

# Gitelman综合征1例并文献复习

尚晓敏<sup>1</sup>, 张丽娟<sup>2</sup>, 田飞<sup>2</sup>, 冷雪霏<sup>2</sup>, 许东伟<sup>2</sup>, 陈志红<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院神经内分泌儿科, 山东 青岛

Email: \*chchch96@sina.com

收稿日期: 2021年1月23日; 录用日期: 2021年2月7日; 发布日期: 2021年2月26日

## 摘要

目的: 报道1例青春期男性Gitelman综合征(GS)患儿, 并结合文献进行复习。以提高国内儿科医生对GS的认识。方法: 总结该患儿的临床资料, 检测其SLC12A3基因突变情况, 并结合文献进行复习。结果: 患儿, 男, 11岁9月, 临床表现为肢体麻木、手足搐搦、乏力等, 实验室检查发现代谢性碱中毒、低血钾、低血镁、低尿钙等, 基因检测发现SLC12A3基因复合杂合突变。对症治疗症状改善, 血钾恢复正常。结论: 该病症状隐匿缺乏特异性, SLC12A3等位基因突变有助于确诊, 临床上要全面评估, 对症治疗。

## 关键词

Gitelman综合征, 低钾血症, SLC12A3基因, 儿童青少年

# Gitelman Syndrome: A Case Report and Literature Review

Xiaomin Shang<sup>1</sup>, Lijuan Zhang<sup>2</sup>, Fei Tian<sup>2</sup>, Xuefei Leng<sup>2</sup>, Dongwei Xu<sup>2</sup>, Zhihong Chen<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Neurology and Endocrine Pediatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: \*chchch96@sina.com

Received: Jan. 23<sup>rd</sup>, 2021; accepted: Feb. 7<sup>th</sup>, 2021; published: Feb. 26<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**Objective:** To report an adolescent male with Gitelman syndrome (GS), to perform a literature re-

\*通讯作者。

文章引用: 尚晓敏, 张丽娟, 田飞, 冷雪霏, 许东伟, 陈志红. Gitelman 综合征 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2021, 11(2): 690-697. DOI: 10.12677/acm.2021.112100

view, and to improve the understanding of this disease among domestic pediatricians. **Methods:** The clinical information of the patient and the *SLC12A3* gene mutation status were summarized, and relevant literature was reviewed. **Results:** The patient was a boy aged eleven years and nine months old, who had numbness, tetany, fatigue and other clinical manifestations. Laboratory examination prompted metabolic alkalosis, hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalciuria. Gene detection showed that *SLC12A3* gene had compound heterozygous mutation. Symptoms improved after symptomatic treatment, and serum potassium returned to normal. **Conclusion:** Symptoms of GS are atypical, and *SLC12A3* allele mutations help confirm the diagnosis. It is necessary to comprehensively evaluate and treat symptomatically.

## Keywords

Gitelman Syndrome, Hypokalemia, *SLC12A3* Gene, Children and Adolescents

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

Gitelman 综合征(Gitelman syndrome, GS)是一种遗传性肾小管疾病,主要表现为反复发作的头晕、乏力和/或手足搐搦,同时有低钾血症、低镁血症和代谢性碱中毒[1]。本病症状隐匿,多在青春期或成年后发病,临床易漏诊、误诊。本文报道一例青春期 GS 病例,结合相关文献复习,旨在提高国内儿科医生对 GS 的认识。

## 2. 临床资料

患儿男,11岁9月。因“反复肢体麻木、手足搐搦、头痛19天,下肢无力1天”入院。患儿19天前无明显诱因出现右上肢麻木,右手手指伸展困难。伴持续性针刺样头痛,同时有胸闷、头晕、恶心,休息约10分钟后自行缓解,4~5次/天;无发热,无心悸,无腹痛、腹泻,无关节痛,无口渴、多饮。15天就诊于外院,查微量元素、脑电图大致正常,予口服“钙剂”治疗7天未见好转。1天前出现双下肢无力、站立困难。患儿平时进食量偏少,身高、体重增长良好,大小便正常。既往史:平素身体健康,运动能力可。个人史:患儿系G4P2,足月儿,剖宫产,无产伤和窒息史。家族史:父母健康,否认近亲婚姻,20岁哥哥身体健康,否认家族中有同类疾病史。查体:体温36.8℃,心率82次/分,呼吸22次/分,血压103/51 mmHg,身高150.0 cm (P50),体重31.0 kg (P3~P10),体质指数13.8 kg/m<sup>2</sup>。神志清,发育良好,甲状腺不大,心肺腹查体未见异常,睾丸3~4 ml,无阴毛,四肢肌力5级,肌张力正常,Chvostek征和Trousseau征阴性。

辅助检查:动脉血气分析、血电解质、尿电解质显示代谢性碱中毒、低血钾、低血镁、尿钾/尿肌酐增高、低尿钙、低尿镁、低尿磷,详细结果见表1。血浆肾素-血管紧张素-醛固酮水平检测肾素、血管紧张素II水平增高,醛固酮水平正常,详细结果见表2。肝肾功、血皮质醇、促肾上腺皮质激素、甲功五项、甲状旁腺激素、胰岛素、尿常规、泌尿系统超声、颅脑MRI检查均无异常。

诊疗经过:入院后检测血压,记录液体摄入量、尿量、夜尿次数,均在正常范围内。结合病史、实验室检查,初步诊断:Gitelman综合征? Bartter综合征(Bartter syndrome, BS)? 鼓励患儿进食钾、镁含量丰富的食物,给予口服补钾治疗。多次复查血钾仍低,于入院第6天加用螺内酯治疗。入院第7天患儿再次出现面部麻木、头晕,手足搐搦,加用门冬氨酸钾镁片口服补充钾、镁。患儿症状好转,血钾、血镁

正常后出院。规律服药，劳累和紧张时仍有间断手足搐搦。

**Table 1.** Blood electrolyte, urine electrolyte and blood gas level of the patient

**表 1.** 患儿血电解质、尿电解质及血气分析结果

检测样本	治疗前	治疗后	正常值
血气分析			
PH	7.46	7.56	7.35~7.45
细胞外碱剩(mmol/L)	6.80	7.30	-2.00~3.00
二氧化碳分压(mmHg)	43.00	33.00	35.00~48.00
标准碳酸氢盐(mmol/L)	29.70	30.60	21.00~28.00
实际碳酸氢盐(mmol/L)	30.60	29.50	21.00~28.00
钾(mmol/L)	2.70	3.50	3.40~4.50
钠(mmol/L)	138.00	136.00	136.00~145.00
氯(mmol/L)	101.00	101.00	98.00~107.00
游离钙(mmol/L)	1.17	1.15	1.15~1.27
血镁及血钙			
血镁(mmol/L)	0.72	0.81	0.75~1.02
血钙(mmol/L)	2.41	2.39	2.11~2.52
尿电解质			
尿钠(g/24 小时)	6.09	5.33	3.00~5.00
尿钾/尿肌酐(mmol/mmol)	10.70	-	-
尿氯(g/24 小时)	8.45	7.85	6.00~9.00
尿镁(g/24 小时)	-	0.07	0.10~0.20
尿钙(g/24 小时)	-	0.013	0.100~0.300
尿磷(g/24 小时)	-	0.37	0.70~1.70

**Table 2.** Plasma renin-angiotensin-aldosterone levels

**表 2.** 血浆肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮水平

	结果	正常值
肾素(卧位) (ng·ml <sup>-1</sup> ·hr <sup>-1</sup> )	10.81	0.15~2.33
肾素(立位) (ng·ml <sup>-1</sup> ·hr <sup>-1</sup> )	15.90	0.10~6.56
血管紧张素 II (卧位) (pg/ml)	69.80	25~60
血管紧张素 II (立位) (pg/ml)	82.40	50~120
醛固酮(卧位) (pg/ml)	38.03	30~160
醛固酮(立位) (pg/ml)	142.10	70~300

致病基因检测：取得家属知情同意，取先证者、先证者父母外周抗凝血 2 ml，外送广州嘉检医学检验所行基因检测，结果显示先证者检出 *SLC12A3* 基因有 3 个错义突变，属于复合杂合突变。其中两个突变来源于父亲，突变位点分别为：(1) c.1698C > A (p.N566K)，1698 位点碱基由胞嘧啶突变为腺嘌呤，编

码的第 566 位氨基酸由天冬酰胺替换为赖氨酸；(2) c.2012T > G (p.L671R)，2012 位点碱基由胸腺嘧啶突变为鸟嘌呤，编码的第 671 位氨基酸由亮氨酸替换为精氨酸；另一突变来源于母亲，c.2891G > A (p.R964Q)，2891 位点碱基由鸟嘌呤突变为腺嘌呤，编码的第 964 位氨基酸由精氨酸替换为谷氨酰胺。

修正诊断：Gitelman 综合征。

### 3. 讨论

GS 是常染色体隐性遗传病，由美国 Gitelman 医生于 1966 年首次报道而得名[2]，发病率差别较大，欧洲报道为 1/40000，日本患病率为 10.3/10000，国内发病率不详[3]。GS 是由定位于 16 号染色体长臂 (16q13) *SLC12A3* 基因突变导致其编码的位于肾远曲小管噻嗪类敏感的钠氯共同转运体(sodium chloride cotransporters, NCCT)结构和/或功能异常，从而导致 NaCl 在远曲肾小管的重吸收障碍[4]。Na<sup>+</sup>和 K<sup>+</sup>从原尿到远曲小管细胞的重吸收障碍，导致 Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>和 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>交换代偿性增加，使 H<sup>+</sup>和 K<sup>+</sup>在小管液中的浓度增加，引起低钾血症和代谢性碱中毒[5]。低镁血症可能与肾远曲小管 Mg<sup>2+</sup>瞬时感受器电位通道的表达下调相关。肾远曲小管 NaCl 重吸收障碍导致 Ca<sup>2+</sup>重吸收增加，从而出现尿钙减低[6]。代谢性碱中毒时游离钙相对下降、低血镁及肌肉细胞内镁浓度过低可引起手足搐搦，低血钾可引起肢体无力、呕吐。本例患儿主要表现为肢体麻木、手足搐搦和肢体无力；住院期间出现手足搐搦时急查血镁和游离钙都降低，分别为 0.68 mmol/L 和 1.13 mmol/L。

GS 症状隐匿，通常 6 岁以后出现症状，大多数患者在青春期或成年后发病，部分病人有甲状腺功能异常和生长落后[7]。以“儿童青少年、Gitelman 综合征”为主题词、关键词在 PubMed、万方及维普数据库中进行搜索。共检索到 202 篇文献，其中英文文献 175 篇，中文文献 27 篇。中文文献以个案报道居多，占 74.1%，临床研究类文章占 14.8%，综述类文章占 11.1%。国内搜集到资料完整同时有基因诊断者共 34 例，分析中纳入本例患儿，共 35 例见表 3。诊断时中位年龄为 8 岁，其中年龄大于 6 岁(含 6 岁)者 28 例(80.0%)；呕吐、乏力的发生率为 33.3%，肢体麻木、抽搦的发生率为 11.1%；测量身高者 22 例，身材矮小者 10 例，查甲状腺功能者 16 例，均未发现甲状腺功能异常，半数以上病人(55.6%)因其他疾病就诊偶然发现低钾血症，与日本一项针对 185 例 GS 患者的研究发现一半以上(54.7%)的患者是查血时偶然发现低钾血症的结果相似，他们这组病人的手足搐搦的发生率为 32.6%，明显高于国内报道，身材矮小者占 7.2%，明显低于国内报道，甲状腺功能障碍者占 4.3% [8]。国内搜集到的 34 例患儿中有 13 例(38.2%)未提及生长是否迟缓，半数以上(55.9%)未提及甲功是否异常，与临床医生对 GS 认识不全面有关。本例病人处于青春期，生长发育良好，甲状腺功能无异常。

Table 3. Domestic reports on children's GS data

表 3. 国内报道儿童 GS 资料

NO	性别	就诊年龄 (岁)	就诊原因			其他发现		核苷酸改变	突变类型参考文献	
			呕吐 乏力	麻木 搐搦	偶然发现 低钾血症	身材 矮小	甲功 异常			
1	男	2.0	√	-	-	-	/	c. 1 925 G > A c. 2 843 G > A	错义 无义	[9]
2	男	4.0	-	-	√	-	/	c. 625 G > T c. 2 875_2 876 del	错义 移码	[9]
3	女	6.0	-	-	√	/	-	c.1456G > A <sup>#</sup> c.1964G > A <sup>#</sup> c.2738G > A <sup>*</sup>	错义 错义 错义	[10]
4	女	10.0	-	-	√	√	-	c.179C > T c.1456G > A	- -	[11]

## Continued

5	男	6.5	-	-	√	/	-	c.179C > T c.2875_2876(E24)缺失 A	错义 移码	[12]
6	女	7.8	-	-	√	√	-	c.911C > T <sup>#</sup> c.1129_1140del*	-	[13]
7	男	6.0	-	-	√	√	-	c.1 946 C > T <sup>#</sup> c.2522A > G <sup>#</sup>	错义 错义	[14]
8	男	13.0	-	-	√	-	/	c.1964G > A <sup>#</sup> 8号外显子缺失突变 <sup>#</sup>	-	[15]
9	女	8.0	-	-	√	-	/	c.2543A > T <sup>#</sup> c.976delG <sup>#</sup>	-	[15]
10	男	8.0	√	-	-	/	/	c.1456G > A c.1315G > A	-	[16]
11	男	4.2	√	-	-	√	-	c.1456G > A <sup>#</sup> (纯合突变)	-	[17]
12	男	7.2	√	-	-	√	-	c. 2567C > T <sup>#</sup> c. 2963T > C <sup>#</sup>	错义 错义	[17]
13	男	3.5	-	-	√	√	-	c.179C > T <sup>#</sup> c.938C > A*	错义 错义	[18]
14	男	8.8	-	√	-	√	-	c.248G > A <sup>#</sup> c.2129C > A <sup>#</sup>	错义 无义	[18]
15	男	10.2	√	-	-	-	-	c.2660+1 G > A <sup>#</sup> c.1456G > A <sup>#</sup>	剪接 错义	[18]
16	男	8.0	-	-	√	√	-	c.1315G > A <sup>#</sup> c.485del	-	[19]
17	男	13.0	-	√	-	/	-	c.2890C > T c.2782C > T	错义 错义	[20]
18	男	5.0	√	-	-	√	-	c.9645G > A c.2186G > T	-	[21]
19	男	7.0	√	-	-	-	-	c.488C > T <sup>#</sup> c.2012G > A <sup>#</sup> c.1924C > T <sup>#</sup>	错义 错义 错义	[22]
20	女	13.0	√	-	-	-	-	c.1077C > G <sup>#</sup> c.2191G > A <sup>#</sup>	错义 错义	[22]
21	男	9.0	-	-	√	-	/	c.179C > T <sup>#</sup> c.3052C > T <sup>#</sup>	错义 错义	[23]
22	男	15.0	-	-	√	-	/	c.506_1G > A <sup>#</sup> c.578-582dupCCACC <sup>#</sup>	剪切 移码	[23]
23	男	13.0	-	-	√	√	/	c.179C > T <sup>#</sup> c.486_490delTACGGinsA <sup>#</sup>	错义 移码	[23]
24	男	6.0	-	-	√	-	/	c.488C > T <sup>#</sup> c.2612G > A <sup>#</sup> c.911C > T <sup>#</sup>	错义 错义 错义	[23]
25	男	12.0	-	-	√	-	/	c.1084G > A* c.1613G > T*	错义 错义	[23]
26	男	15.0	√	-	-	/	/	c.179C > T <sup>#</sup> c.539C > A <sup>#</sup>	错义 错义	[24]
27	男	3.5	-	-	√	/	/	c.784-785insTCATTGGCGTGGTCTCGG c.965-1_976delGCGGACATTTTinsA CCGAAAATTTT	插入 剪接	[25]

## Continued

28	男	11.0	-	-	√	/	/	c.248G > A c.510delG	错义 移码	[25]
29	女	7.0	√	-	-	/	/	c.179C > T c.1964G > T	错义 错义	[25]
30	男	12.0	√	-	-	/	/	c.248G > A c.1964G > A c.1456G > A	错义 错义 错义	[25]
31	男	12.9	-	-	√	/	/	c.179C > T c.1963C > T	错义 错义	[25]
32	男	6.2	-	-	√	/	/	c.2548+253C > T c.2891G > A	剪接 错义	[25]
33	女	5.0	-	-	√	/	/	c.1288T > G c.2451_2458delCCCCAAGG	错义 移码	[25]
34	女	11.0	-	√	-	/	/	c.179C > T c.918delC	错义 移码	[25]
35	男	11.8	√	√	-	-	-	c.1698C > A <sup>#</sup> c.2012T > G <sup>*</sup> c.2891G > A <sup>*</sup>	错义 错义 错义	本病例

注: -为无; /为未提及; √为存在; <sup>#</sup>为致病性突变; <sup>\*</sup>为突变意义未明。

多项研究表明,性别与GS表型差异相关。男性患者较女性发病年龄更早,表型更重。邵乐平等和台湾地区的不同研究发现与女性患者相比,男性患者发病年龄更早,血钾水平更低,尿钾、尿氯、尿镁排泄分数更高[26][27]。日本的一项研究表明男性患者诊断年龄更早,血镁略低,但是血钾、电解质排泄率方面男女间没有显著性差异[8]。动物实验研究提示雌激素与NCCT表达密切相关[28]。国内35例患儿中男性27例,占77.1%;本例也是男性,规律服药症状改善但仍有间断发作,与上述男性病人特点相似。

GS的致病基因为*SLC12A3*,目前已知的*SLC12A3*基因致病突变达529种[29],包括错义突变、无义突变、移码突变、剪切突变、同义突变、插入位点突变等,其中错义突变是最常见的突变类型,复合杂合突变多于纯合突变。剪切突变、无义突变、移码突变、无功能性错义突变导致的GS表型更严重[29]。国内35例患儿突变类型中错义突变占76.3%,复合杂合突变为97.1%。本例患儿检测到3个突变位点,为复合杂合突变。其中c.2891G > A (p.R964Q)来源于母亲,2010年Rosa报道过该致病性突变[30],可能影响NaCl转运蛋白对离子的摄取效率。另外两个突变来源于父亲,分别为c.1698C > A (p.N566K)和c.2012T > G (p.L671R),按照ACMG判读虽然是意义未明,其中c.1698C > A (p.N566K)在GS病例中有报道[31]。结合临床表现和实验室检查符合GS典型改变,该病人可以诊断GS。既往文献报道有18%~40%的GS患者仅发现1个突变[30],可能还有未探知到的基因其他区域问题。

BS也是儿童最常见的失盐性肾小管疾病之一。GS与经典型BS临床表现十分相似,实验室检查都表现为低血钾、低氯性代谢性碱中毒、高肾素活性等。与经典型BS相比,GS发病年龄晚,通常在6岁以后才会出现症状,大多数患者在青春期或成年后发病;GS病情更轻,实验室检查还有低血镁和低尿钙。经典型BS多伴有生长迟缓、智力障碍,无低镁血症,尿钙正常或增高。但是,上述临床特征无特异性,仅仅依靠临床表现和实验室检查很难鉴别,需要氯离子清除试验和致病基因检测明确诊断。本例病人我们首先考虑到GS,经过基因检测证实GS。

目前尚无治愈GS的方法,以对症治疗纠正电解质和酸碱平衡紊乱。早期诊断、正规治疗、按时随访,大多数病人预后良好,诊治较晚的患者可死于严重的电解质紊乱、感染以及肾衰竭。电解质补充遵循“食补+药补”的方法,鼓励患儿进食钾、镁含量丰富的食物,口服和/或静脉补钾、补镁是GS患儿



最主要的治疗方式, 需要终身补充, 可以联合保钾利尿剂。电解质的补充应注意个体化原则。建议 GS 患儿血钾、血镁分别在 3.0 mmol/L 和 0.6 mmol/L 以上[32]。需要注意的是, GS 患儿电解质紊乱可能导致生长发育迟缓, 对于身材矮小的儿童应行生长激素激发试验, 可以应用生长激素改善身高。本例患儿给予口服补钾、镁制剂联合钾、镁含量丰富食物, 同时联合保钾利尿剂, 血钾保持正常。同时该病例报道已获得患儿家属的知情同意。

GS 是由 *SLC12A3* 双等位基因失活突变引起的常染色体隐性遗传病, 多在青春期或成年后发病。本病症状隐匿缺乏特异性, 半数以上患儿在查血时偶然发现。因此, 临床工作中发现不明原因低血钾的病人时应警惕 GS, 部分病人可以生长落后和甲状腺功能异常, 临床上要全面评估, 做到早期诊断、早期治疗和长期随访, 提高病人生活质量, 改善预后。

## 参考文献

- [1] 孔元梅, 梁黎, 王春林. Gitelman 综合征遗传学病因的研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(2): 205-208.
- [2] Gitelman, H.J., Graham, J.B. and Welt, L.G. (1966) A New Familial Disorder Characterized by Hypokalemia and Hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians*, **79**, 221-235.
- [3] 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.
- [4] Nakhoul, F., Nakhoul, N., Dorman, E., Berger, L., Skorecki, K. and Magen, D. (2012) Gitelman's Syndrome: A Pathophysiological and Clinical Update. *Endocrine*, **41**, 53-57. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9556-0>
- [5] Palmer, B.F. (2015) Regulation of Potassium Homeostasis. *Clinical Journal American Society Nephrology*, **10**, 1050-1060. <https://doi.org/10.2215/CJN.08580813>
- [6] Nijenhuis, T., Vallon, V., van der Kemp, A.W., Loffing, J., Hoenderop, J.G.J. and Bindels, R.J.M. (2005) Enhanced passive  $\text{Ca}^{2+}$  Reabsorption and Reduced  $\text{Mg}^{2+}$  Channel Abundance Explains Thiazide-Induced Hypocalciuria and Hypomagnesemia. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 1651-1658. <https://doi.org/10.1172/JCI24134>
- [7] Fulchiero, R. and Seo-Mayer, P. (2019) Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. *Pediatric Clinics of North America*, **66**, 121-134. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.010>
- [8] Fujimura, J., Nozu, K., Yamamura, T., Minamikawa, S., Nakanishi, K., Horinouchi, T., et al. (2018) Clinical and Genetic Characteristics in Patients with Gitelman Syndrome. *Kidney International Reports*, **4**, 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.015>
- [9] 施会敏, 黄玉萍, 董娜, 薛娟, 张爱青, 甘卫华. 2 例儿童 Gitelman 综合征的基因诊断[J]. 山东医药, 2019, 59(36): 76-78.
- [10] 窦忠霞, 马春艳, 吴成君, 张立泽. Gitelman 综合征 1 例临床特征及基因测序分析[J]. 罕见疾病杂志, 2020, 27(3): 109-112.
- [11] 黄娟, 郑湘榕, 郭丹丹, 张国元, 王霞, 刘沉涛. Gitelman 综合征伴体格发育落后 1 例[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(10): 1236-1238.
- [12] 陈秋霞, 沙玉根, 赵非, 鲍华英, 韩媛. Gitelman 综合征一例[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(11): 863-864.
- [13] 许金腾, 马凯, 李小青, 杨颖. *SLC12A3* 基因突变 Gitelman 综合征并身材矮小 1 例临床分析[J]. 临床荟萃, 2019, 34(10): 933-936.
- [14] 杨阳, 肖继红. *SLC12A3* 基因新突变致 Gitelman 综合征一家系报告[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(1): 33-36.
- [15] 高春林, 马上茹, 夏正坤, 高远赋, 樊忠民, 徐敏, 等. 儿童 Gitelman 综合征的 *SLC12A3* 基因复杂杂合突变[J]. 医学研究生学报, 2015, (1): 37-40.
- [16] 高媛, 林毅, 常红. 儿童 Gitelman 综合征 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2019, 9(9): 1055-1061.
- [17] 王雨婷, 刘朔, 王茜, 吴楚姗, 冯唯, 郑荣秀. 儿童 Gitelman 综合征 2 例临床特点及基因分析[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(5): 536-539.
- [18] 徐爱晶, 苏玲, 李秀珍, 程静, 郑锐丹. 儿童 Gitelman 综合征 3 例临床特点及基因分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(12): 889-893.
- [19] 赵雪, 赵英免, 王新良, 戎赞华, 窦志艳. 儿童 Gitelman 综合征病例分析[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(8): 972-976.
- [20] 石凯丽, 杜东海, 韩虹, 李秀萍, 杜丽君, 唐宇晖. 儿童 Gitelman 综合征合并横纹肌溶解症一例并文献复习[J].

- 中国药物与临床, 2019, 19(11): 1886-1887.
- [21] 谢春, 董莹, 李旗, 黄宏琳. 儿童 Gitelman 综合征一例并文献复习[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(16): 121-124.
- [22] 侯乐乐, 林少汾, 孟哲, 张丽娜, 刘祖霖, 何展文, 等. 儿童 Gitelman 综合征两例并文献复习[J]. 新医学, 2017, 48(9): 660-665.
- [23] 董倩, 陈晓波, 宋福英, 杜牧, 李国红. 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.
- [24] 高敏, 郎琼, 张开慧, 律玉强, 马健, 金瑞峰, 等. 一例误诊为低钾性周期性麻痹的 Gitelman 综合征的临床和基因分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(6): 653-656.
- [25] 常文婧, 初国铭, 何蓉, 刘晓亮, 赵彦艳. Gitelman 综合征患儿的临床特点和遗传分析[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(10): 741-745.
- [26] 邵乐平, 逯静茹, 郎艳华, 周丽敏, 王翠, 刘婷. 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.
- [27] Lin, S.H., Cheng, N.L., Hsu, Y.J. and Halperin, M.L. (2004) Intrafamilial Phenotype Variability in Patients with Gitelman Syndrome Having the Same Mutations in Their Thiazide-Sensitive Sodium/Chloride Cotransporter. *American Journal of Kidney Diseases*, **43**, 304-312. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.018>
- [28] Verlander, J.W., Tran, T.M., Zhang, L., Kaplan, M.R. and Hebert, S.C. (1998) Estradiol Enhances Thiazide-Sensitive NaCl Cotransporter Density in the Apical Plasma Membrane of the Distal Convolved Tubule in Ovariectomized Rats. *Journal of Clinical Investigation*, **101**, 1661-1669. <https://doi.org/10.1172/JC1601>
- [29] 李宗跃, 徐潮, 高聆. Gitelman 综合征分子遗传学研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(4): 348-351.
- [30] Vargas-Poussou, R., Dahan, K., Kahila, D., Venisse, A., Riveira-Munoz, E., Debaix, H., *et al.* (2011) Spectrum of Mutations in Gitelman Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 693-703. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010090907>
- [31] Zeng, Y., Li, P., Fang, S., Wu, C., Zhang, Y., Lin, X., *et al.* (2019) Genetic Analysis of SLC12A3 Gene in Chinese Patients with Gitelman Syndrome. *Medical Science Monitor*, **25**, 5942-5952. <https://doi.org/10.12659/MSM.916069>
- [32] Blanchard, A., Bockenauer, D., Bolignano, D., Calò, L.A., Cosyns, E., Devuyst, O., *et al.* (2017) Gitelman Syndrome: Consensus and Guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, **91**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.046>