

DNA 甲基化与原发性高血压的研究进展*

杜霞¹⁾ 袁洪^{1,2)} 邢晓为^{3)**}

(¹⁾中南大学湘雅三医院心内科, 长沙 410013; (²⁾中南大学湘雅三医院临床药理中心, 长沙 410013;

(³⁾中南大学湘雅三医院医学实验中心, 长沙 410013)

摘要 原发性高血压(简称高血压病)是遗传和环境因素相互作用所导致的一种复杂性疾病。近年来的研究发现, 高血压病的发生和发展与 DNA 甲基化密切相关。11 β -HSD-2、ECE-1 和 AT1b 等基因发生甲基化和去甲基化会影响代谢酶和受体的表达, 从而通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活以及肾性水钠潴留等途径引起高血压的发生, 这可能是高血压发病的一个重要分子机制。基因组低甲基化(如: 高同型半胱氨酸所引起的)会诱发 AT1b、ECE-1 等受体和代谢酶基因发生去甲基化, 从而参与高血压病的发生。深入了解 DNA 甲基化调控在原发性高血压发病过程中的分子机制及药物代谢酶和受体基因甲基化状态的改变对高血压患者降压疗效的影响, 将为临床制定合理化的用药方案提供依据。

关键词 原发性高血压, DNA 甲基化, 基因, 发病机制, 个体化治疗

学科分类号 R394

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00689

DNA 甲基化是表观遗传调控的重要机制之一, 它与肿瘤、遗传病、自身免疫性疾病、衰老的发生密切相关^[1-2]。DNA 甲基化主要发生在基因的启动子区和第一个外显子区的 CpG 岛, 启动子区 CpG 发生甲基化时, 虽然没有 DNA 序列的改变, 但却改变了基因的表现遗传性状, 基因的活性发生了变化, 从而影响细胞分化、基因调控、X 染色体失活和基因印记等诸多过程^[3-4]。

近年来研究发现, DNA 甲基化调控与高血压病的发生密切相关。Gu 等^[5]对中国人群调查发现, 18 岁以上居民高血压人群已达 1.53 亿, 其中男性发病率高于女性。高血压病是遗传和环境相互作用引起的以血压升高为主要临床表现的综合征, 已成为我国 35~64 岁人群中冠心病、脑卒中等心血管事件发病的重要影响因素之一^[5-6]。近年来, 越来越多的证据显示, 代谢酶基因(如: 11 β -HSD-2、ECE-1)、受体基因(如: AT1b)等通过甲基化调控参与了原发性高血压的发生和发展。了解 DNA 甲基化调控在原发性高血压发病过程中的分子机制对于临床合理用药具有重要意义, 本文综述了目前对 DNA 甲基化与原发性高血压发病及药物疗效差异的新进展。

1 受体、代谢酶基因甲基化与原发性高血压

1.1 受体基因甲基化与原发性高血压

目前, 高血压发病遗传因素的分析主要集中在交感神经系统活性增强、肾性水钠潴留、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活等方面。参与高血压发病的受体有很多种, 不同受体引起高血压发病的机制各不相同。其中, 血管紧张素 II 受体(angiotensin II receptor, ATR)主要起介导血管紧张素 II 的作用, 通过强有力的直接收缩小动脉、刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮而扩大血容量, 或通过促进肾上腺髓质和交感神经末梢释放儿茶酚胺, 均可显著升高血压。ATR 分为两种类型, 即: 1 型(AT1)和 2 型(AT2)受体, 其中, AT1 受体又分为 AT1a 和 AT1b

* 国家自然科学基金(30873126), 重大基础研究前期研究专项(2005CCA04000), 研究生教育创新工程 2009 年硕士研究生学位论文创新选题立项项目(2009 ssxt155)和中国博士后科学基金(20090461024)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0731-88618311, E-mail: xingxiaowei2002@yahoo.com.cn

收稿日期: 2009-11-24, 接受日期: 2010-01-25

两个亚型. 近年来的研究发现, AT1b 受体基因可以通过甲基化调控参与高血压的发生和发展. AT1b 受体主要分布于肾上腺, 在垂体和肾脏等部位也可以检测到. Bogdarina 等^[7-8]给予妊娠期间的大鼠低蛋白饮食, 研究发现, 其子代肾上腺 AT1b 受体基因启动子发生显著的去甲基化, AT1b 受体基因表达随之上调, 引起子代对血管紧张素的反应性升高, 收缩压、舒张压均高于正常, 该结果表明, AT1b 受体基因的低甲基化很可能是高血压的潜在病因之一. Bogdarina 等^[9]体外培养转染了 pGL3AT1b 的 Y1 细胞, 用糖皮质激素(地塞米松)干预 6 h, 研究发现糖皮质激素能直接降低 AT1b 基因启动子区甲基化程度, AT1b 受体基因表达随之上调. Nuyt 等^[10]研究发现, 胚胎时期有害环境导致 AT1b 基因启动子 SP1 位点去甲基化, 这种去甲基化状态一直持续到成年时期, 最终导致成年个体 AT1b 基因低甲基化及基因的表达上调, 血压升高. 总之, AT1b 基因启动子区低甲基化或去甲基化会导致高血压的发生.

近年来, 本研究组对 $\beta 1$ -肾上腺素受体($\beta 1$ -adrenergic receptor, $\beta 1$ -AR)基因阅读框及其上游的 5'端区域进行了分析, 发现 $\beta 1$ -AR 基因的启动子区含有 CpG 岛, 易发生甲基化. 通过对大鼠心肌细胞 H9c2 中 $\beta 1$ -AR 基因启动子区进行分析, 发现 $\beta 1$ -AR 基因启动子区存在基因甲基化^[11]. $\beta 1$ -AR 基因甲基化是否与高血压的发病有关目前尚不清楚.

1.2 代谢酶基因甲基化与原发性高血压

机体新陈代谢包括的所有化学反应几乎都是在酶的催化下进行的, 代谢酶是机体赖以生存的基础. 高血压的发病通常伴有机体代谢紊乱, 代谢酶活性的改变通常是引起高血压发生的重要原因之一. 近年来的研究发现, 代谢酶基因可以通过甲基化调控参与原发性高血压的发生和发展. 目前研究较多的主要是 11β -类固醇脱氢酶-2 和内皮素转换酶 1.

11β -类固醇脱氢酶-2 (11β -hydroxysteroid dehydrogenase-2, 11β -HSD-2)基因定位于 16q22, 编码氨基酸分子质量为 44 127 u. 11β -HSD-2 选择性地在外周血单核细胞、肾上腺等部位表达, 是催化有活性的糖皮质激素转化为无活性的糖皮质激素的一种重要的微粒体酶, 它通过氧化作用使糖皮质激素失活而保护盐皮质激素受体, 如果肾 11β -HSD-2 活性降低, 使肾脏游离皮质醇水平增

高, 过多的皮质醇与醛固酮受体结合产生了高盐皮质激素状态, 引起水钠潴留、血容量增加, 从而导致高血压^[12]. Alikhani-Koopaei 等^[13]研究发现, 11β -HSD-2 基因启动子及第一外显子区的 CpG 岛发生甲基化会导致基因转录活性的降低, 引起 11β -HSD-2 表达下降, 导致血压升高. 体外培养人类细胞及大鼠活体实验证实, 给予 DNA 甲基化酶抑制剂 5-氮杂胞苷及普鲁卡因胺后, 11β -HSD-2 基因的转录水平提高, 提示成年个体 DNA 甲基化水平的改变与高血压的发病密切相关. Friso 等^[14]对原发性高血压患者和继发性高血压患者进行研究, 发现人外周血单核细胞上的 11β -HSD-2 基因启动子区甲基化水平与基因表达水平呈负相关, 11β -HSD-2 基因启动子区甲基化程度增高, 11β -HSD-2 基因表达下降, 血压升高. 此外, Wyrwoll 等^[15]对孕妇的研究显示, 孕妇在服用地塞米松后会降低其子代肾脏 11β -HSD-2 的表达, 导致血压升高. Burns 等^[16]认为, 这种现象是由于子代胚胎植入子宫的过程中绝大多数基因会发生去甲基化反应, 而由于母体子宫内环境不同引起去甲基化水平的差异, 导致基因表达的差异. 以上的研究证实, 11β -HSD-2 基因启动子区甲基化与高血压发病密切相关.

内皮素转换酶 1(endothelin converting enzyme-1, ECE-1)基因定位于 1p36.1, 编码氨基酸分子质量为 87 164 u, 主要分布于血管内皮细胞^[17]. 内皮素-1 (endothelin, ET-1)强烈收缩入球和出球小动脉、降低肾血流和肾小球滤过率、导致尿液和钠排泄减少, 从而导致血压升高. ECE 是生成有生物活性 ET-1 的主要限速酶, 是调控 ET-1 水平的重要因素. ECE-1 的主要作用是维持血管的紧张性, ECE-1 基因表达上调使体内 ET-1 生成增多, 导致血压升高. Funke-Kaiser 等^[17-18]进一步研究发现, 内皮素转换酶(ECE-1c)基因启动子区存在 CpG 岛, 在体外血管内皮细胞实验中, ECE-1c 基因启动子区 CpG 岛的甲基化会降低转录活性, ECE-1c 表达下降, 反之, 该基因启动子区去甲基化会增强转录活性.

2 高同型半胱氨酸所致的基因组 DNA 低甲基化与原发性高血压

同型半胱氨酸(homocystine, Hcy)是一种含硫氨基酸, 为甲硫氨酸和半胱氨酸代谢过程中的代谢产物. Lim 等^[19]对 Hcy 和血压水平进行了一项横向

调查, 在排除了其他的心血管危险因素后, 调查显示 Hcy 水平与血压呈独立正相关. Mizrahi 等^[20]对 有中风病史的高血压患者进行研究, 也同样发现高 Hcy 血症与高血压相关. 以上研究表明, Hcy 浓度升高会增加高血压的发病风险. 目前, 许多学者对高 Hcy 引发的高血压的可能机制阐释如下: a. 高 Hcy 引起一氧化氮生物利用度改变, 使氧化应激反应及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 活性增强, 导致血管壁重塑^[21]; b. 高 Hcy 引起 MMP 活性增强, 内皮细胞及动脉平滑肌细胞之间有大量的细胞外基质沉积, 导致内皮细胞解耦联, 动脉功能失调^[22]; c. 高 Hcy 降低机体对乙酰胆碱的反应性, 一氧化氮合酶活性降低, 活性氧生成增加, 损伤了乙酰胆碱介导的血管内皮依赖性舒张功能, 导致血压升高^[23].

然而, Hcy 在机体内的功能是比较复杂的. 在体内 Hcy 是由甲硫氨酸转甲基后生成的 S-腺苷同型半胱氨酸 (S-adenosyl homocysteine, AdoHcy) 经 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶作用生成的 (图 1)^[24]. 细胞内 Hcy 可以通过以下 3 种途径进行代谢: a. Hcy 通过再甲基化转变成甲硫氨酸, 体内有 50% Hcy 在甲硫氨酸合成酶的作用下, 以维生素 B12 为辅因子, 以 N5-甲基四氢叶酸为甲基供体, 发生再甲基化, 重新合成甲硫氨酸^[24] (图 1). b. 缩合形成胱硫醚. c. 释放到细胞外基质. 机体内 Hcy 含量主要受遗传和环境营养两种因素调控. 影响 Hcy 的遗传因素主要是指甲烯四氢叶酸还原酶 (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)、胱硫醚缩合酶 (cystathionine β -synthase, CBS)、甲硫氨酸合成酶 (methionine synthase, MS) 这三种酶. 环境营养因素主要是指代谢辅助因子如: 叶酸、维生素 B6、B12 等^[25]. 如果维生素 B12、叶酸等维生素不足就会造成获得性 Hcy 代谢障碍. 维生素 B12 是 5-甲基四氢叶酸转甲基酶的辅酶, 而 5-甲基四氢叶酸则是体内甲基的间接供体, 两者的缺乏使甲基不能转移, 阻碍甲硫氨酸的再生成, 同时造成 Hcy 的蓄积. Kim 等^[26]给予 36 只雌性 SD 大鼠三种不同的饮食, 发现给予 Hcy 饮食的大鼠血浆叶酸水平明显降低, Hcy 水平明显升高, 肝脏中 AdoHcy 水平升高, 而甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl methionine, AdoMet) 下降, 导致 DNA 低甲基化. 高 Hcy 患者体内甲基供体活性下降, 致使基因组 DNA 甲基化水平下调, 补充叶酸可以逆转这种甲基化下调^[27].

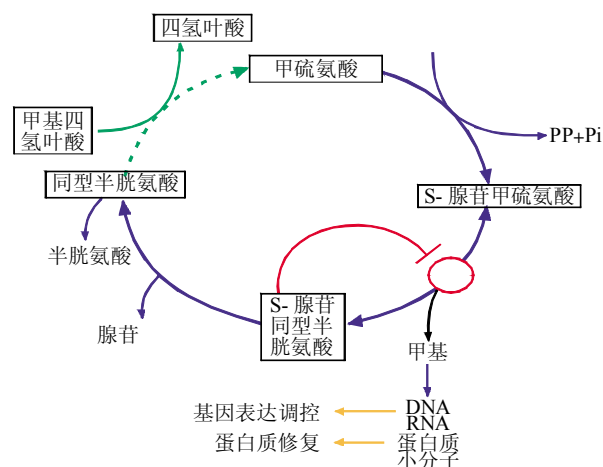


Fig. 1 The unbalanced methylation model of homocysteine action^[28]

图 1 同型半胱氨酸代谢不平衡甲基化模式^[28]

Castro 等^[29]研究发现, 在心血管疾病病人中, 血浆总 Hcy 和 AdoHcy 普遍高于正常值, 而 S-腺苷甲硫氨酸 /S-腺苷同型半胱氨酸 (AdoMet/AdoHcy) 比值和基因组甲基化程度比对照组低. 血浆总 Hcy 与 AdoHcy 以及 AdoMet/AdoHcy 比值具有明显的相关性, 换句话说, 血浆总 Hcy 浓度可以反映机体 AdoHcy 水平. 血浆 Hcy、AdoHcy 水平增高会引起基因组 DNA 低甲基化. 姜怡邓等^[30]研究高 Hcy 对平滑肌细胞 DNA 甲基化的影响, 发现, 随着半胱氨酸浓度增加, AdoHcy 水平增加, AdoMet/AdoHcy 比率下降, S-腺苷同型半胱氨酸水解酶水平下降, 引起平滑肌细胞 DNA 去甲基化. Ingrosso 等^[28]通过对尿毒症患者研究进一步证实, 体内 Hcy 水平与基因组甲基化水平呈负相关.

由高 Hcy 和 AdoHcy 水平所致的基因组低甲基化, 容易诱发 AT1b、ECE-1 等基因去甲基化, 这些受体和代谢酶基因表达上调后, 可能会通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活以及肾性水钠潴留等途径引起高血压的发生. 因此, 高 Hcy 和 AdoHcy 所引起的基因组低甲基化状态, 可能是高血压发生的另外一种机制.

3 DNA 甲基化与药物疗效差异

近年来, 高血压病个体化药物治疗越来越受到人们的重视. 目前对高血压个体化治疗的研究主要集中在基因多态性方面. 如: Johnson 等^[31]应用美托洛尔对高血压患者进行治疗时发现, β 1-AR 基

因 389 位的 Arg 是纯合子的患者血压下降几乎是杂合子患者的 3 倍, 认为 $\beta 1$ -AR 基因多态性可以影响美托洛尔的降压疗效。然而, 高血压的发生是遗传与环境相互作用的结果, 高血压相关的一些代谢酶、受体基因通过 DNA 甲基化调控参与了原发性高血压的发生和发展, 这些 DNA 甲基化状态的改变是否会影响降压药的疗效, 目前尚不清楚。

目前已有大量研究表明, DNA 甲基化状态的改变会影响个体对药物的反应性^[32]。DNA 甲基化抑制剂 5-aza-Cyd 已经应用于临床试验作为常规化疗方案的补充, 在肿瘤化疗方面发挥重要作用^[33-34]。Evison 等^[32]体外研究发现, 新型蒽醌类抗肿瘤药(pixantrone)在分散的 CpG 甲基化双峰区与 DNA 形成加合物较其他区域增强了 2~5 倍, 这种甲基化诱导的 pixantrone-DNA 加合物增强对甲基化区域非常敏感, CpG 岛甲基化不足的 HCT116 结肠癌细胞耐 pixantrone 和阿霉素的能力相对于野生型分别增加 12 和 10 倍, 这表明这些药物可以选择性识别多数肿瘤类型都存在的 CpG 岛甲基化区域, 提高抗肿瘤药物的疗效。Alyaqoub 等^[35]研究布地奈德及 R115777 联合用药对小鼠肺癌的防治效果, 结果证实, 联合用药效果优于单药治疗, 且该用药方案阻止并逆转了肺癌组织中的低甲基化, 说明肺癌治疗中提高甲基化水平可以提高药物疗效。Koga 等^[36]在研究胃癌时发现, 有丝分裂关键基因 CHFR (checkpoint with forkhead-associated and ring finger) 5'端区域发生甲基化, 改变了细胞对微管抑制剂多西紫杉醇和紫杉醇的反应性。Yanokura 等^[37]应用紫杉醇对子宫内膜癌进行治疗, 也同样发现 CHFR 基因的异常甲基化会改变对紫杉醇的反应性, 从而造成疗效出现个体差异。

本研究组对 300 例汉族高血压患者进行美托洛尔降压治疗, 研究显示, 基因型相同的高血压患者, 经过年龄、性别匹配后, 降压效果仍然存在差异^[38-40]。 $\beta 1$ -AR 是美托洛尔的作用靶标, 我们对大鼠心肌细胞 H9c2 的研究发现, DNA 甲基化酶抑制剂 5-aza-Cyd 处理后, $\beta 1$ -AR 基因的表达上调, 表明 $\beta 1$ -AR 基因启动子区存在甲基化。我们推测, $\beta 1$ -AR 基因甲基化可能是导致美托洛尔降压疗效出现差异的一个重要原因^[11, 41]。

4 展 望

综上所述, 高血压相关的代谢酶基因(如: 11 β -HSD-2、ECE-1 等)、受体基因(如: AT1b 等)

及甲基化影响因子通过甲基化调控参与高血压的发生与发展。随着表观遗传学的发展, 将会有更多的与原发性高血压发病有关的甲基化调控机制得到阐明, 对这些 DNA 甲基化调控机制的深入研究使我们对原发性高血压的发病机制有了新的认识。除了 DNA 甲基化, 其他表观遗传修饰如: 组蛋白修饰、染色质重塑等也可能参与原发性高血压的发生与发展, 对这些表观遗传修饰还有待于进一步研究。

影响原发性高血压降压疗效的原因很多, 高血压相关基因的甲基化与去甲基化调控可能是影响临床药物降压疗效差异的分子机制之一。因此, 在临床制定个体化用药方案时, 不仅仅要考虑基因的多态性, 同时还需要关注代谢酶、受体的甲基化修饰情况。深入了解 DNA 甲基化调控在原发性高血压发病过程中的分子机制, 将有助于提供更优化的个体化治疗方案, 降低联合用药的毒副作用。

参 考 文 献

- [1] 谭双香, 李 君, 易 红, 等. 基因甲基化导致鼻咽癌组织 14-3-3 σ 表达下调. 生物化学与生物物理进展, 2009, **36**(6): 743-749
Tan S X, Li J, Yi H, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2009, **36**(6): 743-749
- [2] McCabe M T, Brandes J C, Vertino P M. Cancer DNA methylation: molecular mechanisms and clinical implications. Clin Cancer Res, 2009, **15**(12): 3927-3937
- [3] Cotton A M, Avila L, Penaherrera M S, *et al.* Inactive X chromosome-specific reduction in placental DNA methylation. Hum Mol Genet, 2009, **18**(19): 3544-3552
- [4] Deng T, Kuang Y, Zhang D, *et al.* Disruption of imprinting and aberrant embryo development in completely inbred embryonic stem cell-derived mice. Dev Growth Differ, 2007, **49**(7): 603-610
- [5] Gu D F, Reynolds K, Wu X G, *et al.* Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China. Hypertension, 2002, **40**(6): 920-927
- [6] Kelly T N, Gu D F, Chen J, *et al.* Hypertension subtype and risk of cardiovascular disease in Chinese adults. Circulation, 2008, **118**(15): 1558-1566
- [7] Bogdarina I, Murphy H C, Burns S P, *et al.* Investigation of the role of epigenetic modification of the rat glucokinase gene in fetal programming. Life Sci, 2004, **74**(11): 1407-1415
- [8] Bogdarina I, Welham S, King P J, *et al.* Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. Circ Res, 2007, **100**(4): 520-526
- [9] Bogdarina I G, King P J, Clark A J. Characterization of the angiotensin (AT1b) receptor promoter and its regulation by glucocorticoids. J Mol Endocrinol, 2009, **43**(2): 73-80
- [10] Nuyt A M, Szyf M. Developmental programming through epigenetic changes. Circ Res, 2007, **100**(4): 452-455

- [11] Yuan H, Huang Z J, Xing X W, *et al.* Inhibitors of DNA methyltransferase and histone deacetylase regulate the expression of β 1-adrenoceptor gene in myocardial cells. *Cell Biol Int*, 2008, **32** (3): S7-S8
- [12] Draper N, Stewart P M. 11-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol*, 2005, **186**(2): 251-271
- [13] Alikhani-Koopaei R, Fouladkou F, Frey F J, *et al.* Epigenetic regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression. *Clin Invest*, 2004, **114**(8): 1146-1157
- [14] Friso S, Pizzolo F, Choi S W, *et al.* Epigenetic control of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension. *Atherosclerosis*, 2008, **199**(2): 323-327
- [15] Wyrwoll C S, Mark P J, Waddell B J. Developmental programming of renal glucocorticoid sensitivity and the renin-angiotensin system. *Hypertension*, 2007, **50**(3): 579-584
- [16] Burns S P, Desai M, Cohen R D, *et al.* Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. *J Clin Invest*, 1997, **100**(7): 1768-1774
- [17] Funke-Kaiser H, Reichenberger F, Kopke K, *et al.* Differential binding of transcription factor E2F-2 to the endothelin-converting enzyme-1b promoter affects blood pressure regulation. *Hum Mol Genet*, 2003, **12**(4): 423-433
- [18] Funke-Kaiser H, Thomas A, Bremer J, *et al.* Regulation of the major isoform of human endothelin-converting enzyme-1 by a strong housekeeping promoter modulated by polymorphic microsatellites. *J Hypertens*, 2003, **21**(11): 2111-2124
- [19] Lim U, Cassano P A. Homocysteine and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey, 1998-1994. *Am J Epidemiol*, 2002, **156**(12): 1105-1113
- [20] Mizrahi E H, Noy S, Sela B A, *et al.* Further evidence of interrelation between homocysteine and hypertension in stroke patients: a cross-sectional study. *Isr Med Assoc J*, 2003, **9** (15): 791-793
- [21] Steed M M, Tyagi N, Moshal K, *et al.* Homocysteine and oxidative mechanisms of vascular remodeling. *FASEB J*, 2007, **21**: 897.25 (Meeting Abstract)
- [22] Ovechkin A V, Tyagi N, Sen U, *et al.* 3-Deazaadenosine mitigates arterial remodeling and hypertension in hyperhomocysteinemic mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, **291**(5): L905-L911
- [23] Virdis A, Ghiadoni L, Cardinal H, *et al.* Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocystinemia in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **38**(4): 1106-1115
- [24] Ingrosso D, Perna A F. Epigenetics in hyperhomocysteinemic states. A special focus on uremia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, **1790**(9): 892-899
- [25] Wilson F A, van den Borne J J, Calder A G, *et al.* Tissue methionine cycle activity and homocysteine metabolism in female rats: impact of dietary methionine and folate plus choline. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, **296**(4): e702-e713
- [26] Kim J M, Hong K, Lee J H, *et al.* Effect of folate deficiency on placental DNA methylation in hyperhomocysteinemic rats. *J Nutr Biochem*, 2009, **20**(3): 172-176
- [27] Kim J M, Hong K, Lee S, *et al.* Folate supplementation to the hyperhomocysteinemic pregnant rats prevent the alteration of homocysteine metabolism and DNA methylation in the placenta. *FASEB J*, 2007, **21**: A345
- [28] Ingrosso D, Cimmino A, Perna A F, *et al.* Folate treatment and unbalanced methylation and changes of allelic expression induced by hyperhomocysteinaemia in patients with uraemia. *Lancet*, 2003, **361**(9370): 1693-1699
- [29] Castro R, Rivera I, Struys E A, *et al.* Increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease. *Clin Chem*, 2003, **49**(8): 1292-1296
- [30] 姜怡邓, 张建中, 黄英, 等. 高半胱氨酸在平滑肌细胞中介导 DNA 甲基化及机制的研究. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34**(5): 479-489
- Jiang Y D, Zhang J Z, Huang Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34**(5): 479-489
- [31] Johnson J A, Zineh I, Puckett B J, *et al.* Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, **74**(1): 44-52
- [32] Evison B J, Bilardi R A, Chiu F C, *et al.* CpG methylation potentiates pixantrone and doxorubicin-induced DNA damage and is a marker of drug sensitivity. *Nucleic Acids Res*, 2009, **37**(19): 6355-6370
- [33] Zhang Y J, Zhao S L, Tian X Q, *et al.* Combined inhibition of Dnmt and mTOR signaling inhibits formation and growth of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2009, **24**(6): 629-639
- [34] 张祖萍, 武明花, 唐海林, 等. 5-Aza-CdR 对胶质瘤细胞生长及 LRRC4 基因异常甲基化的影响. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(7): 904-909
- Zhang Z P, Wu M H, Tang H L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(7): 904-909
- [35] Alyaqoub F S, Tao L H, Kramer P M, *et al.* Prevention of mouse lung tumors and modulation of DNA methylation by combined treatment with budesonide and R115777(ZarnestraTM). *Carcinogenesis*, 2007, **28**(1): 124-129
- [36] Koga Y, Kitajima Y, Miyoshi A, *et al.* The significance of aberrant CHFR methylation for clinical response to microtubule inhibitors in gastric cancer. *J Gastroenterol*, 2006, **41**(2): 133-139
- [37] Yanokura M, Banno K, Kawaguchi M, *et al.* Relationship of aberrant DNA hypermethylation of CHFR with sensitivity to taxanes in endometrial cancer. *Oncol Rep*, 2007, **17**(1): 41-48
- [38] Yuan H, Huang Z J, Yang G P, *et al.* Effects of polymorphism of the β 1-adrenoreceptor and CYP2D6 on the therapeutic effects of metoprolol. *J Int Med Res*, 2008, **36**(6): 1354-1362
- [39] Yuan H, Huang Z J, Liu J J, *et al.* Influence on metoprolol antihypertensive effect of β 1-adrenoceptor gene polymorphism and methylated modification. *Cell Biol Int*, 2008, **32**(3): S7
- [40] Zineh I, Beitelshees A L, Gaedigk A, *et al.* Pharmacokinetics and

- CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, **76**(6): 536–544
- [41] Jiang Q X, Yuan H, Huang Z J. DNA methylation might be the epigenetic molecular mechanism of different antihypertensive efficacy of metoprolol in β 1-AR gene-directed therapy. *Med Hypotheses*, 2009, **72**(3): 364–365

DNA Methylation and Essential Hypertension: A Review*

DU Xia¹⁾, YUAN Hong^{1,2)}, XING Xiao-Wei³⁾**

¹⁾ Department of Cardiology, Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China;

²⁾ Clinical Pharmacology Center, Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China;

³⁾ Department of Center for Medical Experiments, Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract Essential hypertension (EH) is a complex disease caused by interaction of genetic and environmental factors. Increasing evidences suggest that hypomethylation of certain genes is involved in pathogenesis of EH. Alteration in methylation status affects expression of genes encoding 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 (11 β -HSD-2), endothelin converting enzyme-1 (ECE-1) and angiotensin II receptor type 1b (AT1b) and hence results in hyperactivation of renin-angiotensin-aldosterone system and reduced renal sodium retention. Genomic hypomethylation can be induced by homocystine (Hcy). Study of metabolizing enzyme and receptor gene methylation regulation and its relation to antihypertensive effects will help understand the pathogenesis of EH and provide evidence for improving clinical treatment of EH.

Key words essential hypertension, DNA methylation, gene, pathogenesis, individual treatment

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00689

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(30873126), Research of the Ministry of Science and Technology(2005CCA04000), 2009 Graduate Education Innovation Project of Central South University(2009 ssxt155) and China Postdoctoral Science Foundation (20090461024).

**Corresponding author.

Tel: 86-731-88618311, E-mail: xingxiaowei2002@yahoo.com.cn

Received: November 24, 2009 Accepted: January 25, 2010