

· 病案报道 ·

SLC12A3 基因突变致成人 Gitelman 综合征 4 例

罗森, 王寒, 陈璐, 曾天舒

华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉 430022

关键词: Gitelman 综合征; SLC12A3 基因; 低钾血症; 低镁血症

中图分类号: R596.1 R692.6 文献标识码: D 文章编号: 1674-8182(2022)02-0251-05

Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS) 又称家族性低钾低镁综合征, 1966 年由 Gitelman 等^[1]首次报道, 是由编码肾脏远曲小管钠-氯协同转运蛋白 (Na-Cl cotransporter, NCCT) 的 SLC12A3 基因突变所致的常染色体隐性遗传病, 曾长期被认为是 Bartter 综合征 (Bartter syndrome, BS) 的一种特殊亚型, 直至 1996 年 Simon 等^[2]通过基因分析证实 GS 是独立于 BS 的不同疾病。GS 以低血钾、低血镁、低尿钙、低氯性代谢性碱中毒、高肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 活性及正常或偏低血压为主要表现, 是目前已知的遗传性肾小管疾病中患病率最高的病种^[3]。GS 的临床表现缺乏特异性, 且起病隐匿, 易漏诊、误诊。本研究通过对 4 例 SLC12A3 基因突变致成人 GS 患者的临床资料进行回顾性分析, 旨在提高临床医师对该病的认识及诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 7 月至 2021 年 3 月在内分泌科诊治的 4 例 GS 患者为研究对象, 所选病例均符合 2017 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 拟定的 GS 诊断标准^[3]。4 例中男、女各 2 例, 年龄 29~54 岁, 病程 2 个月~2 年; 所有患者均无缓泻剂、利尿剂、甘草制剂等药物服用史。

1.2 方法 回顾性分析 4 例患者入院时临床表现; 实验室检查包括血尿便常规、肝肾功能、空腹血糖血脂、血电解质、同步 24 h 尿电解质、动脉血气分析、甲状腺功能、血皮质醇及促肾上腺皮质激素节律、卧位血浆 RAAS 水平测定等; 影像学检查包括心电图、胸部 X 线、双肾动脉超声、泌尿系超声、肝胆胰脾超声、

甲状腺超声及肾上腺 CT 检查等; 采集患者及家属外周血行遗传性肾病相关基因检测。

2 结果

2.1 临床表现 4 例患者均以肢体乏力为主要临床表现, 2 例伴有心悸, 1 例伴有口干、多饮、多尿, 1 例伴有头晕。所有患者血压监测均正常。

2.2 实验室检查 4 例患者血尿便常规、肝肾功能血脂、血皮质醇及促肾上腺皮质激素节律等检查均未见异常。4 例患者的血电解质、同步 24 h 尿电解质、动脉血气分析及 RAAS 结果详见表 1。4 例患者均呈现顽固性低钾血症、肾性失钾、代谢性碱中毒, 3 例患者有明显的低镁血症、低氯血症、低尿钙、高肾素活性及高醛固酮水平, 1 例患者血镁正常、血氯正常且肾素及醛固酮水平正常。3 例患者甲状腺功能正常, 1 例患者 (例 3) 甲状腺激素 FT3 6.54 pmol/L, FT4 16.60 pmol/L, 促甲状腺激素 (TSH) 5.59 mIU/L, 抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAAb) 122 IU/ml, 抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 23.80 IU/ml, 促甲状腺素受体抗体 (TRAb) <0.80 IU/L, 提示桥本甲状腺炎合并亚临床甲状腺功能减退症。2 例患者 (例 1 和例 2) 因空腹血糖偏高行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT), 结果提示糖耐量异常。

2.3 影像学检查 4 例患者胸部 X 线、双肾动脉超声、肝胆胰脾超声、泌尿系超声均未见异常。2 例患者心电图结果提示窦性心动过速; 2 例患者肾上腺 CT 结果提示左侧肾上腺增生可疑, 1 例患者双侧肾上腺增生可疑, 1 例患者肾上腺 CT 未见异常。例 3 患者甲状腺彩超示: 甲状腺切面形态大小正常, 实质

回声增粗,分布不均匀,略呈网络样改变。

2.4 基因检测 征得患者及其家属的同意后,采集外周血样本,送至北京康旭医学检验所,提取样本DNA,针对遗传性肾病相关基因制成 panel,随后采用聚合酶链反应(PCR)进行文库构建,纯化和定量后

进行高通量二代测序以及生物信息学分析,对明确或者可能与受检者临床表型相关的基因采用 Sanger 测序进行验证。4 例患者 SLC12A3 基因均呈复合杂合突变。见表 2。4 例患者家系 SLC12A3 基因测序结果见图 1~4。

表 1 4 例患者的血电解质、24 h 尿电解质、血气分析及 RAAS 结果

Tab. 1 Analysis of blood electrolytes, 24 h urine electrolytes, blood gas analysis and RAAS results of 4 patients

患者	血钾 (mmol/L)	血钠 (mmol/L)	血氯 (mmol/L)	血镁 (mmol/L)	血钙 (mmol/L)	24 h 尿钾 (mmol/24 h)	24 h 尿钙 (mmol/24 h)	pH 值	BE (mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	醛固酮 (mmol/L)	肾素 (pg/ml)
例 1	2.52 ^a	138.8	93.8 ^a	0.58 ^a	2.37	40.1	1.08 ^a	7.464 ^b	4.5 ^b	28.1 ^b	630.33 ^b	34.59 ^b
例 2	2.88 ^a	137.2	88.4 ^a	0.53 ^a	2.27	50.8	0.66 ^a	7.426	5.9 ^b	30.2 ^b	200.80 ^b	58.06 ^b
例 3	2.98 ^a	140.9	101.6	0.84	2.11	32.6	1.77 ^a	7.447	4.0 ^b	27.9 ^b	118.39	16.24
例 4	2.97 ^a	141.1	95.2 ^a	0.67 ^a	2.37	78.7	3.57	7.446	4.6 ^b	28.5 ^b	249.36 ^b	177.37 ^b
正常值	3.5~5.2	136~145	96~108	0.7~1.1	2.03~2.55	-	2.5~7.5	7.35~7.45	-3.0~3.0	21.0~26.8	10~160	4~24

注:^a表示检测结果低于正常参考值范围,^b表示检测结果高于正常参考值范围。

表 2 4 例患者 SLC12A3 基因检测结果

Tab. 2 SLC12A3 gene test results of 4 patients

患者	染色体位置	核苷酸变化	氨基酸变化	外显子	变异类型	变异分类	ACGM 评级	致病性报道
例 1	chr16:56920278	c.1928C>T	p.P643L	16	杂合	错义变异	致病	有
	chr16:56902265	c.486_490delinsA	p.T163PfsTer7	3	杂合	移码变异	致病	有
例 2	chr16:56899326	c.179C>T	p.T60M	1	杂合	错义变异	致病	有
	chr16:56926869	c.2451_2458del	p.K819GfsTer26	21	杂合	移码变异	疑似致病	无
例 3	chr16:56947277	c.3053G>A	p.R1018Q	26	杂合	错义变异	疑似致病	无
	chr16:56903674	c.539 C>T	p.T180K	4	杂合	错义变异	疑似致病	有
例 4	chr16:56914054	c.1456G>A	p.D486N	12	杂合	错义变异	疑似致病	有
	chr16:56947187	c.2963C>T	p.I988T	26	杂合	错义变异	疑似致病	有

注:美国医学遗传学和基因组学学会评级(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)。致病性报道参考数据库HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>)、Clin Var(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>)。

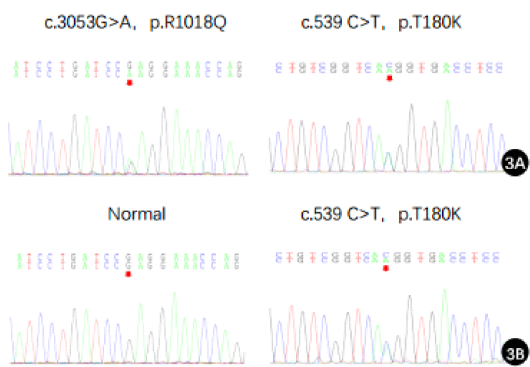


注:1A 为患者 c.1928C>T、c.486_490delinsA 杂合突变;1B 为父亲携带 c.486_490delinsA 突变;1C 为母亲携带 c.1928C>T 突变;1D 为女儿携带 c.1928C>T 突变。

图 1 例 1 家系 SLC12A3 基因测序结果
Fig. 1 SLC12A3 gene sequencing results of case 1 family

注:2A 为患者 c.179C>T、c.2451_2458del 杂合突变;2B 为儿子携带 c.179C>T 突变;2C 为妹妹携带 c.179C>T 突变;2D 为弟弟携带 c.179C>T 突变。

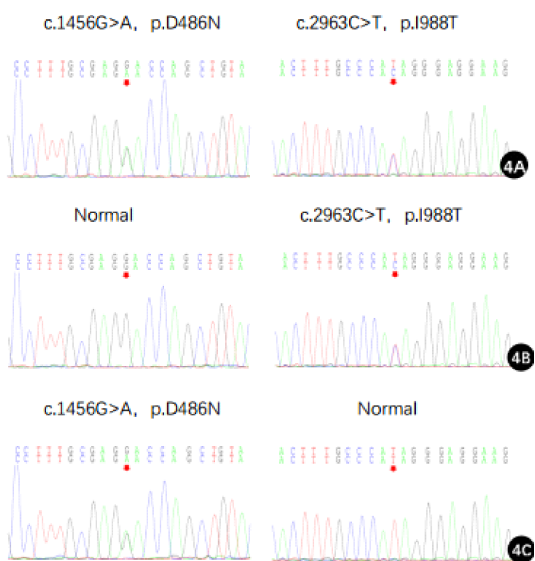
图 2 例 2 家系 SLC12A3 基因测序结果
Fig. 2 SLC12A3 gene sequencing results of case 2 family



注:3A 为患者 c.3053G>A、c.539 C>T 杂合突变;3B 为女儿携带 c.539 C>T 突变。

图3 例3家系 SLC12A3 基因测序结果

Fig. 3 SLC12A3 gene sequencing results of case 3 family



注:4A 为患者 c.1456G>A、c.2963C>T 杂合突变;4B 为父亲携带 c.2963C>T 突变;4C 为母亲携带 c.1456G>A 突变。

图4 例4家系 SLC12A3 基因测序结果

Fig. 4 SLC12A3 gene sequencing results of case 4 family

2.5 诊治过程 结合临床表现、实验室检查、影像学检查及基因检测结果,4例患者均排除钾摄入不足、消化道失钾、甲状腺功能亢进症、原发性醛固酮增多症、肾素瘤、肾动脉狭窄、皮质醇增多症、肾小管酸中毒等继发因素,GS 诊断明确。4例患者住院期间根据个体情况均予以不同剂量的氯化钾缓释片/口服液、门冬氨酸钾镁纠正低血钾及低血镁,但血钾上升不明显,后均予以口服螺内酯片(20 mg,每日3次),乏力症状均明显缓解,血钾、血镁浓度均达到 KDIGO 建议的目标值^[3],即血钾 3.0 mmol/L,血镁 0.6 mmol/L。

3 讨论

钠-氯协同转运蛋白(NCCT)是位于肾脏远曲小

管的主要离子转运系统,是噻嗪类利尿剂的主要作用位点,从肾小球过滤出的 5%~10%的钠离子和氯离子通过 NCCT 被重新吸收。1996年,Simon 等^[2]首先克隆出编码 NCCT 的 SLC12A3 基因的 cDNA,并将其定位于人类染色体 16q13,不仅从分子水平上证实 GS 是独立于 BS 的不同疾病,而且为 GS 的基因诊断提供了可靠的依据。SLC12A3 基因突变导致 NCCT 结构改变和/或功能障碍,致使肾脏远曲小管对钠离子和氯离子重吸收减少,小管液中增多的钠可促进 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 和 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 过度交换,同时肾性失水失盐增多导致血容量降低而激活 RAAS 系统,最终导致低钾性低氯性代谢性碱中毒。氯离子大量外流致使肾脏远曲小管细胞极性增大,钙离子的重吸收显著增加而导致低尿钙;钠离子重吸收障碍导致镁离子重吸收相应的减少、而排泄增加,导致低镁血症^[4-5]。因此,典型 GS 患者临床表现为“五低二高”,即低血钾、低血镁、低血氯、低尿钙、偏低血压和高 RAAS 活性、高 pH 值(代谢性碱中毒),特别是低血镁和低尿钙对 GS 的诊断及鉴别诊断至关重要^[6]。近年来有文献报道,经基因检测明确诊断的 GS 患者中有 8%~22%的患者血镁正常,且血镁正常的 GS 患者较低镁血症的患者临床表现更轻、电解质紊乱程度及 RAAS 系统激活程度更低,被认为是一种病情较轻的亚型^[7-8]。本研究中的患者例 3 仅有乏力症状,病程为 1 年,血镁、血氯、醛固酮及肾素水平正常,低血钾及肾性失钾程度较轻,考虑可能为临床表型较轻的正常血镁亚型。

GS 通常于青少年或成年时发病,儿童发病较少见,约 1/3 的患者有明确的家族史^[9]。GS 的临床表现无特异性,早期发病的患者(6 岁前)可表现为生长发育迟缓、青春期延迟、身材矮小、呕吐、便秘等,成年发病的患者可表现为肌无力、疲劳、心悸、头晕、烦渴、多尿、感觉异常、手足搐搦、关节痛等,严重者可出现肌肉痉挛、癫痫发作、横纹肌溶解症、软骨软化症、室性心律失常等^[10]。本研究 4 例患者存在不同程度的肢体乏力,2 例伴有心悸,1 例伴有口干、多饮、多尿,1 例伴有头晕,均为 KDIGO 共识中指出的成人 GS 患者常见的临床表现(>50% GS 患者)。有研究发现 GS 患者较健康人群糖尿病和糖耐量异常的发病风险更高,发病年龄更早^[11-13],其原因可能是继发于低血钾、低血镁和 RAAS 系统激活。低血钾可阻止胰岛 β 细胞表面的 ATP-敏感型钾通道关闭,从而导致高糖诱导的胰岛素分泌减少;且胰岛素通过胰岛素受体利用葡萄糖的过程中,镁离子从细胞外向细胞内转运,当血镁降低时细胞利用葡萄糖能力下降而导致胰岛

素敏感性降低;此外,高肾素-血管紧张素-醛固酮水平可通过影响胰岛素的传导通路导致胰岛素抵抗^[14]。本研究中患者例1和例2合并糖耐量异常,且血钾血镁水平低于其他两位患者,考虑糖耐量异常与长期的低钾低镁会影响胰岛素的分泌及敏感性有关。GS合并自身免疫性甲状腺疾病的报道较为罕见,两者之间是否存在相关性尚需进一步研究去证实。

目前,GS的诊断主要基于临床表现、实验室检查,但诊断的金标准仍是基因检测,诊断依据是SLC12A3基因中检测到2个致病的突变位点^[3,6]。截止目前,已发现的SLC12A3基因突变位点有586个(人类基因突变数据库 <http://www.hgmd.org>),其突变类型包括错义变异、剪切位点变异、无义变异和移码变异等,其中错义变异最常见,占60%以上,且复杂杂合突变比纯合突变更常见^[15]。本研究4例患者SLC12A3基因均为复合杂合突变,共发现8处突变位点,其中6处为错义变异,2处为移码变异。据已有研究报道,病例2中c.179C>T突变和病例4中c.1456G>A突变是中国GS患者最常见的突变类型^[9,16-17],而欧洲人群则以IVS9+1G>T突变最常见^[18]。本研究发现2个尚未被报道的新致病突变,c.2451_2458del和c.3053G>A,其确切致病机制有待后续研究进一步证实。

由于大多数GS患者病情较轻,患者多不重视,治疗不积极。但近年来研究显示,GS患者的生活质量明显下降,甚至有进展为肾功能衰竭、晕厥或心源性猝死的报道^[19-21],但是这些并发症在补钾和/或补镁治疗后可得到改善,因此早期诊断、合理治疗非常必要。GS的治疗以对症治疗、替代治疗(食物和/或药物补钾、补镁)为主,对于顽固性低钾血症患者建议联合使用醛固酮受体拮抗剂(如螺内酯),但仍需注意监测治疗药物的副作用。尽管存在个体差异,但KDIGO建议的治疗目标为血钾>3.0 mmol/L,血镁>0.6 mmol/L。本研究4例患者均予以补钾、补镁及螺内酯片治疗后,血电解质较前好转,乏力症状缓解,但仍需长期随访观察。

GS是一种相对罕见的遗传性肾小管疾病,全球患病率约为(1~10)/4万^[3],随着基因检测技术的开展,临床上越来越多的低钾血症最终被确诊为GS。由于GS的临床表现缺乏特异性,个体差异较大,因此临床医生应增加对GS的认识,对临床疑似患者及其家系行基因检测以明确诊断,减少漏诊、误诊。

参考文献

- [1] Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia [J]. *Trans Assoc Am Physicians*, 1966, 79: 221-235.
- [2] Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter [J]. *Nat Genet*, 1996, 12(1): 24-30.
- [3] Blanchard A, Bockenhauer D, Bolognani D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(1): 24-33.
- [4] Knoers NVAM, Levtchenko EN. Gitelman syndrome [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 22.
- [5] Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E, et al. Gitelman's syndrome: a pathophysiological and clinical update [J]. *Endocrine*, 2012, 41(1): 53-57.
- [6] Gitelman综合征诊治专家共识协作组. Gitelman综合征诊治专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(9): 712-716. Gitelman Syndrome Diagnosis and Treatment Expert Consensus Collaboration Group. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patients with Gitelman syndrome [J]. *Chin J Intern Med*, 2017, 56(9): 712-716.
- [7] Jiang LP, Chen C, Yuan T, et al. Clinical severity of Gitelman syndrome determined by serum magnesium [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39(4): 357-366.
- [8] Tseng MH, Yang SS, Hsu YJ, et al. Genotype, phenotype, and follow-up in Taiwanese patients with salt-losing tubulopathy associated with SLC12A3 mutation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): E1478-E1482.
- [9] Ma J, Ren H, Lin L, et al. Genetic features of Chinese patients with gitelman syndrome: sixteen novel SLC12A3 mutations identified in a new cohort [J]. *Am J Nephrol*, 2016, 44(2): 113-121.
- [10] Ren H, Qin L, Wang WM, et al. Abnormal glucose metabolism and insulin sensitivity in Chinese patients with Gitelman syndrome [J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37(2): 152-157.
- [11] Blanchard A, Vallet M, Dubourg L, et al. Resistance to insulin in patients with gitelman syndrome and a subtle intermediate phenotype in heterozygous carriers: a cross-sectional study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(8): 1534-1545.
- [12] Liu T, Wang C, Lu JR, et al. Genotype/phenotype analysis in 67 Chinese patients with gitelman's syndrome [J]. *Am J Nephrol*, 2016, 44(2): 159-168.
- [13] 邵乐平, 逯静茹, 郎艳华, 等. 中国 Gitelman 综合征患者的基因型、表型分析及随访研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(1): 40-46. Shao LP, Lu JR, Lang YH, et al. Genotype, phenotype, and follow-up of Chinese patients with Gitelmans syndrome [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2017, 33(1): 40-46.

- 743-747.
- [2] Nannucci S, Rinnoci V, Pracucci G, et al. Location, number and factors associated with cerebral microbleeds in an Italian-British cohort of CADASIL patients[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190878.
- [3] Lee JS, Ko K, Oh JH, et al. Cerebral microbleeds, hypertension, and intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 203.
- [4] Choi JC, Song SK, Lee JS, et al. Diversity of stroke presentation in CADASIL; study from patients harboring the predominant NOTCH₃ mutation R544C [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(2): 126-131.
- [5] 连立飞, 徐沙贝, 李杜娟, 等. CADASIL 伴脑出血的临床和基因分析: 3 例报告[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(9): 437-440.
Lian LF, Xu SB, Li DJ, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage in CADASIL: 3 case reports[J]. *Neural Inj Funct Reconstr*, 2019, 14(9): 437-440.
- [6] Mancuso M, Arnold M, Bersano A, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(6): 909-927.
- [7] 宫萍, 王亮. 伴脑出血的常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病的基因突变及临床特征(附 2 例报告)[J]. *临床神经病学杂志*, 2019, 32(3): 196-200.
Gong P, Wang L. Gene mutation and clinical features of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy with intracerebral hemorrhage (report of 2 cases) [J]. *J Clin Neurol*, 2019, 32(3): 196-200.
- [8] 易芳, 唐海云, 许宏伟, 等. 12 例伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病的临床及影像学特征[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(5): 549-554.
Yi F, Tang HY, Xu HW, et al. Clinical and image features for 12 cases of cerebral autosomal dominant arteriopathy with the subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. *J Central South Univ Med Sci*, 2019, 44(5): 549-554.
- [9] Liao YC, Hsiao CT, Fuh JL, et al. Characterization of CADASIL among the Han Chinese in Taiwan: distinct genotypic and phenotypic profiles [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136501.
- [10] Meester JAN, Verstraeten A, Alaerts M, et al. Overlapping but distinct roles for NOTCH receptors in human cardiovascular disease [J]. *Clin Genet*, 2019, 95(1): 85-94.
- [11] 周丽丹, 徐红卫, 刘恒方. 1 个 CADASIL 家系的基因诊断及多模态 MRI 表现[J]. *河南医学研究*, 2019, 28(4): 609-612.
Zhou LD, Xu HW, Liu HF. Genetic diagnosis and multimodal MRI findings of a CADASIL family [J]. *Henan Med Res*, 2019, 28(4): 609-612.
- [12] Lesnik Oberstein SAJ, Jukema JW, van Duinen SG, et al. Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) [J]. *Medicine*, 2003, 82(4): 251-256.
- [13] Argirò A, Sciagrò R, Marchi A, et al. Coronary microvascular function is impaired in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(11): 3809-3813.
- [14] Michele R, Luigi T, Luigi P, et al. Renal involvement in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): report of a case with a six-year follow-up [J]. *Histol Histopathol*, 2012, 27(10): 1307-14.
- [15] Nakamura K, Ago T, Tsuchimoto A, et al. A CADASIL-like case with a novel noncysteine mutation of the NOTCH₃ gene and granular deposits in the renal arterioles [J]. *Case Rep Neurol Med*, 2015, 2015: 431461.
- [16] 耿泽正, 蔡耘, 李辉, 等. 表现为复发性脑出血和肾功能损伤的 CADASIL: 1 例报道并文献复习 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2019(1): 75-78.
Geng ZZ, Cai Y, Li H, et al. CADASIL presenting with recurrent cerebral hemorrhage and renal dysfunction: a case report and literature review [J]. *Int J Cerebrovasc Dis*, 2019(1): 75-78.

收稿日期: 2021-07-12 编辑: 王娜娜

(上接第 254 页)

- [14] 彭晓艳, 陈丽萌. Gitelman 综合征: 从病理生理到临床实践 [J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(2): 157-161, 166.
Peng XY, Chen LM. Gitelman syndrome: from pathophysiology to clinical practice [J]. *J Int Pharm Res*, 2017, 44(2): 157-161, 166.
- [15] Wang X, Ding Y, Liu Q, et al. A novel compound heterozygous mutation of SLC12A3 gene in a Chinese pedigree with Gitelman syndrome [J]. *Endocrine*, 2020, 67(3): 673-677.
- [16] 王芬, 崔云英, 李春艳, 等. 64 例 Gitelman 综合征患者临床表现和基因突变分析 [J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(11): 1601-1606.
Wang F, Cui YY, Li CY, et al. Clinical character and genetic mutation of 64 patients with Gitelman syndrome [J]. *Basic Clin Med*, 2017, 37(11): 1601-1606.
- [17] Zeng YM, Li P, Fang S, et al. Genetic analysis of SLC12A3 gene in Chinese patients with gitelman syndrome [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5942-5952.
- [18] Bouwer ST, Coto E, Santos F, et al. The Gitelman syndrome mutation, IVS9+1G>T, is common across Europe [J]. *Kidney Int*, 2007, 72(7): 898.
- [19] Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, et al. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life [J]. *Kidney Int*, 2001, 59(2): 710-717.
- [20] Calò LA, Marchini F, Davis PA, et al. Kidney transplant in Gitelman's syndrome. Report of the first case [J]. *J Nephrol*, 2003, 16(1): 144-147.
- [21] Bonfante L, Davis PA, Spinello M, et al. Chronic renal failure, end-stage renal disease, and peritoneal dialysis in Gitelman's syndrome [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(1): 165-168.

收稿日期: 2021-07-26 修回日期: 2021-08-23 编辑: 王宇