

儿童 Gitelman 综合征的临床表现和基因变异分析

李晓侨 李文京 刘 敏 梁学军 吴 迪 曹冰燕 苏 畅 陈佳佳 秦 森 孟 曦 巩纯秀

摘 要 **目的** 总结 Gitelman 综合征患儿的临床及基因特点,以提高临床医生对儿童 Gitelman 综合征的认识和诊治。**方法** 回顾性分析 2013 年 7 月~2020 年 12 月首都医科大学附属北京儿童医院收治的有基因结果的 32 例 Gitelman 综合征患儿的临床资料,包括发病及确诊年龄、临床表现、实验室检查及基因变异情况。**结果** 32 例 Gitelman 综合征患儿中,男性 23 例,女性 9 例;发病年龄为 $5.000(3.043, 7.628)$ 岁,确诊年龄为 8.776 ± 3.528 岁;确诊时身高标准差值($H - SDS$)为 $-1.460 \pm 1.307SD$;临床表现依次是肌肉无力 46.9% (15/32),身材矮小 37.5% (12/32),手足搐搦 25.0% (8/32),多饮多尿 21.9% (7/32),呕吐 21.9% (7/32),腹痛和肢体麻木均为 6.3% (2/32),恶心、四肢酸痛为 3.1% (1/32)。实验室检查:100% 患儿血钾降低,62.5% (20/32) 血镁降低。血钾最低值为 $2.208 \pm 0.432\text{mmol/L}$,血镁最低值为 $0.667 \pm 0.121\text{mmol/L}$ 。血浆肾素(卧位)为 $12.860 \pm 7.239\text{ng}/(\text{ml} \cdot \text{h})$,血管紧张素(卧位)为 $536.500(235.200, 700.100)\text{pg/ml}$,醛固酮(卧位)为 $21.510(17.705, 148.820)\text{mg/L}$ 。24h 尿钾为 $2.580 \pm 0.800\text{mmol}/(\text{kg} \cdot 24\text{h})$,24h 尿钙为 $0.020(0.010, 0.055)\text{mmol}/(\text{kg} \cdot 24\text{h})$,其中,血氯及 24h 尿钙在男女患儿中比较,差异有统计学意义(P 分别为 0.048 和 0.035)。32 例患儿共检出 36 种不同 SLC12A3 变异,仅 1 例患儿为纯合,27 例为复合杂合变异;3 例患儿仅发现 1 个变异,1 例患儿为多杂合变异。33.3% 为新发变异(12/36),无义变异 1 例,剪切变异 8 种,移码变异 7 种,错义变异 20 种,最常见变异位点为 p. D486N,见于 31% (10/32) 的患儿。所发现的变异形式在发病年龄、血电解质及肾素和血管紧张素水平比较,差异均无统计学意义,24h 尿钾在剪切变异组较移码变异或无义变异组更高(2.338 ± 0.718 vs 3.227 ± 0.477 , $P = 0.019$)。**结论** Gitelman 综合征发病年龄可在婴幼儿期,身材矮小是儿童 Gitelman 综合征的主要临床表现之一, p. D486N 是最常见的变异位点。Gitelman 综合征患者的基因变异和临床表现异质性很大,24h 尿钾在移码或无义变异组与剪切变异组比较,差异有统计学意义。

关键词 Gitelman 综合征 儿童 SLC12A3 基因 基因变异 基因型-表型

中图分类号 R725.8

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.027

Clinical Characteristics and Gene Mutation of Pediatric Patients with Gitelman Syndrome. LI Xiaoqiao, LI Wenjin, LIU Min, et al. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Abstract **Objective** To summarize the clinical and genetic characteristics of children with Gitelman syndrome (GS), and to improve clinicians' understandings about the diagnosis and treatment of GS in children. **Methods** The clinical data of 32 children with GS diagnosed by genetic mutation analysis admitted to Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, from Jul 2013 to Dec 2020 were retrospectively analyzed, including onset and diagnosis age, clinical manifestations, laboratory examination and gene variation. **Results** Among 32 children with Gitelman syndrome, 23 were males and 9 were females. The average age of the children at onset was $5.000(3.043, 7.628)$ years (aged from 1 to 11.5 years), and the diagnosis age was 8.776 ± 3.528 years. The average height upon diagnosis was $-1.460 \pm 1.307 SD$. The clinical manifestations were as follows, 46.9% (15/32) of muscle weakness, 37.5% (12/32) of short stature, 25.0% (8/32) of tetany, 21.9% (7/32) of polyuria, 21.9% (7/32) of vomiting, 6.3% (2/32) of abdominal pain and limb numbness, 3.1% (1/32) of nausea and limb pain. Blood potassium was decreased in 100% of children, while blood magnesium was decreased in 62.5% (20/32). The lowest blood potassium level was $2.208 \pm 0.432\text{mmol/L}$, blood magnesium level $0.667 \pm 0.121\text{mmol/L}$. The renin (in supine position) level was $12.860 \pm 7.239\text{ng}/(\text{ml} \cdot \text{h})$, angiotensin (in supine position) level was $536.500(235.200, 700.100)\text{pg/ml}$, and aldosterone (in supine position) level was $21.510(17.705, 148.820)\text{mg/L}$. 24h urinary potassium level was $2.580 \pm 0.800\text{mmol}/(\text{kg} \cdot 24\text{h})$, 24h urinary calcium level was $0.020(0.010, 0.055)\text{mmol}/(\text{kg} \cdot 24\text{h})$. There were significant differences in blood chlorine and 24-hour urine calcium between male and female children (P were 0.048 and 0.035 respectively). All 32 children harbored mutations in SLC12A3 gene, with 27 children harboring compound heterozygous mutations, 3 children

作者单位:100045 首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科、国家儿童医学中心

通信作者:巩纯秀,电子邮箱:chunxiugong@sina.com

harboring single mutation, 1 child harboring multiple heterozygous mutations, and only 1 child harboring homozygous variation. A total of 36 different mutation types were detected with 33.3% (12/36) novel mutations. There were 1 nonsense mutation, 8 shear mutations, 7 frameshift mutations and 20 missense mutations. The most common mutation site was p. D486N, which was found in 31% (10/32) of children. There was no significant difference in gender, age at onset, blood electrolytes among the 4 mutations, but higher urinary potassium were found in the splicing group than those in the nonsense or frameshift group (2.338 ± 0.718 vs 3.227 ± 0.477 , $P = 0.019$).

Conclusion The GS may occur in infancy, and short stature is also one of the main clinical manifestations of pediatric GS. p. D486N is the most common mutation site. There is great heterogeneity in gene mutations and clinical manifestations in children with GS, there were significant differences in 24-hour urinary potassium between nonsense or frameshift group and splicing group.

Key words Gitelman syndrome; Child; SLC12A3 gene; Gene variation; Genotype-phenotype

Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS) 是一种遗传性肾小管病变, 其特点主要表现为低钾血症、低镁血症、代谢性酸中毒及低钙尿, 不伴有高血压^[1]。因溶质载体家族 12 成员 3 (SLC12A3) 基因失活变异, 使编码噻嗪类利尿剂敏感的 Na-Cl 离子共转运蛋白 (Na-Cl cotransporter, NCC) 失去功能, 而导致相应的临床表现^[2,3]。该病临床症状广泛, 从无症状到有轻微的乏力、多尿、肌肉无力以及肌肉痉挛, 也可表现为严重症状的如手足麻痹、瘫痪、横纹肌溶解或致命心律失常^[4]。由于症状呈非特异性, 许多 GS 患者被误诊或延迟诊治。严重的低钾血症可引起致命心律失常, 长期电解质紊乱会导致 GS 患儿生长迟缓, 部分儿童以身材矮小就诊。因此, 早期识别诊断和规范化管理对 GS 患儿有非常重要的意义。目前, 对于儿童诊断的 GS 基因型及表型数据较少, 且未见生长发育评估。因此, 本研究总结了近 10 年首都医科大学附属北京儿童医院收治的 GS 患儿的临床数据并分析基因-表型关系。

对象与方法

1. 研究对象: 回顾性分析 2013 年 7 月~2020 年 12 月首都医科大学附属北京儿童医院收治的 32 例 Gitelman 综合征患儿的临床资料。纳入标准: 临床表现为持续性肾性失钾、低血钾碱中毒、血压正常或偏低、低尿钙或正常尿钙和低血镁或正常血镁以及 SLC12A3 基因检测存在致病变异。排除标准: 未发现 SLC12A3 基因变异患儿。本研究经首都医科大学附属北京儿童医院医学伦理学委员会批准 (伦理学审批号: 2022-E-038-Y), 患儿父母均签署知情同意书。

2. 表型分析: 临床表现包括多饮多尿、肌肉无力、手足搐搦、肢体僵直、麻木、四肢酸痛、恶心、呕吐、腹痛、身材矮小; 收集数据包括确诊时的身高, 首次住院期间的最低血钾和血镁值、血气值、肾素活性及醛固酮水平, 24h 尿电解质。发病年龄定义为初次出现可归因为 GS 的相关症状或表现的年龄, 确诊年龄是临

床或基因确定为 GS 的年龄。多饮多尿定义为 24h 尿量 $\geq 2000 \text{ ml/m}^2$ 。

3. 基因型分析: 采集先证者及其父母静脉血各 2ml, 通过下代高通量测序仪 Illumina HiSeq 进行测序。Sanger 测序进行验证和疾病共分离分析, 测序引物见参考文献 [5]。所检测到的变异与 HGMD 专业版数据库及 PubMed 搜索结果比对, 新发变异用 Polyphen2 及 Mutationaster 软件预测新变异位点功能。对于预测的致病位点在 ExAC 和 1000G 数据库查找等位基因频率。若在这 2 个数据库未找到或频率小于 0.1% 的变异位点被认为新发变异。

4. 统计学方法: 应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验或单因素 ANOVA 分析; 不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M(Q1, Q3)$] 表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料以例数 (百分比) [$n(\%)$] 表示, 组间比较采用 Fisher 精确概率法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况: 32 例 Gitelman 综合征患儿中, 男性 23 例, 女性 9 例; 患儿发病年龄为 1.0~11.5 岁, 平均发病年龄为 5.000 (3.043, 7.628) 岁, 确诊年龄为 8.776 ± 3.528 岁, 从症状出现到确诊最长间隔 11 年。1 例患儿初诊时确诊存在合并自身免疫性肝炎和双眼白内障 (表 1)。

2. 临床特征: 依次为肌肉无力 46.9% (15/32), 身材矮小 37.5% (12/32), 手足搐搦 25% (8/32), 多饮多尿 21.9% (7/32), 呕吐 21.9% (7/32), 腹痛和肢体麻木均为 6.3% (2/32), 恶心、四肢酸痛为 3.1% (1/32)。而男女童之间未见明显差异 (表 1)。

3. 实验室检查: 所有患儿均有低钾血症, 血钾水平最低为 1.23 mmol/L, 平均血钾水平为 $2.208 \pm 0.432 \text{ mmol/L}$ 。93% (30/32) 患儿有代谢性碱中毒,

62.5% (20/32) 患儿有血镁降低 ($<0.7\text{ mmol/L}$), 平均血镁水平为 $0.667 \pm 0.121\text{ mmol/L}$, 最低血镁水平为 0.45 mmol/L 。32 例患儿中仅有 1 例患儿 24h 尿钙高于正常, 其余均在正常范围。未见蛋白尿或血尿及肾功能、血压异常。心电图未见 QT 延长, 未见甲状腺、肾上腺等内分泌功能异常。

4. 性别差异分析: 男女患儿的起病年龄、确诊年

龄以及实验室结果, 除血氯及 24h 尿钙在男女患儿中差异有统计学意义外, 其余指标差异均无统计学意义。血氯在男女患儿中分别为 $94.652 \pm 3.410\text{ mmol/L}$ 和 $97.300 \pm 2.839\text{ mmol/L}$ ($P=0.048$), 24h 尿钙在男女患儿中分别为 $0.040(0.015, 0.055)\text{ mmol}/(\text{kg} \cdot 24\text{h})$ 和 $0.010(0.004, 0.030)\text{ mmol}/(\text{kg} \cdot 24\text{h})$ ($P=0.035$, 表 1)。

表 1 患儿的临床及生化特征分析以及男女差异分析[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]					
项目	总数($n=32$)	男性($n=23$)	女性($n=9$)	z/t	P
一般情况					
发病年龄(岁)	5.000(3.043, 7.628)	4.000(3.000, 7.920)	5.000(3.750, 8.665)	-0.546	0.585
确诊年龄(岁)	8.776 $\pm$ 3.528	8.648 $\pm$ 3.278	9.102 $\pm$ 4.305	-0.322	0.750
身高(SD)	-1.460 $\pm$ 1.307	-1.530 $\pm$ 1.289	-1.282 $\pm$ 1.413	-0.476	0.637
临床表现					
多饮多尿	7(21.9)	6(26.1)	1(11.1)		0.640
身矮	12(37.5)	8(34.8)	4(44.4)		0.696
肌肉无力	15(46.9)	12(37.5)	3(33.3)		0.444
手足搐搦	8(25.0)	5(15.6)	3(9.4)		0.654
肢体僵直	1(3.1)	1(3.1)	0(0)		1.000
肢体麻木	2(6.3)	1(3.1)	1(3.1)		0.490
四肢酸痛	1(3.1)	0(0)	1(3.1)		0.281
腹痛	2(6.3)	1(3.1)	1(3.1)		0.490
呕吐	7(21.9)	4(12.5)	3(9.4)		0.370
恶心	1(3.1)	0(0)	1(3.1)		0.281
实验室检查					
血清 pH 值	7.488 $\pm$ 0.038	7.492 $\pm$ 0.035	7.474 $\pm$ 0.039	1.217	0.233
HCO ₃ ⁻	29.720 $\pm$ 2.845	29.700 $\pm$ 2.671	29.911 $\pm$ 2.848	-0.197	0.845
低钾	32(100.0)	23(100.0)	9(100.0)		
血钾最低值(mmol/L)	2.208 $\pm$ 0.432	2.225 $\pm$ 0.472	2.308 $\pm$ 0.383	-0.469	0.643
低镁	20(62.5)	15(65.2)	5(55.5)		
血镁最低值(mmol/L)	0.667 $\pm$ 0.121	0.659 $\pm$ 0.112	0.673 $\pm$ 0.132	-0.316	0.754
血钠(mmol/L)	135.100 $\pm$ 3.397	134.991 $\pm$ 3.496	135.500 $\pm$ 3.064	-0.382	0.705
血氯(mmol/L)	94.876 $\pm$ 3.601	94.652 $\pm$ 3.410	97.300 $\pm$ 2.839	-2.061	0.048
24h 尿					
	30	21	9		
尿钾[mmol/(kg·24h)]	2.580 $\pm$ 0.800	2.583 $\pm$ 0.821	2.591 $\pm$ 0.716	-0.026	0.979
尿钙[mmol/(kg·24h)]	0.020(0.010, 0.055)	0.040(0.015, 0.055)	0.010(0.004, 0.030)	-2.113	0.035
尿钙/尿肌酐	0.020(0.010, 0.032)	0.020(0.015, 0.045)	0.020(0.010, 0.020)	-1.057	0.290
RAAS(卧位)					
	27	20	7		
血浆肾素[ng/(ml·h)]	12.860 $\pm$ 7.239	13.086 $\pm$ 7.455	13.890 $\pm$ 8.272	-0.239	0.813
血管紧张素(pg/ml)	536.500(235.200, 700.100)	546.000(257.040, 654.300)	369.650(185.515, 805.250)	-0.446	0.656
血浆醛固酮(ng/dl)	21.510(17.705, 148.820)	38.380(17.498, 155.265)	21.170(18.450, 282.860)	-0.553	0.580

RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

5. 基因型特征: (1) SLC12A3 基因变异: 仅有 1 例为纯合子, 28 例(87.5%) 为复合杂合子(1 例含有 3 个变异位点), 3 例(9%) 仅发现 1 个致病变异。致病变异类型: 32 例患儿中, 共鉴定出 36 种, 包括 20 个(55.6%) 错义变异、7 个(19.4%) 移码变异(包括 3 个缺失插入、3 个缺失和 1 个插入)、8 个(22.2%) 剪接变异和 1 个(2.7%) 无义变异。(2) 变异基因频

率: c. 1456G > Ap. D486N 为 9 例, 占 28%; 纯合子 1 例为 p. D486N, 复合杂合子 7 例, 单杂合子 1 例。内含子变异即剪切变异有 11 例(34%), 分别为 c. 506-1G > A(5 例), c. 965-1_976delGCGGACATTTTGTins-AC-CGAAAATTTT(2 例), c. 602-16G > A, c. 2178+1G > T, c. 742-2A > G, c. 602-2A > G, 均为复合杂合变异。而 8 例中另一个变异为错义变异(分别为

p. T60M、p. D486N、p. M1T、p. N359K、p. T465P、p. L671P、p. S178L、p. Q617R),有 2 例另一个变异同样为不同位点的剪切变异(分别为 c. 1180 + 2T > C, c. 1568 - 2A > G),1 例另一个变异为移码变异(c. 784_785insTCATTGGCGTGGTCTCGG)。未报道过的新变异 12 个位点(33%),其中 3 种错义变异(c. 412T > G, c. 1850A > G, c. 2555G > A),3 种剪切变异(c. 742 - 2A > G, c. 2178 + 1G > T, c. 1568 - 2A > G),6 例为移码变异(c. 486 - 490delTACG GinsA, c. 3070_3076del, c. 785insTCATTGGCGTGGTCTCGC, c. 1139 - 1140del-CTGGACGACCATTTTC, c. 486delTACG, c. 3070 - 3079delGTGCTCACCTinsCAG)。本组未见 CLCNKB 变异。

6. 表型和基因型间的关系:通常认为无义变异和移码变异是所有变异类型中最严重的形式,因携带无义变异患儿仅 2 例,故将携带无义变异和移码变异分为一组、与剪切变异、错义变异分为 3 组进行分析,发现其发病年龄、确诊年龄、身高、血钾、血镁、肾素、血管紧张素及醛固酮差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),但 24h 尿钾在各组间差异有统计学意义(P < 0.05),剪切变异组较其他两组最高。无义变异或移码变异在发病年龄上比错义及剪切变异要小一些。而有 3 例患儿血镁低于 0.5mmol/L,血镁最低的患儿为纯合变异,其余 2 例均存在剪切变异。血钾最低组为存在无义及移码变异组,但以上结果比较,差异均无统计学意义(表 2)。

表 2 携带无义或移码和错义、剪切变异患者表型比较[$\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	错义变异	移码或无义变异	剪切变异	F/H	P
n	12	10	10		
发病年龄(岁)	4.835(3.270,10.293)	4.000(2.813,5.918)	5.500(3.733,8.228)	2.179 ^a	0.336
确诊年龄(岁)	10.126 ± 3.466	7.575 ± 2.649	8.358 ± 4.119	1.585	0.222
确诊时身高(SD)	-1.793 ± 1.787	-1.088 ± 1.006	-1.433 ± 0.817	0.733	0.494
血钾(mmol/L)	2.237 ± 0.355	2.078 ± 0.574	2.340 ± 0.300	1.294	0.289
血镁(mmol/L)	0.644 ± 0.102	0.678 ± 0.137	0.681 ± 0.136	0.258	0.774
血浆肾素[ng/(ml·h)]	13.682 ± 7.355	13.560 ± 7.557	10.904 ± 7.425	0.048	0.953
血管紧张素(pg/ml)	567.900(156.380,727.150)	284.900(231.150,572.750)	567.000(287.700,821.000)	1.621	0.445
血浆醛固酮(ng/dl)	168.000(20.100,245.685)	26.410(18.440,125.365)	17.290(13.000,21.510)	3.030	0.220
24h 尿钾[mmol/(kg·24h)]	2.320 ± 0.852	2.338 ± 0.718	3.227 ± 0.477	5.046	0.014

讨 论

Gitelman 综合征是 SLC12A3 基因变异引起的肾脏远端小管钠-氯共转运体功能障碍,导致肾脏钠和氯离子排泄增加,继而导致肾脏排钾增多,引起低钾血症的疾病。由于该病罕见,国内医生常对其认识不足,漏诊率高。本研究回顾性分析了 2013 年 7 月 ~ 2020 年 12 月首都医科大学附属北京儿童医院诊断的 32 例基因确诊为 Gitelman 综合征患儿的临床和基因特点。结果发现,Gitelman 综合征患儿最常见的临床症状是肌肉无力(15/32,46.9%),其次是身材矮小(12/32,37.5%)和手足搐搦(8/32,25%)。100% 患儿均有血钾降低,而 62.5%(20/32)患儿有血镁降低。所有 32 例患儿均存在 SLC12A3 基因变异,共检测到 36 种不同的变异,其中 33.3%(12/36)为新的变异。此外,p. D486N 变异见于 10 例患儿(10/32),是本研究纳入人群携带的热点变异之一。此外,与携带错义变异和剪切变异的患儿比较,携带无义变异和移码变异的 GS 患儿的发病年龄更早。

GS 表型在发病年龄、临床症状和实验室检查等方面均有很大异质性。本组患者的平均发病年龄为 5.000(3.043, 7.628)岁,从 1.0 ~ 11.5 岁不等。近来的一些病例报告与本研究的结果都说明,GS 的发病也可能发生在婴幼儿期^[6,7]。本研究发现,血氯及 24h 尿钙在男女患儿中差异有统计学意义(P < 0.05),男童较女童血氯偏低,24h 尿钙偏高。且男童较女童发病年龄及确诊年龄偏早,但该差异无统计学意义(P > 0.05)。王芬等^[8]研究发现,成人男性患者较女性患者有更早的发病年龄,更高的尿钾、尿氯和尿镁排泄分数,但血钾、血镁和血氯水平之间差异无统计学意义。本研究中 32 例患儿均表现出了 Gitelman 综合征,与以往报道的无症状率并不一致,这可能与该研究纳入的患儿均为有临床表现且存在基因变异有关。

在一项多中心的中国儿童 GS 患者队列中,无症状病例占研究人群的 31%^[9]。而在另一项大规模日本人群中,无症状病例占 1 ~ 78 岁人群的一半以

上^[10]。而邵乐平等^[11]对中国成人 67 例 GS 患者进行了表型分析,发现 8 例(11.9%)患者无明显的低镁血症,6 例(9%)患者无明显的低尿钙症。导致这些不一致结果的潜在原因包括:首先,每项研究纳入的 GS 患者人数、种族等不尽相同,且 GS 的非特异性症状不易识别,尤其是在儿童群体中。

值得注意的是,本研究中 15 例(46.9%)患儿出现肌无力的症状,12 例(37.5%)患儿出现身材矮小。这些结果与之前的 Shen 等^[9]开展的多中心研究一致,该研究纳入了 32 例确诊为 GS 的中国儿童,其中身材矮小在最常见的临床表现中也位居第 2 位。此外,我国的一项病例系列研究报告称,12 例 GS 患儿中有 5 例出现身材矮小症状^[12]。身材矮小的 GS 患者若在纠正血钾水平后其生长速度没有改善,则应进行生长激素激发试验,确认是否合并生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)。研究报道,GS 合并 GHD 的患者辅助使用重组人类生长激素治疗后可以获得较好的生长效果^[13]。

本研究中所有患儿均经基因变异检测确诊,且所有患儿的 SLC12A3 基因均存在致病异常。本研究鉴定出 36 种 SLC12A3 基因致病变异,包括 20 种(55.6%)错义变异、7 种(19.4%)移码变异、8 种(22.2%)剪切变异和 1 种(2.7%)无义变异。自 SLC12A3 基因被确定为 GS 的致病基因以来,已经发现了许多 SLC12A3 基因的变异。2019 年,一项由 448 例疑似患有 GS 的患者组成的大型队列研究报道了 172 种不同的变异,并发现错义变异约占 GS 变异的 59%^[10]。到 2021 年 12 月,人类基因变异数据库专业版在 GS 患者中发现了 593 个 SLC12A3 基因变异,公开版本中发现了 492 个变异。在这 492 个变异中,62.80%(309/492)为错义/无义变异,14.02%(69/492)为剪接位点变异,17.68%(87/492)为小缺失/插入/缺失变异,5.28%(26/492)为总缺失/插入/重复变异,0.20%(1/492)为复杂重排变异。虽然没有发现全球热点,但是某些突变在人群中经常发生,例如 IVS9+1G>T 是吉普赛人群中最常见的突变,另一种突变 c.1196_1202dup7bp 在意大利患者中最常见^[14]。

值得注意的是,在本研究中,在 9 例(28%)患儿中发现了 c.1456G>A p.D486N 变异,包括 1 例纯合变异、7 例复合杂合变异和 1 例单杂合变异,是本研究纳入人群中变异发生最频位点。与王芬等^[8]分析的 64 例中国青少年及成人后起病的 Gitelman 综合征

患者基因变异常见位点一致,其发现该变异位点见于 25%(16/64)的患者,提示这可能是中国人的热点变异。此外,在 6 例患儿(18.75%)中发现了 p.T60M 变异,这与 Shen 等^[9]开展的多中心中国儿童 GS 患者队列结果一致,该文中 25%的儿童 GS 患者中发现 p.T60M 变异。

本研究的 32 例患儿中未发现 Bartter 综合征的经典致病基因 CLCNKB 基因变异。然而,既往研究报道了一些罕见的 SLC12A3 和 CLCNKB 同时发生纯合变异的病例^[15]。此外, Lee 等^[16]研究报道,2 例 SLC12A3 和 CLCNKB 基因同时发生变异的患者症状发生更早且更为严重,对治疗表现出不同的应答。这些结果进一步说明了 GS 基因变异谱的复杂性和早期鉴别诊断的重要性。

由于 GS 的高度异质性,目前对 GS 基因型-表型关系的理解还不充分。本研究发现,几种变异组的患儿在发病年龄、诊断年龄、身高、血钾、血镁、肾素、血管紧张素、醛固酮方面比较,差异无统计学意义,但 24h 尿钾在各组间差异有统计学意义($P<0.05$),剪切变异组较其他两组最高。值得注意的是,当仅观察平均值时,无义变异和移码变异患儿的发病年龄和诊断年龄早于错义和剪切变异患儿。Fujimura 等^[10]研究报道,携带 SLC12A3 的某些变异位点的低镁血症并不严重,而携带 p.R642C 和(或)p.L858H 变异的患者血镁水平高于无这些变异的患者,而本研究中纯合变异的患儿血镁最低,存在剪切变异的血镁也相对较低。

一项包括 42 例中国 GS 患者的研究发现,p.Asp486Asn (c.1456G>A)是最常见的突变位点,且在纯合突变组,复合杂合和多重突变的患者中,血钾水平比较,差异无统计学意义^[17]。本研究发现,移码或无义变异的血钾较其他组更低一些,虽差异无统计学意义。Shen 等^[9]研究发现,在中国患儿中 p.T60M 变异的患者发病年龄较早($P=0.025$),尿钙肌酐比率较低($P=0.056$),而本研究中携带 p.T60M 患儿发病年龄并不低,该研究存在与既往文献不一致的原因考虑该数据为中国儿童数据,可能人种差异与国外研究不一致,且本研究病例数量相对较少,仍需更大样本量来证明这些差异。

综上所述,本研究 32 例患儿均表现出 GS 的临床症状,肌无力和身材矮小是最常见的临床表现。GS 患者的基因变异和临床表现存在很大的异质性,表明低钾血症的鉴别诊断和基因筛查的重要性。在

本研究的人群中,最常见的变异位点是 p. D486N,且携带移码和无义变异的患儿的发病年龄和诊断年龄可能更早,血钾也更低,但仍需开展大规模队列研究予以进一步验证。

参考文献

- Fulchiero R, Seo - Mayer P. Bartter syndrome and gitelman syndrome [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(1): 121 - 134
- Seyberth HW, Weber S, Kömhoff M. Bartter's and gitelman's syndrome[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2017, 29(2): 179 - 186
- Zhang JH, Ruan DD, Hu YN, *et al.* Review and analysis of two gitelman syndrome pedigrees complicated with proteinuria or hashimoto's thyroiditis caused by compound heterozygous slc12a3 mutations [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9973161
- Blanchard A, Bockenbauer 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
- Zhang L, Huang K, Wang S, *et al.* Clinical and genetic features in 31 serial chinese children with gitelman syndrome[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 544925
- Chen HJ, Ma Rong, Du HZ, *et al.* Early onset children's gitelman syndrome with severe hypokalaemia: a case report[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 366
- Wu CY, Tsai MH, Chen CC, *et al.* Early diagnosis of Gitelman syndrome in a young child: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(9): 2844 - 2850
- 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
- Shen Q, Chen J, Yu M, *et al.* Multi - centre study of the clinical fea-

tures and gene variant spectrum of Gitelman syndrome in Chinese children[J]. *Clin Genet*, 2021, 99(4): 558 - 564

- Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, *et al.* Clinical and genetic characteristics in patients with gitelman syndrome[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(1): 119 - 125
- 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
- 董倩, 宋福英, 李国红, 等. 12 例 Gitelman 综合征患儿的临床及 SLC12A3 基因变异分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(6): 526 - 530
- Huang K, Dai YL, Zhang JW, *et al.* Gitelman syndrome combined with growth hormone deficiency: three cases report[J]. *Medicine: Baltimore*, 2019, 98(40): e17244
- Gu X, Su Z, Chen M, *et al.* Acquired gitelman syndrome in a primary sjögren syndrome patient with a slc12a3 heterozygous mutation: a case report and literature review[J]. *Nephrology: Carlton*, 2017, 22(8): 652 - 655
- Mou L, Wu F. Simultaneous homozygous mutations in slc12a3 and clcnkb in an inbred chinese pedigree[J]. *Genes: Basel*, 2021, 12(3): 369
- Lee J W, Lee J, Heo N J, *et al.* Mutations in slc12a3 and clcnkb and their correlation with clinical phenotype in patients with gitelman and gitelman - like syndrome[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(1): 47 - 54
- Wang F, Shi C, Cui Y, *et al.* Mutation profile and treatment of Gitelman syndrome in Chinese patients[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(2): 293 - 299

(收稿日期: 2022 - 10 - 24)

(修回日期: 2022 - 11 - 07)

(上接第 116 页)

- 徐家明, 王杰, 刘佳文, 等. 加速康复外科理念下经自然腔道取标本手术治疗结直肠癌围手术期疗效[J]. *中华普外科手术学杂志: 电子版*, 2019, 13(1): 29 - 32
- Xu L, Chen H, Hu H, *et al.* Natural orifice specimen extraction with a modified reverse puncture device technique for total laparoscopic colorectal resection: feasibility and efficacy[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(36): 1 - 7
- 陈邦, 陈博. 加速康复外科理念在减少胃癌手术应激反应中的应用与进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2020, 47(3): 185 - 189
- Zhao Z, Chen Q, Zheng H, *et al.* Retrospective study of natural orifice specimen extraction surgery in resection of sigmoid and rectal tumors[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2021, 31(11): 1227 - 1231
- Chin YH, Decruz GM, Ng CH, *et al.* Colorectal resection via natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopic extraction: a Meta - analysis with Meta - regression[J]. *Tech Coloproctol*, 2021, 25(1): 35 - 48
- Zhu Y, Xiong H, Chen Y, *et al.* Comparison of natural orifice specimen extraction surgery and conventional laparoscopic - assisted resection in the treatment effects of low rectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9338
- 胡亚男, 李朝辉. 腹腔镜手术与传统开腹手术治疗胃癌后复发情况和炎症反应水平的研究[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(4): 499 - 503

- Prete A, Yan Q, Al - Tarrah K, *et al.* The cortisol stress response induced by surgery: a systematic review and Meta - analysis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(5): 554 - 567
- Cuk P, Pedersen AK, Lambertsen KL, *et al.* Systemic inflammatory response in robot - assisted and laparoscopic surgery for colon cancer (SIRIRALS): study protocol of a randomized controlled trial[J]. *BMC Surgery*, 2021, 21(1): 363
- Fujikawa H, Okugawa Y, Yamamoto A, *et al.* Cumulative C - reactive protein in the perioperative period as a novel marker for oncological outcome in patients with colorectal cancer undergoing curative resection[J]. *J Anus Rectum Colon*, 2021, 5(3): 281 - 290
- Nematihonar B, Yazdani A, Falahinejadghajari R, *et al.* Early post-operative oral feeding shortens first time of bowel evacuation and prevents long term hospital stay in patients undergoing elective small intestine anastomosis[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2019, 12(1): 25 - 30
- Zhou Z, Chen L, Liu J, *et al.* Laparoscopic natural orifice specimen extraction surgery versus conventional surgery in colorectal cancer: a Meta - analysis of randomized controlled trials[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2022, 2022: 6661651
- Wolthuis AM, de Buck van Overstraeten A, D'hoore A. Laparoscopic natural orifice specimen extraction - colectomy: a systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(36): 12981 - 12992

(收稿日期: 2022 - 04 - 13)

(修回日期: 2022 - 04 - 25)