

- Practicing Physical Activities and Its Relationship with Quality of Life and Depression[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022(9):7985596.
- [13] Oudbier SJ, Goh J, Looijaard SMLM, et al. Pathophysiological Mechanisms Explaining the Association Between Low Skeletal Muscle Mass and Cognitive Function[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2022, 77(10):1959-1968.
- [14] Li J, Wang Z, Li C, et al. Impact of Exercise and Aging on Mitochondrial Homeostasis in Skeletal Muscle: Roles of ROS and Epigenetics[J]. Cells, 2022, 11(13):2086.
- [15] Zamboni M, Mazzali G, Brunelli A, et al. The Role of Crosstalk between Adipose Cells and Myocytes in the Pathogenesis of Sarcopenic Obesity in the Elderly[J]. Cells, 2022, 11(21):3361.
- [16] Sumbul-Sekerci B, Sekerci A, Pasin O, et al. Cognition and BDNF levels in prediabetes and diabetes: A mediation analysis of a cross-sectional study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14(3):1120127.
- [17] Marillier M, Bernard AC, Vergès S, et al. Locomotor Muscles in COPD: The Rationale for Rehabilitative Exercise Training[J]. Front Physiol, 2020, 10:1590.
- [18] Hasan KMM, Haque MA. Autophagy and Its Lineage-Specific Roles in the Hematopoietic System[J]. Oxid Med Cell Longev, 2023, 2023:8257217.

- [19] Frodermann V, Rohde D, Courties G, et al. Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells[J]. Nat Med, 2019, 25(11):1761-1771.
- [20] Noz MP, Hartman YAW, Hopman MTE, et al. Sixteen-week physical activity intervention in subjects with increased cardiometabolic risk shifts innate immune function towards a less proinflammatory state[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(21):e013764.
- [21] Asadi S, Tartibian B, Moni MA. Determination of optimum intensity and duration of exercise based on the immune system response using a machine-learning model[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):8207.
- [22] Campbell JP, Turner JE. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan[J]. Front Immunol, 2018, 9(4):648.
- [23] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223):507-513.

(收稿时间:2020-06-23)

(本文编辑:高婷)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.021

## • 病例报告 •

### Gitelman 综合征及其家系基因研究一例

唐超燕 李福梅 伍冬梅 党超志 王烈林 蓝海云

[关键词] Gitelman; SLC12A3; 基因突变

[中图分类号] R596.1 [文献标识码] B

患者,女,56岁,因“发现血钾低9年”于2019年2月8日入院。9年前因咽痛查血钾2.50 mmol/L(3.50~5.50 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),予补钾处理,此后间断补钾治疗,偶测血钾2.65~2.90 mmol/L。患者饮食睡眠均正常,无肢体乏力、呕吐及腹泻。既往史:否认特殊用药及棉籽油食用史,否认高血压病及高血压家族史。患者胞兄为低钾血症患者,已故;胞弟为2型糖尿病患者,10年前因乏力于当地医院检查发现血钾、血镁低,后监测血钾2.50~2.90 mmol/L,血镁0.41~0.53 mmol/L(0.77~1.03 mmol/L),血压正常。体格检查:Bp 123/64 mmHg,体重46.0 Kg,身高145 cm;甲状腺无肿大。心肺腹未见明显异常。实验室检查:血气分析结果示代谢性碱中毒。血电解质:钾2.47 mmol/L,氯94.7 mmol/L(98.0~108.0 mmol/L),镁0.59 mmol/L,磷0.96 mmol/L(1.00~2.10 mmol/L),钠、钙结果均正常。24 h尿电解质测定:尿量1.8 L/24 h,钾143.64 mmol/24 h(25.00~100.00 mmol/24 h),氯250.74 mmol/24 h(170.00~250.00 mmol/24 h),钙1.026 mmol/24 h(2.500~7.500 mmol/24 h),磷11.124 mmol/24 h(16.000~48.000 mmol/24 h),钠和镁结果均正常。肾素活性:卧位(8:00)9.43 ng·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>(0.15~2.33 ng·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>),立位(10:00)26.16 ng·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>(0.10~6.56) ng·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>。醛固酮:卧位(8:00)199.2 ng·

ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>(30.0~160.0 ng·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>),立位(10:00)352.3 ng·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>(70.0~300.0 ng·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)。口服葡萄糖耐量试验(OGTT)及C肽胰岛素释放实验结果见表1。肝肾功能、血常规、尿常规、糖化血红蛋白、自身抗体、癌胚抗原(CEA)、甲状腺功能、皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)节律、性激素六项(卵泡生成激素、黄体生成激素、雌二醇、孕酮、睾酮及泌乳素)、血尿儿茶酚胺、甲氧基肾上腺素(MN)、甲氧基去甲肾上腺素(NMN)均正常。腹部、泌尿系、甲状腺及肾动脉、心脏超声、X线胸片检查结果均未见异常。肾上腺CT结果:左侧肾上腺增生。采用目标区域捕获高深度及二代测序,发现先证者SLC12A3基因存在于3号外显子c.433C>T(p.R145C)和10号外显子c.1316G>T(p.G439V)组成的两个杂合突变(图1)。诊断:1. Gitelman综合征(GS);2. 糖代谢异常;3. 高胰岛素血症。对患者家系成员进行筛查:先证者30岁儿子及其胞弟16岁儿子均无临床症状,血电解质正常。先证者胞兄28岁儿子及34岁女儿无临床症状,但均有低钾低镁血症。对其家系成员行Sanger测序筛查结果示先证者胞弟存在相同的两个杂合突变。先证者儿子及其胞弟儿子均存在SLC12A3基因c.433C>T(p.R145C)杂合突变;先证者胞兄儿子及女儿均发现SLC12A3基因c.1316G>T(p.G439V)杂合突变。先证者予口服氯化钾缓释片1.0 g每日3次、门冬氨酸钾镁0.596 g每日3次、螺内酯片20 mg每日两次对症治疗,1年内监测血钾波动在3.2~3.8 mmol/L,血镁波动在0.57~0.68 mmol/L。其胞弟予口服氯化钾缓释片1.0 g每日3次、门冬氨酸钾镁0.596 g每日3次治疗,1年内监测血钾波动在3.2

基金项目:玉林市科学研究与技术开发计划资助项目(20182701)

作者单位:537000 广西壮族自治区玉林市第一人民医院内分泌科

通讯作者:蓝海云, E-mail:doctorlhy@126.com

~3.4 mmol/L, 血镁 0.56~0.60 mmol/L。先证者胞兄儿子及女儿予口服氯化钾缓释片 1.0 g 每日 3 次、门冬氨酸钾镁 0.596 g 每日 3 次治疗,1 年内监测血钾波动在 3.3~3.8 mmol/L, 血镁 0.81~0.83 mmol/L。

表 1 患者 OGTT 及 C 肽胰岛素释放实验结果				
项目	0 h	0.5 h	1 h	2 h
PG (mmol/L)	6.61	14.70	18.00	10.60
C 肽 (ng/ml)	3.34	8.93	14.79	14.35
胰岛素 (mIU/L)	45.47	92.79	189.85	129.80

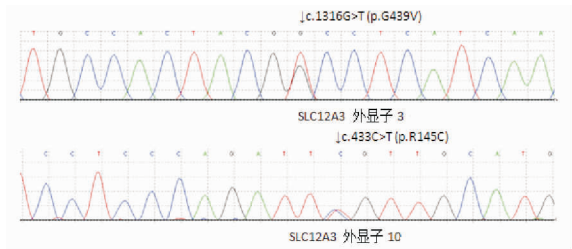


图 1 2019 年 3 月 12 日患者 SLC12A3 基因测序结果

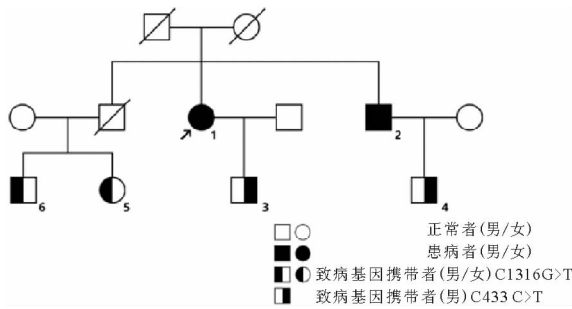


图 2 患者家系系谱图(1:先证者;2:先证者胞弟;  
3:先证者儿子;4:先证者胞弟儿子;5:先证者胞兄女儿;  
6:先证者胞兄儿子;黑色斜线为已过世)

**讨 论**

GS 是位于 16 号染色体 (16q13) 的 SLC12A3 基因突变。SLC12A3 基因编码远曲小管中对噻嗪类药物敏感的氯化钠转运蛋白 (NCCT), 其突变可导致远端小管吸收钠、氯减少, 尿钾、尿镁排泄增加, 尿钙排泄减少, 血容量减少, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活的低血钾代谢性碱中毒<sup>[1]</sup>。本例先证者成年起病, 有低钾家族史, 无典型临床症状, 实验室检查结果示血钾血镁偏低, 低氯性代谢性碱中毒、低尿钙、肾素活性及醛固酮升高, 临床考虑 GS。GS 应与 Bartter 综合征相鉴别, 两者临床表现和生化改变存在相似之处, 但发病年龄、低尿钙和低血镁生长发育迟缓是鉴别要点, 基因突变位点是确诊的主要依据。结合基因检测结果先证者诊断 GS 明确<sup>[1-2]</sup>。此外, 先证者左侧肾上腺增生, 需与原发性和继发性醛固酮增多症、库欣综合征、先天性肾上腺皮质增生引起的低钾血症相鉴别。结合无相应临床表现及各激素水平无异常, 考虑为无功能改变, 但仍需长期随访观察。

我国 SLC12A3 基因突变最常见位点是 T60M 和 D486N<sup>[3]</sup>。本例先证者发现存在 SLC12A3 基因两个杂合变异: c.433C>T (p.R145C) 和 c.1316G>T (p.G439V)。这两个突变位点曾有

文献报道<sup>[4]</sup>, 但在我们参考人群基因数据库频率较低, 且这两个突变位点复合杂合突变尚未见报道。本例先证者家系同一复合杂合突变为先证者及其胞弟, 但在子代的等位基因均只检测出一个突变位点, 先证者胞兄女儿及儿子均检测到 c.1316G>T (p.G439V) 突变, 且血钾血镁偏低。GS 是常染色体隐性遗传病, 大部分患者为 SLC12A3 突变的复合杂合子, 但 Balavoine 等<sup>[5]</sup>报道部分 GS 仅发现一个突变位点; 国外一项研究结果发现 448 例患者中 18% 为单杂合突变, 47% 存在外显子大片段重排<sup>[6]</sup>。我国吴婷等<sup>[7]</sup>报道了 71 例 GS 患者中 67 例的基因突变散在分布于 SLC12A3 基因中; 其中 56 例为复合杂合突变, 3 例为单杂合突变, 8 例为纯合突变; 且纯合突变患者的血钾水平显著低于复合杂合突变患者。单一突变位点的患者具有表型的原因, 考虑与未检测到不明确的基因突变位点及深部内含子区、外显子大片段重排相关。目前先证者儿子及其胞弟儿子无相关临床表现, 但检测到 c.433C>T (p.R145C) 单一突变位点, 仍不能排除远期发病的可能, 需长期随访。

Liu 等<sup>[8]</sup>对 67 例 GS 患者研究发现, 47.8% 存在不同程度糖代谢异常。糖代谢紊乱可能与高醛固酮水平、钾镁代谢紊乱影响胰岛素分泌及抵抗相关<sup>[9]</sup>。本例先证者为糖代谢异常, 其胞弟为 2 型糖尿病, 而其他家系成员糖代谢正常。GS 致病基因携带者的糖代谢情况目前无相关报道, 仍需进一步随访观察。

GS 的治疗方式为调整饮食、补钾补镁及纠正代谢紊乱, 必要时可联用醛固酮拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 及血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、前列腺素合成酶抑制剂治疗, 监测电解质调整方案, 减少低钾低镁可能导致的心律失常、慢性肾脏病、软骨沉着症等。同时加强围手术期及妊娠期特殊情况的管理<sup>[10]</sup>。GS 应行家系调查及基因学检查, 必要时应行产前诊断。对 GS 早期诊断和治疗, 有助于其改善预后。

**参 考 文 献**

- [1] Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano 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.
- [2] 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.
- [3] 邵乐平, 逯静茹, 郎艳华, 等. 中国 GS 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.
- [4] Shao L, Ren H, Wang W, et al. Novel SLC12A3 mutations in Chinese patients with Gitelman's syndrome [J]. Nephron Physiol, 2008, 108 (3): p29-p36.
- [5] Balavoine AS, Bataille P, Vanhille P, et al. Phenotype-genotype correlation and follow-up in adult patients with hypokalaemia of renal origin suggesting Gitelman syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 165 (4): 665-673.
- [6] Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22 (4): 693-703.
- [7] 吴婷, 臧丽, 陈康, 等. 71 例 Gitelman 综合征患者的临床和遗传学分析 [J]. 解放军医学院学报, 2022 (5): 579-585.
- [8] Liu T, Wang C, Lu JR, et al. Genotype/phenotype analysis in 67 Chinese patients with Gitelman syndrome [J]. Am J Nephrol, 2016, 44 (2): 159-168.
- [9] Yuan T, Jiang L, Chen C, et al. Glucose tolerance and insulin responsiveness in Gitelman syndrome patients [J]. Endocr Connect, 2017, 6 (4): 243-252.
- [10] 中国研究型医院学会罕见病分会, 中国罕见病联盟, 北京罕见病诊疗与保障学会. Gitelman 综合征诊疗中国专家共识 (2021 版) [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (6): 902-912.