
Cui ^{[8]*}	不清楚	女	24	18	+	180/140	+	2.10	+	+	-
Liu ^[9]	Ⅱ-1	男	未写明	19	+	165/90	+	3.06	-	+	左心室肥厚

注:SCNN1B为上皮钠通道1β亚单位;S-PAC为血浆醛固酮浓度受抑制;S-PRA为血浆肾素活性受抑制;+为有;-为无。*文献中为p.Arg564Ter突变,与p.Arg566Ter突变为同一突变。

3 讨论

Liddle 综合征是一种常染色体显性遗传的单基因致病性高血压,该病由 Liddle 等^[10]于 1963 年首次报道,典型的临床特征包括早发性高血压、低钾血症、低血浆肾素活性、低血浆醛固酮水平、代谢性碱中毒,对盐皮质激素受体拮抗剂不敏感,而对上皮钠离子通道(epithelial sodium channel, ENaC)阻断剂治疗有效。因其高血压、低血钾的临床表现与原发醛固酮增多症相似,故又被称为“假性醛固酮增多症”。

ENaC 主要分布在远端肾单位、末端结肠、外分泌腺和肺泡上皮等组织器官,是人体 Na⁺重吸收的限速步骤,对维持细胞外液钠稳态和血压稳定具有重要作用^[11]。分布于远端肾单位的 ENaC 由 α、β、γ 三个同源亚基组成,分别由上皮钠通道 1α 亚单位(sodium channel epithelial 1 subunit alpha, *SCNN1A*)、*SCNN1B*、上皮钠通道 1γ 亚单位(sodium channel epithelial 1 subunit gamma, *SCNN1G*)基因编码,只有三个亚基同时在上皮细胞表面表达,ENaC 才能发挥生理功能。每个亚基都包含一个细胞外袢、两个跨膜区以及位于胞质内的氨基末端和羧基末端^[12]。羧基末端都有一个保守的富含脯氨酸的区域:PPPXY,即 PY 基序,泛素连接酶神经前体细胞表达发育性下调蛋白 4-2(neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated

4-2, Nedd4-2)可以与其结合,催化 ENaC 泛素化,促进 ENaC 内吞降解^[13]。

ENaC 功能获得性突变是 Liddle 综合征发病的分子基础。三个亚基基因发生突变都能导致 Liddle 综合征,致病突变主要通过以下两个机制引起 ENaC 活性异常增高,增强的 ENaC 活性会引起远端肾单位 Na⁺重吸收增加,导致钠水潴留,造成血浆肾素活性受到抑制,醛固酮分泌减少,同时造成 K⁺排泄增多。(1)增加细胞表面 ENaC 的数量:生理情况下,泛素连接酶 Nedd4-2 通过识别 ENaC 三个亚基羧基末端 PY 基序,催化 ENaC 泛素化,从而促使 ENaC 内吞降解^[14-15]。致病突变往往改变了 PY 基序序列或造成 PY 基序丢失,导致 Nedd4-2 不能与 ENaC 结合,ENaC 内吞降解受阻,在细胞表面持续表达^[16-17]。(2)增加 ENaC 的开放频率(open probability):细胞表面存在不成熟的和成熟的两种 ENaC,前者的细胞外袢尚处于未剪切状态,而后的细胞外袢经过蛋白酶“剪切”,抑制性片段被移除,引起细胞外袢构象改变,从而导致开放频率增加^[18-19]。有研究显示,致病突变能够上调细胞表面成熟 ENaC 的比例,引起 ENaC 的开放频率增加,可能与突变 ENaC 在细胞表面持续表达导致细胞外袢对胞外蛋白酶暴露时间延长有关^[20-21]。

本例患者的 *SCNN1B* 基因第 13 外显子存在一个无

义突变(c.1696C>T),导致编码第566位精氨酸的密码子变为终止密码子(p.R566*),造成自第565位之后包括PY基序在内的75个氨基酸丢失。该突变为Liddle综合征已知致病突变,1994年由Shimkets等^[1]首先报道,是第一个被发现的Liddle综合征致病突变。遗憾的是未能取到患者家系样本,无法明确患者为散发病例还是家族遗传病例。

尽管Liddle综合征患者的典型临床表现为严重高血压及低血钾,但该病的临床特征具有异质性,包括高血压严重程度、发病年龄、血钾浓度、尿醛固酮排泄水平,极端严重的表现型和温和的表现型可以共存,一些患者携带致病突变但血压可能正常,一些患者直到老年才确诊为Liddle综合征。Granhøj等^[22]系统性文献回顾提示已报道的Liddle综合征病例中高血压发生率为92%,低血钾发生率为70%,代谢性碱中毒发生率为61%,低醛固酮血症发生率为53%,ENaC阻滞剂治疗有效率为92%,而且相比于家族其他患病成员,先证者更符合Liddle综合征的典型临床表现。

参考文献

- [1] Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel[J]. *Cell*, 1994, 79(3): 407-414.
- [2] Melander O, Orho M, Fagerudd J, et al. Mutations and variants of the epithelial sodium channel gene in Liddle's syndrome and primary hypertension[J]. *Hypertension*, 1998, 31(5): 1118-1124.
- [3] Kyuma M, Ura N, Torii T, et al. A family with Liddle's syndrome caused by a mutation in the beta subunit of the epithelial sodium channel[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2001, 23(6): 471-478.
- [4] 史瑾瑜, 陈香, 任艳, 等. 一个中国人Liddle综合征家系的SCNN1G基因新突变及其临床特征[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2010, 27(2): 132-135.
- [5] Gong L, Chen J, Shao L, et al. Phenotype-genotype analysis in two Chinese families with Liddle syndrome[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(3): 1569-1575.
- [6] Wang LP, Yang KQ, Jiang XJ, et al. Prevalence of Liddle syndrome among young hypertension patients of undetermined cause in a Chinese population[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015, 17(11): 902-907.
- [7] Polfus LM, Boerwinkle E, Gibbs RA, et al. Whole-exome sequencing reveals an inherited R566X mutation of the epithelial sodium channel β -subunit in a case of early-onset phenotype of Liddle syndrome[J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2016, 2(6): a001255.
- [8] Cui Y, Tong A, Jiang J, et al. Liddle syndrome: clinical and genetic profiles[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017, 19(5): 524-529.
- [9] Liu K, Qin F, Sun XL, et al. Analysis of the genes involved in Mendelian forms of low-renin hypertension in Chinese early-onset hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(3): 502-509.
- [10] Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WSJ, et al. A familial renal disorders-mimulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion[J]. *Trans Assoc Am Phys*, 1963, 76: 199-213.
- [11] Benos DJ, Stanton BA. Functional domains within the degenerin/epithelial sodium channel (Deg/ENaC) superfamily of ion channels[J]. *J Physiol*, 1999, 520 Pt 3(Pt 3): 631-644.
- [12] Hansson JH, Nelson-Williams C, Suzuki H, et al. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel gamma subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome[J]. *Nat Genet*, 1995, 11(1): 76-82.
- [13] Malik B, Price SR, Mitch WE, et al. Regulation of epithelial sodium channels by the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(6): F1285-1294.
- [14] Rotin D, Staub O. Role of the ubiquitin system in regulating ion transport[J]. *Pfluegers Archiv*, 2011, 461(1): 1-21.
- [15] Qadri YJ, Rooj AK, Fuller CM. ENaCs and ASICs as therapeutic targets[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(7): C943-C965.
- [16] Schild L, Lu Y, Gautschi I, et al. Identification of a PY motif in the epithelial Na channel subunits as a target sequence for mutations causing channel activation found in Liddle syndrome[J]. *EMBO J*, 1996, 15(10): 2381-2387.
- [17] Lu C, Pribanic S, Debonneville A, et al. The PY motif of ENaC, mutated in Liddle syndrome, regulates channel internalization, sorting and mobilization from subapical pool[J]. *Traffic*, 2007, 8(9): 1246-1264.
- [18] Palmer LG, Patel A, Frindt G. Regulation and dysregulation of epithelial Na⁺ channels[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(1): 35-43.
- [19] Kashlan OB, Kleyman TR. ENaC structure and function in the wake of a resolved structure of a family member[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(4): F684-696.
- [20] Knight KK, Olson DR, Zhou R, et al. Liddle's syndrome mutations increase Na⁺ transport through dual effects on epithelial Na⁺ channel surface expression and proteolytic cleavage[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(8): 2805-2808.
- [21] Prince LS, Welsh MJ. Effect of subunit composition and Liddle's syndrome mutations on biosynthesis of ENaC[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(6): C1346-1351.
- [22] Granhøj J, Nøhr TK, Hinrichs GR, et al. Reverse phenotypes of patients with genetically confirmed Liddle syndrome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2024, 19(5): 610-619.

收稿日期: 2024-11-19 责任编辑: 张刘锋