

A Case of Gitelman Syndrome in Children and Literature Review

Yuan Gao, Yi Lin, Hong Chang*

Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: *983897440@qq.com

Received: Aug. 5th, 2019; accepted: Aug. 21st, 2019; published: Aug. 28th, 2019

Abstract

Objective: This study reported a case of patients with Gitelman syndrome due to repeated hypokalemia, in order to improve the understanding of the diagnosis and treatment of Gitelman syndrome. **Methods:** The clinical data of 1 patient with suspected Gitelman syndrome were retrospectively analyzed, and the pathogenic mutations were identified by genetic testing. **Results:** The clinical manifestations of the children were repeated hypokalemia and hypomagnesemia. The genetic test results showed that SLC12A3 gene had complex hybrid mutations (c.1456G > a and c.1315G > A), both of which were pathogenic mutations. **Conclusion:** Gitelman syndrome in children has an insidious onset, and the discovery of related gene pathogenic mutations by genetic testing is a diagnostic method.

Keywords

Gitelman Syndrome, Children, Hypokalemia, Genetic Mutations

儿童Gitelman综合征1例并文献复习

高媛, 林毅, 常红*

青岛大学附属医院, 山东 青岛
Email: *983897440@qq.com

收稿日期: 2019年8月5日; 录用日期: 2019年8月21日; 发布日期: 2019年8月28日

摘要

目的: 本研究报道了1例因反复低钾血症就诊的Gitelman综合征患儿, 旨在提高对Gitelman综合征的诊治认识。**方法:** 回顾性分析1例临床疑似Gitelman综合征患儿的临床资料, 对患儿进行基因检测明确致

*通讯作者。

病突变,同时查阅文献进行总结分析。结果:患儿临床表现为反复低钾、低镁血症,基因检测结果为SLC12A3基因存在复合杂合突变(c.1456G>A、c.1315G>A),两者均为致病突变。结论:儿童Gitelman综合征起病隐匿,基因检测发现相关基因致病突变是确诊手段。

关键词

Gitelman综合征, 儿童, 低钾血症, 基因突变

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

低钾血症是临床上最常见的电解质紊乱之一,对于不明原因慢性低血钾的儿童,需警惕遗传性肾小管疾病的可能。Gitelman综合征(Gitelman syndrome, GS)是一种遗传性肾小管疾病,又称家族性低钾低镁血症,是一种以低钾血症、低镁血症、低尿钙和代谢性碱中毒为特征的肾脏疾病[1]。该疾病在全球各种族均有报道,但因为临床表现隐匿,儿童病例的报道相对较少。本研究报道了2016年于青岛大学附属医院确诊的1例儿童GS病例,旨在提高儿科医师对GS的认识和诊疗水平。

2. 临床资料

患儿,男性,8岁,因发热、呕吐4天、晕厥1次,发现血钾低半天于2016年10月19日首次入院。患儿入院4天前无明显诱因出现发热,伴有咳嗽,并伴呕吐3次,呈非喷射性,呕吐物为胃内容物。无腹泻,饮食欠佳。病程中晕厥1次,表现为四肢松软,口周发青,呼之不应,无四肢抖动,持续1分钟左右缓解,缓解后精神可,伴有头晕。外院行胸片检查提示为肺炎,予抗感染治疗,效不佳。患儿头晕加重,伴乏力。遂查血电解质示血钾:2 mmol/L,血钙:2.2 mmol/L。予静脉补钾治疗后,为进一步治疗转来我院。患儿自此次发病以来,精神一般、食欲差,小便10余次/天,每次量少,体重无明显减轻。既往有遗尿病史,平素运动能力及体质差,否认长期用药史。智力运动发育正常。家族中无类似疾病史,父母亲均健康,无其他兄弟姐妹。入院查体:体温36.5℃,血压114/60 mmHg,体重22 kg。肤色黑,腹部及臀部多处咖啡牛奶斑。甲状腺不大,双肺呼吸音粗,可闻及中小水泡音,心、腹查体无异常,无手足麻木感,Trousseau征及Chvostek征均阴性。实验室检查提示低血钾、低血镁、代谢性碱中毒,肾素-血管紧张素-血浆醛固酮水平增高(具体结果见下述图表);骶尾椎DR正侧位示S1、S2隐形脊柱裂可能;心电图示窦性心律不齐,T波无低平,QRS波无增宽;心脏超声、泌尿系超声无异常。入院予抗感染、止咳平喘及静脉补钾治疗,患儿逐渐进食正常,精神好转。定期复查电解质、肾素-血管紧张素-血浆醛固酮水平,临床症状及血钾正常后好转出院。住院期间外送基因检测,结果未归。

患儿出院后,规律口服枸橼酸钾(15 ml tid)1月及螺内酯(10 mg bid)治疗,期间无四肢乏力,遂自行停药。出院1月后患儿又出现高热,伴乏力,无吐泻,抗感染及补钾治疗1天,效不佳,为进一步治疗收住我科。体格检查基本同前,实验室检查提示仍低血钾、低血镁、代谢性碱中毒,高肾素活性及血浆醛固酮水平升高,24小时尿钙0.72 mmol/24h,心电图无明显异常。外送基因检测显示:受检者检出SLC12A3基因有2个错义突变,分别位于两个等位基因,属于复合杂合突变。分别为:1)位于12号外显子上的c.1456G>A,碱基由G突变为A,编码的氨基酸(p.Asp486Asn; Het)由天冬氨酸替换为天冬酰胺。

胺; 已有文献报道该突变为中国 Gitelman 综合征患者的热点突变[2]。2) c.1315G>A, 碱基由 G 突变为 A, 编码的氨基酸(p.Gly439Val; Het)甘氨酸替换为缬氨酸, 该突变由国内邵乐平等[2]首次报道。入院抗感染、止咳平喘、静脉及口服补钾、补镁治疗。经治疗后患者血钾、血氯、肾素 - 血管紧张素 - 血浆醛固酮水平均恢复至正常水平, 患者症状缓解出院。患者两次住院实验室检查结果见下表 1、表 2、表 3 所示, 基因检测结果见图 1 所示。

Table 1. The blood electrolyte level of the patient with two admissions

表 1. 患者两次入院血电解质水平检测结果(mmol/L)

检测时间	血钾	血镁	血氯	血钙	血磷	血钠
第 1 次入院						
治疗前	2.3	0.66	93	2.22	0.94	134
治疗后	3.43	0.75	98.7	-	-	138.8
第 2 次入院						
治疗前	3.48	0.58	101.9	2.28	1.37	140.5
治疗后	3.87	0.72	98.6	2.35	1.81	140.4

注: “-”表示未检测; 血钾、镁、氯、钙、磷、钠正常值分别为 3.5~5.3、0.75~1.02、99~110、2.0~2.7、0.85~1.51 和 137~147 mmol/L。

Table 2. The blood gas level of the patient with two admissions

表 2. 患者两次入院血气分析结果

检测时间	HCO ₃ ⁻	PaCO ₂	TCO ₂	PH
	(mmol/L)	(mm Hg)	(mmol/L)	
第 1 次入院				
治疗前	27.9	35	29	7.51
治疗后	-	-	-	-
第 2 次入院				
治疗前	29.1	40	30.3	7.47
治疗后	-	-	-	-

注: “-”表示未检测; 血气分析结果中 HCO₃⁻、PaCO₂、TCO₂、pH 正常值分别为 21.3~24.8 mmol/L、80~100 mm Hg、24.0~32.0 mmol/L、7.35~7.45。

Table 3. The renin-angiotensin-plasma aldosterone level

表 3. 肾素 - 血管紧张素 - 血浆醛固酮水平

检测时间	肾素活性(卧位)/	肾素活性(立位)/	血管紧张素 II	血管紧张素 II	醛固酮(卧位)/	醛固酮(立位)/
	[ng/(ml·h)]	[ng/(ml·h)]	(卧位)/(pg/ml)	(立位)/(pg/ml)	(pg/ml)	(pg/ml)
第 1 次入院						
治疗前	1.32	6.51	158.92	112.67	285.9	274.93
治疗后	8.84	12.43	191	159.08	209.93	325.96
第 2 次入院						
	-	-	-	-	-	-

注: “-”表示未检测; 肾素活性(卧位)、肾素活性(立位)、血管紧张素 II (卧位)、血管紧张素 II (立位)、醛固酮(卧位)、醛固酮(立位)正常值分别为 0.15~2.33 ng/(ml·h)、0.10~6.56 ng/(ml·h)、25.0~60.0 pg/ml、50.0~120.0 pg/ml、30~160 pg/ml、70~300 pg/ml。

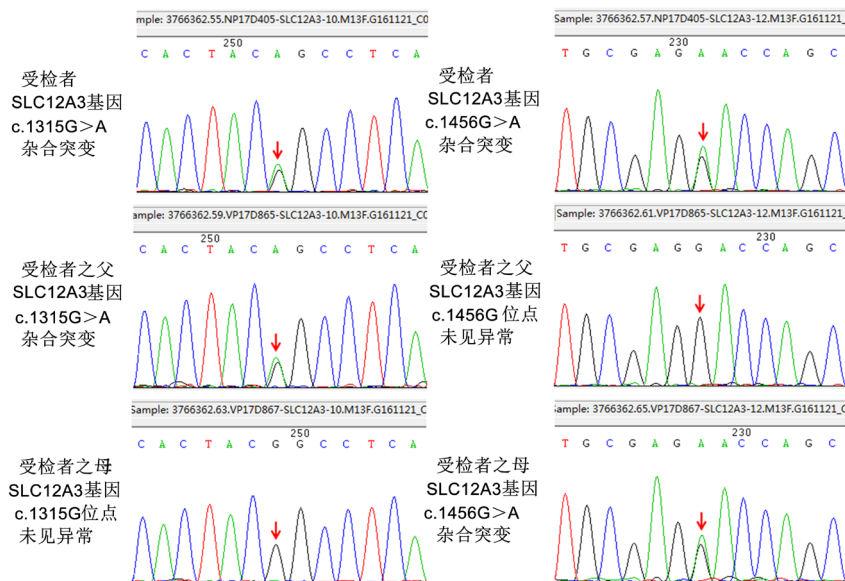


Figure 1. The map of genetic mutations in child with Gitelman syndrome and his parents
图 1. Gitelman 综合征患儿及其父母的基因突变图

3. 讨论

本报道中患儿多次出现晕厥及乏力表现，且多次血生化检查提示低钾血症及代谢性碱中毒。结合患儿年龄，考虑 Bartter 综合征(Bartter syndrome, BS)或 GS 可能性大。病程中患儿无明显诱因出现晕厥 1 次，且查体时发现患儿躯干部有牛奶咖啡斑样皮疹，不除外神经系统疾病，完善脑电图检查及颅脑磁共振检查，可初步排除神经系统疾病，考虑晕厥原因与电解质紊乱有关。

结合该患儿病史，应明确低钾血症原因。其诊断思路如下：1) 低钾血症为慢性还是急性：该患儿既往未行电解质检查，无确切证据证实其存在慢性低钾。但患儿平素体质差、易乏力，体格发育落后，近期多次查血提示低钾血症，且呕吐、饮食差时症状加重并伴有晕厥，考虑慢性低钾急性加重可能性大。2) 低钾的原因：a) 摄入不足：因为钾主要存在于细胞内，血钾有很大的储备，故摄入不足所致的低钾血症主要由长期摄入不足引起。患儿仅在病程中出现一过性呕吐，且平素无特殊饮食习惯，不足以引起如此显著的低钾血症。故可排除摄入不足所致低血钾。b) 代谢性疾病：胰岛素可促进血钾与葡萄糖同步向细胞内转运。故如有高胰岛素血症，或医源性使用胰岛素，可能引起低钾血症。但在该患儿，并无高胰岛素血症存在的证据，可排除。c) 丢失过多：肠液中含有大量的钾，在严重腹泻时可因显著失钾造成低钾血症。另外，一部分钾可从尿中排出。该患儿此次病程中无腹泻，排除消化道丢失可能。因此考虑患儿尿中丢失可能性大。尿中电解质的水平主要由肾小管调节。GS 和 BS 是儿童最常见的失盐性肾小管疾病。结合患儿病史，从低钾血症成因角度分析，GS 及 BS 可能性最大。根据临床表型及发病机制不同，BS 被分为新生儿型(BSI 型及 BSII 型)、经典型(BSIII 型)、新生儿型伴感音性耳聋(BSIV 型)、Bartter 综合征合并常染色体显性遗传性低血钙型(BSV 型) [3]。BS 是因髓袢升支粗段(TAL)功能障碍导致的肾小管失盐性疾病，而 GS 是因远曲小管(DCT)重吸收氯化钠功能障碍所致的肾小管失盐性疾病。其中 GS 与经典型 BS 的临床表现较难鉴别，有一定的重合。GS 患儿一般发病年龄晚，病情轻，预后好[4]；临床表现为头晕、乏力、呕吐、腹痛、发热、夜尿增多及多尿，生长发育一般不受影响[5]，血压通常正常。低镁血症状为 GS 所特有，是与 BS 鉴别的最重要的临床依据[6]。BS 患儿一般血镁正常。结合患儿实验室检查提示存在低镁血症，故 GS 可能性大。当然，基因检测才是鉴别两者的最终手段。

根据 2017 年国内肾脏病相关专家小组发布的《Gitelman 综合征诊治专家共识》[7], 目前支持 GS 诊断指标如下: ① 慢性低钾血症(血清钾 < 3.5 mmol/L, 排除使用降钾类药物)合并肾脏排钾增多(随机尿中尿钾/尿肌酐 > 2 mmol/mmol); ② 代谢性碱中毒; ③ 低镁血症(血镁 < 0.7 mmol/L)伴肾脏排镁增多(镁排泄分数 $> 4\%$); ④ 低尿钙症(成人随机尿中尿钙/尿肌酐 < 0.2 mmol/mmol); ⑤ 血浆肾素水平或活性增高; ⑥ 氯离子排泄分数 $> 0.5\%$; ⑦ 正常或偏低的血压; ⑧ 正常的肾脏超声表现。该文献指出其确诊标准是: SLC12A3 基因中发现两个致病突变。目前越来越多文献报道, GS 患者血清镁可表现正常。结合患儿临床表现及辅助检查, 符合上述①②③④⑤⑦⑧ 7 条指标, 同时该患儿基因检测结果为 SLC12A3 基因中存在复合杂合突变, 明确诊断为 GS。

GS 是一种常染色体隐性遗传疾病, 其发病基础是由于编码噻嗪类利尿剂敏感的钠氯共同转运体(NCCT)的 16 号染色体长臂上 SLC12A3 基因突变[8], 针对该基因通过基因敲入和基因敲除的方法已成功制造出 GS 小鼠模型[9] [10]。SLC12A3 基因突变导致其编码的表达于远曲小管上皮细胞的 NCCT 结构和(或)功能障碍, 后者引起远曲小管的钠氯重吸收的障碍导致低血容量, 诱发肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统激活、低血钾、代谢性碱中毒, 伴随电化学的改变使钙离子重吸收增加, 同时镁离子通道(TRPM6)数量下降[11], 使镁离子重吸收减少, 引起低血镁。根据 2014 年人类基因组数据库的数据显示, 目前已经发现的 GS 致病突变共有 425 种, 以错义突变最为常见; 大多数患者为复合杂合突变, 纯合突变少见[12] [13]。在汉族人目前已发现的 40 多种突变中, 错义突变为最主要的突变类型; 其他突变类型, 如无义突变、移框和剪切位点突变也有发现, 但相对较少。突变位点在整个蛋白质均有分布[14] [15]。在中国人群中, p.T60M 和 p.D486N 是常见的突变位点[16] [17]。

GS 具有高度遗传异质性, 临床表型多样。研究发现发病年龄越小, 临床表现越重。已有文献报道性别可能决定了 GS 的严重程度[5], 有学者对比了不同性别 GS 患者的临床表现, 发现男性患者低血钾程度比女性患者更加严重[18]。同时国外已有文献报道对患有 GS 的日本人群的研究中发现具有热点突变的患者血清镁水平明显增高[19]。GS 表型的异质性不仅表现在不同的个体, 即使相同的突变, 表型也不一样。目前仍缺乏大样本流行病学资料证实基因型与表型的关系, 需进一步研究。

GS 可合并全身多个系统疾病, 目前报道最多的是合并心血管系统、泌尿系统及内分泌系统相关疾病, 少有报道合并神经系统疾病, 具体发病机制可能与低血钾及低血镁相关。已有文献报道 GS 可合并小脑共济失调[20], 临床表现可伴有癫痫发作, 部分研究发现此类患儿低血镁纠正后, 癫痫发作次数明显减少[21]。但仍有学者发现此类患儿血镁水平可显示正常[22]。因此, GS 患儿出现癫痫发作的病理机制仍待研究。GS 可合并多种类型心血管疾病, 其发病机制可能是低血钾可通过影响心肌细胞电化学改变, 从而导致患儿心电图可出现多种改变, 严重者可出现心室颤动。GS 合并泌尿系统疾病中, 主要表现为肾小球疾病, 如局灶性节段性肾小球硬化症[23]、肾小球肾炎, 其病理机制可能是由于 RAAS 系统持续激活、长期低钾血症、肾脏钙盐沉积[24]。GS 合并内分泌相关疾病中, 身材矮小症最常见, 主要表现为生长迟缓[25] [26]或精神发育迟滞[21], 其机制可能是低钾对生长激素的分泌起负性调节作用, 且低钾可导致生长激素、IGF-I 组织特异性改变。2012 年, 国内首次报道因矮身材就诊, 后明确诊断为 GS [27]。其次有研究报道 GS 可合并 2 型糖尿病, 其机制可能是慢性低镁血症可引起细胞葡萄糖转运改变、胰岛素分泌异常、胰岛素受体后信号传导障碍、胰岛素 - 胰岛素受体相互作用改变, 多种因素诱发胰岛素抵抗, 最终引起糖尿病[28]。另外, 低钾血症也可导致生物活性胰岛素分泌受损, 以及不明原因导致的胰岛素抵抗[29], 且糖尿病发病年龄也更早[30] [31]。亦有文献报道, GS 患儿可出现甲状腺功能障碍, 包括甲状腺功能亢进及甲状腺功能低下。获得性 GS 极为罕见, 儿童未见报道。成人仅报告 3 例, 一例继发于肾移植术后, 一例继发于干燥综合征, 一例继发于系统性硬化症[32]。

GS 患儿治疗主要以纠正电解质紊乱为主, 建议血钾和血镁的治疗目标分别为 3.0 mmol/L 和 0.6 mmol/L [33]。补钾治疗首先选用氯化钾, 口服为主, 不耐受或血钾补水平极低者应静脉补钾。推荐儿童起始剂量为 1~2 mmol/kg.d, 每日餐后分次服用。关于补镁治疗, 国外建议应用氯化镁, 同时补充尿氯的丢失; 国内推荐应用门冬氨酸钾镁。口服补镁推荐儿童起始剂量为 5 mg/kg.d, 缓释剂型效佳, 每日 2~4 次随餐服用。患儿出现严重低镁血症并发症时, 可静脉输注 20%氯化镁(每次 0.1 mmol/kg), 必要时可 6 h 重复一次。对于补镁后仍无法纠正低钾症状的患者, 治疗以补钾、保钾为主。补钾治疗效果不好的患者, 可联合应用醛固酮拮抗剂、肾素-血管紧张素阻断剂或非甾体抗炎药, 一般从小剂量开始(具体用药方式及剂量未见文献报道)。需注意其不良反应, 避免加重病情。同时加强患者教育和管理也非常重要。GS 患者在儿童时期预后良好。本报道中该患儿出院后定期随访, 各项实验室检查指标均维持在安全范围内, 同时该病例报道已获得患儿家属的知情同意。

总之, 对于临床中不明原因低钾血症的患儿, 应详细询问病史, 完善相关辅助检查, 明确诊断, 务必做到早发现, 早诊断, 早治疗。

参考文献

- [1] Graziani, G., Fedeli, C., Moroni, L., Cosmai, L., Badalamenti, S. and Ponticelli, C. (2010) Gitelman Syndrome: Pathophysiological and Clinical Aspects. *QJM: An International Journal of Medicine*, **103**, 741-748. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq123>
- [2] Shao, L., Ren, H., Wang, W., Zhang, W., Feng, X., Li, X. and Chen, N. (2008) Novel *SLC12A3* Mutations in Chinese Patients with Gitelman's Syndrome. *Nephron Physiology*, **108**, 29-36. <https://doi.org/10.1159/000117815>
- [3] 郭琴, 张翀. 低钾失盐性肾小管病的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(9): 1109-1115.
- [4] Cruz, D.N., Shaer, A.J., Bia, M.J., Lifton, R.P. and Simon, D.B. (2001) Gitelman's Syndrome Revisited: An Evaluation of Symptoms and Health-Related Quality of Life. *Kidney International*, **59**, 710-717. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059002710.x>
- [5] Riveira-Munoz, E., Chang, Q., Godefroid, N., et al. (2007) Transcriptional and Functional Analyses of *SLC12A3* Mutations: New Clues for the Pathogenesis of Gitelman Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1271-1283. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006101095>
- [6] Pantanetti, P., Arnaldi, G., Balercia, G., Mantero, F. and Giacchetti, G. (2002) Severe Hypomagnesaemia-Induced Hypocalcaemia in a Patient with Gitelman's Syndrome. *Clinical Endocrinology*, **56**, 413-418. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01223.x>
- [7] 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.
- [8] Melander, O., Orho-Melander, M., Bengtsson, K., et al. (2000) Genetic Variants of Thiazide-Sensitive NaCl-Cotransporter in Gitelman's Syndrome and Primary Hypertension. *Hypertension*, **36**, 389-394. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.36.3.389>
- [9] Yang, S.S., Lo, Y.F., Yu, I.S., et al. (2010) Generation and Analysis of the Thiazide-Sensitive Na⁺-Cl⁻ Cotransporter (Ncc/Slc12a3) Ser707X Knockin Mouse as a Model of Gitelman Syndrome. *Human Mutation*, **31**, 1304-1315. <https://doi.org/10.1002/humu.21364>
- [10] Yang, S.S., Lo, Y.F., Wu, C.C., et al. (2010) SPAK-Knockout Mice Manifest Gitelman Syndrome and Impaired Vasoconstriction. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 1868-1877. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009121295>
- [11] Daan, V., de Baaij, J.H.F., Walsh, S.B., Kleta, R. and Bockenhauer, D. (2017) Genetic Causes of Hypomagnesemia, a Clinical Overview. *Pediatric Nephrology*, **32**, 1123-1135. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3416-3>
- [12] Luo, J., Yang, X., Liang, J. and Li, W. (2015) A Pedigree Analysis of Two Homozygous Mutant Gitelman Syndrome Cases. *Endocrine Journal*, **62**, 29-36.
- [13] Vargas-Poussou, R., Dahan, K., Kahila, D., 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>
- [14] Glaudemans, B., Yntema, H.G., San-Cristobal, P., et al. (2012) Novel NCC Mutants and Functional Analysis in a New Cohort of Patients with Gitelman Syndrome. *European Journal of Human Genetics*, **20**, 263-270. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.189>

- [15] 董晖, 郎艳华, 邵泽平, 李林, 邵乐平. Gitelman 综合征合并甲状腺疾病: 两例患者 SLC12A3 基因分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(5): 395-398.
- [16] 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.
- [17] Wang, F., Shi, C., Cui, Y., Li, C. and Tong, A. (2017) Mutation Profile and Treatment of Gitelman Syndrome in Chinese Patients. *Clinical and Experimental Nephrology*, **21**, 293-299. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1284-6>
- [18] Jiang, L., Chen, C., Yuan, T., et al. (2014) Clinical Severity of Gitelman Syndrome Determined by Serum Magnesium. *American Journal of Nephrology*, **39**, 357-366. <https://doi.org/10.1159/000360773>
- [19] Fujimura, J., Nozu, K., Yamamura, T., et al. (2019) 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>
- [20] Gokalp, C., Cetin, C., Bedir, S. and Duman, S. (2019) Gitelman Syndrome Presenting with Cerebellar Ataxia: A Case Report. *Acta Neurologica Belgica*, 1-3. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01095-6>
- [21] Shao, L., Liu, L., Miao, Z., et al. (2008) A Novel SLC_{12A3} Splicing Mutation Skipping of Two Exons and Preliminary Screening for Alternative Splice Variants in Human Kidney. *American Journal of Nephrology*, **28**, 900-907. <https://doi.org/10.1159/000141932>
- [22] Shahzad, M.A., Mukhtar, M., Ahmed, A., Ullah, W., Saeed, R. and Hamid, M. (2019) Gitelman Syndrome: A Rare Cause of Seizure Disorder and a Systematic Review. *Case Reports in Medicine*, **2019**, Article ID: 4204907. <https://doi.org/10.1155/2019/4204907>
- [23] Ceri, M., Unverdi, S., Altay, M., et al. (2011) Focal Segmental Glomerulosclerosis in Association with Gitelman Syndrome. *International Urology and Nephrology*, **43**, 905-907. <https://doi.org/10.1007/s11255-010-9802-z>
- [24] 梁丹丹, 曾彩虹. Gitelman 综合征肾脏损害[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(3): 291-295.
- [25] Conti, G., Vitale, A., Tedeschi, S., et al. (2010) Hypokalaemia and Failure to Thrive: Report of a Misleading Onset. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **46**, 276-277. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01684.x>
- [26] Tuhta, G.A., Tuhta, A. and Erdogan, M. (2010) Gitelman Syndrome with Mental Retardation: A Case Report. *Journal of Nephrology*, **23**, 617-618.
- [27] 王晴晴, 王新利. 以矮身材为主要表现的 Gitelman 综合征 1 例报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(8): 637-638.
- [28] 王欣, 刘如, 张慧英. 低血镁与糖代谢的相关性研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2015, 37(4): 397-401.
- [29] Azak, A., Huddam, B., Koçak, G., Ortabozkoyun, L., Uzel, M. and Duranay, M. (2011) Gitelman Syndrome Complicated with Dysglycemia. *Acta Diabetologica*, **48**, 249-250. <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0277-x>
- [30] Wong, K.C. and Wang, Z. (2006) Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus of Chinese Populations in Mainland China, Hong Kong, and Taiwan. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **73**, 126-134. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.01.007>
- [31] Huo, X., Gao, L., Guo, L., et al. (2016) Risk of Non-Fatal Cardiovascular Diseases in Early-Onset versus Late-Onset Type 2 Diabetes in China: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **4**, 115-124.
- [32] Masab, M., Goyal, A., Abrol, S. and Rangaswami, J. (2019) Acquired Gitelman Syndrome Associated with Systemic Sclerosis. *Cureus*, **11**, e3923. <https://doi.org/10.7759/cureus.3923>
- [33] Blanchard, A., Bockenbauer, D., Bolignano, D., 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>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org