

# 原发性高血压患者上皮钠通道 1 $\gamma$ 亚单位(SCNN1G) 基因多态性与尿钠排泄及血压之间的关系

倪晴, 何燕, 甘露路, 代安妮, 刘师节, 杨莉

昆明医科大学附属延安医院全科医学科, 云南省心血管病重点实验室, 高血压中心, 云南 昆明 650000

**摘要:** **目的** 分析原发性高血压患者上皮钠通道 1 $\gamma$  亚单位(SCNN1G) 基因的基因型及等位基因分布特点, 探究此基因多态性与 24 h 尿钠排泄、血压的关系。 **方法** 选择昆明医科大学附属延安医院 2018 年 5 月至 2021 年 8 月诊断为原发性高血压的患者 511 例, 收集患者 24 h 尿电解质, 对入组患者进行 SCNN1G 基因检测, 用线性回归分析 SCNN1G 基因与血压、24 h 尿钠的关系, 用广义多因子降维法(GMDR)分析 SCNN1G 基因与环境的交互作用。 **结果** 与 SCNN1G 基因 rs4299163 WM 基因型个体比较, MM 基因型个体 24 h 尿钠排泄量较低 [(160.69 $\pm$ 82.11) 比 (189.46 $\pm$ 91.36) mmol,  $P < 0.05$ ]。与 SCNN1G 基因 rs4499238 WM 基因型个体比较, MM 基因型个体 24 h 尿钠排泄量较低 [(160.16 $\pm$ 81.35) 比 (191.05 $\pm$ 93.06) mmol,  $P < 0.05$ ]。与 SCNN1G 基因 rs5735 WW 或 WM 基因型个体相比, MM 基因型个体 24 h 尿钠排泄量较高 [(208.53 $\pm$ 79.75) 比 (164.74 $\pm$ 89.58)、(164.55 $\pm$ 68.43) mmol, 均  $P < 0.05$ ]。SCNN1G 基因各位点不同基因型患者 24 h 收缩压、白天收缩压、白天舒张压比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 夜间舒张压比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。多元线性回归分析显示, 性别(女性,  $B = -24.556$ ,  $P = 0.001$ )、体重指数 ( $B = 2.639$ ,  $P = 0.013$ )、24 h 尿钾 ( $B = 0.589$ ,  $P < 0.001$ )、SCNN1G 基因 rs5735 位点 (WM+MM,  $B = 40.649$ ,  $P = 0.039$ ) 是 24 h 尿钠排泄的影响因素, 性别、年龄、24 h 尿钠是 24 h 收缩压、24 h 舒张压的影响因素 ( $P < 0.05$ )。GMDR 分析显示, 由 rs40739309、rs7404408、rs4299163、rs5735 与环境因素(年龄、性别、体重指数)构建的交互作用模型和由 rs40739309、rs7404408、rs4299163、rs4073291、rs5735 与环境因素(年龄、性别、体重指数)构建的交互作用模型最佳(训练样本准确性、检验样本准确性及交叉验证一致性最佳)。 **结论** SCNN1G 基因 rs4299163、rs5735、rs4499238 不同基因型与 24 h 尿钠排泄相关。SCNN1G 基因各位点与环境存在交互作用, 进而引起血压升高。

**关键词:** 高血压; 上皮钠通道 1 $\gamma$  亚单位(SCNN1G) 基因; 基因多态性; 尿钠; 云南; 昆明; 交互作用

## The relationship of polymorphism of the sodium channel epithelial 1 subunit gamma (SCNN1G) gene with urinary sodium excretion and blood pressure in patients with essential hypertension

NI Qing, HE Yan, GAN Lulu, DAI Anni, LIU Shijie, YANG Li

Department of General Medicine, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Yunnan Provincial Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Hypertension Center, Kunming, Yunnan 650000, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the distribution characteristics of genotypes and alleles of the sodium channel epithelial 1 subunit gamma (SCNN1G) gene in patients with essential hypertension, and to investigate the relationship of these polymorphisms with 24-hour urinary sodium excretion and blood pressure. **Methods** A total of 511 patients diagnosed with essential hypertension at Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University between May 2018 and August 2021 were selected. Twenty-four-hour urinary electrolytes were collected from the patients, and SCNN1G gene was tested. Linear regression analysis was used to examine the relationship of the SCNN1G gene with blood pressure and 24-hour urinary sodium. Generalized multifactor dimensionality reduction (GMDR) method was used to analyze gene-environment interactions involving SCNN1G gene. **Results** Compared with individuals with the WM genotype of the SCNN1G gene rs4299163 locus, individuals with the MM genotype had a lower 24-hour urinary sodium excretion [(160.69 $\pm$ 82.11) vs (189.46 $\pm$ 91.36) mmol,  $P < 0.05$ ]. Compared with individuals with the WM genotype of the SCNN1G gene rs4499238 locus,

individuals with the MM genotype had a lower 24-hour urinary sodium excretion [ $(160.16 \pm 81.35)$  vs  $(191.05 \pm 93.06)$  mmol,  $P < 0.05$ ]. Compared to individuals with the WW or WM genotype at the *SCNN1G* gene rs5735 locus, those with the MM genotype had significantly higher 24-hour urinary sodium excretion [ $(208.53 \pm 79.75)$  vs  $(164.74 \pm 89.58)$ ,  $(164.55 \pm 68.43)$  mmol, respectively; both  $P < 0.05$ ]. Statistically significant differences were observed in 24-hour systolic blood pressure (SBP), daytime SBP, and daytime diastolic blood pressure (DBP) among patients with different genotypes at the *SCNN1G* gene loci ( $P < 0.05$ ). However, no statistically significant difference was found in nighttime DBP ( $P > 0.05$ ). Multiple linear regression analysis revealed that gender (female,  $B = -24.556$ ,  $P = 0.001$ ), body mass index ( $B = 2.639$ ,  $P = 0.013$ ), 24-hour urinary potassium excretion ( $B = 0.589$ ,  $P < 0.001$ ), and the *SCNN1G* gene rs5735 locus (WM+MM,  $B = 40.649$ ,  $P = 0.039$ ) were influencing factors for 24-hour urinary sodium excretion. Furthermore, gender, age, and 24-hour urinary sodium excretion were influencing factors for both 24-hour SBP and 24-hour DBP ( $P < 0.05$ ). GMDR analysis identified that the interaction models constructed from rs40739309, rs7404408, rs4299163, rs5735, and environmental factors (age, gender, body mass index), and constructed from rs40739309, rs7404408, rs4299163, rs4073291, rs5735, and environmental factors (age, gender, body mass index) were the optimal models, demonstrating the best training accuracy, testing accuracy, and cross-validation consistency. **Conclusions** Different genotypes at the *SCNN1G* rs4299163, rs5735, and rs4499238 loci are associated with 24-hour urinary sodium excretion. Interactions exist between various *SCNN1G* loci and environmental factors, which synergistically contribute to elevated blood pressure.

**Keywords:** hypertension; sodium channel epithelial 1 subunit gamma (*SCNN1G*) gene; genetic polymorphism; urinary sodium; Yunnan; Kunming; interaction effect

盐是维持生理功能的必需营养素。然而,对于大多数人来说,每天的盐摄入量远远超过他们的生理需求。过量的盐摄入会导致血压升高,从而导致心血管疾病发病率和死亡率增加<sup>[1]</sup>。原发性高血压是一种多基因遗传疾病,也受到环境因素的影响。不同地区、不同人群因为遗传结构及环境暴露因子不同,高血压发病情况也不同<sup>[2]</sup>。人群中30%~50%的血压变异是由遗传因素决定的,其易感基因的研究成为高血压研究重点之一。上皮钠通道(epithelial sodium channel, ENaC)基因被认为是原发性高血压的重要候选基因。ENaC主要由 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 3种亚基构成<sup>[3]</sup>,越来越多的证据显示,上皮钠通道 $1\gamma$ 亚单位(sodium channel epithelial 1 subunit gamma, *SCNN1G*)基因变异可致遗传性高血压或低血压,且对血压的影响存在着种族异质性<sup>[4]</sup>。因此笔者团队在昆明市开展了原发性高血压患者24 h尿钠排泄量的调查及*SCNN1G*基因多态性检测。本研究的目的是调查原发性高血压患者*SCNN1G*基因多态性分布,探究*SCNN1G*基因多态性与24 h尿钠排泄的关系,以及*SCNN1G*基因多态性与血压的关系。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选择昆明医科大学附属延安医院2018年5月至2021年8月期间就诊患者,按《中国高血压防治指南(2024年修订版)》诊断为原发性高血压<sup>[5]</sup>,即在未使用药物的情况下,非同日3次测量诊室血压,收缩压 $\geq 140$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和/或舒张压 $\geq 90$  mmHg,年龄18~80周岁。排除标准:继发性高血

压患者;肾功能不全[估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)  $< 60$  mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)]患者;1型糖尿病患者(使用胰岛素者)及2型糖尿病血糖控制不好(空腹血糖 $> 11.0$  mmol/L或糖化血红蛋白 $> 8.0\%$ )的患者;服用影响钠吸收和排泄的药物或患有相关疾病如严重腹泻、心力衰竭、肝功能不全的患者;尿钠数据无效的患者。

收集患者24 h尿电解质。查询基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)数据库,筛选与目标表型关联的位点,对患者进行基因检测。本研究通过昆明医科大学附属延安医院伦理道德委员会审批(伦理批号R17014),研究对象均签署知情同意书。**1.2 观察指标** 记录患者的一般情况,包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、动态血压、24 h尿钠、24 h尿钾、基因多态性分布。

**1.3 24 h尿电解质测定** 嘱患者自行准备容量5 L的尿桶,留尿当日晨07:00排尿并弃去,之后开始将每次排尿时的全部尿液均排至尿桶中,直至次日晨07:00准时再往尿桶中排尿一次。统一送至各医院生化实验室测定。24 h排泄的尿液钠和钾的量通过收集尿液的总体积乘以测量的钠和钾的浓度计算。全天尿量不低于500 mL,全天尿量收集不全者应重新收集。

**1.4 *SCNN1G*基因检测** 所有入选患者签署知情同意书后进行相关基因检测。(1)采样前准备:告知患者10 min内勿饮食。用清水充分漱口,确保口腔内壁清洁。(2)采样方法:清洗双手,取出2支采样棒,将一支拭子刷头在口腔内壁(脸颊内侧)的一侧上下刷动40次以上,以确保刮取到足够量的上皮细胞用于提取

DNA 检测。另一支刷头在另一侧口腔内壁刷 40 次以上。口腔采样动作就像刷牙,但不要碰触到牙齿和舌头,避免刮取到牙齿上的食物残渣,影响检测结果。若出现口腔内壁溃疡、出血等情况,避开伤口区域刮取采集,或伤口愈合后再行采样。(3)样本保存:采样完毕,拧开装有裂解液的试管,将已采样的拭子棒的刷头对准试管口,推动刮棒尾端,待刷头掉入试管后,旋紧盖子。一共 2 支试管,每支试管里各装一个拭子刷头。翻转查看试管是否已密封,确保不漏液。将 2 支试管装入贴有条形码的样品回寄袋中,粘牢封口待用。采用 TIANamp Swab DNA Kit 口腔拭子基因组 DNA 提取试剂盒,选取口腔黏膜上皮样本,并提取基因组 DNA。(4)基因检测:采用目标区域高通量测序技术,对提取的基因组 DNA 进行相关基因的检测。基因提取后即放置于 4 °C 冰箱,每周五寄往基因检测中心。使用一次性口腔脱落细胞采样盒(苏州泰通基因检测器械有限公司)通过标准程序从口腔黏膜上皮细胞中提取基因组 DNA。对通过基因组 DNA 扩增的聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)产物,检测 GRCh38.p14 chr 16 序列,引物设计自 ncbi 网站<sup>[6-11]</sup>,循环条件为 90 °C 30 s, 45 个循环, 50 °C 5 s 和 72 °C 5 s,然后在 90 °C 下变性 1.5 min,并在 40 ~ 70 °C 范围内进行高分辨率熔解曲线分析。为验证本方法的准确性,随机抽样采用直接测序法验证,该站点基因分型成功率为 100%,重复样本基因分型结果中未发现错误情况。

**1.5 统计学方法** 应用 IBM SPSS 26.0 统计包进行统计学分析。采用 Hardy-Weinberg 平衡在线检测软件(<https://genepop.curtin.edu.au/hwe.html>)对各个多态性位点进行 Hardy-Weinberg 平衡检测(以  $P > 0.05$  表示符合 Hardy-Weinberg 平衡),明确所选样本是否来自于同一个孟德尔遗传群体,以排除因样本选择造成的误差。计量资料(经正态分布检验符合正态分布)采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,三组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Bonferroni 校正;计数资料采用频数(%)的形式表示,多组间比较采用卡方( $\chi^2$ )检验,理论数  $T < 5$  但  $T \geq 1$  时,用连续性校正卡方( $\chi^2$ )检验。采用多元线性回归分析方法分析 24 h 尿钠、24 h 动态血压的相关因素。用广义多因子降维法(generalized multifactor dimensionality reduction, GMDR)软件分析基因与环境的交互作用。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 SCNN1G 基因多态性位点分布频率** 本研究共

纳入高血压患者 511 例。Hardy-Weinberg 平衡检测显示,纳入高血压患者 SCNN1G 基因 6 个位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡( $P > 0.05$ ),说明样本来自同一个孟德尔遗传群体。见表 1。

**表 1** 入组患者 SCNN1G 基因多态性位点分布频率 [例(%)]

位点	野生型纯合子 WW	突变杂合子 WM	突变纯合子 MM	$\chi^2$ 值*	P值*
rs4073930	373 (73.0)	117 (23.9)	21 (4.1)	5.900	0.052
rs7404408	370 (72.4)	120 (23.5)	21 (4.1)	5.600	0.061
rs4299163	16 (3.1)	93 (18.2)	402 (78.7)	4.741	0.093
rs4073291	372 (72.8)	118 (23.1)	21 (4.1)	5.630	0.060
rs5735	350 (68.5)	136 (26.6)	25 (4.9)	5.630	0.060
rs4499238	15 (2.9)	95 (18.6)	401 (78.5)	5.943	0.051

注:SCNN1G 为上皮钠通道 1 $\gamma$ 亚单位。\*Hardy-Weinberg 平衡检测。

**2.2 SCNN1G 基因各位点不同基因型个体的一般临床资料和 24 h 尿钠、尿钾水平** 一般资料比较,除 rs4499238 位点不同基因型个体的性别差异有统计学意义外,其余位点不同基因型个体的性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。6 个位点中有 3 个位点不同基因型个体的 24 h 尿钠差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 SCNN1G 基因 rs4299163 WM 基因型个体比较,MM 基因型个体的 24 h 尿钠排泄量较低( $P < 0.05$ );与 SCNN1G 基因 rs4499238 WM 基因型个体比较,MM 基因型个体的 24 h 尿钠排泄量较低( $P < 0.05$ );与 SCNN1G 基因 rs5735 WW 或 WM 基因型个体相比,MM 基因型个体的 24 h 尿钠排泄量较高( $P < 0.05$ )。rs4073930、rs7404408、rs4073291 不同基因型个体的 24 h 尿钠比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 SCNN1G 基因各位点不同基因型个体 24 h 动态血压** SCNN1G 基因各位点不同基因型患者 24 h 收缩压、白天收缩压、白天舒张压比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),rs4073930、rs7404408、rs4073291、rs5735 位点不同基因型患者 24 h 舒张压比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),rs4073930、rs7404408、rs4073291、rs5735、rs4499238 位点不同基因型患者夜间收缩压比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),所有位点不同基因型患者夜间舒张压比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

**2.4 24 h 尿钠影响因素的多元逐步线性回归分析** 以 24 h 尿钠排泄量为因变量,以与 24 h 尿钠相关的 SCNN1G 各位点基因型(rs4299163、rs5735、rs4499238,哑变量设置以野生纯合子为参考)、性别、年龄、BMI、24 h 尿钾为自变量,进行多元逐步线性回归分析,结果显示,性别、BMI、24 h 尿钾、SCNN1G 基因 rs5735 位点与 24 h 尿钠排泄相关,见表 4。

**2.5 24 h 动态血压影响因素的多元逐步线性回归分析** 分别以 24 h 收缩压、24 h 舒张压为因变量,以 SCNNIG 各基因型(哑变量设置以野生纯合子为参考)、性别、年龄、24 h 尿钠、BMI 为自变量,进行多元逐步线性回归分析,结果显示,性别、年龄、24 h 尿钠是 24 h 收缩压、24 h 舒张压的影响因素。见表 5。

**2.6 基因-环境交互作用** 以 SCNNIG 基因各位点与年龄、性别、BMI 作为自变量,以血压为因变量,采用 GMDR 分析基因-环境交互作用,结果显示,五、六及七阶模型交叉验证一致性均为 10/10,但七阶模型检验样本准确性(0.811 5)低于五、六阶模型(0.811 8),故选五、六阶模型为最佳模型。见表 6。

表 2 SCNNIG 基因不同位点基因型个体的一般临床资料和 24 h 尿钠、尿钾

基因位点	基因型	例数	男性 [例(%)]	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24 h 尿钠 (mmol)	24 h 尿钾 (mmol)
rs4073930	WW	373	190 (50.9)	57.12±12.99	24.99±3.62	163.54±88.18	41.24±17.26
	WM	117	63 (53.8)	56.62±12.80	25.33±3.23	170.13±69.63	41.73±16.10
	MM	21	14 (66.7)	54.67±13.70	24.48±2.39	206.85±82.95	46.47±20.99
	$\chi^2/F$ 值		2.126	0.390	0.685	2.753	0.929
	P值		0.345	0.677	0.505	0.065	0.396
rs7404408	WW	370	187 (50.5)	57.17±12.99	25.00±3.63	163.24±87.66	41.19±17.27
	WM	120	66 (55.0)	56.47±12.78	25.29±3.21	170.88±72.05	41.88±16.08
	MM	21	14 (66.7)	54.67±13.70	24.49±2.39	206.85±82.95	46.47±20.99
	$\chi^2/F$ 值		2.547	0.460	0.605	2.855	0.967
	P值		0.280	0.631	0.547	0.059	0.381
rs4299163	WW	16	13 (81.3)	53.44±11.88	25.14±2.25	189.67±76.77	46.16±22.18
	WM	93	53 (57.0)	58.54±13.16	25.76±3.68	189.46±91.36	43.22±16.73
	MM	402	201 (50.0)	56.66±12.94	24.88±3.47	160.69±82.11 <sup>b</sup>	41.00±17.04
	$\chi^2/F$ 值		7.046	1.383	2.398	5.077	1.225
	P值		0.029	0.252	0.092	0.007	0.295
rs4073291	WW	372	189 (50.8)	57.14±13.00	24.99±3.62	163.79±88.17	41.29±17.26
	WM	118	64 (54.2)	56.55±12.77	25.32±3.21	169.30±69.92	41.59±16.11
	MM	21	14 (66.7)	54.67±13.70	24.49±2.39	206.85±82.95	46.47±20.99
	$\chi^2/F$ 值		2.247	0.419	0.678	2.671	0.907
	P值		0.325	0.678	0.508	0.070	0.404
rs5735	WW	350	177 (50.6)	57.22±12.77	25.02±3.64	164.74±89.58	41.21±17.36
	WM	136	73 (53.7)	56.51±13.37	25.21±3.26	164.55±68.43	41.45±16.12
	MM	25	17 (68.0)	54.68±13.51	24.60±2.52	208.53±79.75 <sup>ab</sup>	47.22±19.53
	$\chi^2/F$ 值		2.992	0.533	0.372	3.239	1.438
	P值		0.224	0.587	0.690	0.040	0.238
rs4499238	WW	15	13 (86.7)	52.80±12.01	25.09±2.32	191.70±79.02	46.92±22.74
	WM	95	54 (56.8)	58.35±12.87	25.74±3.68	191.05±93.06	43.81±16.69
	MM	401	200 (49.9)	56.72±13.00	24.88±3.47	160.16±81.35 <sup>b</sup>	40.84±17.01
	$\chi^2/F$ 值		9.071	1.386	2.346	5.931	1.908
	P值		0.010	0.251	0.097	0.003	0.149

注:正态分布计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示。SCNNIG为上皮钠通道1 $\gamma$ 亚单位;WW为野生型纯合子;WM为突变杂合子;MM为突变纯合子;BMI为体重指数。与WW组相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与WM组相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。所有两两比较均经过Bonferroni校正。

### 3 讨论

高血压是心脑血管疾病发病和死亡的主要原因<sup>[12]</sup>。减少钠的摄入量可降低高血压以及相关心血管事件的发病率和死亡率<sup>[13]</sup>。ENaC 是负责远端肾单位重吸收钠的关键转运蛋白之一。该通道在调节细胞外液量和血压方面起着重要作用。ENaC 在肾脏以外的血压控制中也发挥作用,包括上皮细胞、脉管系统和免疫系

统等<sup>[14]</sup>。ENaC 通常是一种异源三聚体,由 3 个同源亚基组成: $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ <sup>[15]</sup>。第四个亚基  $\delta$  在功能上与  $\alpha$  亚基相似,存在于人类的各种上皮和非上皮组织中,如胰腺、肺和脑<sup>[16-17]</sup>。在人类基因组中 SCNNIG 是编码 ENaC  $\gamma$  亚基的基因,位于 16 号染色体的短臂上。其包含 13 个外显子,但其中只有 12 个包含翻译序列,外显子数量为 8.5~13.5。SCNNIG 基因结构包括胞质 N 末端,细胞外环,两个短疏水段(跨膜域 1 和 2)和胞

质C末端。N和C末端转向细胞质表面,而细胞外环转向细胞外表面,其C末端有一个高度保守序列——PY(脯氨酸酪氨酸)基序<sup>[18]</sup>。

深入研究 ENaC 编码基因的多态性,为高血压的基础研究及疾病防治开辟了新的道路。本研究选取昆

明(包含四区八县)常住人口原发性高血压人群作为研究对象,人口流动性小、人群混居时间长,是一个较好的遗传研究群体。因此在该地区收集高血压患者,比较表型不一致的成员的高血压相关流行病学特征和危险因素,有助于避免分层偏倚。

表3 SCNN1G 基因各位点不同基因型个体 24 h 动态血压( $\bar{x} \pm s$ ) (mmHg)

基因位点	基因型	例数	24 h收缩压	24 h舒张压	白天收缩压	白天舒张压	夜间收缩压	夜间舒张压
rs4073930	WW	373	131.87±13.62	83.22±11.00	133.91±14.32	84.58±12.12	127.11±14.48	79.19±11.20
	WM	117	131.79±14.59	82.94±10.49	134.45±14.74	85.13±11.21	127.52±17.73	78.70±11.42
	MM	21	144.38±20.92 <sup>ab</sup>	89.67±16.05 <sup>ab</sup>	146.71±20.64 <sup>ab</sup>	92.29±16.51 <sup>ab</sup>	137.90±22.90 <sup>ab</sup>	84.86±16.63
	F值		7.840	3.472	7.530	4.020	4.712	2.623
	P值		<0.001	0.032	0.001	0.019	0.009	0.074
rs7404408	WW	370	131.88±13.67	83.20±11.03	133.90±14.37	84.55±12.15	127.13±14.53	79.16±11.23
	WM	120	131.77±14.42	83.02±10.41	134.46±14.58	85.21±11.16	127.45±17.54	78.78±11.33
	MM	21	144.38±20.92 <sup>ab</sup>	89.67±16.05 <sup>ab</sup>	146.71±20.64 <sup>ab</sup>	92.29±16.51 <sup>ab</sup>	137.90±22.90 <sup>ab</sup>	84.86±16.63
	F值		7.841	3.456	7.534	4.063	4.700	2.596
	P值		<0.001	0.032	0.001	0.018	0.009	0.076
rs4299163	WW	16	144.31±23.17	89.00±16.05	147.75±21.99	92.50±15.71	136.88±26.01	84.25±18.22
	WM	93	131.74±13.44 <sup>a</sup>	82.00±10.77	134.01±14.34 <sup>a</sup>	82.41±13.50 <sup>a</sup>	127.43±15.89	77.80±10.76
	MM	402	132.03±14.00 <sup>a</sup>	83.53±11.01	134.16±14.49 <sup>a</sup>	85.33±11.59 <sup>ab</sup>	127.33±15.19	79.46±11.37
	F值		5.815	2.778	6.615	5.357	2.838	2.309
	P值		0.003	0.063	0.001	0.005	0.059	0.100
rs4073291	WW	372	131.92±13.61	83.24±11.01	133.97±14.30	84.61±12.12	127.14±14.49	79.17±11.21
	WM	118	131.64±14.61	82.90±10.46	134.27±14.81	85.03±11.22	127.44±17.68	78.75±11.38
	MM	21	144.38±20.92 <sup>ab</sup>	89.67±16.05 <sup>ab</sup>	146.71±20.64 <sup>ab</sup>	92.29±16.51 <sup>ab</sup>	137.90±22.90 <sup>ab</sup>	84.86±16.63
	F值		7.856	3.485	7.487	3.980	4.698	2.603
	P值		<0.001	0.031	0.001	0.019	0.010	0.075
rs5735	WW	350	131.77±13.43	83.36±11.07	133.80±14.12	84.71±12.23	127.06±14.36	79.28±11.31
	WM	136	131.93±14.62	82.62±10.42	134.51±15.01	84.68±11.12	127.46±17.03	78.57±11.11
	MM	25	143.08±21.17 <sup>ab</sup>	88.64±15.33 <sup>ab</sup>	145.44±20.52 <sup>ab</sup>	91.32±15.73 <sup>ab</sup>	136.96±24.02 <sup>ab</sup>	83.72±16.02
	F值		7.478	3.101	7.289	3.539	4.664	2.115
	P值		0.001	0.046	0.001	0.030	0.010	0.122
rs4499238	WW	15	144.60±23.96	89.40±16.53	147.94±22.75	92.87±16.19	137.60±26.75	83.00±8.47
	WM	95	132.20±13.62 <sup>a</sup>	82.14±10.62	134.46±14.54 <sup>a</sup>	82.81±13.43 <sup>a</sup>	127.86±15.92 <sup>a</sup>	82.14±10.62
	MM	401	131.95±13.95 <sup>a</sup>	83.50±11.04	134.08±14.44 <sup>a</sup>	85.25±11.61 <sup>a</sup>	127.23±15.16 <sup>a</sup>	79.36±11.39
	F值		5.700	2.798	6.378	4.804	3.154	2.353
	P值		0.004	0.062	0.002	0.009	0.044	0.096

注: SCNN1G 为上皮钠通道1 $\gamma$ 亚单位; WW为野生型纯合子; WM为突变杂合子; MM为突变纯合子。与WW组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与WM组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。所有两两比较均经过Bonferroni校正。

表4 高血压患者 24 h 尿钠影响因素的多元逐步线性回归分析( $n=511$ )

自变量	B	SE	$\beta$	t值	P值
常数	83.696	42.135		1.986	0.048
BMI	2.639	1.054	0.109	2.505	0.013
性别(女)	-24.556	7.232	-0.146	-3.396	0.001
24 h尿钾	0.589	0.087	0.281	6.782	<0.001
rs5735位点(WM+MM)	40.649	19.633	0.104	2.070	0.039

注:  $R^2=0.159$ 。BMI为体重指数。

本研究结果发现, SCNN1G 基因 rs4299163、rs5735、rs4499238 位点不同基因型组 24 h 尿钠排泄差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 与 rs4299163 WM 基因型个体比

较, MM 基因型个体 24 h 尿钠排泄量较低( $P < 0.05$ ); 与 rs5735 WW 或 WM 基因型个体相比, MM 基因型个体的 24 h 尿钠排泄量较高( $P < 0.05$ ); 与 rs4499238 WM 基因型个体相比, MM 基因型个体 24 h 尿钠排泄量较低( $P < 0.05$ ); rs4073930、rs7404408、rs4073291 不同基因型个体 24 h 尿钠比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。有报道与本研究结果相似。在健康成年人中, SCNN1G rs5723 G 等位基因携带者倾向于排泄较少的钠<sup>[19]</sup>; 在韩国人群中, SCNN1G 基因的 6 个单核苷酸多态性(rs4073291, rs5735, rs7404408, rs4494543, rs12934362 和 rs6497657)位点在 24 h 尿钠排泄方面存在差异<sup>[20]</sup>。在本研究中, 多元线性回归分析结果显

示,性别、BMI、24 h尿钾、*SCNN1G*基因 rs5735 位点与24 h尿钠排泄相关,但 $R^2$ 值偏低,这可能与未完全纳入与24 h尿钠排泄相关的因素有关,也可能与样本

量有限相关,在今后的研究中可再纳入更多相关因素、扩大样本量来进一步分析。

表5 高血压患者24 h血压影响因素的多元逐步线性回归分析( $n=511$ )

因变量	自变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	$\beta$	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	$R^2$
24 h收缩压	常数	137.063	0.873		153.688	<0.001	0.040
	24 h尿钠	0.018	0.008	0.103	2.315	0.021	
	性别(女)	-3.051	1.279	-0.106	-2.385	0.017	
	年龄	-0.108	0.049	-0.098	-2.217	0.027	
24 h舒张压	常数	106.987	1.982		53.528	<0.001	0.245
	24 h尿钠	0.011	0.004	0.090	2.293	0.022	
	性别(女)	-4.214	0.867	-0.188	-4.858	<0.001	
	年龄	-0.379	0.033	-0.439	-11.318	<0.001	

表6 GMDR分析基因-环境交互作用结果( $n=511$ )

模型	训练样本准确性	检验样本准确性	交叉验证一致性	<i>P</i> 值
rs5735×rs4499238×环境因素	0.916 5	0.796 2	5/10	0.001
rs7404408×rs4299163×rs5735×环境因素	0.922 2	0.811 4	7/10	0.001
rs40739309×rs7404408×rs4299163×rs5735×环境因素	0.922 2	0.811 8	10/10	0.001
rs40739309×rs7404408×rs4299163×rs4073291×rs5735×环境因素	0.922 2	0.811 8	10/10	0.001
rs40739309×rs7404408×rs4299163×rs4073291×rs5735×rs4499238×环境因素	0.922 2	0.811 5	10/10	0.001

注:环境因素纳入了年龄、性别、体重指数。GMDR为广义多因子降维法,是一种统计和机器学习方法,主要用于分析基因-基因交互作用和基因-环境交互作用。训练样本准确性是在训练集上构建的GMDR模型对训练集本身数据拟合程度的度量。检验样本准确性是在检验集上评估由训练集确定的GMDR模型性能的度量,它衡量模型对未见过的数据的预测能力。交叉验证一致性是在K轮交叉验证中,某个特定的因子组合被选为当轮训练集中“最优”模型的次数。

$\text{Na}^+$ 在近端肾小管中被重吸收,但由远曲小管、连接肾小管和集合管组成的远端肾单位也吸收6%~10%的过滤的 $\text{Na}^+$ ,是肾单位微调尿液中钠排泄量的地方<sup>[21]</sup>。在生理条件下,ENaC在远端肾单位上皮的管腔侧表达。ENaC可与 $\text{K}^+$ 通道和钠钾ATP酶相结合,它对水电解质稳态至关重要,包括肾脏钠重吸收和钾排泄。ENaC重吸收钠的同时,管腔侧的正电位驱动 $\text{K}^+$ 分泌,*SCNN1G*基因变异导致ENaC活性增强时, $\text{K}^+$ 排泄同步增加,可能引发低钾血症,低钾血症可激活肾素-血管紧张素系统,进一步促进钠重吸收,形成恶性循环<sup>[22]</sup>。*SCNN1G*基因的某些单核苷酸多态性可能导致 $\gamma$ 亚基的氨基酸替换(如错义突变),改变通道的构象或门控动力学。若多态性位于通道的孔道区(如 $\gamma$ 亚基的跨膜域),可能增加通道的开放概率,延长开放时间,使更多 $\text{Na}^+$ 从管腔进入肾小管上皮细胞,增强钠重吸收,减少尿钠排泄<sup>[23]</sup>。

ENaC受醛固酮和抗利尿激素的正向调节,醛固酮可激活盐皮质激素受体上调血清和糖皮质激素调节激酶1(serum and glucocorticoid-regulated kinase 1, SGK1),抑制Nedd4-2,减少ENaC降解。*SCNN1G*基因变异可能增强 $\gamma$ 亚基对SGK1信号的响应(如磷酸化位点改

变),进一步抑制Nedd4-2活性。在高醛固酮状态下(如高盐饮食),ENaC活性被过度放大,导致钠潴留加剧<sup>[24]</sup>。也有研究发现胰岛素可通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路激活SGK1,间接增强ENaC活性,*SCNN1G*基因变异可能放大胰岛素对ENaC的刺激作用,尤其在胰岛素抵抗状态下,加剧钠潴留<sup>[25]</sup>。富含脯氨酸的序列(PY)位于每个ENaC亚基的C端,可与泛素连接酶Nedd4-2结合,启动通道的泛素化标记及内吞降解。若*SCNN1G*基因的种系突变导致富含脯氨酸的序列丢失或破坏,Nedd4-2无法结合,ENaC泛素化减少,膜稳定性增强,ENaC在细胞膜表面停留时间延长,可导致ENaC膜密度的增加和进一步导致肾脏 $\text{Na}^+$ 重吸收的增加<sup>[26]</sup>。此外,丝氨酸蛋白酶的蛋白水解可激活ENaC,增加钠的重吸收<sup>[27-29]</sup>。因此,*SCNN1G*基因变异可能通过增加ENaC开放概率或增加膜表面ENaC表达而使更多的钠被重吸收,但可能存在种族差异。研究表明,低钠干预对降低携带*SCNN1G*基因特定变异个体的血压可能特别有效<sup>[30]</sup>。

ENaC位于味觉细胞膜内,是盐味的关键介质,盐味觉受体的遗传变异似乎改变了味觉感知,从而导致

了钠盐摄入量的差异<sup>[31]</sup>。本研究中 *SCNN1G* 基因不同基因型 24 h 尿钠排泄存在差异, 尿钠排泄更高的基因型组血压也更高。但需要进一步的研究来确定 *ENaC* 基因变异导致的 24 h 尿钠排泄差异是由于盐味觉感知差异还是肾脏中的钠重吸收差异导致的。

功能性 *ENaC* 通道除了在肾脏中表达, 还在内皮细胞、血管平滑肌细胞、免疫系统中表达, 其表达水平与高血压相关<sup>[32]</sup>。当肾脏中 *ENaC* 活性增强时, 远端肾单位对钠的重吸收增加, 细胞外液容量增加, 心输出量增加, 导致血压升高。内皮细胞中的 *ENaC* 通过增加细胞内钠浓度、增加皮质肌动蛋白细胞骨架密度和抑制内皮型一氧化氮合酶来影响血管张力, 导致内皮硬化, 一氧化氮产生减少, 血管收缩、重塑、纤维化, 进一步导致血压升高<sup>[33]</sup>。血管平滑肌细胞中的 *ENaC* 可以用作机械传感器, 通过剪切力感应机制控制外周血管阻力<sup>[34]</sup>, 而这些位置的 *ENaC* 活性增强会导致许多疾病的血管功能障碍<sup>[35]</sup>。在细胞外钠含量高的条件下, 抗原呈递细胞中的盐感应激酶 *SGK1* 促进了 *ENaC* 亚基的组装<sup>[36]</sup>, 该组装促进钠通过 *ENaC* 进入抗原呈递细胞, 进入细胞后,  $\text{Na}^+$  与  $\text{Ca}^{2+}$  交换, 导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增加和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 激活。PKC 磷酸化并激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶, 可形成异乙酰腺素 (isolevuglandins, IsoLGs; 也称为异酮醛或  $\gamma$ -酮醛)。IsoLGs 是花生四烯酸代谢的高反应性氧化产物, 通过赖氨酸残基加合到蛋白质上。所得的 IsoLG 蛋白加合物具有高度免疫原性, 可存在于激活 T 细胞的主要组织相容性复合体 II 类 (major histocompatibility complex class II, MHC-II) 细胞表面受体上。这种 *ENaC* 介导的免疫细胞活化可导致抗原呈递细胞的白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1  $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 以及 T 细胞的干扰素  $\gamma$  (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和白细胞介素-17A (interleukin-17A, IL-17A) 等促炎细胞因子的分泌, 进而导致血管和肾功能障碍, 从而导致高血压<sup>[37]</sup>。

本研究结果提示, *SCNN1G* 基因各位点不同基因型患者 24 h 收缩压、白天收缩压、白天舒张压比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。本研究也探讨了 *SCNN1G* 基因与环境的交互作用, 发现 rs40739309、rs7404408、rs4299163、rs4073291、rs5735、rs4499238 位点与环境因素性别、年龄、BMI 存在交互作用, 提示 *SCNN1G* 基因多态性与环境因素的协同作用会导致血压升高。有研究发现, *SCNN1A* 和 *SCNN1B* 基因变异与舒张压和平均动脉压相关, *SCNN1D* 基因变异与收缩压、舒张压、平均动脉压和脉压相关, *SCNN1G* 基因变异与血压无关<sup>[38]</sup>。也有研究发现, *SCNN1G* 基因中 rs5735 的次

要 C 等位基因与收缩压、舒张压和平均动脉压降低相关<sup>[39]</sup>。Iwai 等<sup>[40]</sup> 观察到位于 *SCNN1G* 基因启动子区域的变体 G(-173)A (也称为 rs5718) 的次要等位基因与收缩压降低相关。在澳大利亚人群中进行的一项研究观察到, *SCNN1G* 基因 rs13331086 的次要等位基因与收缩压增加相关<sup>[41]</sup>。

本研究主要针对 *SCNN1G* 基因 rs4073930、rs5735、rs7404408、rs4299163、rs4073291、rs4499238 位点的基因型和等位基因频率进行统计学分析, 发现部分位点不同基因型组 24 h 尿钠排泄、收缩压、舒张压差异具有统计学意义, 本研究为 *ENaC* 编码基因的进一步研究提供了数据支撑。然而, 本研究仍存在一些局限性和不足。首先, 从基因多态性位点分布频率来看, 部分基因型分布频率过低, 样本量有限导致可能存在一定偏倚。在今后的研究中需增大样本量及扩大研究地区, 来证实本文结论。其次, 本研究未控制患者的盐摄入量, 未多次留取 24 h 尿钠, 因此可能导致结果存在一定偏差。分析基因-环境交互作用时纳入的指标有限, 未收集患者的吸烟史、饮酒史、是否有运动习惯等指标。在今后的工作中将进一步完善。第三, 高血压是一种多基因遗传病, 并且遗传因素、环境因素及其相互作用都可能影响血压, 因此可能还存在其他影响血压的因素有待于进一步探讨。最后, 本研究缺乏基因位点功能表达研究, 还需要进一步研究加以验证。

#### 本主题国内外已有的结论

• *SCNN1G* 基因变异可致高血压, *SCNN1G* 基因多态性与 24 h 尿钠排泄有相关性, 但不同地区、不同人群研究结果不同。

#### 本文特色与见解

• *SCNN1G* 基因 rs4299163、rs5735、rs4499238 不同基因型与 24 h 尿钠排泄相关。 *SCNN1G* 基因各位点与环境存在交互作用, 进而引起血压升高。

#### 参考文献

- [1] Bailey MA, Dhaun N. Salt sensitivity: causes, consequences, and recent advances[J]. Hypertension, 2024, 81(3): 476-489.
- [2] Xu X, Khunsriraksakul C, Eales JM, et al. Genetic imputation of kidney transcriptome, proteome and multi-omics illuminates new blood pressure and hypertension targets[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 2359.
- [3] Canessa CM, Schild L, Buell G, et al. Amiloride-sensitive epithelial  $\text{Na}^+$  channel is made of three homologous subunits[J]. Nature, 1994, 367(6462): 463-467.
- [4] Shi S, Carattino MD, Hughey RP, et al. *ENaC* regulation by proteases and shear stress[J]. Curr Mol Pharmacol, 2013, 6(1): 28-34.

- [5] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(7): 603-700.
- [6] National Center for Biotechnology Information. (n. d.). *\_rs4073930* (RefSNP Report). dbSNP Short Genetic Variations[DB/OL]. (2025-06-05)[2025-06-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4073930>.
- [7] National Center for Biotechnology Information. (n. d.). *\_rs47404408* (RefSNP Report). dbSNP Short Genetic Variations[DB/OL]. (2025-06-05)[2025-06-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs47404408>.
- [8] National Center for Biotechnology Information. (n. d.). *\_rs4299163* (RefSNP Report). dbSNP Short Genetic Variations[DB/OL]. (2025-06-05)[2025-06-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4299163>.
- [9] National Center for Biotechnology Information. (n. d.). *\_rs4073291* (RefSNP Report). dbSNP Short Genetic Variations[DB/OL]. (2025-06-05)[2025-06-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4073291>.
- [10] National Center for Biotechnology Information. (n. d.). *\_rs5737* (RefSNP Report). dbSNP Short Genetic Variations[DB/OL]. (2025-06-05)[2025-06-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5735>.
- [11] National Center for Biotechnology Information. (n. d.). *\_rs4499238* (RefSNP Report). dbSNP Short Genetic Variations[DB/OL]. (2025-06-05)[2025-06-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4499238>.
- [12] Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline[J]. *Circulation*, 2018, 137(2): 109-118.
- [13] Pitzer AL, Van Beursum JP, Kleyman TR, et al. ENaC in salt-sensitive hypertension: kidney and beyond[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(9): 69.
- [14] Mutchler SM, Kirabo A, Kleyman TR. Epithelial sodium channel and salt-sensitive hypertension[J]. *Hypertension*, 2021, 77(3): 759-767.
- [15] Noreng S, Bharadwaj A, Posert R, et al. Structure of the human epithelial sodium channel by cryo-electron microscopy[J]. *Elife*, 2018, 563(7733): 441-446.
- [16] Giraldez T, Afonso-Oramas D, Cruz-Muros I, et al. Cloning and functional expression of a new epithelial sodium channel delta subunit isoform differentially expressed in neurons of the human and monkey telencephalon[J]. *J Neurochem*, 2007, 102(4): 1304-1315.
- [17] Giraldez T, Dominguez J, Alvarez De La Rosa D. ENaC in the brain: future perspectives and pharmacological implications[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2013, 6(1): 44-49.
- [18] Hanukoglu I, Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases[J]. *Gene*, 2016, 579(2): 95-132.
- [19] Vormfelde SV, Sehr D, Toliat MR, et al. Genetic variation in the renal sodium transporters NKCC2, NCC, and ENaC in relation to the effects of loop diuretic drugs[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(3): 300-309.
- [20] Yang YJ, Kim J, Kwock CK. Association of genetic variation in the epithelial sodium channel gene with urinary sodium excretion and blood pressure[J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): 612.
- [21] Palmer LG, Schnermann J. Integrated control of Na transport along the nephron[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(4): 676-687.
- [22] Suzumoto Y, Zucaro L, Iervolino A, et al. Kidney and blood pressure regulation-latest evidence for molecular mechanisms[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(6): 952-964.
- [23] Kleyman TR, Eaton DC. Regulating ENaC's gate[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(1): C150-C162.
- [24] Soundararajan R, Pearce D, Hughey RP, et al. Role of epithelial sodium channels and their regulators in hypertension[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(40): 30363-30369.
- [25] Pao AC. There and back again: insulin, ENaC, and the cortical collecting duct[J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(10): e12809.
- [26] Tetti M, Monticone S, Burrello J, et al. Liddle syndrome: review of the literature and description of a new case[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 812.
- [27] Bruns JB, Carattino MD, Sheng S, et al. Epithelial Na<sup>+</sup> channels are fully activated by furin- and prostaticin-dependent release of an inhibitory peptide from the gamma-subunit[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(9): 6153-6160.
- [28] Carattino MD, Sheng S, Bruns JB, et al. The epithelial Na<sup>+</sup> channel is inhibited by a peptide derived from proteolytic processing of its alpha subunit[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(27): 18901-18907.
- [29] Kleyman TR, Carattino MD, Hughey RP. ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(31): 20447-20451.
- [30] Zhao Q, Gu D, Hixson JE, et al. Common variants in epithelial sodium channel genes contribute to salt sensitivity of blood pressure: the GenSalt study[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(4): 375-380.
- [31] Dias AG, Rousseau D, Duizer L, et al. Genetic variation in putative salt taste receptors and salt taste perception in humans[J]. *Chem Senses*, 2013, 38(2): 137-145.
- [32] Paudel P, van Hout I, Bunton RW, et al. Epithelial sodium channel  $\delta$  subunit is expressed in human arteries and has potential association with hypertension[J]. *Hypertension*, 2022, 79(7): 1385-1394.
- [33] Mutchler SM, Kleyman TR. New insights regarding epithelial Na<sup>+</sup> channel regulation and its role in the kidney, immune system and vasculature[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(2): 113-119.
- [34] Fronius M. Epithelial Na<sup>+</sup> channel and the glycocalyx: a sweet and salty relationship for arterial shear stress sensing[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2022, 31(2): 142-150.
- [35] Jia G, Habibi J, Aroor AR, et al. Epithelial sodium channel in aldosterone-induced endothelium stiffness and aortic dysfunction[J]. *Hypertension*, 2018, 72(3): 731-738.
- [36] Van Beursum JP, Barbaro NR, McDowell Z, et al. High salt activates CD11c<sup>+</sup> antigen-presenting cells via SGK (serum glucocorticoid kinase) 1 to promote renal inflammation and salt-sensitive hypertension[J]. *Hypertension*, 2019, 74(3): 555-563.
- [37] Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, et al. DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4642-4656.
- [38] Blobner BM, Kirabo A, Kashlan OB, et al. Rare variants in genes encoding subunits of the epithelial Na<sup>+</sup> channel are associated with blood pressure and kidney function[J]. *Hypertension*, 2022, 79(11): 2573-2582.
- [39] Liu F, Yang X, Mo X, et al. Associations of epithelial sodium channel genes with blood pressure: the GenSalt study[J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29(4): 224-228.
- [40] Iwai N, Baba S, Mannami T, et al. Association of sodium channel gamma-subunit promoter variant with blood pressure[J]. *Hypertension*, 2001, 38(1): 86-89.
- [41] Büsst CJ, Scurrah KJ, Ellis JA, et al. Selective genotyping reveals association between the epithelial sodium channel gamma-subunit and systolic blood pressure[J]. *Hypertension*, 2007, 50(4): 672-678.