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

氯离子电压门控通道2（*CLCN2*）基因突变导致青少年原发性醛固酮增多症1例

杨 娇，熊洪亮，苏 海，程晓曙，董一飞

在线阅读 View online: https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0392

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

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

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

采用化学发光法测定的立位醛固酮与肾素比值筛查四川省高血压人群中原发性醛固酮增多症的切点

中华高血压杂志. 2023, 31(3): 241-246 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.03.009

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

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

原发性醛固酮增多症患者心肺运动试验中运动血压与左心室后壁增厚的相关性

中华高血压杂志. 2023, 31(9): 856-862 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.09.010

关注微信公众号，获得更多资讯信息

• 病例报告 •

氯离子电压门控通道 2(*CLCN2*)基因突变导致青少年原发性醛固酮增多症 1 例

杨娇[1]，熊洪亮[1]，苏海[1]，程晓曙[1]，董一飞[1,2]
1. 南昌大学第二附属医院心血管内科，江西 南昌 330006；2. 江西省分子医学重点实验室

摘要：患者，男，16 岁，因“体检发现血压高 16 d”入院，患者入院前 16 d 在学校体检时发现血压高，当时测血压 156/107 mmHg。入院查体无阳性体征，查血钾 2.98 mmol/L，查醛固酮卧立位试验及卡托普利试验阳性，皮质醇节律、血儿茶酚胺、四肢同步血压、双肾上腺 CT 未见异常。而后基因检测发现，氯离子电压门控通道 2(*CLCN2*)基因突变，给予氨氯地平、螺内酯药物治疗，血压及血钾得以控制。

关键词： 高血压；　低钾血症；　原发性醛固酮增多症；　氯离子电压门控通道 2(CLCN2)

A case of primary aldosteronism in adolescence caused by a mutation in the chloride voltage-gated channel 2(*CLCN2*)gene

YANG Jiao[1], XIONG Hongliang[1], SU Hai[1], CHENG Xiaoshu[1], DONG Yifei[1,2]
1. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China;
2. Jiangxi Key Labotatory of Molecular Medicine

Abstract: A 16-year-old male was admitted due to elevated blood pressure detected during physical examination for 16 days. Sixteen days prior to admission, hypertension was identified during a school physical examination, with a recorded blood pressure of 156/107 mmHg. Physical examination upon admission revealed no positive signs. Laboratory findings showed a serum potassium level of 2.98 mmol/L. The aldosterone suppression tests (upright and supine positions) and captopril challenge test were positive. Cortisol rhythm, plasma catecholamines, four-limb synchronous blood pressure measurements, and bilateral adrenal CT were unremarkable. Subsequent genetic testing revealed a mutation in the chloride voltage-gated channel 2(*CLCN2*) gene. The patient was treated with amlodipine and spironolactone, achieving controlled blood pressure and serum potassium levels.

Keywords: hypertension;　hypokalemia;　primary aldosteronism;　chloride voltage-gated channel 2 (CLCN2)

1　病例资料

患者，男，16 岁，汉族，2023 年 10 月 14 日入院。主诉：体检发现血压高 16 d。现病史：患者家属诉入院 16 天前学校体检发现血压高，当时测血压 156/107 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)，无不适，遂于 2023 年 9 月 29 日于当地县人民医院就诊。完善检查胸部、中腹部 CT 提示“胸部未见明显异常，左肾小结石，余未见异常”，血钾 2.85 mmol/L，予补钾及氨氯地平降压治疗，建议上级医院就诊。患者于 2023 年 10 月 2 日转诊南昌大学第二附属医院(我院)，停用氨氯地平，予“甲磺酸多沙唑嗪 4 mg，每晚 1 次”降压治疗 12 d 及“氯化钾缓释片 1.0 g，每天 3 次”补钾治疗。既往史：先天聋哑，能手语交流或写字交流。无其他疾病史，无手术外伤史，无过敏史。个人史：未婚未育，无烟酒不良嗜好。家族史：其父有高血压，无聋哑家族史。入院查体：体温 36.4 ℃，脉搏 95 次/min，呼吸 21 次/min，血压：154/103(左上臂)、150/98(右上臂)、169/108(左下肢)、170/110 mmHg(右下肢)，体重指数(body mass index，BMI)15.92 kg/m^2。发育正常，营养中等，无贫血貌，无满月脸、水牛背。神志清楚，全身皮肤无黄染、苍白，无紫纹，听力及语言功能障碍，先天聋哑，能手语交流或写字交流。心前区无隆起，心尖搏动位于第 5 肋间左锁骨中线内 5 mm，心率 95 次/min，律齐，心音正常，各瓣膜区未闻及明显杂音，无心包摩擦杂音。四肢脉搏对称，脐周及肾区未闻及异常血管杂音。

实验室检查：血常规示白细胞 7.42 × 10^9/L，红细胞 3.81 × 10^{12}/L，血红蛋白 134 g/L；肌酐 62 μmol/L(参考值

doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0392
基金项目(Fund programs)：国家自然科学基金(32260214)；江西省科技厅应用研究培育(临床医学领域)(20212BAG70030)
通信作者(Corresponding author)：董一飞(DONG Yifei)

37～93 μmol/L), 尿酸 183.40 μmol/L; 血钾 2.98 mmol/L, 血钠 142.70 mmol/L, 血氯 107.50 mmol/L; 总胆固醇 3.29 mmol/L, 甘油三酯 0.62 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇 1.09 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 1.66 mmol/L, 同型半胱氨酸 54.99 μmol/L; 游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3) 4.51 ng/L(参考值 2.3～4.2 ng/L), 游离甲状腺素(free thyroxine, FT4) 1.26 ng/L(参考值 0.89～1.8 ng/L), 促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone, TSH) 0.885 mU/L(参考值 0.55～4.78 mU/L); 尿微量白蛋白 55.37 mg/L(参考值 0～30 mg/L), 尿微量白蛋白/肌酐比值 37.54 mg/g(参考值 0～22.0 mg/g)。血浆皮质醇节律及 1 mg 过夜地塞米松抑制试验结果见表 1。醛固酮卧立位试验及卡托普利试验结果见表 2。尿常规、肝功能、凝血功能、D-二聚体、肿瘤四项、血儿茶酚胺(游离甲氧基肾上腺素、游离甲氧基去甲肾上腺素)正常。

表 1 1 mg 过夜地塞米松试验结果

Table 1 1 mg overnight dexamethasone suppression test

时间	皮质醇(μg/dL)	ACTH(pg/mL)
00: 00	0.56	
08: 00	11.4(参考值4.3～22.4)	85.4(6.0～63.3)
16: 00	4.11(参考值3.09～16.66)	
过夜地塞米松后	0.88(参考值＜1.8)	

注: ACTH为促肾上腺皮质激素。皮质醇, 1 μg/dL = 27.6 nmol/L; ACTH, 1 pg/mL = 0.22 pmol/L。

表 2 醛固酮卧立位试验及卡托普利试验结果

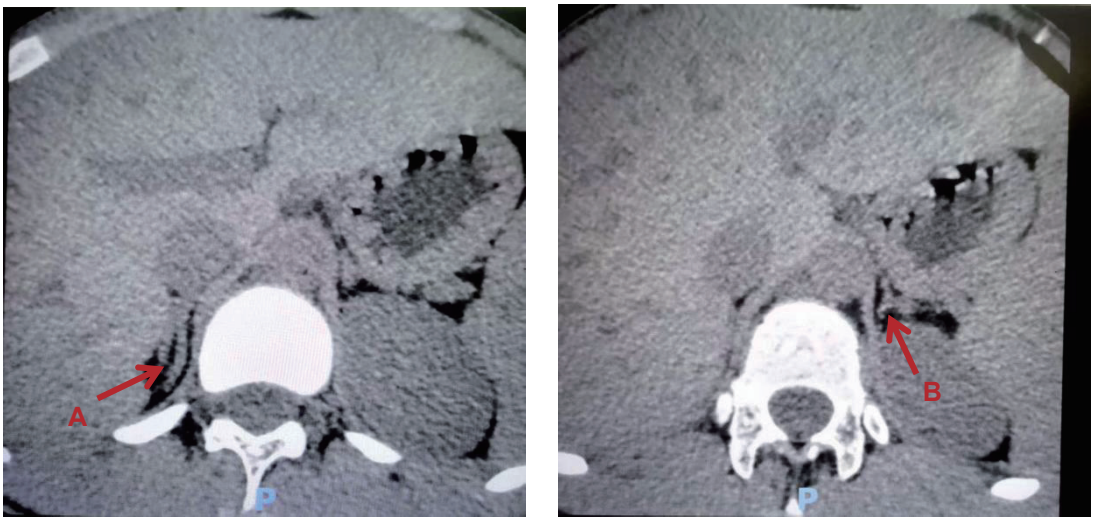
Table 2 The aldosterone suppression tests and captopril challenge test

体位	醛固酮(ng/dL)	肾素活性[μg/(L·h)]	ARR[(ng·dL^{-1})/(μg·L^{-1}·h^{-1})]
卧位(05: 00)	61.4(参考值3.0～16.0)	0.01(参考值0.15～2.33)	6140
立位(07: 00)	58.6(参考值7.0～30.0)	0.02(参考值0.10～6.56)	2930
坐位(服卡托普利后2 h, 09: 00)	40.9	0.06	681.7

注: ARR为醛固酮/肾素比值。醛固酮, 1 ng/dL = 27.7 pmol/L。

辅助检查: 心电图提示窦性心律, 大致正常心电图。动态心电图提示窦性心律(平均心率 80 次/min), 偶发房性早搏, 室性早搏、1 次成对发生, 心率快时 T 波改变。24 h 动态血压(服用甲环酸多沙唑嗪情况下): 全天平均血压 141/92 mmHg, 白天平均血压 144/94 mmHg, 夜间平均血压 130/83 mmHg, 非勺型曲线, 晨峰血压正常(17 mmHg)。双肾上腺 CT 平扫: 双肾上腺 CT 平扫未见明确异常征象, 左肾小结石, 见图 1。心脏彩超: 左心房内径 30 mm, 室间隔厚度 9 mm, 左心室后壁厚度 9 mm, 左心室舒张末期内径 53 mm, 左心室收缩末期内径 37 mm, 左心室射血分数 57%; 二尖瓣、三尖瓣轻度反流。腹部彩超: 胆囊息肉, 考虑双肾呈海绵肾超声改变。肝、胰、脾未见明显异常。双肾动脉彩超: 双肾叶间动脉加速时间延长。

2023 年 10 月 19 日行分侧肾上腺静脉取血术(adrenal venous sampling, AVS)提示双侧醛固酮等优势分泌, 结果见表 3。



注: A 箭头示右侧肾上腺; B 箭头示左侧肾上腺。

图 1 肾上腺 CT 影像

Figure 1 Adrenal CT imaging

表 3　分侧肾上腺静脉取血醛固酮及皮质醇检测结果

Table 3　Aldosterone and cortisol measurements from adrenal venous sampling

部位	醛固酮（ng/dL）	皮质醇（μg/dL）	醛固酮/皮质醇比值[(ng·dL^{-1})/(μg·dL^{-1})]
下腔静脉	59.2	15.3	
左肾上腺静脉	1 980.0	367.0	5.40
右肾上腺静脉	2 380.0	605.0	3.93

注：皮质醇，1 μg/dL = 27.6 nmol/L；醛固酮，1 ng/dL = 27.7 pmol/L。

基因检测结果：检测到受检者与临床表型可能相关的单核苷酸变异（single nucleotide variant, SNV）或短插入/缺失变异（Indel），氯离子电压门控通道 2（chloride voltage-gated channel 2, CLCN2）：NM_004366.6:c.70G＞T（p.Gly24Cys），即编码区第 70 位碱基由 G 突变为 T，突变导致编码蛋白的第 24 位氨基酸由甘氨酸突变成半胱氨酸，见表 4。

一代验证及定量聚合酶链反应（quantitative polymerase chain reaction, qPCR）验证结果：CLCN2：NM_004366.6:c.70G＞T/p.Gly24Cys，测序结果见图 2。

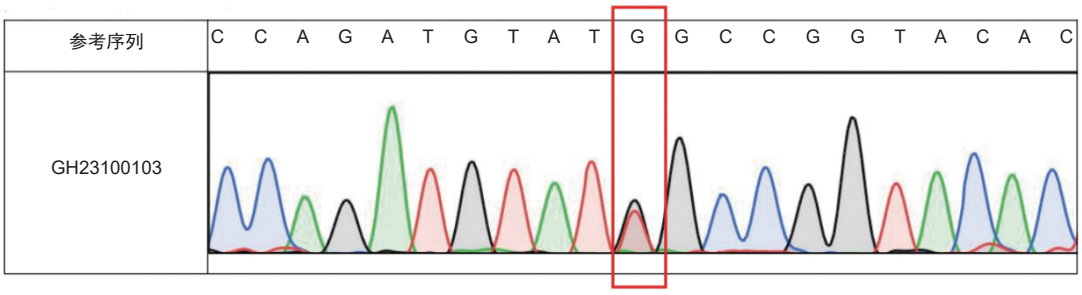
对患者家属（患者父、母及兄）通过 Sanger 测序法行针对 *CLCN2* 基因特定位点 c.70G＞T 检测，未检出该位点基因变异。

表 4　受检者遗传病候选基因 Panel 高通量测序结果

Table 4　High-throughput sequencing results of the genetic disease candidate gene panel for the subject

基因（参考转录本）	染色体坐标	核苷酸/氨基酸变化	基因亚区	合子状态	变异分类	疾病/表型	遗传模式
CLCN2（NM_004366.6）	chr3:184 076 913	c.70G＞T/p.Gly24Cys	Exon2	杂合	致病意义不明	1. 家族性醛固酮增多症Ⅱ型 2. 白质脑病伴有共济失调	1. AD 2. AR

注：CLCN2为氯离子电压门控通道2；Exon为Expressed region（被表达的区域）；AD为常染色体显性遗传；AR为常染色体隐性遗传。



注：红色方框示 c.70G＞T 突变位点。

图 2　通过测序得出的先证者的色谱图

Figure 2　Chromatogram of the proband obtained by sequencing

综合分析诊断考虑：（1）原发性醛固酮增多症（原醛症）［家族性醛固酮增多症（familial hyperaldosteronism, FH）Ⅱ型？］：高血压 2 级（高危）、低钾血症；（2）高血压性肾病；（3）高同型半胱氨酸血症。2023 年 10 月 21 日出院时给予氨氯地平 5 mg，每天 1 次＋螺内酯 20 mg，每天 3 次降压治疗，叶酸片 0.8 mg，每天 1 次降同型半胱氨酸治疗。出院后患者 2023 年 12 月 26 日门诊复查：测随机醛固酮 15.7 ng/dL（1 ng/dL=27.7 pmol/L），肾素活性 0.08 μg/(L·h)，肌酐 64.4 μmol/L，血钾 3.31 mmol/L；24 h 动态血压提示全天平均血压 131/83 mmHg，白天平均血压 135/87 mmHg，夜间平均血压 120/70 mmHg，勺型曲线，晨峰血压正常（11 mmHg）。

2　讨　论

原醛症是内分泌性高血压最常见的原因之一，以高醛固酮、低肾素为特点，临床表现主要为高血压伴或不伴低血钾[1]。原醛症患者心脏、肾脏、大脑等高血压靶器官受损严重程度较原发性高血压患者更为严重，因此早期诊断、早期治疗尤为重要[2]。原醛症在新诊断的高血压中发生率超过 4.0%[3]。在青少年高血压中，原醛症也占据了 10%～15%[4]。原醛症分为 6 型，即醛固酮瘤（aldosterone-producing adenoma, APA，约占 30%），特发性醛固酮增多症（idiopathic hyperaldosteronism, IHA，简称“特醛症”，约占 60%），原发性肾上腺皮质增生（又称单侧肾上腺增生，primary or unilateral adrenal hyperplasia, PAH/UAH），FH，分泌醛固酮的肾上腺皮质癌及异位醛固酮分泌瘤[5]。

FH 比较少见，根据临床表现及突变基因可分为四种亚型：FH-Ⅰ、FH-Ⅱ、FH-Ⅲ、FH-Ⅳ，均为单基因常染色体显性遗传病。1992 年，Stowasser 等[6] 首次描述遗传性醛固酮增多症的第二种形式，通过对原醛症的多重亲属行全外显子组测序发现 *CLCN2* 基因 R172Q

突变,其临床上与当时已知的糖皮质激素依赖性醛固酮增多症不同,因此将其称为 FH-Ⅱ。此外,有研究发现,FH-Ⅱ还与染色体 7p22 区域相关,但具体的发病机制尚不明确[7-8]。Scholl 等[9] 研究人员针对一个 FH-Ⅱ的多发性家系,以及 80 例病因未明的早发型原醛症先证者展开分析,发现其中 8 例先证者存在 *CLCN2* 基因新型杂合变异;另外所有罹患早发型原醛症的亲属,都携带与先证者一致的 *CLCN2* 基因变异。随后,在醛固酮腺瘤中也发现 *CLCN2* 基因突变[10-11]。*CLCN2* 基因编码肾上腺球状带中表达的电压门控氯通道(chloride voltage-gate channel 2, ClC-2 通道),该通道在超极化膜电位下打开,通道开放使肾上腺球状带细胞去极化并诱导醛固酮合酶(醛固酮生物合成的限速酶)的表达[12-13]。*CLCN2* 基因突变导致 CIC-2 通道激活,使肾上腺球状带细胞静息电位的开放概率更高,导致醛固酮的分泌增加,从而引发高血压及低血钾的临床表现[14]。因此,*CLCN2* 基因突变不仅是 FH-Ⅱ的病因,还可能是某些早发原醛症的病因[9]。CLCN2 虽广泛表达,但具有功能获得性 *CLCN2* 基因突变的受试者除原醛症外,没有明显的病理学特征,而功能丧失性 *CLCN2* 基因突变则导致共济失调的白质脑病[15]。

当同一家庭中至少两个一级成员已确诊原醛症,并且排除 FH-Ⅰ和 FH-Ⅲ,可被诊断为 FH-Ⅱ[16]。FH-Ⅱ的表型可能是单侧腺瘤或双侧增生,与散发性 PA 非常相似[8]。与其他家族形式的 PA 相比,FH-Ⅱ的患病率更高,约占 6%,发病年龄 14～78 岁不等[17]。

目前,原醛症的标准药物治疗主要基于盐皮质激素受体的阻断[18]。这种治疗通常会产生良好的效果,但副作用可能很严重,尤其是螺内酯(例如,服用较高剂量螺内酯的男性会出现男性乳房发育症,女性会出现月经异常)。依普利酮是一种选择性的盐皮质激素受体拮抗剂,对雄激素和孕激素受体的亲和力比螺内酯明显低,不导致严重的内分泌紊乱,可作为原醛症的二线药物治疗[19]。2024 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)高血压指南也推荐依普利酮可作为螺内酯的替代药物。FH-Ⅱ是原醛症的一种非糖皮质激素治疗形式,根据严重程度和表型,可用肾上腺切除术或盐皮质激素受体拮抗剂治疗 FH-Ⅱ。

本例患者为青少年男性,血压升高伴低血钾,醛固酮基础水平明显升高,且该患者的 ARR 升高,卡托普利试验后 2 h 血浆醛固酮浓度＞11 ng/dL、醛固酮抑制率＜30%,考虑为原醛症初筛试验及卡托普利抑制试验阳性,故诊断原醛症明确。该患者影像学肾上腺 CT 未见异常,本文进一步行分侧肾上腺静脉取血提示双侧肾上腺醛固酮等优势分泌[解析:按照我国《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2024 版)》:(1)肾上腺静脉与下腔静脉皮质醇比值(selectivity index, SI)≥ 2∶1 为取血插管成功[19],此患者左侧 SI = 367/15.3 = 24.0、右侧 SI = 605/15.3 = 39.5,故取血均成功;(2)优势侧醛固酮/皮质醇比值与非优势侧醛固酮/皮质醇比值之比(lateralization index, LI)≥ 2∶1 提示有优势分泌侧,此患者 LI = 5.4/3.93 = 1.37(＜2),故考虑为等优势分泌]。另外,此患者行基因检测发现 *CLCN2* 基因突变,*CLCN2* 基因突变可能是 FH-Ⅱ的基因突变类型[6, 9]。此外,有研究报道在醛固酮腺瘤的患者中也发现 *CLCN2* 基因突变[10-11]。故此,患者的诊断还需考虑 FH-Ⅱ的可能,有待于远期随访来进一步证实。出院后给予“螺内酯 20 mg 每天 3 次 + 氨氯地平 5 mg 每天 1 次”药物治疗,复查患者血钾及血压较前明显恢复但未能完全达标,考虑患者可能存在漏服药情况或药物剂量还不够。

此患者 *CLCN2* 基因发现的 1 个杂合变异:NM_004366.6:c.70G＞T (p.Gly24Cys),即编码区第 70 位碱基由 G 突变为 T,突变导致编码蛋白的第 24 位氨基酸由甘氨酸突变成半胱氨酸,这一位点的错义突变目前尚未报道。该变异(NM_004366.6:c.70G＞T)在 gnomAD (Genome Agggregation Database)正常对照人群数据库中的频率为 0 (PM2_Supporting)。同一位点的不同氨基酸变异 c.71G＞A(p.Gly24Asp)已被报道为致病/可能致病性变异(PM5)。罕见外显子变异集成学习器(rare exome variant ensemble learner, REVEL)变异预测工具致病评分为 0.85,预测此患者的基因变异对蛋白功能有害 (PP3_Moderate)。*CLCN2* 基因的常染色体显性变异与 FH-Ⅱ的发生相关[6],而 *CLCN2* 基因的常染色体隐性变异与白质脑病伴有共济失调的发生相关[15]。因此,考虑此患者的 *CLCN2* 基因变异可能与其原醛症的临床表现相关,是否为 FH-Ⅱ,有待于长远随访其后代来进一步证实。但此患者家系筛查(父、母、兄)未见该基因突变,考虑为新生突变可能,患者为首发先证者。人类新生突变(de novo mutations, DNMs),特指在一代人中新产生的突变,这些突变由于不受自然选择压力的影响,可导致严重的疾病发生[20-21]。生殖细胞中产生的突变,通常被认为是 DNMs 的来源。但随着研究的深入,人们发现,DNMs 不仅仅来源于生殖细胞的突变,还有胚胎来源的突变[20]。而生殖细胞来源的 DNMs 分为父源突变和母源突变。目前,新生突变检测多基于二代测序,无法构建完整的父母源单倍型,因此,不能直接判断 DNMs 的配子来源[20]。根据一项包含 33 个三世代家系研究的推断,所有人类 DNMs 中,约 72% 为父源突变,18% 为母源突变,10% 为胚胎源突变[22]。目前,各项研究表明,DNMs 与神经系统疾病(如智力障碍、孤独症、精神分裂症、癫痫等)、心脏疾

病、免疫系统疾病相关[20]。因此,笔者推断患者的 *CLCN2* 基因突变为新生突变,可能与其醛固酮增多症的临床表现相关。患者本次基因检测中未检测出可以解释临床表型的拷贝数变异(single nucleotide variant, CNV),也未检测出与部分临床表型相关的其他变异。此患者的该基因变异是否与患者聋哑相关,目前尚不能明确,未见报道 *CLCN2* 基因突变与耳聋相关可能,期待临床积累更多的病例来证实。

利益冲突声明　所有作者均声明本研究不存在利益冲突

作者贡献声明　杨娇：论文构思与撰写、数据收集、图表制作；熊洪亮：影像资料收集与整理；苏海：论文审阅、修改；程晓曙：研究指导；董一飞：研究指导 经费支持；所有作者已阅读并同意最终版本发表

参考文献

[1] Sang X, Jiang Y, Wang W, et al. Prevalence of and risk factors for primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China[J]. J Hypertens, 2013, 31(7): 1465-1471.

[2] 国家卫生健康委高血压诊疗研究重点实验室学术委员会. 高血压患者中原发性醛固酮增多症检出、诊断和治疗的指导意见[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(6): 508-518.

[3] Xu Z, Yang J, Hu J, et al. Primary aldosteronism in patiengts in China with recengtly detected hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(16): 1913-1922.

[4] Thomas RM, Ruel E, Shantavasinkul PC, et al. Endocrine hypertension: an overview on the current etiopathogenesis and management options[J]. World J Hypertens, 2015, 5(2): 14-27.

[5] Young WF. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives[J]. J Intern Med, 2019, 285(2): 126-148.

[6] Stowasser M, Gordon RD, Tunny TJ, et al. Familial hyperaldosteronism type Ⅱ: five families with a new variety of primary aldosteronism[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1992, 19(5): 319-322.

[7] Wang HP, Tong AL. Research progress on gene mutation related primary aldosteronism[J]. Int J Endocrinol Met, 2021, 41(2): 87-90.

[8] So A, Duffy DL, Gordon RD, et al. Familial hyperaldosteronism type Ⅱ is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity[J]. J Hypertens, 2005, 23(8): 1477-1484.

[9] Scholl UI, Stölting G, Schewe J, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type Ⅱ[J]. Nat Genet, 2018, 50(3): 349-354.

[10] Dutta RK, Arnesen T, Heie A, et al. A somatic mutation in CLCN2 identified in a sporadic aldosterone-producing adenoma[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(5): K37-K41.

[11] Rege J, Nanba K, Blinder AR, et al. Identification of somatic mutations in CLCN2 in aldosterone-producing adenomas[J]. J Endocr Soc, 2020, 4(10): bvaa123.

[12] 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(1): 4678.

[13] 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(1): 5155.

[14] Hu C, Rusin CG, Tan Z, et al. Zona glomerulosa cells of the mouse adrenal cortex are intrinsic electrical oscillators[J]. J Clin Invest, 2012, 122(6): 2046-2053.

[15] Depienne C, Bugiani M, Dupuits C, et al. Brain white matter oedema due to ClC-2 chloride channel deficiency: an observational analytical study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(7): 659-668.

[16] Dutta RK, Söderkvist P, Gimm O. Genetics of primary hyperaldosteronism[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(10): R437-454.

[17] Mulatero P, Tizzani D, Viola A, et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (primary aldosteronism in torino-genetic forms)[J]. Hypertension, 2011, 58(5): 797-803.

[18] Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(5): 1889-1916.

[19] 中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2024 版). [J] 中华内分泌代谢杂志, 2025, 41(1): 12-24.

[20] 周俊, 朱佳雯, 王铖, 等. 人类新生突变的起源、特征及其对子代健康的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2024, 46(4): 865-879.

[21] Lejeune J, Gautier M, Turrpin R. Study of somatic chromosomes from 9 Mongoloid children[J]. C R Hebd Seances Acad Sci, 1959, 248(11): 1721-1722.

[22] Sasani1 TA, Pedersen BS, Gao Z, et al. Large, threegeneration human families reveal post-zygotic mosaicism and variability in germline mutation accumulation[J]. ELife, 2019, 8: e46922.

收稿日期:2025-11-16　**修回日期**:2026-01-09
录用日期:2026-01-16　**责任编辑**:刘莉