

azathioprine with elevated procalcitonin[J]. Case Rep Dermatol Med, 2018;2018:2648325.

[13] Bonaci-Nikolic B, Jeremic I, Nikolic M, et al. High procalcitonin in a patient with drug hypersensitivity syndrome[J]. Intern Med, 2009,48(16):1471-1474.

[14] Sfia M, Boeckler P, Lipsker D. High procalcitonin levels in patients with severe drug reactions[J]. Arch Dermatol, 2007, 143(12): 1591.

[15] 刘生友,金 芬,覃为民,等. 58 例非离子型碘造影剂不良反应报告分析[A]. 药物流行病学杂志,2013,22(10):541-543.

[16] 朱习海,魏立平,金宁娟,等. 降钙素原监测在心脏介入治疗中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(5):676-677.

[17] 张春德,刘利军,洪德瑞,等. 冠脉介入术患者医院感染免疫指标分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(13):2966-2968.

[收稿日期 2020-05-20][本文编辑 刘京虹 韦 颖]

本文引用格式

王 焕,陈可心,周亚青,等. 造影剂疑似致降钙素原升高一例并文献复习[J]. 中国临床新医学,2021,14(1):93-96.

新进展综述

Gitelman 综合征的研究进展

翟振伟(综述), 路文盛(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81560044,30860113); 广西医疗卫生适宜技术与开发项目(编号:S201422-01); 山西卫生健康委科研课题(编号:2019165)

作者单位: 044000 山西,长治医学院附属运城同德医院内分泌科(翟振伟); 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院内分泌科(路文盛)

作者简介: 翟振伟(1992-),男,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:内分泌与遗传代谢性疾病的诊疗。E-mail:1334684753@qq.com

通讯作者: 路文盛(1968-),男,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:内分泌骨代谢疾病的诊疗。E-mail:lwsxqz@163.com

[摘要] Gitelman 综合征(GS)是一种相对罕见的常染色体隐性遗传病,主要表达钠钾泵蛋白 SLC12A3 基因突变后导致编码的蛋白改变而致病,表现为低血钾、代谢碱中毒的症状,其中低血镁和低尿钙最具诊断意义。除了 SLC12A3 基因的突变,研究还发现 CLCNKB 基因突变、自身免疫性疾病等都可能引起 GS。SLC12A3 基因的突变位点及突变类型较多,GS 患者在遗传学、临床表现和生化指标等方面具有明显的个体化差异。文章从该病的流行病学、病因学、表现型的影响因素、诊断及治疗等方面进行综述,以期提高对疾病的诊治水平。

[关键词] Gitelman 综合征; 流行病学; 病因学; 基因突变; 表现型

[中图分类号] R 781 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)01-0096-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.01.20

Research progress of Gitelman syndrome ZHAI Zhen-wei, LU Wen-sheng. Department of Endocrinology, Yuncheng Tongde Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Shanxi 044000, China

[Abstract] Gitelman syndrome(GS) is a relatively rare autosomal recessive inherited disease. It mainly expresses the sodium-potassium pump protein SLC12A3 gene mutation, resulting in the change of encoded protein and causing disease. GS is mainly manifested as symptoms of hypokalemia and metabolic alkalosis, in which hypomagnesaemia and hypocalciuria are the most valuable in diagnosis. In addition to SLC12A3 gene mutation, recent studies have found that CLCNKB gene mutation and autoimmune diseases may lead to GS. There are many mutation sites and types in SLC12A3 gene, which leads to obvious individual differences in genetics, clinical manifestations and biochemical indexes in GS patients. In this paper, we review the epidemiology, etiology, influencing factors of phenotype, diagnosis and treatment of GS, in order to improve the level of diagnosis and treatment of the disease.

[Key words] Gitelman syndrome(GS); Epidemiology; Etiology; Gene mutation; Phenotype

Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS) 是一种主要由肾脏远曲小管钠氯协同转运蛋白 (natrium chloride cotransporter, NCC) 功能障碍所致的以肾失盐性为特征的常染色体隐性遗传病。其患病率估计为 10.3/10 000, 在亚洲更为普遍^[1]。

1 GS 的流行病学研究

GS 由美国医师 Gitelman 于 1966 年首次报道^[2], 直至 1996 年才发现 SLC12A3 为其致病基因, 这才揭开了这一罕见遗传病的神秘面纱。研究进展发现, 不同种族、人群的基因突变类型有明显差异。据报道^[3,4], 约 70% GS 患者有 2 个突变, 其中 75% 是杂合子。18% 的患者为纯合子突变^[5]。超过 45% 的 GS 患者具有复合杂合突变, 30% 具有单个杂合突变, 7% 具有 3 个或更多突变^[6]。欧洲人群中 GS 的杂合子流行率约为 1%^[7]。而亚洲人群则不然, 通过对 1 852 名日本受试者进行寡核苷酸探针 (TaqMan) 分析, 发现杂合 NCC 突变的总频率为 3.21%^[8]。在对中国人群的研究中发现阳性异质突变的总发生率约为 3%^[9]。T60M 和 D486N 是中国患者最常见的氨基酸突变类型^[10,11], 而欧洲人群则以 IVS9 + 1G > T 最常见^[12]。其次 GS 在发病率及生化水平上也有显著差异, 研究^[13]发现女性占比 63%, 约 34% GS 患者血清钾 < 2.5 mmol/L, 47% 的病例血清钾波动在 2.5 ~ 3.0 mmol/L 之间。但在 20% ~ 40% 的病例中可检测到正常的血镁水平, 5% 的患者血清镁水平偏高, 57% 的患者则出现典型的低血镁^[14,15]。由于这种基因突变、生化指标的多样性, 加之人们对 GS 认识不足, 给疾病的诊治带来了巨大挑战。

2 GS 的病因学研究

2.1 GS 与 SLC12A3 基因突变 Simon 等^[16]在 1996 年进一步克隆了 SLC12A3 (该基因编码 NCC) 的 cDNA, 不仅从分子水平证实 GS 与 Bartter 综合征 (Bartter syndrome, BS) 的不同, 而且也为 GS 的确诊方法提供了依据。随着对该基因研究的深入, 发现 GS 患者的热点突变为 1456G > A, 该突变导致了 SLC12A3 基因第 12 外显子突变为 AA 纯合子致病, 进而使编码蛋白质的第 486 位氨基酸由天冬氨酸 (Asp) 变为天冬酰胺 (Asn), 导致远端肾小管中的 NCC 丧失了原有功能^[17], 进而出现了以低血钾为主的电解质紊乱。截至目前确诊的 SLC12A3 基因突变位点 74 个, 涉及 500 多种不同的变异, 内含子、外显子区均有发现突变^[18,19]。其突变类型包括错义突变、剪切突变、无义突变和移码突变、缺失、插入、阅读框移位突变等。其中错义突变是最常见的, 且复合杂合突变比纯合突变更常见^[20]。

2.2 GS 与 CLCNKB 基因的功能丧失 长期以来认为 CLCNKB (该基因编码氯通道 CLC-Kb) 基因突变只会导致 BS 的发生, 但目前有研究^[21]表明 CLCNKB 基因的功能丧失也可导致 GS。因为发现编码 NCC 的突变在 SLC12A3 基因和 CLCNKB 基因都可出现。研究人员使用来自 20 例 GS 患者的 DNA, 对 SLC12A3 基因的外显子进行了测序, 并通过多重连接依赖性探针扩增技术证实了 SLC12A3 和 CLCNKB 基因的缺失。在这 20 例患者中通过相应外显子的双脱氧链终止法 (Sanger) 测序发现了 CLCNKB 突变 (p. Y99H 和 p. E442G), 同时在基因库中, 也发现了几种 CLCNKB 基因罕见的可能致病的突变。这一发现无疑增加了 GS 与 BS 的鉴别诊断难度, 目前报道的具有该种突变类型的 GS 患者较少, 对该基因做更深入的研究仍是有必要的。

2.3 GS 与自身免疫病 虽然 GS 是一种遗传性疾病, 但在极少数情况下可继发于自身免疫性疾病, 尤其是容易继发于本身患有干燥综合征 (sjogren syndrome, SS) 的患者。自首次报道继发性 GS 以来, 越来越多的病例被描述。研究发现继发于 SS 的 GS 的发病机制可能与 SSA 抗体相关的自身免疫有关, Kusuda 等^[22]证明了在 SS 患者的血清中存在抗 NCC 抗体, 可能加剧了 NCC 的功能减退, 导致疾病进展。这也就解释了免疫抑制剂治疗继发于 SS 的 GS 患者可能有效的原因。对于这些文献报道的继发性 GS 患者中有的缺乏基因检测, 不排除同时存在基因突变这一致病因素的存在。因此基因检测对于确定 GS 是继发性还是遗传性至关重要。

2.4 其他因素相关的 GS 除外遗传和自身免疫性相关的 GS, 还有继发于其他因素的病例报道, 这在临床上更为少见, 发病机制尚不清楚。药物相关性 GS 主要是见于能够影响离子交换及 DNA 功能的药物, 如使用质子泵抑制剂及某些抗肿瘤药物^[23,24]。除此之外还有肾移植、横纹肌溶解相关的 GS 报道, 但这些病例较罕见, 大多缺乏基因检测, 因此可靠性不强。

3 GS 的病理生理机制

GS 是由编码噻嗪类利尿剂敏感的 NCC 的 SLC12A3 基因突变所致。生理情况下, 通道蛋白 NCC 位于肾脏远曲小管上皮细胞的管腔侧, 参与肾小球滤过液中 5% ~ 10% 氯离子和钠离子的重吸收, 是机体维持水、电解质平衡的重要防线。当基因突变导致 NCC 功能障碍时, 氯离子和钠离子从远端肾小管重吸收减少, 肾脏重吸收水减少, 导致血容量下降, 小管液

中钠增多。血容量下降可激活肾素血管紧张素醛固酮(RAAS)系统,此外小管液增多的钠可促进 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换,二者均可引起尿排钾增多,进而导致低血钾。另一方面血容量下降会导致近曲小管 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 水吸收增加,进而出现钙被动渗进血液引发低尿钙。对NCC深入研究发现,其功能障碍可降调节瞬时受体电位阳离子通道6(TRPM6)导致尿排镁增加,从而导致低血镁。其次尿排镁增加可致细胞内镁浓度下降,其对瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员5(TRPV5)抑制作用减少引起钙重吸收增加,进而导致低尿钙^[25]。

4 GS 的临床表现与实验室指标

GS 患者的临床表现多不典型,通常在青春期或成年期发病,不同个体在发病年龄,临床表现及病情演变等方面具有显著差异。一些GS患者无症状或者表现轻度肌无力,而有的患者则表现出严重的神经肌肉症状,甚至出现一些罕见症状包括关节疼痛、便秘、多尿、软骨钙质沉着症和肾钙质沉着症等^[26]。根据目前病例报道的结果大致可分为常见症状和不常见症状。常见症状包括痉挛或手足抽搐、感觉异常、嗜睡、肌肉无力、烦渴和夜尿症、喜含盐物质;不常见症状包括周期性麻痹、生长迟缓、青春期延迟、心律失常或心源性猝死^[27]。相较于不典型的临床表现而言,GS的实验室检查指标则以低钾血症、代谢性碱中毒、低血镁、低尿钙、RAAS系统活化、血压正常或偏低为主。事实上GS患者的临床表现与实验室指标的严重程度不平行,并不是所有具有严重电解质异常的GS患者都有临床症状,反之亦然^[28]。这种临床表现与生化指标的差异不仅表现在具有不同突变类型的患者之间,即使在具有相同突变的患者之间也存在。其次在同一家族的不同患者中,不同性别GS患者中也存在这种差异。基于这种差异对GS患者进行了家系研究,目前认为GS患者的临床表现的差异主要受基因突变位点、突变类型、性别等方面影响。

5 表现型的影响因素

5.1 SLC12A3 基因突变类型与表现型 SLC12A3基因的突变类型可能会影响表现型。对1例GS患者家系中所有成员的SLC12A3基因进行完整测序分析显示,患者和他的姐姐都具有新的纯合的SLC12A3基因突变,此外,他母亲和女儿的SLC12A3基因编码相同的突变杂合子。然而只有患者具有GS的临床表现,母亲和女儿没有出现症状。这种现象可理解为具有两个突变等位基因的GS患者比仅具有一个突变等位基因的患者具有更严重的表现型^[29]。为

了进一步证实这一推论,研究者通过对117例具有SLC12A3基因突变的GS患者进行突变类型分析,发现纯合子突变的患者不仅具有更严重的低钾血症,而且具有更严重的表现型^[30]。

5.2 CLCNKB 基因突变类型与表现型 GS患者中CLCNKB基因突变类型(如纯合突变与单杂合突变)可能导致患者表现型的差异。研究者对34例患有原发性低钾合并代谢性碱中毒的患者进行SLC12A3和CLCNKB基因突变分析。发现具有CLCNKB基因纯合突变和SLC12A3基因杂合突变的患者中低钙尿症状并不像典型的GS患者那样突出^[31]。相反具有SLC12A3基因纯合突变和CLCNKB基因的杂合突变的患者,表现为低钙尿症和严重的难治性低钾血症和低镁血症,而且临床表现更加典型,症状亦更重。

5.3 性别与表现型 研究发现男性发病年龄早于女性,且更容易患有严重的低钾血症^[32]。作为常染色体隐性遗传病,这种差异性暗示除了基因型影响表现型之外,性别也可能是影响表现型的因素。之前的几项研究表明,女性GS患者,或者是具有基因突变的携带者受影响程度远远低于男性GS患者。而且男性患者具有更严重的临床症状和实验室检查结果,并且预后比女性患者更差。然而后续有研究者对大量GS患者的实验室指标进行分析并未发现性别差异。因此目前尚没有足够的证据表明性别与表现型相关。

6 GS 的诊断与鉴别诊断

为了提高对这一罕见病的诊治水平,专家共识协作组于2017年提出了GS诊断的标准^[33]:慢性肾性失钾导致的低钾血症,伴有代谢性碱中毒,RAAS系统激活,但血压正常或偏低的患者,应考虑失盐性肾病。除外其他钾丢失因素,同时合并低血镁($<0.7 \text{ mmol/L}$)或低尿钙(成人尿钙肌酐比 <0.2)应高度怀疑NCC功能障碍。进一步的氢氯噻嗪试验(氯离子清除试验)有助于定位NCC功能障碍。需要注意的是,即使血镁正常或者尿钙不低,并不能除外GS。因此确诊需要基因诊断,检测到SLC12A3基因的突变可确诊GS。因GS和BS在临床表现上有重叠,导致鉴别诊断较为困难。过去有观点认为GS是一种临床表现较轻的BS,随着研究不断深入,发现其发病年龄、机制和临床特点各不相同。BS通常在婴儿期或幼儿期出现症状,临床表现和并发症更为严重,主要以低钾血症、代谢性碱中毒、多尿、高钙尿症、肾素活性和醛固酮水平升高为特征。经典BSⅢ型(CLCNKB

基因突变致病)其起病相对较早(3 岁以前),低钾程度更重,更易出现生长迟缓、多尿,患者血镁水平多正常,尿钙水平正常或偏高。患者对氢氯噻嗪试验有反应,说明 NCC 功能正常,但呋塞米试验没有反应,这有助于临床鉴别,但是确诊仍依赖于基因检测。

7 GS 的治疗

由于 GS 患者大多症状较轻,患者多不重视,治疗不积极。研究发现 GS 容易合并多种内分泌疾病,最早发现 GS 易合并身材矮小。研究^[34,35]发现 GS 可能导致矿物质失衡而引起骨代谢紊乱以及有葡萄糖不耐受和胰岛素分泌受损的趋势,但这些并发症在补钾治疗后可能得到改善,因此早发现、早治疗显得极为重要。目前主要是以电解质替代治疗为主,以期达到缓解症状、提高生活质量、避免严重并发症的目标。改善全球肾脏病预后组织在 2017 年提出 GS 患者血钾和血镁治疗目标分别为 3.0 mmol/L 和 0.6 mmol/L^[36]。基于这一专家共识,加强对 GS 患者的健康宣教,推荐高盐饮食,进食富含钾、镁的食物,口服氯化钾、门冬氨酸钾镁、硫酸镁和氯化镁等药物,紧急或严重情况下可静脉输注钾盐和镁盐。可给予保钾利尿剂(如螺内酯、依普利酮)、肾素-血管紧张素系统抑制剂(低血压时慎用)抑制 RAAS 活化,前列腺素合成酶抑制剂(吲哚美辛等)有助于减少补钾药物的剂量,改善低钾相关症状。但需注意监测相关药物副作用。

8 结语

GS 是一种相对罕见的因 SLC12A3 基因发生突变而导致的肾失盐性疾病,临床症状多不典型,个体差异较大,临床医师认识不足,导致 GS 误诊、漏诊率增加。根据目前的研究结果可将 GS 的病因分为遗传性和继发性两大类,通过基因检测能够准确区分是单纯遗传性因素、单纯继发性因素,还是两者共同作用所致 GS,对 GS 的诊治具有重要意义。目前该病在基因突变位点、突变类型与表现型的关系以及表现型的影响因素等方面仍有较好的研究前景,通过遗传学分析来进一步探索 GS 和 BS 的联系和区别,其次通过研究 GS 与一些常见内分泌并发症之间的联系,可能为疾病的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Mustafa QU, Haroon ZH, Ijaz A, et al. Gitelman syndrome[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2017, 27(3): S30 – S32.
- [2] Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia[J]. Trans Assoc Am Phys, 1966, 79: 221 – 235.

- [3] Gug C, Mihaescu A, Mozos I. Two mutations in the thiazide-sensitive NaCl co-transporter gene in a Romanian Gitelman syndrome patient: case report[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14: 149 – 155.
- [4] 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.
- [5] Gamba G. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-chloride cotransporters[J]. Physiol Rev, 2005, 85(2): 423 – 493.
- [6] Reissinger A, Ludwig M, Utsch B, et al. Novel NCCT gene mutations as a cause of Gitelman's syndrome and a systematic review of mutant and polymorphic NCCT alleles[J]. Kidney Blood Press Res, 2002, 25(6): 354 – 362.
- [7] Schwartz WB, Relman AS. Effects of electrolyte disorders on renal structure and function[J]. N Engl J Med, 1967, 276(8): 452 – 458.
- [8] Tago N, Kokubo Y, Inamoto N, et al. A high prevalence of Gitelman's syndrome mutations in Japanese[J]. Hypertens Res, 2004, 27(5): 327 – 331.
- [9] Lin SH, Shing JC, Huang CC, et al. Phenotype and genotype analysis in Chinese patients with Gitelman's syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(5): 2500 – 2507.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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): 895 – 898.
- [13] Güvercin B, Kaynar K, Güler Ö, et al. In the presence of hypokalemia and hypomagnesemia; remember Gitelman syndrome[J]. Hippokratia, 2019, 23(4): 175 – 178.
- [14] Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, et al. Problems in diagnosing atypical Gitelman's syndrome presenting with normomagnesaemia[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(2): 272 – 276.
- [15] 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.
- [16] Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Barter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-CL cotransporter[J]. Nat Genet, 1996, 12(1): 24 – 30.
- [17] Mastroianni N, Bettinelli A, Bianchetti M, et al. Novel molecular variants of the Na-CL cotransporter gene are responsible for Gitelman syndrome[J]. Am J Hum Genet, 1996, 59(5): 1019 – 1026.
- [18] Glaudemans B, Yntema HG, San-Cristobal P, et al. Novel NCC mutants and functional analysis in a new cohort of patients with Gitelman syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2012, 20(3): 263 – 270.

- [19] 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.
- [20] Lu Q, Zhang Y, Song C, et al. A novel SLC12A3 gene homozygous mutation of Gitelman syndrome in an Asian pedigree and literature review [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39 (3): 333 – 340.
- [21] Távira B, Gómez J, Santos F, et al. A labor and cost-effective non-optical semiconductor (Ion Torrent) next-generation sequencing of the SLC12A3 and CLCNKA/B genes in Gitelman's syndrome patients [J]. *J Hum Genet*, 2014, 59 (7): 376 – 380.
- [22] Kusuda T, Hosoya T, Mori T, et al. Acquired Gitelman syndrome in an anti-SSA antibody-positive patient with a SLC12A3 heterozygous mutation [J]. *Intern Med*, 2016, 55 (21): 3201 – 3204.
- [23] Tursi A. Gitelman syndrome triggered by proton-pump inhibitor use [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51 (6): 911.
- [24] Rogers A, Gandhi P, Bautista J, et al. Acquired Gitelman syndrome secondary to bendamustine use [J]. *R I Med J* (2013), 2018, 101 (9): 36 – 38.
- [25] Reilly RF, Huang CL. The mechanism of hypocalciuria with NaCl cotransporter inhibition [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7 (11): 669 – 674.
- [26] Munoz EV, Chang Q, Bindels RJ, et al. Gitelman syndrome: towards genotype-phenotype correlations? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22 (3): 326 – 332.
- [27] Bansal T, Abeygunasekara S, Ezzat V. An unusual presentation of primary renal hypokalemia-hypomagnesemia (Gitelman's syndrome) [J]. *Ren Fail*, 2010, 32 (3): 407 – 410.
- [28] Graziani G, Fedeli C, Moroni L, et al. Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects [J]. *QJM*, 2010, 103 (10): 741 – 748.
- [29] Li C, Zhou X, Han W, et al. Identification of two novel mutations in SLC12A3 gene in two Chinese pedigrees with Gitelman syndrome and review of literature [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83 (6): 985 – 993.
- [30] 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.
- [31] Lee JW, Lee J, Heo NJ, 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.
- [32] Zhong F, Ying H, Jia W, et al. Characteristics and follow-up of 13 pedigrees with Gitelman syndrome [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42 (6): 653 – 665.
- [33] 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.
- [34] Skalova S, Kutilek S. Transient hyperphosphatemia: a benign laboratory disorder in a boy with Gitelman syndrome [J]. *J Bras Nefrol*, 2016, 38 (3): 363 – 365.
- [35] Ren H, Qin L, Wang W, et al. Abnormal glucose metabolism and insulin sensitivity in Chinese patients with Gitelman syndrome [J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37 (2): 152 – 157.
- [36] 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: 24 – 33.

[收稿日期 2020-06-08] [本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

翟振伟, 路文盛. Gitelman 综合征的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2021, 14 (1): 96 – 100.