

# 上皮细胞钠离子通道 ENaC 及其基因研究现状

张丽 李南方

**【摘要】** 人类上皮细胞钠离子通道(hENaC)由 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3个亚单位组成,分别由 *CNN1A*、*SCNN1B*、*SCNN1G* 基因所编码。ENaC 负责钠离子的限速重吸收,对于维持钠的自身平衡、细胞外液量和血压起重要作用。功能获得性 *ENaC* 基因突变可引起一种罕见的遗传性高血压——Liddle 综合征;而功能丧失性 *ENaC* 基因突变可引起一种遗传性低血压——假性低醛固酮血症;原发性高血压是受遗传因素和环境因素共同影响的复杂性疾病,由于 ENaC 的维持钠的自身平衡和血压的重要作用,因此 *ENaC* 基因作为原发性高血压的候选基因而备受关注。

**【关键词】** 上皮细胞钠离子通道; 上皮钠离子通道基因; 高血压

**Present Condition of the Studies of the Epithelial Na<sup>+</sup> Channel (ENaC) and its Genes** ZANG Li, LI Nan-fang. (Xinjiang Vigur Autonomic Hypertension Institute, Xinjiang 830000, China)

Corresponding author: LI Nang-fang. E-mail: lnfang@yahoo.com.cn

**【Abstract】** The human epithelial Na channel is composed of three subunits:  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ , which are encoded by *SCNN1A*、*SCNN1B*、*SCNN1G* genes respectively. ENaC is responsible for the rate-limiting step of sodium reabsorption and thus plays an important role in the maintenance of sodium balance, extracellular fluid volume and blood pressure. Gain-of-function mutations in *ENaC* genes cause an infrequent hereditary hypertension — Liddle syndrome; Loss-of-function mutations in *ENaC* genes cause an hereditary hypertension—Pseudohypoaldosteronism; Essential hypertension is a kind of complex disease cooperated by genetic factors and environmental factors, *ENaC* genes are given more attention as candidate gene of essential hypertension because of its important role in maintenance of sodium homeostasis and blood pressure.

**【Key words】** The epithelial Na<sup>+</sup> channel ; *ENaC* gene ; Hypertension

上皮细胞钠离子通道最初是由 Canessa 等从鼠结肠上皮细胞克隆出来的,而人和鼠的上皮细胞钠通道基因则分别由 McDonald 和 Voilley 等人克隆出来的。随着对上皮细胞钠离子通道和其基因结构功能等认识的深入,人们对上皮细胞钠离子通道及其基因与疾病的关系也有了进一步的认识。

## 1 ENaC 的结构和功能

通过分子克隆技术已证实人类上皮细胞钠离子通道(hENaC)是由 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3个亚单位组成,主要分布在远端肾单位、结肠远端、肺上皮细胞、腮腺、汗腺。人类 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -ENaC 分别由 669、640 和 649 个氨基酸组成,相对分子质量为 75、72 和 74kDa。既

往资料显示 ENaC 复合体由 3 个亚单位( $\alpha_2\beta_1\gamma_1$ )组成,但应用荧光共振能量转移技术测定功能性的 ENaC 复合体包含 9 个亚单位( $\alpha_3\beta_3\gamma_3$ )<sup>[1]</sup>。后期发现的  $\delta$  亚单位在功能上可以替代  $\alpha$  亚单位。ENaC 通道每个亚单位都由两个跨膜区域( $M_1$  和  $M_2$ )、胞质内的氨基端和羧基末端及大的细胞外袢组成,其中两个跨膜区域分别由 *ENaC* 基因第 2 和第 13 外显子编码。 $\alpha$ ENaC 细胞外袢的 282 位组氨酸和  $\gamma$ ENaC 细胞外袢的 238 位组氨酸与镍离子结合减少通道开放的可能性,提示这些位点的组氨酸可能参与了通道的门控<sup>[2]</sup>。第二疏水区域位于第二跨膜区域之前,在第二疏水区域之前的结构域,形成了通道孔的外口,参与通道门控,是阿米诺力结合部位的一部分,与阿米诺力(Amiloride)的敏感性有关<sup>[3]</sup>。 $\gamma$ ENaC 在紧跟第二跨膜区域之后的 573 位谷氨酰胺到 583 位精氨酸区域则是通道正常门控所必需<sup>[4]</sup>。胞质内羧基末端包含了两个富含脯氨酸的区域,第 2

基金项目:国家自然科学基金(30240045)

作者单位:830000,新疆维吾尔自治区高血压研究所

通讯作者:李南方(E-mail:lnfang@yahoo.com.cn)

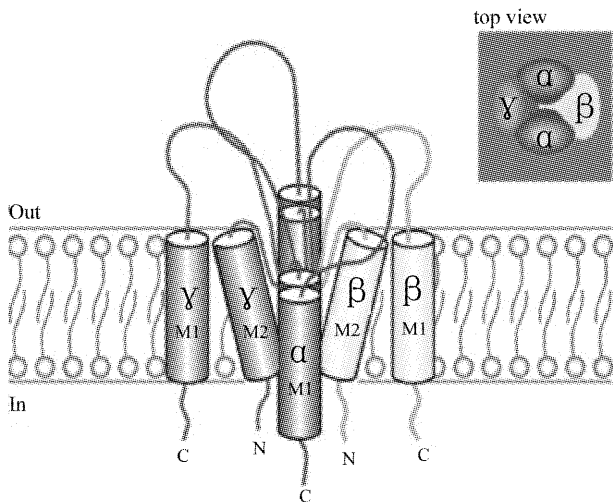


图 1 ENaC 结构式意图  
Fig. 1 Structure of ENaC

个区域即为 PPPxYxxL 结构域。 $\beta$  和  $\gamma$  亚单位突变使该区域的缺失可引起 Liddle 综合征,说明该区域对 ENaC 通道功能调节的重要性<sup>[5]</sup>。Konatas 等<sup>[6]</sup>应用费林蛋白酶不同亚单位嵌合体证实  $\gamma$ ENaC 胞质内末端和两个跨膜区域比  $\beta$ ENaC 相应区域对通道功能性表达更为重要。

ENaC 通道属于非电压依赖性通道,对  $\text{Na}^+$  选择性远高于  $\text{K}^+$ , ENaC 可被阿米诺力阻断,且开放和关闭都很缓慢。ENaC 首先在内质网合成并组装,在高尔基体成熟,以胞吐的方式与细胞膜融合并在细胞膜上表达,之后被泛素化以胞吞的方式进入细胞被降解。ENaC 的基本生理功能是对  $\text{Na}^+$  进行定向跨膜转运。 $\text{Na}^+$  跨膜转运包括两个步骤: $\text{Na}^+$  顺着电化学梯度通过极化膜上的 ENaC 通道进入细胞,细胞内的  $\text{Na}^+$  再通过基侧膜上的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、ATP 酶泵出细胞外。这种活性的跨上皮细胞  $\text{Na}^+$  转运对于维持水钠平衡、血容量及血压起重要作用。ENaC 在肾脏的远端肾单位表达(包括远屈小管和集合管)且受盐皮质激素的控制,在生理状态下, $\text{Na}^+$  在远端肾单位的重吸收仅占滤过负荷的 5%,但已构成肾钠重吸收的限速步骤。呼吸道上皮细胞是通过 ENaC 通道吸收  $\text{Na}^+$  的,对于维持呼吸道表面液体组分起着重要作用。近年来,Drummond 等<sup>[7]</sup>采用免疫斑点法和免疫定位法在分离的脑动脉血管中发现 ENaC,使用阿米诺力或阿米诺力类似物可阻断分离的鼠动脉肌源性收缩,提示 ENaC 为血压调节血管反应所必需。此外,ENaC 可能通过合成或加工分化特异蛋白及皮脂分泌参与了上皮组织分化<sup>[8]</sup>。

## 2 ENaC 基因的分子基础

hENaC 的  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  亚单位分别由 *SCNN1A*、*SCNN1B*、*SCNN1G* 基因编码。

*SCNN1A* 基因位于 12p13,全长 28.7kb。*SCNN1A* 基因由 13 个外显子和 12 个内含子组成,至少包括 8 个 Alu 序列。Alu 序列存在两种剪接变异,将携带这两种剪接变异的  $\alpha$  亚单位和  $\beta$ 、 $\gamma$  亚单位共同在爪蟾卵细胞中表达,使 ENaC 功能失活<sup>[9]</sup>。*SCNN1A* 基因 5'侧翼区长 3.1 kb,其特征为不存在类似 TATA 或 CCAAT 元件,但存在 3 个 GC 盒和几个转录因子结合位点,其中包括 1 个糖皮质激素反应元件。转录蛋白  $\alpha$ ENaC1 和  $\alpha$ ENaC2 是 5'非翻译区不同剪接方式产生 4 种不同的转录物利用两种起始密码所产生。亲水性分析提示转录蛋白  $\alpha$ ENaC1 和  $\alpha$ ENaC2 有共同的空间构象,其区别在于胞质内 N 末端氨基酸长度不同。 $\alpha$ ENaC 胞质内 N 末端可能包含了与细胞膜骨架相互作用和胞质内第 2 信使调节位点,N 末端的变异可能会改变这些相互作用<sup>[10]</sup>。

应用原位杂交和脉冲凝胶电泳技术证实 *SCNN1B* 和 *SCNN1G* 基因都位于 16p12-p13,相距 400 kb。*SCNN1B* 基因全长 78.9 kb,共有 13 个外显子和 12 个内含子。*SCNN1B* 基因 5'非翻译区有两个启动子,上游启动子无 TATA 或 CCAAT 盒,而下游启动子包括 1 个 TATA 盒。两个启动子都有 SP1 结合位点,且 SP1 和 SP3 都可结合到两个核心启动子。*SCNN1B* 基因存在两种转录物,是由于 5'非翻译区不同剪接方式而产生。转录物 h $\beta$ ENaC-1 翻译后产生蛋白  $\beta$ ENaC-1,而转录物 h $\beta$ ENaC-2 翻译后可能产生两种蛋白  $\beta$ ENaC-2 和  $\beta$ ENaC-3。实验证明尽管  $\beta$ ENaC-2、 $\beta$ ENaC-3 和  $\beta$ ENaC-1 相对分子质量不同,但它们都是利用了下游的翻译起始密码,故推测  $\beta$ ENaC-2 和  $\beta$ ENaC-3 相对分子质量不同的原因可能是由于翻译后修饰所致,但在实验中未能证实<sup>[11]</sup>。

*SCNN1G* 基因全长 35 kb,共有 13 个外显子和 12 个内含子。*SCNN1G* 基因 5'侧翼区无 CCAAT 和 TATA 盒,但包含 2 个 GC 盒和几个转录因子结合位点。5'侧翼区存在 1 个核心启动子,位于 5'侧翼区近端 120 bp 内,可以充分驱动报告基因的转录。2 个 GC 盒对转录有增强作用,核心启动子基础活性所必需。在 5'侧翼区有 4 个近乎完整的 Alu 序列,当 Alu 重复序列之间相距很近时,可能发生染色体重整,因为有丝分裂期存在复制滑动或不平衡重组。

*SCNN1G* 基因 5' 侧翼区 Alu 重复序列相距很近, 提示  $\gamma$ ENaC 可能是发生突变的热点。在 5' 侧翼区有一个长的多聚嘌呤-多聚嘧啶序列 (PPy), 位于 Alu 重复序列两侧。PPy 序列参与了 DNA 的空间构象形成, 此区域等位基因变异可能影响局部染色质的结构或转录因子特异性结合, 可改变基础的或可诱导的  $\gamma$ ENaC 的 mRNA 水平<sup>[12]</sup>。

*SCNN1A*、*SCNN1B*、*SCNN1G* 基因都在第 1 外显子(外显子 2) 包含了主要的翻译起始密码, 外显子的数量和长度也极相似, 3 个基因的外显子和内含子邻接部位高度保守, 提示这 3 个基因有共同的进化起源<sup>[11]</sup>。

### 3 ENaC 基因与疾病

3.1 Liddle 综合征 (liddle syndrome, LS) : LS 是一种罕见的家族性常染色体显性遗传疾病, 临床上偶见无家族史的散发病例。其临床表现为青少年发病的低肾素性高血压, 低醛固酮血症, 代谢性碱中毒和  $K^+$  过度排泄。应用阻滞上皮细胞  $Na^+$  重吸收的药物 (如速尿和阿米诺力治疗有效), 表明 LS 是由于肾脏内  $Na^+$  转运异常所致。现已证实 Liddle 综合征其分子基础是 *ENaC* 基因 (*SCNN1B* 和 *SCNN1G*) 功能获得性突变, 最常见的突变是  $\beta$  或  $\gamma$  亚单位 C 端富含脯氨酸的高度保守序列 PPPxYxxL (P: 脯氨酸、Y: 酪氨酸、L: 亮氨酸) 断裂、缺失、提前产生终止密码或移码突变。ENaC 中  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 个亚单位中有 30% ~ 35% 序列是相同的, 在 C 端几乎无保守, 而 PPPxYxxL 序列在 3 个亚单位中是完全一致的。 $\alpha$ -ENaC 端缺失不会导致 LS, 这是由于  $\alpha$ -ENaC 的 C 端通过 Staurosporin 敏感的激酶调节 ENaC, 当 C 端缺失时, 这种调节作用丧失, 抵消了 PPPxYxxL 缺失所产生的作用。因此只有  $\beta$  或  $\gamma$  亚单位的突变才会导致 LS, 而  $\alpha$ -ENaC 突变则不会<sup>[13]</sup>。Hiltunen 等<sup>[14]</sup> 首次报道了 *SCNN1G* 基因发生错义突变, 使细胞外袢的 530 位天冬氨酸突变为丝氨酸导致 LS。

LS 关键性的病理生理改变是 ENaC 过度激活, 钠的重吸收增加, 细胞外液容量扩张。Pradervand 等<sup>[15]</sup> 对 LS 模型鼠在 1 周低盐饮食后, 给予 6 ~ 12 h 钠补充, 发现 LS 模型鼠尿钠排泄延迟, 6 h 盐负荷后, 模型鼠的 ENaC 仍停留在极化膜上。模型鼠皮质集合管的  $Na^+$  电流是对照鼠的近两倍, 提示 LS 模型鼠的 ENaC 高活性。Babien 等<sup>[16]</sup> 对正常人和 LS 患者淋巴细胞进行功能性的 ENaC 表达, 用荧光标记的 ENaC 抗体做定量分析, 发现 LS 患者淋巴细胞

表面结合的抗体是正常人的 2.5 倍, 说明 LS 是由于细胞表面 ENaC 过度表达所致。LS 主要是由于 C 端 PPPxYxxL 的缺失或突变所致, PPPxYxxL 符合与蛋白相互作用的 PY 结构 (PPxY), PY 与蛋白配体 Nedd4 (一种泛素) 的 3 个 WW 结构域相结合, 泛素化是 ENaC 内吞和降解的信号, 可使 ENaC 从细胞表面清除。ENaC 缺失 PY 后, ENaC 不能被有效降解, 因而增加了 ENaC 在细胞表面的表达, 使钠的重吸收增加。引起 LS 的突变也可改变 ENaC 门控, Hiltunen 等<sup>[14]</sup> 将携带引起 LS 的 Asn530Ser 突变的 ENaC 在爪蟾卵细胞上表达, 发现 ENaC 活性是野生型的 2 倍, 但无显著改变 ENaC 细胞表面表达, 这项研究提示突变增加了通道开放的可能性。

3.2 1 型假性低醛固酮血症 (pseudohypoaldosteronism type 1, PHA1) : PHA1 是一种罕见的遗传性疾病。临床表现为新生儿失盐、脱水、低钠血症、低血压、明显的高醛固酮血症、高血钾和代谢性酸中毒。PHA1 的遗传方式包括常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传两种类型。隐性型 PHA1 主要是由于 *ENaC* 基因突变, ENaC 功能丧失所致。ENaC 3 个亚单位中任何一个亚单位的突变使 ENaC 功能丧失, 可产生常染色体隐性遗传 PHA1。引起 PHA1 的 ENaC 突变类型有: 插入突变导致提前产生终止密码、移码突变、缺失突变、错义突变、剪接位点突变、复合型突变<sup>[17,18]</sup>, 这些突变主要发生在 N 末端和细胞外袢。Thomas 等<sup>[19]</sup> 报道了由于 *SCNN1B* 基因 5' 启动子区域纯合突变导致外显子 1 长 1300 bp 的大片段缺失引起 PHA1, 这首次报道 *ENaC* 基因调节部位突变引起临床 PHA1。在鼠和爪蟾卵细胞表达携带有突变的 ENaC 亚单位, 已证实与野生型相比, 突变的 ENaC 通道活性降低。

3.3 原发性高血压: 原发性高血压是遗传与环境因素共同作用的多基因疾病。在原发性高血压中已证实了盐敏感性高血压的存在, Liddle 综合征被认为是盐依赖性高血压, 低肾素是 LS 的激素特征。这种激素特征在原发性高血压人群也被发现, 尤其是在黑人原发性高血压人群更突出。由于 ENaC 维持钠的重吸收及血压的重要作用, 认为 ENaC 是原发性高血压的候选基因是合乎逻辑的。

已证实在 *SCNN1A*、*SCNN1B*、*SCNN1G* 基因分别存在 75、255、138 个单核苷酸多态性。在 *ENaC* 基因多态性中最具代表性的是  $\beta$ ENaC-T594M, 是 *SCNN1B* 基因第 13 外显子所编码  $\beta$  亚单位 C 末端的 594 位的苏氨酸突变为甲硫氨酸的多态性。Dong 等<sup>[20]</sup> 对 186 位加纳人进行  $\beta$ -T594M 多态性研究, 发

现加纳人的高血压与  $\beta$ -T594M 多态性相关。而 Nkeh 等<sup>[21]</sup> 采用病例对照研究评价  $\beta$ -T594M 是否为南非黑人高血压的独立危险因素, 观察了  $\beta$ -T594M 对高血压患者及正常血压者诊室血压和动态血压的影响。高血压患者与正常血压者携带  $\beta$ -T594M 变异基因频率相近, 携带变异等位基因者与不携带变异等位基因者诊室血压和动态血压无差别, 且两组之间高血压病程无差别。研究结果提示  $\beta$ -T594M 多态性不是影响南非黑人高血压的发展及严重程度的重要因素。Baker 等<sup>[22]</sup> 对 14 位携带  $\beta$ -T594M 多态性的黑人原发性高血压患者应用阿米诺力控制血压, 发现阿米诺力能有效地降低这些患者的血压, 该实验结果提示  $\beta$ -T594M 多态性可能有升高血压的作用。Swift 等<sup>[23]</sup> 对携带  $\beta$ -T594M 高血压患者及对治疗抵抗的高血压患者使用阿米诺力单药治疗有效, 该实验如能被大规模的实验证实, 也提示  $\beta$ -T594M 多态性是升高血压的原因。

Iwai 等<sup>[24]</sup> 对 4 075 名日本人 *SCNN1G* 基因多态性和高血压进行了关联研究, 发现在启动子区域 G(-173)A 多态性对收缩压和脉压有显著影响, AA 基因型与收缩压下降 11 mmHg 及脉压下降 8 mmHg 相关联, 且 AA 基因型在低血压人群分布频率高。在人肾脏上皮细胞和 Madin-Darby 狗肾小管上皮细胞进行暂时转染分析提示 G(-173) 等位基因启动子活性高于 A(-173) 等位基因, 提示 G(-173)A 对血压有显著影响, AA 基因型可能对高血压的发生起保护作用。Iwai 等<sup>[25]</sup> 又对 3898 名日本人 *SCNN1A* 基因多态性和高血压进行了关联研究, 发现启动子区域 2139 位核苷酸 A 变异为 G 与血压相关联, GA + GG 基因型蛋白尿发生率显著升高。应用 Madin-Darby 狗肾小管上皮细胞进行暂时转染分析提示 G2139 等位基因启动子活性高于 A2139 等位基因, AA 基因型使 *SCNN1A* 基因低水平表达, 在肾脏钠离子处于低水平重吸收, AA 基因型对高血压的发生起保护作用。

Rayner 等<sup>[26]</sup> 对低肾素低醛固酮水平、低血钾和降压治疗抵抗的高血压患者 *SCNN1B* 和 *SCNN1G* 基因第 13 外显子(编码  $\beta$  和  $\gamma$  亚单位 C 末端)进行序列分析, 139 位黑人患者中有 10 例携带 R563Q 变异, 在 103 位黑人正常血压者中未发现此变异, 在 250 个混血高血压患者中有 7 位携带 R563Q 变异, 在混血正常血压者中仅 1 例携带此变异, 136 例白人中无此变异。低肾素低醛固酮水平的高血压患者变异的等位基因频率显著高于正常血压组, 也高于正常或高肾素的高血压患者, 提示 R563Q 变异可能使

ENaC 活性增高。R563Q 变异是南非黑人及混血者一种新发现的多态性, R563Q 与低肾素高血压相关。

Hannila-Handelberg 等<sup>[27]</sup> 对 27 位低肾素低醛固酮水平的高血压患者和 347 例对治疗抵抗的高血压患者进行 DNA 测序, 同时以 175 例男性正常血压者和 301 例健康人做对照, 发现了  $\beta$ ENaCG589S 和第 12 内含子 i12-17CT 变异及  $\gamma$ ENaCV546I 变异。 $\beta$ -G589S 和  $\gamma$ -V546I 在高血压人群中发生频率为 2%, 在对照人群为 1%。 $\beta$ -G589S 和  $\gamma$ -V546I 变异的等位基因频率在高血压组高于对照组, 但未达到统计学差异。 $\beta$ -G589S 和  $\gamma$ -V546I 在爪蟾卵细胞表达, 对 ENaC 活性无影响。i12-17CT 变异未引起剪接改变。

因此, ENaC 在原发性高血压中所扮演的角色尚不清楚。单个位点的多态性对血压的贡献在连锁分析和功能鉴定中较难检测到, 有时某些多态性可能改变了 ENaC 的调节但并不改变通道的基础功能, 以及 ENaC 的附属蛋白, 如 Nedd4、SGK 可能发生突变等多种复杂原因使 ENaC 和原发性高血压的关系还需进一步研究。

#### 4 小结与展望

上皮细胞钠通道-ENaC 及其基因的研究, 让人们们对体内钠离子的自身平衡和血压的调节有了更深入的认识。ENaC 基因是原发性高血压的候选基因。深入研究 ENaC 基因的多态性作用, 对于原发性高血压的基础研究及疾病防治开辟新的道路。

#### 参 考 文 献

- 1 Staruschenko A, Medina JL, Patel P, et al. Fluorescence resonance energy transfer analysis of subunit stoichiometry of the epithelial Na<sup>+</sup> channel. J Biol Chem, 2004, 279: 27729-27734.
- 2 Sheng S, Perry CJ, Kleyman TR. External nicked inhibits epithelial sodium channel by binding histidine residue within the extracellular domain of alpha and gamma subunits and reducing channel open probability. J Biol Chem, 2002, 277: 50098-50111.
- 3 Ji HL, Bishop LR, Anderson SJ, et al. The role of pre-H2 domain of alpha and delta epithelial Na<sup>+</sup> channels in ion permeation, conduction, and amiloride sensitive. J Biol Chem, 2004, 279: 8428-8440.
- 4 Booth RE, Tong Q, Medina J, et al. A region directly following the second transmembrane domain in gamma ENaC is required for normal channel gating. J Biol Chem, 2003, 278: 41367-41379.
- 5 Furuhashi M, Kitamura K, Mdachi M, et al. Liddle's syndrome caused by a novel mutation in the praline-rich PY motif of the epithelial sodium channel beta-subunit. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90: 340-344.
- 6 Konatas AA, Korbmacher C. The gamma-subunit of ENaC is more important for channel surface expression than the beta-subunit. Am J

- Physiol Cell Physiol ,2003 , 284 : 447-456.
- 7 Drummond HA, Gebremedhin D, Horder DR, *et al.* Degenerin/Epithelial Na<sup>+</sup> channel proteins: components of a vascular mechanosensor. *Hypertension*,2004,44 : 643-648.
  - 8 Mauro T, Guitard M, Belane M, *et al.* The ENaC channel is required for normal epidermal differentiation. *J Invest Dermatol*,2002 , 118 : 589-594.
  - 9 Oh YS, Lec S, Won C, An alu cassette in the human epithelial sodium channel. *Biochim Biophys Acta*,2001,1520 : 94-98.
  - 10 Thomas CP, Auerbach S, Stokes JB, *et al.* 5' heterogeneity in epithelial sodium channel alpha-subunit mRNA leads to distinct NH-terminal variant proteins. *Am J Physiol* ,1998 , 274 : C1312-C1323.
  - 11 Tomas CP, Loftus RW, Liu KZ, *et al.* Genomic organization of the 5' end of human  $\beta$ ENaC and preliminary characterization of its promoter. *Am J Physiol Renal Physiol*,2002,282 : F898-F909.
  - 12 Auerbach SD, Loftus RW, Itani OA, *et al.* Human amiloride-sensitive Epithelial Na<sup>+</sup> channel gamma subunit promoter: functional analysis and identification of a polypurine-polypyrimidine tract with the potential for triplex DNA formation. *Biochem J* ,2000 , 347 : 105-114.
  - 13 Volk KA, Husted RF, Snyder PM, *et al.* Kinase regulation of hENaC mediated through a region in the COOH-terminal portion of the  $\alpha$ -subunit. *Am J Physiol* ,2000,27 : 1047-1054.
  - 14 Hiltunen TP, Hannila-Handelberg T, Petajaniemi N, *et al.* Liddle's syndrome associated with a point mutation in the extracellular domain of the epithelial sodium channel gamma subunit. *J Hypertens* ,2002 , 20 : 2331-2333.
  - 15 Pradervanel S, Vandewalle A, Bens M, *et al.* Dysfunction of the epithelial sodium channel expressed in the kidney of a mouse model for Liddle Syndrome. *J Am Soc Nephrol* ,2003,14 : 2219-2228.
  - 16 Bubien JK, Watson B, Khan MA, *et al.* Expression and regulation of normal and polymorphic epithelial sodium channel by human lymphocytes. *J Biolchem* , 2001,276 : 8557-8566.
  - 17 Saxena A, Hanukoglu I, Saxena D, *et al.* Novel mutations responsible for autosomal recessive multisystem pseudohypoaldosteronism and sequence variants in epithelial sodium channel alpha, beta, and gamma-subunit genes. *J Clin Endocrinol Metab* ,2002 , 87 : 3344-3350.
  - 18 Edelheit D, Hanukoglu I, Gizewska M, *et al.* Novel mutations in epithelial sodium channel (ENaC) subunit genes and phenotypic expression of multisystem pseudohypoaldosteronism, *Clin Endocrinol (Oxf)* ,2005 , 62 : 547-553.
  - 19 Thomas CP, Zhou J, Liu KZ, *et al.* Systemic pseudohypoaldosteronism from deletion of the promoter region of the human Beta epithelial Na (+) channel subunit. *Am J Respir Cell Mol Biol* , 2002 , 27 : 314-319.
  - 20 Dong YB, Plange-Phule J, Owusu I, *et al.* T594M mutation of the beta subunit of the epithelial sodium channel in Ghanaian populations from Kumasi and London and a possible association. *Genet Test* , 2002 , 6 : 63-65.
  - 21 Nkeh B, Samani NJ, Baclenhorst D, *et al.* T594M variant of the epithelial sodium channel beta-subunit gene and hypertension in individual of African ancestry in south Africa. *Am J Hypertens* , 2003,16 : 847-852.
  - 22 Baker EH, Duggal A, Dong Y, *et al.* Amiloride, a specific drug for hypertension in black people with T594M variant? *Hypertension* , 2002 , 40 : 13-17.
  - 23 Swift PA, MacGregor GA. The epithelial sodium channel in hypertension: Genetic heterogeneity and implications for treatment with amiloride. *Am J Pharmacogenomics*,2004 , 4 : 161-168.
  - 24 Iwai N, Baba S, Mannami T, *et al.* Association of sodium channel  $\gamma$ -subunit promoter variant with blood pressure. *Hypertension*,2001 , 38 : 86-89.
  - 25 Iwai N, Baba S, Mannami T, *et al.* Association of sodium channel alpha subunit promoter variant with blood pressure. *J Am Soc Nephrol*,2002 , 13 : 80-85.
  - 26 Rayner BL, Owen FP, King JA, *et al.* A new mutation, R563Q, Of the beta subunit of the epithelial sodium channel associated with low rennin, low aldosterone hypertension. *J Hypertens* ,2003 21 : 921-926.
  - 27 Hannila-Handelberg T, Kontula K, Tikkanen I, *et al.* Common variants of the beta and gamma subunits of the epithelial channel and their relation to plasma renin and aldosterone levels in essential hypertension. *BMC Med Genet*, 2005 , 6 : 4.

(收稿日期:2005-11-11)

(本文编辑:孙岩伟)