中华高血压杂志（中英文）
CHINESE JOURNAL OF HYPERTENSION
ISSN 1673-7245
CN 11-5540/R
主管：国家疾病预防控制局
主办：中华预防医学会
福建医科大学

原发性醛固酮增多症动物模型研究进展

汪姝丽，于 亨，林 欣，王琼英

在线阅读 View online: https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0282

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

三维动态容积成像技术在肾上腺动脉栓塞术治疗原发性醛固酮增多症中的应用

中华高血压杂志. 2025, 33(12): 1187-1194 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0148

经皮肾上腺无水酒精消融治疗单侧病变原发性醛固酮增多症：一项前瞻性队列研究的短期结果

中华高血压杂志. 2023, 31(10): 953-959 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.10.011

原发性醛固酮增多症患者无症状颅内动脉狭窄的危险因素及临床特征

中华高血压杂志. 2023, 31(4): 347-352 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.04.009

现有特发性醛固酮增多症预测模型在中国人群中应用价值的评估

中华高血压杂志. 2024, 32(10): 934-940 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.10.007

在高血压患者中采用尿钾/血钾平方比值及卧立位试验筛查原发性醛固酮增多症及进行分型诊断的临床价值

中华高血压杂志. 2025, 33(5): 472-477 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023-0375

序贯法肾上腺静脉取血期间的应激反应对原发性醛固酮增多症优势侧判断的影响

中华高血压杂志. 2025, 33(11): 1057-1063 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0052

关注微信公众号，获得更多资讯信息

·综 述·

原发性醛固酮增多症动物模型研究进展

汪姝丽[1], 于亨[1,2], 林欣[1,2], 王琼英[1,2]
1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730000; ; 2. 兰州大学第二医院心内科

摘要: 原发性醛固酮增多症(PA)是继发性高血压的重要类型, 其发病机制涉及离子通道异常与肾上腺类固醇合成调控的复杂交互。动物模型是解析其致病机制的重要工具。本文从机制导向整合角度综述了常用 PA 动物模型, 比较遗传修饰模型与功能性模型在"膜去极化-钙信号-醛固酮合成酶(CYP11B2)激活"通路中的作用特点及其在模拟人类表型方面的差异。总体而言, 遗传模型有助于阐明分子机制, 而功能性模型更接近持续性醛固酮增多状态。然而, 现有模型在器官特异性及表型一致性方面仍存在局限。未来应加强模型整合与分层应用, 并结合多组学技术, 以提升 PA 机制研究的转化应用价值。

关键词: 原发性醛固酮增多症; 动物模型; 离子通道; 醛固酮

Advances in animal models of primary aldosteronism

WANG Shuli[1], YU Heng[1,2], LIN Xin[1,2], WANG Qiongying[1,2]
1. The Second Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China;
2. Department of Cardiology, The Second Hospital of Lanzhou University

Abstract: Primary aldosteronism (PA) is a major cause of secondary hypertension, characterized by complex interactions between ion channel dysfunction and adrenal steroidogenesis. Animal models are essential for elucidating its underlying mechanisms. This review provides a mechanism-oriented synthesis of commonly used PA models, comparing genetically modified and functional models in terms of their roles in the "membrane depolarization-calcium signaling-CYP11B2 activation" axis and their ability to recapitulate human phenotypes. Overall, genetic models are useful in dissecting molecular mechanisms, whereas functional models more closely mimic sustained aldosterone excess observed in clinical settings. However, current models remain limited by insufficient organ specificity and phenotypic consistency. Future efforts should focus on integrative and stratified model application, combined with emerging multi-omics approaches to advance mechanistic insights and improve translational applicability in PA.

Keywords: primary aldosteronism; animal models; ion channels; aldosterone

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是继发性高血压最常见的类型, 能导致心脑血管并发症风险显著增加。深入解析 PA 的发病机制及靶器官损害机制对改善患者预后至关重要。近年分子研究揭示, PA 的致病机制高度异质化, 涉及离子通道功能异常、信号通路失调及遗传修饰因子的协同作用。然而, PA 的精准病理机制解析和靶向治疗开发仍面临核心瓶颈: 缺乏系统性、高保真度的疾病动物模型, 难以完全模拟人类 PA 的病理生理全貌(如肾上腺结构性病变、动态进展及并发症等)。本文通过综述现有的 PA 动物模型, 主要包括基因修饰模型、药理模型、异种移植模型、基因突变模型、自发模型, 从分子、细胞到系统层面多角度解析 PA 病理生理, 为靶向治疗开发奠定基础。

1 基因修饰模型

1.1 离子通道相关基因修饰模型

1.1.1 钾通道相关模型

1.1.1.1 钾通道相关模型-TWIK 相关酸敏感钾通道(TWIK-related acid-sensitive K^+ channel, TASK)家族通道模型 PA 是常见的继发性高血压, 由肾上腺球状带(zona glomerulosa, ZG)自主过量分泌醛固酮引起[1]。TASK-1 和 TASK-3 通道是两孔域钾通道家族(potassium channel, subfamily K, KCNK)的成员, 在 ZG 细胞中表达丰富, 作为背景 K^+通道参与维持细胞负膜电位, 并通过调控膜电位影响电压依赖性 Ca^{2+}通道活性,

doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0282
基金项目(Fund programs): 甘肃省科技厅青年科技基金计划(23JRRA1642); 萃英科技创新计划面上项目(CY2023-MS-B02); 兰州大学教育教学改革研究项目(DELC-202303); 萃英学子科研培育计划(CYXZ2023-40); 甘肃省卫生行业项目(GSWSKY2020-25)
通信作者(Corresponding author): 王琼英(WANG Qiongying)

从而驱动醛固酮生成[1]。在啮齿动物和人类中，三种钾通道与 PA 相关，包括 TASK-1、TASK-3 和 G 蛋白激活的内向整流钾通道 3.4(G protein-activated inwardly rectifying potassium channel 4, Kir3.4)[2]。全身性 TASK-1[3] 或 TASK-3 单敲除[4]、双敲除[1] 及 ZG 特异性敲除[5] 均表现为醛固酮过量分泌。

1.1.1.1.1　TASK-1 通道缺失的小鼠模型　在人肾上腺皮质 H295R 细胞中，TASK-1 通过调控胞内 Ca^{2+} 和钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶(Ca^2/calmodulin-dependent protein kinase, CaMK)信号通路影响醛固酮合成酶(细胞色素 P450 家族 11 亚家族 B 成员 2, cytochrome P450 family 11 subfamily B member 2, CYP11B2)表达，TASK-1 敲低可增强该通路并促进醛固酮合成[6]。单独敲除 *TASK-1* 会导致皮质分区结构紊乱，表现为 ZG 区丢失和 CYP11B2 表达移位至束状-网状区[3]，表明 TASK-1 参与肾上腺区域分化[3]。

在 TASK-1 缺失模型中，醛固酮水平升高、低肾素活性、低钾血症，以及盐摄入调节丧失构成了雌性特异性高醛固酮表型，盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)可逆转该模型的高血压，成年雄性小鼠醛固酮水平及肾上腺皮质分区基本正常，不表现为上述表型[3]，提示 TASK3 及其他 K^+ 通道可能参与对 TASK1 缺失的补偿。成年雌性小鼠的高醛固酮血症可被地塞米松抑制，呈现糖皮质激素可逆性[3, 7]。该模型不足之处是性别依赖性限制了模型的广泛适用性，并提示其可能存在促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)相关调控，与典型 PA 中醛固酮相对自主分泌的特征并不完全一致。且人类 TASK-3 表达远低于 TASK-1[6]，该可能代偿机制向人类 PA 的外推仍需谨慎。模型可用于研究肾上腺皮质分区机制及雄激素驱动的补偿机制及其相关的性别差异[3]。

1.1.1.1.2　TASK-3 通道缺失的小鼠模型　TASK-3 为双孔域钾通道，在 ZG 细胞中高表达，参与调控膜电位及对 K^+ 和血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, AngⅡ)的应答，其缺失导致 ZG 细胞去极化并促进醛固酮分泌增加[8]。TASK-3 缺失模型表现为盐敏感性高血压、醛固酮过量、肾素降低及 AngⅡ超敏反应[4]，模拟低肾素型原发性高血压(low-renin essential hypertension, LREH)。该模型中，醛固酮分泌在低盐和正常盐状态下仍受肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)及 AngⅡ调控[4]，但在高盐状态下可出现一定 AngⅡ非依赖性成分[4]，提示其自主性程度较轻，因此在再现 PA 典型自主性醛固酮分泌方面存在局限。且成年后表型减轻[8]，人类肾上腺 TASK-3 表达较 TASK-1 低[6]，转化价值受限。该模型提示，TASK-3 通道缺失可导致年龄依赖性的高醛固酮表型[8]，但其是否参与不同 PA 亚型之间的转变仍有待进一步研究。

1.1.1.1.3　TASK-1 和 TASK-3 通道缺失(TASK$^{-/-}$)的小鼠模型　TASK$^{-/-}$小鼠 ZG 细胞膜电位显著去极化，诱发钙离子内流，导致相对 RAS 非依赖性的醛固酮自主分泌和低肾素活性，形成具有 PA 典型特征的动物模型[1,9]。

TASK$^{-/-}$小鼠醛固酮产生在高钠负荷或 AngⅡ受体阻断剂处理后仍不能被充分抑制[1, 9]，提示其醛固酮分泌具有一定的 AngⅡ非依赖性。此外，盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)阻断可降低该模型升高的血压，提示 MR 相关机制参与其血压调控[10]。

TASK$^{-/-}$模型依赖双基因敲除[1]，难以明确区分 TASK-1 与 TASK-3 的独立作用，且存在一定的发育补偿机制，如 TASK-3 可能在雄性小鼠中代偿 TASK-1 功能[3]。模型可用于评估 MRAs 及低钠饮食等干预对高醛固酮相关心血管表型的影响[9-10]。TASK$^{-/-}$小鼠自主性醛固酮分泌机制见图 1。

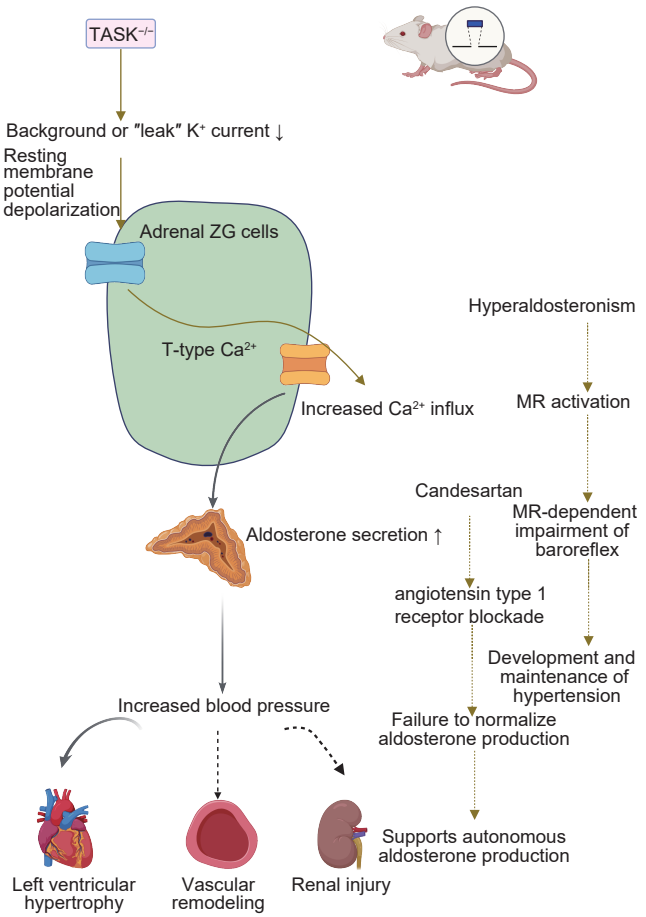
1.1.1.1.4　ZG 特异性 TASK-1/TASK-3 双通道敲除小鼠(zona glomerulosa-specific TASK-1/TASK-3 double knockout mice)模型　ZG 特异性敲除 TASK-1 与 TASK-3 致肾素非依赖性醛固酮自主分泌及慢性高血压，不伴低钾血症或肾素抑制[5]，减少全身性敲除所致肾上腺外因素的混杂影响[5, 11]，模拟 AngⅡ非依赖性醛固酮自主性分泌[5, 11]。适用于研究轻度、肾素及 AngⅡ非依赖性醛固酮自主分泌及其对血压调控的影响[5]。然而，模型中醛固酮升高较轻，尚不足以抑制肾素活性及引起低钾血症[5]，提示其在再现典型 PA 表型方面存在一定局限。该模型可为探索 TASK 通道相关醛固酮自主分泌机制及潜在干预靶点提供实验依据。

1.1.1.2　钾通道相关模型-大电导钙激活钾通道(big potassium channel, BK)亚单位缺失小鼠模型　BK 通道亚基缺失小鼠模型导致血压升高及高醛固酮血症[12]。钙激活钾通道 M 亚家族调节性 β1 亚基敲除(potassium calcium-activated channel subfamily M regulatory beta subunit 1 knockout mouse, Kcnmb1$^{-/-}$)小鼠模型通过遗传性缺失 BK 通道 β1 亚基[13]，致高血压、高钾及高醛固酮，与肾排钾受损及肾上腺对血钾刺激的醛固酮反应增强有关[13]。该模型提示 BK 通道 β1 亚基在肾钾稳态及醛固酮相关血压调控中的重要作用。

在钙激活钾通道 M 亚家族 α1 亚基敲除小鼠(potassium calcium-activated channel subfamily M alpha 1 knockout mouse, Kcnma1$^{-/-}$)模型中，BK 通道成孔 α 亚基缺失[14]。Kcnma1$^{-/-}$小鼠表现血压升高、血清醛固酮水平升高及血清钾降低[14]，同时，血清肾素活性和 ACTH 水平未见显著变化，提示其高醛固酮状态具有原发性特征[14]。BK 通道 α 亚基缺失可同时引发血管张力增加

和高醛固酮血症,二者均可能参与血压升高的形成[14]。

上述结果提示,BK 通道功能障碍可能通过血管张力调节、肾钾稳态及醛固酮分泌等多环节参与高血压和高醛固酮状态的形成。然而,由于上述模型均为全身性敲除,其血压升高中血管与内分泌因素的相对贡献仍待进一步明确。



注:$TASK^{-/-}$代表 TASK-1 和 TASK-3 通道缺失;Background or "leak" K^+ current 为背景性漏 K^+电流;Resting membrane potential depolarization 为静息膜电位去极化;Adrenal ZG cells 为肾上腺球状带细胞;T-type Ca^{2+}为 T 型钙通道;Increased Ca^{2+}influx 为 Ca^{2+}内流增加;Aldosterone secretion 为醛固酮分泌;Increased blood pressure 为血压升高;Left ventricular hypertrophy 为左心室肥厚;Vascular remodeling 为血管重塑;Renal injury 为肾脏损伤;Candesartan 为坎地沙坦;Angiotensin type 1 receptor blockade 为血管紧张素 1 型受体阻断;Failure to normalize aldosterone production 为醛固酮未恢复正常;Supports autonomous aldosterone production 为支持自主性醛固酮分泌;Hyperaldosteronism 为高醛固酮血症;MR activation 为 MR 激活;MR-dependent impairment of baroreflex 为 MR 依赖性压力反射受损;Development and maintenance of hypertension 为高血压发生和维持。图中左心室肥厚为 $TASK^{-/-}$模型研究中的实验证据[9],血管及肾脏损害为基于原发性醛固酮增多症靶器官损伤特征的机制外推。

图 1 $TASK^{-/-}$小鼠自主性醛固酮分泌及高血压形成机制[1,9-10]

Figure 1 Mechanisms of autonomous aldosterone secretion and hypertension development in $TASK^{-/-}$ mice

1.1.1.3 钾通道相关模型-钾电压门控通道辅助亚基 *E1* 基因敲除(potassium voltage-gated channel subfamily E member 1 knockout, $Kcne1^{-/-}$)小鼠模型 $Kcne1^{-/-}$小鼠缺失缓慢延迟整流钾电流(slowly activating delayed rectifier potassium current, I_{Ks})通道复合体中的调节性β亚基 KCNE1[15-16]。在不同钾摄入条件下,$Kcne1^{-/-}$小鼠表现出血钾、醛固酮及肾素水平的动态变化[16],提示 I_{Ks} 通道参与钾稳态及醛固酮分泌调控[16],且其醛固酮分泌仍对钾及钠负荷变化保持反应性[16],具有研究离子通道参与电解质稳态及醛固酮分泌调控的参考价值。

1.1.2 氯通道相关模型

1.1.2.1 氯离子通道蛋白 2 开放型突变(chloride channel protein 2 open mutation, $Clcn2^{op}$)小鼠模型 $Clcn2^{op}$通过模拟人类电压门控氯通道 2(chloride voltage-gated channel 2, *CLCN2*)基因功能获得性突变,致 ZG 细胞 Cl^-外流、膜去极化及钙信号增强,引发自主性醛固酮过度分泌[17]。该模型重现了 *CLCN2* 相关 PA 分子机制[17],其中,纯合 $Clcn2^{op/op}$ 小鼠表型更明显,而杂合 $Clcn2^{+/op}$ 小鼠约半数 ZG 细胞发生强去极化,这可解释其较纯合子更轻的表型[17]。纯合 $Clcn2^{op/op}$ 小鼠未显示明确肾上腺形态学改变[17],长期靶器官损害尚未进一步系统评估[17]。

1.1.2.2 携带 *CLCN2* 基因 p.Arg180Gln 突变的杂合子敲入小鼠(heterozygous Clcn2 p.Arg180Gln knock-in mice, $Clcn2^{R180Q/+}$)模型 $Clcn2^{R180Q/+}$小鼠通过规律成簇间隔短回文重复序列/CRISPR 相关蛋白 9 系统(clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9 system, CRISPR/Cas9)引入与人类家族性醛固酮增多症Ⅱ型(familial hyperaldosteronism type Ⅱ, FH-Ⅱ)相关的 *CLCN2* 突变[18],雄性出现醛固酮、醛固酮/肾素比值(aldosterone-to-renin ratio, ARR)及血压升高,而肾上腺无增生或腺瘤[18]。此外,$Clcn2^{-/-}$小鼠在醛固酮水平未改变的情况下伴随肾素升高[18],提示其醛固酮分泌可能依赖肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活维持。总之,该模型重现了 *CLCN2* 突变相关 PA 特征,但表型较轻[18],未完全再现人类 FH-Ⅱ表型。

1.2 信号通路相关基因修饰模型

1.2.1 Wnt/β-连环蛋白通路模型

1.2.1.1 TASK-1 和生长抑制因子 3(dickkopf-related protein 3, Dkk3)双缺失的小鼠模型 Dkk3 属于 Dickkopf 家族成员,该家族编码分泌型蛋白,其中部分成员参与 Wnt 信号通路调控[19]。Dkk3 抑制 ZG 中 CYP11B2 表达[20]。TASK-1 缺失可伴随 Dkk3 表达上调[20],在 TASK-1 缺失背景下,Dkk3 失活使低肾素、高醛固酮表型扩展至雄性小鼠,并增加肾上腺 *Cyp11b2* 表达[20]。

提示 *Dkk3* 可能作为修饰基因[20]，通过非 Wnt 信号通路调节 *Cyp11b2* 表达和高醛固酮表型[20]。模型不足是未见明显肾上腺形态分区异常或肿瘤形成，其机制可能不依赖 Wnt/β-连环蛋白信号通路[20]。

1.2.1.2　肾上腺特异性/β-连环蛋白激活(adrenal cortex-specific constitutive β-catenin activation mice, DCat)小鼠模型　DCat 小鼠通过 Cre 重组酶介导 β-连环蛋白持续激活，导致血醛固酮升高，肾上腺 CYP11B2 蛋白升高且皮质分区破坏[21]。可用于研究 β-连环蛋白致瘤机制[21]。但该模型早期阶段主要为良性改变、诱导慢[21]，不适合研究急性病变。

1.2.2　钙相关通路模型

1.2.2.1　肾上腺球状带特异性钙调神经磷酸酶 B1 诱导型敲除(zona glomerulosa-specific calcineurin B1 inducible knockout, ZG-CnB1-iKO)和肾上腺球状带特异性钙调神经磷酸酶 B1 条件性敲除(ZG-CnB1-cKO, zona glomerulosa-specific calcineurin B1 conditional knockout)小鼠模型　钙调神经磷酸酶 B1 亚基(calcineurin B1, CnB1)为钙调神经磷酸酶(calcineurin, Cn)的调节亚基[22]。ZG-CnB1-cKO 小鼠特异性敲除 ZG 中 CnB1，致 Cn 活性受损，在高钾或高钾 + 低盐饮食下，雌性小鼠醛固酮分泌及 CYP11B2 表达显著降低，雄性未表现出明显表型[22]。

ZG-CnB1-iKO 诱导敲除 ZG 中 CnB1，验证 Cn 活性参与醛固酮调控，并支持钙调磷酸酶/核因子激活 T 细胞胞质型 4(calcineurin/nuclear factor of activated T cells, Cytoplasmic 4, Cn/NFATC4)通路参与该过程，提示 Cn/NFATC4 通路可能为潜在分子靶点[22]。受限于约 20% 的重组效率，其表型程度相对减弱[22]，更适合 PA 相关分子靶点研究，而非直接模拟 PA 表型。

1.2.2.2　溶质载体家族 26 成员 2 基因(solute carrier family 26 member 2, *Slc26a2*)突变敲入小鼠模型　*Slc26a2* 突变敲入小鼠伴随 *Slc26a2* 异常剪接及正确剪接转录本减少[23]。在该模型中，肾上腺 *Slc26a2* 表达降低，血清醛固酮升高呈性别依赖性，主要见于雌性小鼠[24]。体外 *SLC26A2* 敲低实验进一步显示，*SLC26A2* 低表达可升高胞内 Ca^{2+}水平，上调钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅰ(calcium/calmodulin-dependent protein kinase Ⅰ, CaMK1)和 NR4A1 核受体亚家族 4A 组成员 1(nuclear receptor subfamily 4 group A member 1, NR4A1)表达，并促进 CYP11B2 表达及醛固酮分泌[24]。但该模型能否完全模拟 PA 中醛固酮自主分泌过程仍需进一步验证。

1.2.3　其他通路模型

1.2.3.1　转化生长因子 β1 低表达纯合子小鼠模型(transforming growth factor beta 1 low-expression homozygous mouse, $Tgfb1^{L/L}$)　Tgfb1 低表达导致细胞色素 P450 家族 11 亚家族 B 成员 1(cytochrome P450 family 11 subfamily B member 1, CYP11B1)及 CYP11B2 表达、醛固酮及 ARR 升高[25]。该模型可模拟人特发性双侧肾上腺增生引起的 PA，提示 TGF-β1 可能参与抑制醛固酮合成调控[25]。该模型所致的高血压对螺内酯和阿米洛利敏感，对肾素抑制剂无反应[25]，提示其应用存在一定方向性，更适合为盐皮质激素通路干预及药效评价提供模型。

1.2.3.2　腺瘤性息肉病基因多发性肠道肿瘤杂合子小鼠(adenomatous polyposis coli multiple intestinal neoplasia heterozygous mouse, $Apc^{Min/+}$)模型　腺瘤性息肉病基因(adenomatous polyposis coli, *APC*)功能缺陷影响 β-连环蛋白及糖皮质激素诱导性激酶 1(serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1, SGK1)信号，$Apc^{Min/+}$小鼠表现为醛固酮、皮质酮、血容量及血压升高[26]。SGK1 缺失缓解钠潴留但加重高醛固酮血症[26]。该研究提示，APC 缺陷可影响肾上腺激素释放、电解质稳态、血容量及血压，但醛固酮升高并不能完全由 SGK1 解释[26]，提示 APC 可能通过 SGK1 非依赖机制参与醛固酮分泌调控。

1.3　激素合成/转运相关基因修饰模型

1.3.1　醛固酮合酶高表达纯合子(aldosterone synthase high-expression homozygous, $AS^{hi/hi}$)小鼠模型　$AS^{hi/hi}$小鼠通过替换醛固酮合酶基因 *Cyp11b2* mRNA 的 3′非翻译区提升 AS 表达[27]，表现出高盐下醛固酮抑制不足、上皮钠通道 α 亚基(alpha subunit of the epithelial sodium channel, αENaC)表达上调及盐敏感性高血压表型[27]，提示该模型可用于研究醛固酮-ENaC 轴及盐负荷相关的血压调控机制。但该模型血压升高依赖高盐，正常盐时血压及醛固酮未显著升高[27]。

1.3.2　人醛固酮合酶转基因小鼠模型(human aldosterone synthase-transgenic mice, $hAS^{+/-}$)　$hAS^{+/-}$小鼠过表达人 CYP11B2[28]，高盐负荷下，$hAS^{+/-}$小鼠醛固酮抑制不充分，出现盐依赖性血压升高[28]，可被法德唑缓解[28]，可作为研究醛固酮合成酶介导的 PA 相关高血压的动物模型[28]。该模型用于评估醛固酮合成酶在血压调控中的作用及其抑制剂疗效[28]。但 hAS 在脑等组织亦表达[28]，可能引入非肾上腺干扰。

1.3.3　Pendrin(钠非依赖性氯离子/碳酸氢根交换体，Na^+-independent chloride/bicarbonate exchanger)基因敲除小鼠模型(Pendrin knockout mice, $Pds^{-/-}$)　Pendrin 由溶质载体家族 26 成员 4 号(solute carrier family 26 member 4, *SLC26A4*)基因编码[29-30]，是一种 Na^+非依赖性 Cl^-/HCO_3^-交换体[29]。醛固酮经 MR 信号上调 Pendrin 表达并参与升压效应[31]，Pendrin 缺失则减弱该升压效

应[31]。AngⅡ及血钾水平通过调控 MR S843 磷酸化影响醛固酮诱导的 Pendrin 表达[31]。$Pds^{-/-}$小鼠中 Pendrin 缺失可影响醛固酮介导的电解质转运过程,并参与钾稳态调控[30],是研究 PA 中钾稳态与血压调控的参考模型。但主要反映肾脏转运蛋白环节,后续研究可进一步探讨 Pendrin 与 ENaC 协同在醛固酮过多相关血压调控中的机制。

1.4 特殊机制基因修饰模型

1.4.1 醛固酮合酶-肾素双转基因 (aldosterone-synthase and renin double-transgenic, AS-Ren) 小鼠模型 醛固酮合酶(aldosterone-synthase, AS)小鼠心肌过表达 AS,致心脏醛固酮升高但血压正常[32]; Ren 小鼠过表达肾素致高血压和心脏肥大[32]。AS-Ren 兼备二者表型[32],并伴随心房钠尿肽相关调节改变及心肌肥厚加重[32],心肌改变可被依普利酮部分逆转[32],提示心脏醛固酮可能经 MR 促进心肌重塑,用于阐明 PA 相关心脏损害机制,但不用于再现 PA 的肾上腺起源过程。

1.4.2 隐色素基因双敲除(cryptochrome-1 and cryptochrome-2 deficient, Cry-null)的小鼠模型 Cry 家族在昼夜节律调控中起核心作用,主要包括 *Cry1* 和 *Cry2* 两个核心时钟基因[33]。Cry-null 小鼠昼夜节律紊乱,ZG 异常高表达Ⅵ型 3β-羟基类固醇脱氢酶(type Ⅵ 3β-hydroxysteroid dehydrogenase, *Hsd3b6*),该酶在醛固酮合成细胞中特异表达,并伴随醛固酮合成增加,表现为醛固酮过度分泌及盐敏感性高血压[33]。研究提示,昼夜节律紊乱可通过调控类固醇合成酶参与血压调节,但其在人类醛固酮相关疾病中的临床意义仍需进一步临床研究加以验证。

1.4.3 醛固酮合酶 Cre 驱动的 Gq 偶联设计受体(Gq-coupled designer receptors exclusively activated by designer drugs, Gq-DREADD)转基因小鼠模型($AS^{+/Cre}$hM3Dq)该模型通过 *Cyp11b2* 驱动的醛固酮合酶 Cre (AS-Cre)系统表达人源修饰 M3 毒蕈碱受体(modified human M3 muscarinic receptor coupled to Gq, hM3Dq)[34],经氯氮平-N-氧化物(clozapine N-oxide, CNO)激活后启动肾上腺 Gq-DREADD 信号,诱导不依赖循环 RAAS 的高醛固酮状态[34]。该模型表现为 *Cyp11b2* 表达分布紊乱,并伴随 *Cyp11b2* 在束状带异位表达[34]。其成体、可控特征[34]更接近成人 PA 部分机制,可用于研究慢性 G 蛋白 αq 亚基信号(G protein alpha q subunit signaling, Gq 信号)激活对醛固酮合成及 *Cyp11b2* 分区表达的影响[34]。适于研究持续性高醛固酮及 Gq 信号调控作用。该模型存在性别依赖性差异[34],且 Wnt/β-catenin 通路未见增强[34]。基因修饰模型信号通路见表 1。

2 药理模型

2.1 外源性醛固酮持续输注动物模型 外源性醛固酮输注模型通过皮下植入 ALZET 微量泵,建立稳定高醛固酮负荷,表现为肾素抑制、血压升高[35]。该模型通过外源性给药建立高醛固酮状态[35],主要用于模拟持续高醛固酮状态下的血压、电解质及尿液排泄改变[35],常用于研究醛固酮相关致病机制及防治[35]。但由于其依赖外源给药[35],难以再现 PA 的肾上腺起源机制。

2.2 微小 RNA-203(microRNA-203, miR-203)抑制剂诱导的小鼠模型 C57BL/6 小鼠双侧肾上腺注射 miR-203 抑制剂后,可上调肾上腺 *Cyp11b2* 表达,激活 β-catenin 信号通路,并升高血浆醛固酮及收缩压[36]。该模型反映 miR-203 低表达通过 Wnt5a/β-catenin 通路促进醛固酮生成及肾上腺细胞增殖的调控机制[36],并可为进一步阐明 miRNA 在醛固酮瘤发生发展中的作用提供线索[36]。该模型适于研究 miR-203-Wnt5a/β-catenin 轴对醛固酮分泌的短期调控作用,但小鼠实验观察周期较短[36],尚不能模拟 PA 长期进展或腺瘤形成。

3 异种移植模型

异种移植模型通常可分为两类:一类为细胞系来源模型,即将体外培养的人类肿瘤细胞系注射至免疫缺陷小鼠体内形成肿瘤;另一类为患者来源模型,可通过患者肿瘤组织或其体外培养的类器官移植至小鼠体内建立[37-38]。

3.1 患者来源肾上腺类器官异种移植模型(patient-derived organoid xenograft model of primary aldosteronism, PDOX model) PDOX 模型通过移植 PA 患者来源肾上腺类器官至免疫缺陷小鼠体内构建,可在体内维持 CYP11B2 高表达并具有功能性醛固酮分泌,部分重现人类 PA 分子与功能特征,并可用于 CXCR4 靶向影像验证[38]。其不依赖内源性肾上腺病变[38],难以完整模拟体内 RAS 反馈调控[38],更适于转化与影像研究,而非发病机制模型。

3.2 人肾上腺皮质癌克隆 15 细胞系(human adrenocortical carcinoma clone 15, HAC15)异种移植的小鼠模型 HAC15 为来源于人类肾上腺皮质癌细胞系 H295R 的亚克隆细胞系[37],注射至裸鼠皮下建立模型[39]。肿瘤在 AngⅡ刺激下可分泌醛固酮及其前,并可用于评估微波消融疗效[39]。适用于热消融等局部治疗的前期研究[39],有助于优化相关治疗参数。该模型实验观察期内未见转移[39],行为接近良性醛固酮瘤。但尚未系统验证典型醛固酮瘤驱动突变及完整分子谱,且醛固酮分泌水平与肿瘤体积无显著相关[39],限制其疗效评估。

表 1　基因修饰模型作用靶点及机制汇总表

Table 1　Summary of target sites and mechanisms in genetically modified models

模型名称	影响的分子靶点/通路	作用机制	文献
T1KO	TASK-1钾通道	TASK-1 缺失 → 肾上腺皮质分区异常 / CYP11B2 表达移位 → 高醛固酮血症	[3]
T3KO	TASK-3钾通道	TASK-3缺失 → ZG细胞膜去极化 → Ca^{2+}信号增强↑ → 醛固酮合成↑	[8]
TASK$^{-/-}$	TASK-1、TASK-3钾通道	TASK-1、TASK-3缺失→ 膜去极化 → 钙内流↑ → 醛固酮↑	[6]
ZG-TASK-KO	ZG细胞TASK-1/TASK-3钾通道	ZG细胞TASK-1/TASK-3缺失 → 自发性Ca^{2+}振荡 → AngⅡ非依赖性醛固酮分泌↑	[5, 11]
Kcnmb1$^{-/-}$	BK钾通道β1亚基	BK通道β1亚基缺失 → 钾排泄障碍 → 高钾血症→ 醛固酮分泌↑	[13]
Kcnma1$^{-/-}$	BK钾通道α亚基	BK通道α亚基缺失 → 血管张力↑ + 醛固酮分泌↑ → 高血压、低血钾	[14]
Kcne1$^{-/-}$	I_{Ks}钾通道β亚基	I_{Ks}通道β亚基缺失 → 低钾血症 → 醛固酮↑	[16]
Clcn2^{op}	ClC-2氯通道(*Clcn2*^{op})	ClC-2通道持续开放 → 膜去极化 → Ca^{2+}信号增强 → *Cyp11b2*↑ → 醛固酮↑	[17]
Clcn2$^{R180Q/+}$	ClC-2氯通道功能获得性突变	ClC-2通道功能增强 → Cl^-外流增加 → 膜去极化→ Ca^{2+}信号增强 → *Cyp11b2*↑ → 醛固酮↑	[18]
TASK-1/Dkk3缺失模型	TASK-1钾通道、Dkk3(Wnt非依赖通路)	TASK-1缺失 → Ca^{2+}内流↑ → Dkk3表达↑; Dkk3缺失 → CYP11B2表达↑	[20]
DCat	Wnt/β-catenin通路	Wnt/β-catenin激活 → 肾上腺皮质细胞异常增殖分化 → 异位球状带形成 → CYP11B2表达↑ → 醛固酮↑; 长期可促进肾上腺肿瘤形成	[21]
ZG-CnB1-cKO/iKO	Cn/NFATC4通路	CnB1缺失 → NFATC4去磷酸化受阻 → CYP11B2↓↓ → 醛固酮↓↓	[22]
*Slc26a2*突变敲入模型	SLC26A2转运蛋白	SLC26A2低表达 → Ca^{2+}↑ → CaMK1/NR4A1上调 → CYP11B2↑ → 醛固酮分泌↑	[24]
Tgfb1$^{L/L}$	TGF-β1信号	TGF-β1↓ → CYP11B1/CYP11B2表达↑ → 醛固酮分泌↑	[25]
Apc$^{Min/+}$	APC/β-catenin/SGK1相关通路	APC缺失 → β-catenin积累 → SGK1依赖/非依赖机制→ 醛固酮合成↑	[26]
AS$^{hi/hi}$	*Cyp11b2*	*Cyp11b2*中3'-UTR替换 → AS mRNA稳定性↑ →高盐下醛固酮合成↑	[27]
hAS$^{+/-}$	CYP11B2	*CYP11B2*过表达 → 醛固酮分泌↑ → ENaC/NCC表达↑→钠重吸收↑血压↑	[28]
Pds$^{-/-}$	*Slc26a4/Pds*(Pendrin)	Pendrin缺失 → Cl^-/HCO_3^-交换受损 → NaCl重吸收减少 → 参与醛固酮介导的电解质转运及血压调控	[29-31]
AS-Ren	醛固酮/MR信号	心脏醛固酮↑ + Ang Ⅱ↑ → 醛固酮/MR信号增强 → 心肌肥厚加重	[32]
Cry-null	生物钟基因*Cry1*/*Cry2*	*Cry1*/*Cry2*缺失 → *Hsd3b6*持续高表达 → 醛固酮合成↑	[33]
AS$^{+/Cre}$ hM3Dq	肾上腺皮质Gq-DREADD信号	hM3Dq激活 → Gq-DREADD 信号增强 →*Cyp11b2*异位表达→ 醛固酮合成↑	[34]

注：T1KO为*TASK-1*基因敲除小鼠模型；TASK-1为TWIK相关酸敏感钾通道1；CYP11B2为醛固酮合酶；T3KO为*TASK-3*基因敲除小鼠模型；TASK-3为TWIK相关酸敏感钾通道3；ZG为肾上腺球状带；TASK$^{-/-}$为TASK-1和TASK-3通道缺失的小鼠模型；ZG-TASK-KO为肾上腺球状带特异性TASK通道敲除；AngⅡ为血管紧张素Ⅱ；Kcnmb1$^{-/-}$为钙激活钾通道M亚家族调节性β1亚基敲除小鼠；BK为大电导钙激活钾通道；Kcnma1$^{-/-}$为钙激活钾通道M亚家族α1亚基敲除小鼠；kcne1$^{-/-}$为钾电压门控通道辅助亚基 E1基因敲除小鼠模型；I_{Ks}为缓慢延迟整流钾电流；*Clcn2*^{op}为氯通道蛋白2基因开放性突变；ClC-2为电压门控氯离子通道2；*Cyp11b2*为醛固酮合酶基因；*Clcn2*$^{R180Q/+}$为携带*Clcn2*基因p.Arg180Gln突变的杂合子敲入小鼠；Dkk3为生长抑制因子3；Wnt为Wnt/β-连环蛋白信号通路；DCat为肾上腺特异性β-连环蛋白激活；Wnt/β-catenin为Wnt/β-连环蛋白信号通路；ZG-CnB1-cKO/iKO为肾上腺球状带特异性钙调神经磷酸酶B1条件性敲小鼠模型/肾上腺球状带特异性钙调神经磷酸酶B1诱导性敲除小鼠模型；Cn为钙调神经磷酸酶；NFATC4为活化T细胞核因子细胞质型4；CnB1为钙调神经磷酸酶B1亚基；Slc26a2为溶质载体家族26成员2基因；CaMK1为钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶1；NR4A1为核受体亚家族4A组成员1；Tgfb1$^{L/L}$为转化生长因子β1低表达纯合子小鼠模型；TGF-β1为转化生长因子β1；CYP11B1为细胞色素P450 11β羟化酶1；Apc$^{Min/+}$为腺瘤性息肉病基因多发性肠道肿瘤杂合子小鼠模型；APC为腺瘤性息肉病基因；β-catenin为β-连环蛋白；SGK1为血清和糖皮质激素诱导激酶1；AS$^{hi/hi}$为醛固酮合酶基因高表达纯合子小鼠模型；3'-UTR为3'端非编码区；AS为醛固酮合酶；mRNA为信使核糖核酸；hAS$^{+/-}$为人醛固酮合酶转基因小鼠模型；ENaC为上皮钠通道；NCC为钠-氯共转运体；Pds$^{-/-}$为钠非依赖性氯离子/碳酸氢根交换体基因敲除小鼠模型；*Slc26a4*为溶质载体家族26成员4号基因；*Slc26a4/Pds*(Pendrin)为*Slc26a4/Pds*基因编码的 Pendrin 蛋白；Pendrin为由*SLC26A4*编码的Cl^-/HCO_3^-交换蛋白；AS-Ren为醛固酮合酶-肾素双转基因小鼠模型；MR为矿物皮质激素受体；Cry-null为隐色素基因双敲除；*Cry1*/*Cry2*为隐花色素昼夜节律调节因子1/隐花色素昼夜节律调节因子2；*Hsd3b6*为Ⅵ型3β-羟基类固醇脱氢酶；AS$^{+/Cre}$ hM3Dq为醛固酮合酶Cre驱动的Gq-DREADD转基因小鼠模型；Gq-DREADD为Gq偶联设计受体；hM3Dq为人源修饰M3毒蕈碱受体。

4　基因突变模型

4.1　经 N-乙基-N-亚硝基脲(N-Ethyl-N-nitrosourea, ENU)诱变产生的 PA 小鼠模型　ENU 诱变小鼠呈 PA 相关特征，包括醛固酮升高、肾素正常、ARR 升高及 CYP11B2 上调[40]。在 6 号染色体发现 *Sspo* 等候选基因，且 *Sspo* 突变与 ARR 升高相关[40]。提示其可能参与 PA 遗传调控，支持 PA 多基因参与特征，更适于致病基因筛选。该模型无腺瘤或增生，类固醇合成酶 mRNA 与醛固酮水平不一致，且未评估血压表型[40]，限制了其 PA 靶器官损害的研究价值。

4.2　钙电压门控通道 α1D 亚基(calcium voltage-gated channel subunit alpha1 D, *CACNA1D*)基因第 772 位异亮氨酸突变为甲硫氨酸的杂合子(heterozygous mouse with the 772nd isoleucine-to-methionine mutation in the *CACNA1D* gene, *Cacna1d*$^{Ile772Met/+}$)小鼠模型　Cacna1d$^{Ile772Met/+}$小鼠模型通过 CRISPR/Cas9

技术引入了与 PA 相关的 *CACNA1D* 基因功能获得性突变,该突变对应人类醛固酮生成腺瘤及原发性醛固酮增多症、癫痫发作及神经系统异常综合征(primary aldosteronism, seizures, and neurologic abnormalities, PASNA)中的致病突变[41]。该模型表现出 PA 相关特征,包括血清醛固酮及 ARR 增高,同时伴有运动协调障碍和震颤等神经异常[41]。未来可优化该模型,探索钙通道阻滞药在 PA 和 PA 伴癫痫发作和神经系统异常中的潜在治疗效果。但由于显著的神经运动缺陷及对母鼠的依赖性,存在繁殖受限的问题[41]。

5 自发模型

蒙古沙鼠(meriones unguiculatus, MU)自发呈现 PA 表型,包括高血压、高醛固酮、低肾素、钠潴留和尿钾排泄增强,伴 CYP11B2 上调且分布扩展至束状带,伴左心室肥厚及 Wnt/β-catenin 通路异常激活[42]。适用于研究皮质分区紊乱、Wnt 通路异常在 PA 中的作用。该模型无低钾血症,脑血管结构限制动态血压监测,观察期短未见明确肾上腺肿瘤形成[42]。

药理模型,异种移植模型及自发模型作用靶点及机制汇总见表 2。

表 2 药理模型,异种移植模型及自发模型作用靶点及机制汇总

Table 2 Summary of target sites and mechanisms in pharmacological, xenograft, and spontaneous models

模型分类	模型名称	影响的分子靶点/通路	作用机制	文献
药理模型	外源性醛固酮持续输注动物模型	醛固酮(外源性持续输注)	持续醛固酮输注 → 醛固酮↑、PRA↓ →血钾↓、尿钾↑ → 血压↑	[35]
	miR-203抑制剂诱导的小鼠模型	miR-203抑制剂(涉及Wnt/β-catenin信号通路)	抑制miR-203→Wnt 5a上调→激活β-catenin通路 → 肾上腺增殖及醛固酮合成↑	[36]
异种移植模型	患者来源肾上腺类器官异种移植模型	CXCR4-CYP11B2轴	PDOX模型 → 保留PA表型 →醛固酮分泌; CXCR4↑ ↔ CYP11B2表达相关	[38]
	HAC15异种移植的小鼠模型	AngⅡ刺激下的醛固酮合成通路	HAC15异种移植 → 肿瘤形成 → Ang Ⅱ刺激 → 醛固酮及类固醇前体分泌↑	[39]
基因突变模型	经ENU诱变小鼠模型	多基因突变	ENU诱导点突变 →*Sspo*等候选基因突变 → 醛固酮↑	[40]
	Cacna1d$^{Ile772Met/+}$小鼠	*Cacna1d*功能获得性突变(编码CaV1.3)	CaV1.3通道激活增强→钙内流↑→醛固酮合成↑	[41]
自发模型	蒙古沙鼠	CYP11B2	CYP11B2 表达及分布增加 → 醛固酮自主分泌 → 低肾素及高血压	[42]

注:PRA为血浆肾素活性;miR为微小RNA;β-catenin为β连环蛋白;Wnt 5a为Wnt家族成员5a;CXCR4为C-X-C基序趋化因子受体4;CYP11B2为醛固酮合酶;PDOX为患者来源肾上腺类器官异种移植;PA为原发性醛固酮增多症;HAC15为人肾上腺皮质癌克隆15细胞系;AngⅡ为血管紧张素Ⅱ;ENU为N-乙基-N-亚硝基脲;*Sspo*为亚连合器官-连蛋白基因;*Cacna1d*$^{Ile772Met/+}$为钙电压门控通道α1D亚基基因第772位异亮氨酸突变为甲硫氨酸的杂合子;*Cacna1d*为电压依赖性L型钙通道α1D亚基编码基因;CaV1.3为电压依赖性L型钙通道CaV1.3亚型。

6 总 结

总体而言,现有 PA 动物模型在解析分子机制、靶器官损害及干预策略评估方面发挥了关键作用。遗传性离子通道与信号通路模型明确了“膜去极化-钙信号-CYP11B2 激活”这一核心致病轴,而药理输注及 PDOX 等功能性模型则为持续高醛固酮负荷与治疗反应研究提供了补充框架。然而,多数模型仍存在性别依赖、代偿调控及肾上腺结构重现不足等局限,尚难完整模拟人类 PA 的自然演进及病理异质性。因此,未来研究应在整合多模型优势的基础上,构建具时空特异性调控能力的人源化与复合模型,并结合单细胞与空间组学技术,以推动 PA 机制解析与临床转化的进一步深化。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 汪姝丽:文献查阅,文章整理、撰写,图表制作;王琼英、于亨、林欣:文章构思、指导修改

会议交流说明 本研究摘要曾于 2025 年中国高血压年会以壁报形式交流,未在任何期刊正式发表

参考文献

[1] Davies LA, Hu C, Guagliardo NA, et al. Task channel deletion in mice causes primary hyperaldosteronism[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(6): 2203-2208.

[2] Chen AX, Nishimoto K, Nanba K, et al. Potassium channels related to primary aldosteronism: expression similarities and differences between human and rat adrenals[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 417: 141-148.

[3] Heitzmann D, Derand R, Jungbauer S, et al. Invalidation of TASK1 potassium channels disrupts adrenal gland zonation and mineralocorticoid homeostasis[J]. EMBO J, 2008, 27(1): 179-187.

[4] Guagliardo NA, Yao J, Hu C, et al. TASK-3 channel deletion in mice recapitulates low-renin essential hypertension[J]. Hypertension, 2012, 59(5): 999-1005.

[5] Guagliardo NA, Yao J, Stipes EJ, et al. Adrenal tissue-specific deletion of TASK channels causes aldosterone-driven angiotensin Ⅱ-independent hypertension[J]. Hypertension, 2019, 73(2): 407-414.

[6] Nogueira EF, Gerry D, Mantero F, et al. The role of TASK1 in aldosterone production and its expression in normal adrenal and

aldosterone-producing adenomas[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 73(1): 22-29.
[7] Gomez-Sanchez CE, Oki K. Minireview: potassium channels and aldosterone dysregulation: is primary aldosteronism a potassium channelopathy?[J]. Endocrinology, 2014, 155(1): 47-55.
[8] Bandulik S, Tauber P, Penton D, et al. Severe hyperaldosteronism in neonatal TASK3 potassium channel knockout mice is associated with activation of the intraadrenal renin-angiotensin system[J]. Endocrinology, 2013, 154(8): 2712-2722.
[9] Wang Z, Zhao X, Bu L, et al. Low sodium intake ameliorates hypertension and left ventricular hypertrophy in mice with primary aldosteronism[J]. Front. Physiol, 2023, 14: 1136574.
[10] Shi L, Yuan F, Wang X, et al. Mineralocorticoid receptor-dependent impairment of baroreflex contributes to hypertension in a mouse model of primary aldosteronism[J]. Front Physiol, 2019, 10: 1434.
[11] Gancayco CA, Gerding MR, Breault DT, et al. Intrinsic adrenal TWIK-related acid-sensitive TASK channel dysfunction produces spontaneous calcium oscillations sufficient to drive AngⅡ (angiotensin Ⅱ)-unresponsive hyperaldosteronism[J]. Hypertension, 2022, 79(11): 2552-2564.
[12] Aragao-Santiago L, Gomez-Sanchez CE, Mulatero P, et al. Mouse models of primary aldosteronism: from physiology to patho-physiology[J]. Endocrinology,2017, 158(12):4129-4138 .
[13] Grimm PR, Irsik DL, Settles DC, et al. Hypertension of Kcnmb1$^{-/-}$ is linked to deficient K^+ secretion and aldosteronism[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(28): 11800-11805.
[14] Sausbier M, Arntz C, Bucurenciu I, et al. Elevated blood pressure linked to primary hyperaldosteronism and impaired vasodilation in BK channel-deficient mice[J]. Circulation, 2005, 112(1): 60-68.
[15] Xiao J, Cheng X, Huang D, et al. KCNE gene family: from basic functions to diseases[J]. Genes Dis, 2025, 13(4): 101918.
[16] Arrighi I, Bloch-Faure M, Grahammer F, et al. Altered potassium balance and aldosterone secretion in a mouse model of human congenital long QT syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(15): 8792-8797.
[17] Göppner C, Orozco IJ, Hoegg-Beiler MB, et al. Pathogenesis of hypertension in a mouse model for human CLCN2 related hyperaldosteronism[J]. Nat Commun, 2019, 10: 4678.
[18] Schewe J, Seidel E, Forslund S, et al. Elevated aldosterone and blood pressure in a mouse model of familial hyperaldosteronism with ClC-2 mutation[J]. Nat Commun, 2019, 10: 5155.
[19] Niehrs C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators[J]. Oncogene, 2006, 25(57): 7469-7481.
[20] El Wakil A, Bandulik S, Guy N, et al. Dkk3 is a component of the genetic circuitry regulating aldosterone biosynthesis in the adrenal cortex[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(22): 4922-4929.
[21] Berthon A, Sahut-Barnola I, Lambert-Langlais S, et al. Constitutive β-catenin activation induces adrenal hyperplasia and promotes adrenal cancer development[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(8): 1561-1576.
[22] Berber M, Leng S, Wengi A, et al. Calcineurin regulates aldosterone production via dephosphorylation of NFATC4[J]. JCI Insight, 2023, 8(14): e157027.
[23] Forlino A, Piazza R, Tiveron C, et al. A diastrophic dysplasia sulfate transporter (SLC26A2) mutant mouse: morphological and biochemical characterization of the resulting chondrodysplasia phenotype[J]. Hum Mol Genet, 2005, 14(6): 859-871.
[24] Spyroglou A, Bozoglu T, Rawal R, et al. Diastrophic dysplasia sulfate transporter (SLC26A2) is expressed in the adrenal cortex and regulates aldosterone secretion[J]. Hypertension, 2014, 63(5): 1102-1109.
[25] Kakoki M, Pochynyuk OM, Hathaway CM, et al. Primary aldosteronism and impaired natriuresis in mice underexpressing TGFβ1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(14): 5600-5605.
[26] Bhandaru M, Kempe DS, Rotte A, et al. Hyperaldosteronism, hypervolemia, and increased blood pressure in mice expressing defective APC[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009, 297(3): R571-575.
[27] Makhanova N, Hagaman J, Kim HS, et al. Salt-sensitive blood pressure in mice with increased expression of aldosterone synthase[J]. Hypertension, 2008, 51(1): 134-140.
[28] Gu H, Ma Z, Wang J, et al. Salt-dependent blood pressure in human aldosterone synthase-transgenic mice[J]. Sci Rep, 2017, 7: 492.
[29] Wall SM, Lazo-Fernandez Y. The role of pendrin in renal physiology[J]. Annu Rev Physiol, 2015, 77: 363-378.
[30] Xu N, Hirohama D, Ishizawa K, et al. Hypokalemia and pendrin induction by aldosterone[J]. Hypertension, 2017, 69(5): 855-862.
[31] Shibata S. Role of pendrin in the pathophysiology of aldosterone-induced hypertension[J]. Am J Hypertens, 2019, 32(7): 607-613.
[32] Azibani F, Devaux Y, Coutance G, et al. Aldosterone inhibits the fetal program and increases hypertrophy in the heart of hypertensive mice[J]. PLoS ONE, 2012, 7(5): e38197.
[33] Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6[J]. Nat Med, 2010, 16(1):67-74.
[34] van Rooyen D, Lerario AM, Little DW, et al. Chronic activation of adrenal Gq signaling induces Cyp11b2 expression in the zona fasciculata and hyperaldosteronism[J]. Mol Cell Endocrinol, 2024, 585: 112176.
[35] 马鑫, 王超, 欧阳金芝, 等. 原发性醛固酮增多症大鼠模型的建立[J]. 中华实验外科杂志, 2009, 26(6): 791-793.
[36] Peng KY, Chang HM, Lin YF, et al. miRNA-203 modulates aldosterone levels and cell proliferation by targeting Wnt5a in aldosterone-producing adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(10): 3737-3747.
[37] Sedlack AJH, Hatfield SJ, Kumar S, et al. Preclinical models of adrenocortical cancer[J]. Cancers, 2023, 15(11): 2873.
[38] Zhang XZ, Mou TT, Wang YX, et al. Establishment and evaluation of a patient-derived organoids-based xenograft model of primary aldosteronism using ^{18}F-AlF-NOTA-pentixather PET/CT: bridging preclinical and clinical imaging[J]. J Transl Med, 2025, 23: 927.
[39] Timmerman SA, Mullen N, Taylor AE, et al. Characterization of a biochemical mouse model of primary aldosteronism for thermal therapies[J]. bioRxiv[Preprint], 2024: 2024.05.07.592955.
[40] Perez-Rivas LG, Rhayem Y, Sabrautzki S, et al. Genetic characterization of a mouse line with primary aldosteronism[J]. J Mol Endocrinol, 2017, 58(2): 67-78.
[41] Stölting G, Dinh HA, Volkert M, et al. Isradipine therapy in Cacna1dIle772Met/ + mice ameliorates primary aldosteronism and neurologic abnormalities[J]. JCI Insight, 2023, 8(20): e162468.
[42] You M, Lu Z, Wang B, et al. Meriones unguiculatus serves as a spontaneous primary aldosteronism rodent model[J]. PLoS One, 2025, 20(2): e0314943.

收稿日期: 2025-09-09　**修回日期**: 2026-03-26
录用日期: 2026-03-31　**责任编辑**: 刘莉