

DOI: 10.13376/j.cbls/2015079

文章编号: 1004-0374(2015)05-0590-05

# DNA甲基化修饰与原发性和高血压发病关联的研究

范 瑞, 钟琦珑, 毛书奇, 朱 雯, 张莉娜\*

(宁波大学医学院预防医学系浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211)

**摘 要:** DNA 甲基化作为最早发现的一种表观遗传修饰方式, 是目前研究的热点之一。甲基化修饰虽不改变 DNA 序列, 但对基因的表达起重要的调节作用。原发性高血压作为全球主要的公共健康问题, 其发生是遗传与环境等多因素共同作用的结果, 被认为是受 DNA 甲基化等表观遗传学规律调控的人类重要疾病。现就近年来有关 DNA 甲基化与原发性和高血压发病关联的研究进展作一综述。

**关键词:** 原发性高血压; 基因; 表观遗传; DNA 甲基化

**中图分类号:** Q344; R394 **文献标志码:** A

## The research of DNA methylation and its causation in the pathogenesis of essential hypertension

FAN Rui, ZHONG Qi-Long, MAO Shu-Qi, ZHU Wen, ZHANG Li-Na\*

(Department of Preventive Medicine, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology,  
School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

**Abstract:** DNA methylation, one of the earliest discovered epigenetic manners, is currently a hot topic in life sciences. Although methylation does not change DNA sequence, it plays an important regulatory role in the process of gene expression. Besides, as one of the major public health problems, essential hypertension (EH) is an important human disease, caused by a combination of genetic and environmental factors, which is considered to be regulated by epigenetic, such as DNA methylation. This paper summarizes recent progress regarding the association between DNA methylation and the pathogenesis of essential hypertension.

**Key words:** essential hypertension; gene; epigenetic; DNA methylation

原发性高血压 (essential hypertension, EH) 作为心脑血管疾病的最大危险因素, 导致全球每年超过 760 万人死亡, 已成为全球主要的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。因此, 研究高血压的发病机制, 进而对高血压进行防治迫在眉睫。虽然高血压的发病机制尚未完全阐明, 但有证据表明基因、环境及其相互作用在高血压的发生发展过程中起重要作用<sup>[2]</sup>。环境因素可以影响基因的表达, 而表观遗传学机制是疾病发生过程中将基因型与表型联系起来的纽带<sup>[3]</sup>, 其作用类似“红绿灯”, 控制着基因的活化与失活<sup>[4]</sup>。DNA 甲基化作为一种常见的表观遗传修饰, 常发生在 CpG 岛, CpG 岛是基因组中富含 GC (鸟嘌呤和胞嘧啶) 的 DNA 序列, 常位于多数基因的启动子区和第一外显子区<sup>[5]</sup>, 长约 1 kb。在正常的生理条件

以及一些疾病发生环节中, DNA 甲基化能够通过影响染色质结构、DNA 构象稳定性以及与蛋白质相互作用方式等起到调控基因表达的作用, 并且是一个可逆过程<sup>[6]</sup>。

近年来已有证据表明, DNA 甲基化与肿瘤、心血管疾病、免疫疾病、精神病等多种疾病相关<sup>[7-10]</sup>, 并且越来越多的研究显示, 神经内分泌系统、免疫系统相关基因的 DNA 甲基化改变, 参与了 EH 的

收稿日期: 2014-11-17; 修回日期: 2014-12-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(81373094); 宁波市社发攻关项目(2014C50051); 宁波大学王宽诚幸福基金项目和宁波大学优秀学位论文培育基金项目(py2014015)

\*通信作者: E-mail: zhanglina@nbu.edu.cn

发生发展。由于EH发病机制十分复杂, 本文仅侧重于表观遗传中的DNA甲基化方面, 对有关DNA甲基化与EH发病关联的研究进展作一综述。

## 1 神经内分泌系统相关基因DNA甲基化与EH

神经内分泌系统的紊乱与高血压的发生发展密切相关, 该系统相关基因的变异及甲基化等表观遗传性状的分析已成为高血压病因探讨的主要组成部分。早期研究已发现血管紧张素II受体(angiotensin II receptor, ATR)基因<sup>[11-15]</sup>、11 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶-2(11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2, 11 $\beta$ -HSD-2)基因<sup>[16-18]</sup>、内皮素转换酶1(endothelin converting enzyme-1, ECE-1)基因<sup>[19-20]</sup>、雌激素受体(estrogen receptor, ER)基因<sup>[21-22]</sup>的DNA甲基化改变参与了EH的发生发展, 而且已有相关研究人员对这些基因的甲基化与EH间的关系做了深入的归纳整理, 在此本文不再赘述, 而针对该系统新近的相关研究综述如下。

### 1.1 去甲肾上腺素受体转运体(norepinephrine transporter receptor, NET)基因

NET是一种Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>依赖性转运蛋白, 分布在去甲肾上腺素神经元。成熟的去甲肾上腺素神经元中的NET在维持去甲肾上腺素稳态中起着重要作用, 其功能是通过高亲和力的选择性摄取, 将释放到突触间隙的去甲肾上腺素再运回突触前神经元的末梢内<sup>[23]</sup>, 从而清除释放到突触间隙的去甲肾上腺素。已有相关高血压研究证实, NET功能的下降会造成高血压患者交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)活性增强<sup>[24]</sup>, 这对高血压的发生起着重要作用。近期有报道指出, 在高血压患者中NET基因启动子区DNA甲基化水平比健康受试者高, 同时伴有去甲肾上腺素再摄取的减少, 导致细胞外去甲肾上腺素水平升高、SNS活性增强, 提示可能是甲基化介导的基因沉默引起了NET功能的异常<sup>[25]</sup>;但也有研究表明, NET基因启动子区DNA甲基化水平在病例组与对照组间的差异没有统计学意义<sup>[26]</sup>, 这提示后续的研究需充分考虑入选人群特征、样本的组织异质性等因素, 并应当将时间因素考虑在内, 以前瞻性设计的思维进行更深层次的机制探讨。

### 1.2 血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)基因

ACE作为肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的关键酶, 参与血管紧张素I和

缓激肽代谢<sup>[27]</sup>, 催化血管紧张素I转化为缩血管活性物质血管紧张素II, 同时灭活缓激肽, 增强血管收缩, 从而导致血压升高。Rangel等<sup>[28]</sup>在6~12岁的低出生体重儿的甲基化研究中发现, ACE基因启动子区DNA甲基化程度与ACE的活性及收缩压水平均为负相关。此外, 朱泽荣等<sup>[29]</sup>选取经临床医院确诊的20例不同年龄的原发性高血压患者进行研究, 发现高血压患者ACE基因的启动子的CpG岛处于较低的甲基化水平。并且, Goyal等<sup>[30]</sup>在孕期小鼠和胎鼠的低蛋白饮食实验中发现, ACE启动子区CpG岛低甲基化会导致ACE上调, 引起成年鼠高血压。Rivière等<sup>[31]</sup>研究发现, ACE启动子甲基化可抑制ACE的表达, 反之则ACE分泌增加, 提示ACE的低甲基化可能参与高血压的发生发展。因此, ACE基因启动子低甲基化可能是EH发生的重要因素。

### 1.3 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>共转运体1(Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter 1, NKCC1)基因

NKCC1是一种细胞膜上的离子通道转运蛋白, 具有维持体内离子动态平衡的作用。NKCC1异常将导致细胞内外离子平衡失调, 出现机体水盐代谢紊乱, 引起血压增高。已有动物实验表明, 在自发性高血压大鼠的心脏组织及主动脉中, NKCC1基因甲基化程度显著降低, 继而NKCC1表达上调, 这与自发性高血压大鼠血压升高密切相关<sup>[32]</sup>。Cho等<sup>[33]</sup>通过对Wistar-Kyoto大鼠(WKY大鼠)和自发性高血压大鼠(spontaneously hypertension rat, SHR)在5周、10周和18周时, NKCC1基因的表达和DNA甲基转移酶(DNMT)活性的研究, 发现在自发性高血压发展过程中, NKCC1基因启动子低甲基化能引起NKCC1表达上调, 引起血压升高。因此, NKCC1基因启动子区的低甲基化可能是该蛋白导致高血压的机制之一。

### 1.4 $\alpha$ -内收蛋白(alpha-adducin, ADD1)基因

内收蛋白是由 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基或 $\alpha$ 亚基和 $\gamma$ 亚基构成的异源二聚体<sup>[34]</sup>, 三种亚基分别由ADD1、ADD2、ADD3三种基因编码。内收蛋白调控体内Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>交换、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>协同转运, 从而介导膜离子转运<sup>[35]</sup>, 其在高血压的发生机制中发挥着重要作用<sup>[36]</sup>。Zhang等<sup>[37]</sup>通过焦磷酸测序, 首次从DNA甲基化角度研究ADD1基因和原发性高血压的关系, 发现ADD1启动子区CpG岛的低甲基化会增加EH的发病风险, 并具有明显的性别差异, 即女性的CpG1位点与CpG2-5位点甲基化水平显

著高于男性。该研究提示 *ADD1* 启动子区甲基化程度降低会增加 EH 的风险, *ADD1* 启动子低甲基化可在一定程度上阐释高血压的发病机制, 是高血压潜在的新的分子标志物。

### 1.5 ATP结合盒转运蛋白G4 (ATP-binding cassette transporter G4, ABCG4)基因

ABCG4 作为细胞膜转运蛋白 -ATP 的 G 族中第四个成员, 该基因受肝 X 受体调节并参与胆固醇代谢调节<sup>[38]</sup>。郭军等<sup>[39]</sup>通过对正常对照组和 EH 组的外周血单核细胞全基因组 DNA 甲基化芯片高通量筛选后, 共发现 627 个基因的甲基化水平在组间存在差异, 然后对 *FZD7*、*LRP*、*TTBK1*、*USFP1*、*SYCE1*、*NDUSF8*、*ZNF540* 和 *ABCG4* 共 8 个可能与高血压相关的基因进行后续分析, 结果发现 EH 组 *ABCG4* 基因启动子区甲基化率为 18.3%, 正常组为 32.4%, 两者差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 提示 *ABCG4* 基因启动子低甲基化可能在 EH 的发病机制中起到一定的作用。

### 1.6 脂肪酸结合蛋白3 (fatty acid-binding protein 3, FABP3)基因

脂肪酸结合蛋白 (fatty acid-binding proteins, FABPs) 广泛存在于动物肠、心、脑、脂肪、骨骼肌等多种实质细胞内, 是一族同源性较高的小分子细胞内蛋白质。FABPs 能够特异性地结合脂肪酸, 被认为是细胞内运输脂肪酸的重要蛋白。由此可见, FABPs, 尤其是由 *FABP3* 基因编码的心脂肪酸结合蛋白 (heart fatty acid binding-protein, H-FABP) 对脂肪代谢有重要作用; 并且, 有研究表明 H-FABP 与高血压也有关联<sup>[40]</sup>。通过研究, Zhang 等<sup>[41]</sup>发现 *FABP3* 基因甲基化与收缩压相关 ( $P < 0.0028$ ), 这提示 *FABP3* 基因甲基化对高血压等心血管疾病的发病机制有重要意义。

### 1.7 硫酸酯酶1 (sulfatase 1, SULF1)基因

*SULF1* 基因定位于 8 号染色体长臂 8q13.3, 该基因表达产物分布于细胞膜表面, 它能够使硫酸肝素蛋白多糖 (HSPGs) 脱硫酸化, 从而抑制 HSPGs 介导的肝素结合细胞生长因子受体酪氨酸激酶的激活, 下调肝素结合细胞生长因子受体信号通路的活性, 抑制细胞的增殖。Wang 等<sup>[42]</sup>先对年龄匹配的 8 个高血压病例和 8 个对照采用 Illumina 公司的人 27 k 甲基化微珠芯片进行基因组检测, 发现了 10 个最有意义的 CpG 位点, 分别位于以下基因: *SULF1*、*PRCP*、*NEUROG1*、*PITPNA*、*SLC26A10*、*CDC34*、*C9orf95*、*YWHAQ*、*SIRT7*、*CLDN5*, 但经

多重假设检验调整后没有一个位点有意义, 这可能是由于样本量太小、遗传背景不同、白细胞样本细胞成分复杂和检测的 CpG 位点过多导致。尽管如此, 根据未经多重假设检验调整前的 *P* 值, 选取了最有意义的两个基因即 *SULF1*、*PRCP*, 用焦磷酸测序进行了首次验证, 之后又对 *SULF1* 进行了再次验证, 最终发现 *SULF1* 基因上的一个 CpG 位点在年龄  $\leq 30$  岁的病例组和对照组间存在差异, 并且病例组甲基化程度高于对照组 ( $P = 0.011$ )。该发现表明, *SULF1* 基因高甲基化在高血压的发病机制中起着重要作用, 但其具体机制还需进一步探索。

## 2 免疫系统相关基因DNA甲基化与EH

目前, 有研究表明, 机体免疫功能紊乱是 EH 发病机制之一, EH 与血清炎症因子的水平密切相关; 并且, 在一些炎症基因的研究中, 证实了特定基因的去甲基化会增强该基因的表达及所表达蛋白质的活性。因此, 促炎基因的甲基化也许会通过调控炎症通路与心血管健康相关联。Alexeeff 等<sup>[43]</sup>通过对凝血因子 3 (*F3*)、糖皮质激素受体 (*GCR*)、诱生型一氧化氮合酶 (*iNOS*)、细胞间黏附分子 (*ICAM-1*)、干扰素 -g (*IFN-g*)、白介素 -6 (*IL-6*) 和 Toll 样受体 -2 (*TLR2*) 等促炎基因的研究发现, *TLR2* 和 *iNOS* 的甲基化程度与收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 均呈正相关, *IFN-g* 甲基化程度与收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 均呈负相关。此外, 通过将环境流行病学与潜在暴露模型相结合的贝叶斯混合效应结构方程模型<sup>[44]</sup>这种统计分析方法, 对每个基因检测的甲基化位点与潜在的未检测的甲基化位点间的异质性进行分析, 通过该模型获取每个基因总的甲基化水平的模拟值, 将该模拟值与 SBP、DBP 进行关联性分析, 结果与上述 SBP、DBP 和 *TLR2*、*iNOS*、*IFN-g* 甲基化间的关联分析相似。以上表明这些促炎基因的 DNA 甲基化变化与血压相关联, 可能是 EH 的病因之一。

## 3 全基因组甲基化分析

高血压的病理变化过程同样也可以体现在全基因组的 DNA 甲基化水平上。对高血压患者的外周血细胞的全基因组 DNA 甲基化水平分析发现, 随着高血压等级的改变, 高血压患者的外周血细胞全基因组 DNA 甲基化水平逐渐降低<sup>[45]</sup>。此外, 也有证据表明, 高血压脑卒中大鼠的全基因组 DNA 甲基化水平低于正常大鼠, 前者经治疗后, 两者的

DNA 甲基化水平相当, 提示全基因组 DNA 甲基化水平与高血压的发病机制可能密切相关<sup>[46]</sup>。

#### 4 展望

EH 的发病机制涉及遗传、环境以及人体的各个方面, 加之各种危险因素之间互相交织影响, 使得目前 DNA 甲基化修饰在该领域的研究仍处于探索阶段。Padmanabhan 等<sup>[47]</sup> 研究表明, 表观遗传是连接基因与环境的桥梁, 环境因素会改变甲基化等表观遗传性状, 进而对基因的表达调控和生理途径产生影响, 导致血压波动。Bellavia 等<sup>[48]</sup> 发现, 15 名健康成年志愿者暴露于环境颗粒物后, Alu 元件 (属于非自主的逆转录转座子, 是人类基因组中的一组散在分布的相关序列)<sup>[43,49]</sup> 甲基化程度的降低与暴露后舒张压的升高相关, 而 Toll 样受体 4 (TLR4) 基因甲基化程度降低既与暴露后收缩压的升高相关, 又与暴露后舒张压的升高相关, 这表明环境颗粒物诱导的 DNA 低甲基化与血压相关, 这为环境颗粒物对血压的影响提供了新的证据; 但 Alexeeff 等<sup>[43]</sup> 却发现, 随着 Alu 甲基化程度的增加, 血压也相应增加。导致这些结果差异的原因有待进一步探讨。

DNA 甲基化修饰与 EH 密切相关, 而相关研究对 EH 的诊断、临床分型、指导治疗以及预后评估等方面具有重要意义。然而, 由于各种客观因素的影响, 如甲基化的组织特异性、在不同人群中的可重复性以及 EH 形成机制的复杂性, 阻碍了研究的进展。此外, 目前国内外 DNA 甲基化研究主要局限于单一因素甲基化程度的探讨, 而高血压病是多因素疾病, 研究单一基因甲基化改变难以揭示高血压疾病发生发展的全面机制, 所以在今后的研究中, 应重视各危险因素间的共同作用与 DNA 甲基化水平关系的探讨, 在多基因水平上进行研究, 注重研究的整体性, 以便深入了解 DNA 甲基化调控在 EH 发病过程中的分子机制, 为更好地预防、治疗 EH 提供依据、开辟道路。

#### [参 考 文 献]

- [1] Ash GI, Eicher JD, Pescatello LS. The promises and challenges of the use of genomics in the prescription of exercise for hypertension: the 2013 update. *Curr Hypertens Rev*, 2013, 9(2): 130-47
- [2] Harrison M, Maresso K, Broeckel U. Genetic determinants of hypertension: an update. *Curr Hypertens Rep*, 2008, 10(6): 488-95
- [3] Dennis C. Epigenetics and disease: altered states. *Nature*, 2003, 421(6924): 686-8
- [4] Bradbury J. Human epigenome project-up and running. *PLoS Biol*, 2003, 1(3): e82
- [5] Suzuki MM, Bird A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(6): 465-76
- [6] Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. *JAMA*, 2008, 299(11): 1345-50
- [7] Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, et al. DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23881
- [8] Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. *Adv Genet*, 2010, 70: 27-56
- [9] Suarez-Alvarez B, Rodriguez RM, Fraga MF, et al. DNA methylation: a promising landscape for immune system-related diseases. *Trends Genet*, 2012, 28(10): 506-14
- [10] Webster AL, Yan MS, Marsden PA. Epigenetics and cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2013, 29(1): 46-57
- [11] Bogdarina I, Haase A, Langley-Evans S, et al. Glucocorticoid effects on the programming of AT1b angiotensin receptor gene methylation and expression in the rat. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9237
- [12] Bogdarina I, Murphy HC, Burns SP, et al. Investigation of the role of epigenetic modification of the rat glucokinase gene in fetal programming. *Life Sci*, 2004, 74(11): 1407-15
- [13] Bogdarina I, Welham S, King PJ, et al. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Cir Res*, 2007, 100(4): 520-6
- [14] Bogdarina IG, King PJ, Clark AJ. Characterization of the angiotensin (AT1b) receptor promoter and its regulation by glucocorticoids. *J Mol Endocrinol*, 2009, 43(2): 73-80
- [15] Nuyt AM, Szyf M. Developmental programming through epigenetic changes. *Cir Res*, 2007, 100(4): 452-5
- [16] Friso S, Pizzolo F, Choi SW, et al. Epigenetic control of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension. *Atherosclerosis*, 2008, 199(2): 323-7
- [17] Alikhani-Koopaei R, Fouladkou F, Frey FJ, et al. Epigenetic regulation of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression. *J Clin Invest*, 2004, 114(8): 1146-57
- [18] Alikhani-Koopaei R, Fouladkou F, Fustier P, et al. Identification of polymorphisms in the human 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene promoter: functional characterization and relevance for salt sensitivity. *FASEB J*, 2007, 21(13): 3618-28
- [19] Funke-Kaiser H, Reichenberger F, Köpke K, et al. Differential binding of transcription factor E2F-2 to the endothelin-converting enzyme-1b promoter affects blood pressure regulation. *Human Mol Genet*, 2003, 12(4): 423-33
- [20] 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):

- 2111-24
- [21] Kim J, Kim JY, Song KS, et al. Epigenetic changes in estrogen receptor  $\beta$  gene in atherosclerotic cardiovascular tissues and *in-vitro* vascular senescence. *Biochim Biophys Acta (BBA): Mol Basis of Dis*, 2007, 1772(1): 72-80
- [22] Ying AK, Hassanain HH, Roos CM, et al. Methylation of the estrogen receptor- $\alpha$  gene promoter is selectively increased in proliferating human aortic smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*, 2000, 46(1): 172-9
- [23] Bönisch H, Brüss M. The Noradrenaline transporter of the neuronal plasma membrane. *Ann New York Acad Sci*, 1994, 733(1): 193-202
- [24] Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension*, 2004, 43(2): 169-75
- [25] Esler M, Eikelis N, Schlaich M, et al. Human sympathetic Nerve biology. *Ann New York Acad Sci*, 2008, 1148(1): 338-48
- [26] 孟霖. 抑郁症与高血压的相关性: 队列研究的荟萃分析及NET基因启动子区甲基化的作用研究[D]. 吉林大学, 2014
- [27] Nantel P, René de Cotret P. The evolution of angiotensin blockade in the management of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2010, 26: 7E-13E
- [28] Rangel M, dos Santos JC, Ortiz PHL, et al. Modification of epigenetic patterns in low birth weight children: importance of hypomethylation of the *ACE* gene promoter. *PLoS One*, 2014, 9(8): e106138
- [29] 朱泽荣, 沈利亚, 黄万琪. 原发性高血压相关基因*ACE*甲基化研究. *医学信息*, 2011, 24(8): 25-6
- [30] Goyal R, Goyal D, Leitzke A, et al. Brain renin-angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy. *Rep Sci*, 2009, 17(3): 227-38
- [31] Rivière G, Lienhard D, Andrieu T, et al. Epigenetic regulation of somatic angiotensin-converting enzyme by DNA methylation and histone acetylation. *Epigenetics*, 2011, 6(4): 478-89
- [32] Lee H-A, Baek I, Seok YM, et al. Promoter hypomethylation upregulates  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  cotransporter 1 in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(2): 252-7
- [33] Cho HM, Lee HA, Kim HY, et al. Expression of  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  cotransporter 1 is epigenetically regulated during postnatal development of hypertension. *Am J Hypertens*, 2011, 24(12): 1286-93
- [34] Matsuoka Y, Li X, Bennett V. Adducin: structure, function and regulation. *Cell Mol Life Sci*, 2000, 57(6): 884-95
- [35] Tripodi G, Valtorta F, Torielli L, et al. Hypertension-associated point mutations in the adducin  $\alpha$  and  $\beta$  subunits affect actin cytoskeleton and ion transport. *J Clin Invest*, 1996, 97(12): 2815-22
- [36] Kundu A, Anand A. Computational study of *ADD1* gene polymorphism associated with hypertension. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 65(1): 13-9
- [37] Zhang LN, Liu PP, Wang L, et al. Lower *ADD1* gene promoter DNA methylation increases the risk of essential hypertension. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63455
- [38] Huang Y, Sadee W. Membrane transporters and channels in chemoresistance and -sensitivity of tumor cells. *Cancer Lett*, 2006, 239(2):168-82
- [39] 郭军, 蔡军, 李自成. 原发性高血压患者*ABCG4*基因启动子的甲基化差异分析. *中国病理生理杂志*, 2011, (11): 2067-71
- [40] Niizeki T, Takeishi Y, Takabatake N, et al. Circulating levels of heart-type fatty acid-binding protein in a general Japanese population: effects of age, gender, and physiologic characteristics. *Circ J*, 2007, 71(9): 1452-7
- [41] Zhang Y, Kent JW, Lee A, et al. Fatty acid binding protein 3 (*fabp3*) is associated with insulin, lipids and cardiovascular phenotypes of the metabolic syndrome through epigenetic modifications in a northern european family population. *BMC Med Genom*, 2013, 6(1): 9
- [42] Wang X, Falkner B, Zhu H, et al. A genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53938
- [43] Alexeeff SE, Baccarelli AA, Halonen J, et al. Association between blood pressure and DNA methylation of retrotransposons and pro-inflammatory genes. *Int J Epidemiol*, 2013, 42(1): 270-80
- [44] Sánchez BN, Budtz-Jørgensen E, Ryan LM, et al. Structural equation models: a review with applications to environmental epidemiology. *J Am Stat Assoc*, 2005, 100(472): 1443-55
- [45] Smolarek I, Wyszko E, Barciszewska AM, et al. Global DNA methylation changes in blood of patients with essential hypertension. *Med Sci Monit Basic Res*, 2010, 16(3): CR149-55
- [46] Senanayake GV, Banigesh A, Wu L, et al. The dietary phase 2 protein inducer sulforaphane can normalize the kidney epigenome and improve blood pressure in hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 2012, 25(2): 229-35
- [47] Padmanabhan S, Melander O, Hastie C, et al. Hypertension and genome-wide association studies: combining high fidelity phenotyping and hypercontrols. *J Hypertens*, 2008, 26(7): 1275-81
- [48] Bellavia A, Urch B, Speck M, et al. DNA hypomethylation, ambient particulate matter, and increased blood pressure: findings from controlled human exposure experiments. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(3): e000212
- [49] Schmid CW, Deininger PL. Sequence organization of the human genome. *Cell*, 1975, 6(3): 345-58