

Gitelman 综合征并发症及常见合并症的研究进展

穆妮热·阿塔吾拉 郭艳英

摘要 Gitelman 综合征是一种常染色体隐性遗传病,主要累及肾脏,但也可引起其他的并发症,且容易合并其他疾病出现,包括糖代谢异常、生长发育及骨关节的改变、心血管并发症、甲状腺疾病、干燥综合征及其他多种疾病。Gitelman 综合征症状隐匿,不受重视,但 Gitelman 综合征的并发症影响疾病的治疗和预后,合并其他疾病时治疗及诊断上相对困难。目前国内外对 Gitelman 综合征相关并发症及常见合并症的研究认识较少,本文将对该疾病的相关并发症及常见合并症进行相关综述,对临床上 Gitelman 综合征的诊治及预后的改善提供一些理论指导。

关键词 Gitelman 综合征 低钾血症 合并症 并发症 预后

中图分类号 R596

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.05.037

Gitelman 综合征 (gitelman syndrome, GS) 是常见的遗传性肾小管疾病之一,发生率为 (1~10)/4 万,目前报道提示该疾病在亚洲人群中发生率更高,是肾单位远曲小管重吸收 NaCl 障碍而引起的原发性低钾性失盐性肾小管疾病,该疾病多表现为正常或偏低的血压,肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活以及低氯性碱中毒、低血钾、低血镁和低尿钙等临床特征^[1]。

GS 的并发症包括糖代谢异常、生长发育与骨关节改变、其他肾小管疾病、高血压、甲状腺疾病;合并症包括原发性醛固酮增多症、干燥综合征、癫痫等疾病。国内外目前有一些文献以病例报道形式报告了这些相关并发症及常见合并症的个例,但缺乏对 GS 相关并发症及常见合并症的病因及诊治的系统阐述,本文就 GS 目前文献中出现的相关并发症及常见合并症及最新诊治进展做进一步阐述。

一、糖代谢异常

GS 患者的糖代谢异常包括空腹血糖升高、糖耐量异常和发生 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM)。有报道统计 47.8% 的中国 GS 患者糖代谢异常,其中 19.4% 患有 T2DM^[2]。Blanchard 等^[3] 研究对 GS 患者、杂合子携带者及非携带者进行互相对比研究发

现,GS 患者较正常人及杂合子携带者而言更容易发生 T2DM,且 GS 患者的空腹血糖浓度明显高于非携带者和杂合子携带者,并且胰岛素抵抗标志物水平也远远高于其他二者,还有其体重指数的增加是非携带者和杂合子携带者的 3 倍,这提示 GS 患者较容易发生糖代谢的异常。目前 T2DM 和 GS 之间的确切分子机制研究还不是很透彻,部分报道称对噻嗪敏感的氯化钠协同转运体蛋白的功能障碍及大量深层内含子的突变可能是患者胰岛素抵抗导致患者从慢性高血糖状态转为糖尿病的重要原因之一^[4]。

GS 和 T2DM 相互影响,有研究指出 GS 导致的长期低钾血症、低镁血症和高醛固酮血症都与胰岛素分泌异常有关,长时间补钾及补镁可改善 GS 患者的葡萄糖代谢^[5]。这些电解质的改变可能导致了葡萄糖的运输障碍、胰岛素受体的信号接收缺陷及胰岛素的分泌受损,但更多具体的机制并没有进一步阐述。在上述研究中也提到,伴有严重低镁血症的 GS 患者的胰岛素抵抗指数高于非携带者和杂合子携带者,而且无论是否存在严重的低钾血症,体重指数都有升高的趋势,这表明镁缺乏是 GS 胰岛素抵抗的重要因素,低镁血症通过降低胰岛素受体水平上的酪氨酸激酶活性,并使 β 细胞中的 K^+ -ATP 和 L 型钙通道失调,导致胰岛素分泌减少^[5]。

有研究证明了携带 SLC12A3 突变的 GS 患者出现糖代谢异常在发病 10 年以后,但是早期糖耐量试验和定期血糖监测仍然是必要的,携带 SLC12A3 突变的 GS 患者及其家属应定期监测葡萄糖耐量及血糖水平,且做到控制饮食来达到控制体重的目的,控制血钾、血镁水平,防止糖耐量受损^[3,5]。

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2021D01C202)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科(穆妮热·阿塔吾拉、郭艳英);830054 乌鲁木齐,新疆医科大学(穆妮热·阿塔吾拉)

通信作者:郭艳英,主任医师,硕士生导师,电子信箱:guozeyang@126.com

二、生长发育与骨关节改变

儿童时期发病的 GS 患者可表现为身材矮小。国内 1 项针对 9 例 GS 儿童的研究提示,在这些患儿中,有 6 例表现为骨骼的畸形,有 2 例表现出身材矮小,GS 患儿的年龄越小,生长发育迟缓的发生率越高^[6]。Fujimura 等^[7]报道 185 例基因诊断的 GS 患者 16.3% 身材矮小,其中 10 例存在生长激素缺乏。GS 表现为低尿钙,国外 1 例 GS 患者合并有成骨不全,此患者同时携带 COL1A1 和 SLC12A3 基因突变,SLC12A3 基因突变会导致 COL1A1 肽翻译的提前终止,导致严重的骨形成缺陷和生长障碍,这也提示在 2 种基因突变导致的遗传性疾病中,可能会出现相互影响,从而发生更严重的表型改变^[8]。而在成年后发病的 GS 患者中研究表明,GS 组的骨密度、骨几何学及骨显微组织等参数均优于同性别的健康人,其特点是体积骨密度增高,骨横断面面积减小,骨显微组织结构最优,氯化钠协同转运体蛋白的失活可以促进骨组织的进一步分化和骨矿的沉淀,这一看法已得到了国际上的证实^[9,10]。

GS 患者还可能发生骨关节炎,原因包括钙离子的排泄降低,导致软骨钙质沉积,在急性骨关节炎中,可使用非甾体类抗炎药或小剂量秋水仙碱对症治疗,而且,镁是许多焦磷酸盐的辅酶,在低镁状态下,会出现焦磷酸钙的溶解性下降,在关节处堆积,造成软骨钙化。因此,补充镁盐可以防止或减轻焦磷酸盐沉淀症的发生;经补钾、镁类药物等药物后,GS 伴有骨性关节炎的患者症状改善^[11]。在儿童体格矮小、低血钾的情况下,要及时进行 GS 筛查,采取适当的措施,给予适当的补充钾、补镁等措施,避免发生更严重的并发症。

三、肾脏疾病

GS 可导致肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统激活,长期发生低血容量及低血钾,容易导致肾脏纤维化及肾小管的慢性损伤;但 GS 的临床症状和肾脏病变在总体上是轻微和良性的,长期低钾导致的严重的肾功能不全是极其罕见的。有 GS 患者的肾功能不全表现为反复呕吐,呕吐引起的血容量耗竭,加上潜在的肾小管的慢性损伤,使肾衰竭加速,导致急性肾损伤和慢性肾功能不全。更应该警惕的是患者没有表现出明显的临床表现,在发现时已经是肾衰竭状态^[12]。

GS 的肾损害通常可表现为远端肾小管性酸中毒,目前的研究结果并未提示远端肾小管性酸中毒与

基因突变及位点的相关性,肾小管性酸中毒的临床表型因患者而异,一般包括慢性代谢性酸中毒、低钾血症、碱性尿、肾钙沉着症和肾结石等,目前报道提示肾结石和蛋白尿在 GS 患者中的发生概率很低,在出现蛋白尿的 GS 中应该积极行肾穿刺,明确是否有糖尿病肾病、高血压肾损害及原发性肾病等病变^[13-15]。

GS 患者的肾功能不全可在透析治疗后得以缓解^[16]。控制好的 GS 患者还可以成为捐赠肾的供体,只要对 GS 患者的钾和镁水平进行监测和适当随访管理,GS 的临床症状就能得到有效的控制,截至目前全世界范围内报道有 5 例成为肾移植供体的 GS 患者^[17-20]。

四、心血管损害

正常人群中,长期激活的肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮体系可能导致高血压和靶器官损伤,但是 GS 患者的血压正常或偏低,它与 Ang II、RhoA/Rho 激酶途径和 NO 的长期作用有关;GS 组中醛固酮水平增高,而当高盐摄入时,醛固酮对左心室壁增厚及间质纤维化有明显的影响^[21];部分患者可能有血压升高的表现,这可能提示 GS 合并高血压病。血压升高、肾素和醛固酮的降低均不能排除 GS 的发生,要根据相关检查排除 GS 是否同时存在多种疾病,同时要要进行遗传学检查以明确 GS 并发高血压的可能^[22]。高血压在我国人口中的发生率很高,目前已有文献报道 GS 与高血压的关系,GS 患者合并高血压在临床上发生的可能性较大,高血压与 GS 患者肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的持续性活化有关。一种有关 GS 与 Bartter 综合征的机制的探讨表明 p63Rhogef 参与了 Ang II 的 RhoA/Rho 激酶的信号转导途径,在 GS 患者心血管疾病的发展中起着重要的角色,并引起了血管的紧缩和重塑,这有可能成为今后治疗 GS 合并高血压患者的靶点^[23]。

五、甲状腺疾病

GS 伴有甲状腺病变的案例研究较少,当前可查到的 GS 合并的甲状腺疾病有自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD),主要是亚洲成人患者。亚洲地区 AITD 及 GS 发生率明显高于欧洲,即使是妊娠女性也有报道^[24]。1 例 2 岁 GS 患者合并 AITD,其遗传学检查结果表明 SLC12A3 基因发生了 1 种复合变异,同时有 c.1077C > G (p. N359K) 和 c.1567G > A 突变^[25]。在成人 AITD 患者中,以弥漫性甲状腺肿为主,也有少量慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者,弥漫性甲状腺肿和慢性淋巴细胞性甲状腺炎

的患者都发生了低血钾性周期性麻痹^[26]。

AITD是一种由自身免疫引起的一种遗传疾病,引起AITD的基因主要有两类,一类为HLA、CTLA-4、蛋白酪氨酸磷酸酶、PTPN22基因、CD40、CD25、FCRL3基因,另一类为TSHR和TG;然而,没有研究表明这些基因与导致GS的SLC12A3基因之间存在相关性。在AITD合并GS的发病机制上,目前发现碘和镁的代谢密切相关,长期高摄入镁可能会导致甲状腺功能异常。也有研究提示,SLC12A3基因中核苷酸c.1456 G>A的突变可能影响甲状腺功能,也需要开展进一步的研究来探索潜在的分子机制^[27]。这些研究均提示,临床上有甲状腺疾病和持续性低钾血症的患者应考虑GS的可能性。

目前提出的观点认为AITD可能是GS发生的原因,GS是AITD导致的获得性疾病,但也不排除GS长期低钾会导致甲状腺疾病,以上均说明肾脏在自身免疫性疾病中发挥重要作用。在甲状腺疾病合并GS的患者随访中,患者在接受甲状腺功能亢进治疗后,GS未充分缓解,低血钾症仍持续存在。

综上所述,GS还可合并原发性醛固酮增多症、干燥综合征、横纹肌溶解、癫痫、甚至心律失常等疾病。GS的并发症及合并症是复杂多样的,而且GS的发生、发展往往与多种并发症共存,并发症及合并症对GS的生存和预后具有重要的临床意义。虽然GS被认为是一种良性小管病变,GS在成年人人群中症状隐匿、发病年龄较晚,不受重视,但GS与生活质量的显著下降有关。目前,GS众多并发症的发病机制、临床病理生理及治疗方面的研究仍然欠缺,GS的相关并发症及合并症也只是通过病例报道的形式展现,可能与GS的发生率低相关,目前仍需开展大规模、高质量的研究予以进一步证实。

参考文献

- 1 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, 等. 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
- 2 邵乐平, 静蔚茹, 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
- 3 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
- 4 刘涛, 苟嘉琨, 卢作维, 等. 12例Gitelman综合征患者表型及基因型分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(4): 291-297
- 5 He GY, Gang XK, Sun ZH, et al. Type 2 diabetes mellitus caused

- by gitelman syndrome-related hypokalemia: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(29): e21123
- 6 董倩, 陈晓波, 宋福英, 等. 儿童Gitelman综合征临床分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2020, 16(1): 42-49
- 7 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
- 8 Park SJ, Kim JY, Ahn HJ, et al. Genetic analysis of the gitelman syndrome coexisting with osteogenesis imperfecta[J]. Clin Chim Acta, 2021, 518: 116-122
- 9 张明英, 黄乐, 吕玲, 等. Gitelman综合征患儿基因变异的类型与骨代谢标志物及骨微结构的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(11): 1087-1090
- 10 Tang WN, Chai Y, Jia HW, et al. Different roles of the RAAS affect bone metabolism in patients with primary aldosteronism, gitelman syndrome and bartter syndrome[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 38
- 11 Nuñez LG, Carrera N, Garcia MA. Molecular basis, diagnostic challenges and therapeutic approaches of bartter and gitelman syndromes: a primer for clinicians[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11414
- 12 Iio K, Mori T, Bessho S, et al. Gitelman syndrome with a novel frameshift variant in SLC12A3 gene accompanied by chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus[J]. CEN Case Rep, 2022, 11(2): 191-195
- 13 Conticini E, Negro A, Magnani L, et al. Gitelman syndrome associated with chondrocalcinosis and severe neuropathy: a novel heterozygous mutation in SLC12A3 gene[J]. Reumatismo, 2020, 72(1): 67-70
- 14 Wagner CA, Imenez SP, Bourgeois S. Molecular pathophysiology of acid-base disorders[J]. Semin Nephrol, 2019, 39(4): 340-352
- 15 Chen Q, Wang XY, Min JJ, et al. Kidney stones and moderate proteinuria as the rare manifestations of gitelman syndrome[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1): 12
- 16 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
- 17 Kamejima S, Yamamoto I, Tajiri A, et al. Long-term clinical course after living kidney donation by a patient with gitelman syndrome harboring a compound heterozygous mutation of the SLC12A3 gene[J]. Intern Med, 2021, 60(10): 1567-1572
- 18 Darrat M, Likinyo H, Winata SR, et al. Successful living kidney donation from a patient with a gitelman's syndrome[J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(2): e246162
- 19 Stewart D, Iancu D, Ashton E, et al. Transplantation of a gitelman syndrome kidney ameliorates hypertension: a case report[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 73(3): 421-424
- 20 Niikura T, Yamamoto I, Nakada Y, et al. Probable C4d-negative accelerated acute antibody-mediated rejection due to non-HLA antibodies[J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20(2): 75-78

(转第114页)

压次数均低于 G 组,表明双侧 ESPB 可以减少全身麻醉静脉药物用量以及术后镇痛药物用量。

本研究中患儿术后 24h 及 48h 的疼痛评分 E 组与 G 组比较,差异无统计学意义,表明此时阻滞效果已减退,在成人漏斗胸手术方面有研究表明,行 ESPB 后置管并连接镇痛泵,可以满足长时间术后镇痛的需要,但对于在儿童中的应用尚鲜见报道^[3]。在今后可以进一步研究提高罗哌卡因浓度或注射剂量是否可以延长单次 ESPB 患儿术后镇痛时间,对于竖脊肌平面置管技术在儿童中的应用也有待于进一步探讨。

本研究中两组患儿均配置了自控镇痛泵,在术后对患儿陪护家长进行详细培训,交代镇痛泵应用方法及注意事项。本研究应用的自控镇痛泵舒芬太尼背景剂量为 0.02 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,PCIA 剂量每次 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。电子自控镇痛泵的应用提高了患儿及陪护家长对术后疼痛管理的参与度,更加合理且按需使用镇痛泵,避免了镇痛不足或过度镇痛,同时也减少了术后补救镇痛时额外输液的情况,且恶心、呕吐发生率比较,差异无统计学意义,更有利于患儿术后早期活动,提高了患儿及陪护家长的满意度。

综上所述,超声引导双侧竖脊肌平面阻滞联合自控镇痛泵应用于儿童 Nuss 术具有良好镇痛效果,可以减少全身麻醉静脉药物用量和术后镇痛药物用量,表明多模式镇痛具有很好的临床效果。

参考文献

- Frawley G, Frawley J, Cramer J. A review of anesthetic techniques and outcomes following minimally invasive repair of pectus excavatum (Nuss procedure)[J]. Paediatr Anaesth, 2016, 26(11): 1082 - 1090
- Haecker FM, Krebs T, Kocher GJ, et al. Sternal elevation techniques during the minimally invasive repair of pectus excavatum[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019, 29(4): 497 - 502
- Lowery DR, Raymond DP, Wyler DJ, et al. Continuous erector spinae plane blocks for adult pectus excavatum repair[J]. The Annals of Thoracic Surgery, 2019, 108(1): e19 - e20

- Adhikary SD, Liu WM, Fuller E, et al. The effect of erector spinae plane block on respiratory and analgesic outcomes in multiple rib fractures: a retrospective cohort study[J]. Anaesthesia, 2019, 74(5): 585 - 593
- 王强, 郑晖, 张国华, 等. 胸腔镜肺癌根治术麻醉的优化策略: 竖脊肌平面阻滞联合全身麻醉[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(11): 1325 - 1327
- 马丹旭, 任惠龙, 芮燕, 等. 超声引导下单次竖脊肌平面阻滞对胸腔镜下肺叶切除患者静脉自控镇痛效果的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(10): 965 - 967
- 许增华, 张建敏, 郑超, 等. 超声引导双侧竖脊肌平面阻滞用于全麻 Nuss 术患儿的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(2): 186 - 189
- Mavi J, Moore DL. Anesthesia and analgesia for pectus excavatum surgery[J]. Anesthesiol Clin, 2014, 32(1): 175 - 184
- Nagaso T, Miyamoto J, Kokaji K, et al. Double - bar application decreases postoperative pain after the Nuss procedure[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 140(1): 39 - 44, 44. e1 - 2
- Grosen K, Pfeiffer - Jensen M, Pilegaard HK. Postoperative consumption of opioid analgesics following correction of pectus excavatum is influenced by pectus severity: a single - centre study of 236 patients undergoing minimally invasive correction of pectus excavatum[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 37(4): 833 - 839
- Ghionzoli M, Brandigi E, Messineo A, et al. Pain and anxiety management in minimally invasive repair of pectus excavatum[J]. Korean J Pain, 2012, 25(4): 267 - 271
- 冯湘云, 叶茂. 不同镇痛方法在儿童漏斗胸 Nuss 手术术后的应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(4): 364 - 368
- Forero M, Adhikary SD, Lopez H, et al. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain[J]. Reg Anesth Pain Med, 2016, 41(5): 621 - 627
- Bonvicini D, Boscolo - Berto R, De Cassai A, et al. Anatomical basis of erector spinae plane block: a dissection and histotopographic pilot study[J]. Journal of Anesthesia, 2020, 35(1): 102 - 111
- Schwartzmann A, Peng P, Maciel MA, et al. Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study[J]. Can J Anaesth, 2018, 65(10): 1165 - 1166
- Hamilton DL. Pneumothorax following erector spinae plane block[J]. J Clin Anesth, 2019, 52: 17
- Selvi O, Tulgar S. Ultrasound guided erector spinae plane block as a cause of unintended motor block[J]. Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed), 2018, 65(10): 589 - 592

(收稿日期: 2022 - 04 - 22)

(修回日期: 2022 - 05 - 23)

(接第 179 页)

- Redheuil A, Blanchard A, Pereira H, et al. Aldosterone - related myocardial extracellular matrix expansion in hypertension in humans: a proof - of - concept study by cardiac magnetic resonance[J]. Jacc Cardiovasc Imaging, 2020, 13(10): 2149 - 2159
- Lü QG, Dong YJ, Wan H, et al. Consideration of the diagnosis of hypertension accompanied with hypokalaemia: monism or dualism[J]. J Int Med Res, 2018, 46(7): 2944 - 2953
- Pagnin E, Ravarotto V, Maiolino G, et al. Gαq/p63RhoGEF interaction in RhoA/Rho kinase signaling: investigation in gitelman's syndrome and implications with hypertension[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(3): 351 - 356
- Acharya R, Upadhyay K. Unmasking of gitelman syndrome during pregnancy in an adolescent with thyrotoxic crisis[J]. Pediatr Rep,

2021, 13(4): 632 - 638

- Yu SF, Wang CX. Genetic Analysis of gitelman syndrome: co - existence with hyperthyroidism in a two - year - old boy[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(8): 1524 - 1530
- Oba T, Kobayashi S, Nakamura Y, et al. A case of gitelman syndrome that was difficult to distinguish from hypokalemic periodic paralysis caused by graves' disease[J]. J Nippon Med Sch, 2019, 86(5): 301 - 306
- Liu S, Ke J, Zhang BY, et al. A novel compound heterozygous variant of SLC12A3 gene in a pedigree with gitelman syndrome co - existent with thyroid dysfunction[J]. Endocr Pract, 2018, 24(10): 889 - 893

(收稿日期: 2022 - 05 - 20)

(修回日期: 2022 - 06 - 03)