

以氯离子清除试验临床诊断 Gitelman 综合征 1 例

陈丽君 寿成珉 刘颖慧 任昉 邹晓慧 牟利军 牟新

Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS) 是一种常染色体隐性遗传的肾小管性疾病, 于 1966 年由 Gitelman^[1] 首先报道, 由编码远端肾小管噻嗪敏感的 Na、Cl 共同转运子 (Na-Cl cotransporter, NCCT) 的 SLC12A3 基因突变导致^[2]。由于 NCCT 功能缺陷, 造成远曲小管对 Na⁺ 和 Cl⁻ 重吸收缺陷, 导致血容量降低, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 激活, 出现低血钾、高醛固酮、高肾素血症、代谢性碱中毒等症状。该类患者血容量偏低, 多无高血压现象, 常伴有低镁血症、低尿钙症等。目前确诊 GS 的金标准只有基因检测, 但操作复杂, 且检测成本较高。

Colussi 等^[3] 提出 GS 的生理功能试验——氯离子清除试验 (氢氯噻嗪试验), 运用氢氯噻嗪抑制 NCCT, 试验结果证实肾性噻嗪类敏感的 NCCT 的功能活性在 GS 的患者中是有缺陷的。蒋兰平等^[4] 简化该项试验, 并经过临床试验验证并报道该试验的诊断价值可达 95% 以上。本文对 1 例初步诊断为 GS 的患者进行该试验, 并将其基因进行检测以验证结果。

患者 女, 15 岁。因“反复四肢无力 2 年余, 发现血钾偏低 1 月余”就诊。患者 2 年前开始频发四肢无力, 感觉双脚酸胀, 两小腿偶发痉挛, 无胸闷、气急, 无恶心、呕吐, 无怕热、心悸、出汗, 无腹泻、烦渴、嗜盐等,

当时并未重视, 未就诊。1 个多月前, 患者因扁桃体炎在当地医院就诊时, 反复出现低钾血症, 血清钾 2.5~2.7 mmol/L, 为查低血钾原因, 收治入院。起病以来症状如前所述, 纳可, 睡眠可, 大便干, 小便量多。患者入院查体: 体温 37.2℃, 脉搏 89 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 118/68 mmHg, 身高 160 cm, 体重 52 kg, BMI 20.3 kg/m²。发育正常, 心、肺、腹查体未见异常, 双下肢轻度可凹陷性水肿, 双侧足背动脉搏动无减弱, 四肢肌力、肌张力正常, 神经系统检查未见异常。个人史: 患者足月产, 运动功能、智力发育均正常; 14 岁月经初潮, 经期 5~6 d, 周期 35 d 左右, 白带无异常。父母均体健, 有 1 个妹妹, 体健, 否认家族中类似疾病患者。

入院后予全面辅助检查, 血常规、大便常规未见明显异常, 血浆游离皮质醇、双侧肾上腺 CT 检查未见明显占位性病变; 血气分析示血液 pH 7.480, PaCO₂ 64.0 mmHg, 碳酸氢根浓度 47.0 mmol/L, 标准碳酸氢根 44.0 mmol/L, 二氧化碳总量 49.0 mmol/L, 剩余碱 20.0 mmol/L, 提示患者存在代谢性碱中毒。血电解质、24h 尿电解质、高血压 3 项、醛固酮测定结果见表 1, 提示患者存在肾性失钾以及 RAAS 的激活。

在取得患者知情同意后行氯离子清除试验, 主要步骤^[5] 为试验前停用 7 d 任何治疗, 但于试验前 1 d 停止补钾和镁, 饮食不限制, 整个过程中除排尿外要求自然卧位, 当晚空腹。试验开始前, 15 min 内饮完普通饮用水 10 ml/kg 体重, 以促自发性排尿, 以后饮水 150 ml/h。第 30 分钟开始采集尿液, 第 1 小时采集尿液和血液。采血后, 口服氢氯噻嗪 50 mg (儿童 1 mg/kg 体重), 之后每 30 min 采集 1 次尿液, 共 6 次, 最后 1 次采集尿液和血液。整个实验共采集尿液 8 次, 采集血液 2 次。第 1 次血液和前 2 次尿液用于计算排泄分数的基础值 (两次均值)。第 2 次和后 6 次尿液用于计算服药后的排

表 1 GS 常规实验室检查结果

检查项目	结果	正常参考范围
血电解质测定 (mmol/L)		
K ⁺	2.59	3.50~5.50
Na ⁺	140.5	135.0~145.0
Cl ⁻	96.6	96.0~108.0
Ca ²⁺	2.49	2.04~2.76
Mg ²⁺	0.63	0.40~1.25
P ³⁺	1.29	0.80~1.60
24h 尿电解质测定 (mmol/d)		
K ⁺	52.83	51.00~100.00
Na ⁺	289.95	130.00~217.00
Cl ⁻	245.25	110.00~250.00
Ca ²⁺	1.01	2.50~7.50
Mg ²⁺	3.18	3.30~4.90
P ³⁺	24.96	16.10~42.00
高血压 3 项测定 (卧位)		
血浆肾素活性 [μg/(L·h)]	3.09	0.07~1.51
血管紧张素 I (μg/L)	2.43	0.15~2.33
血管紧张素 II (ng/L)	94.94	15.00~97.00
醛固酮测定 (ng/L)		
卧位 8:00AM	246.76	55.00~139.00
立位 1:00PM	110.99	94.00~204.00

泄分数。后 6 次排泄分数取最大值, 减去基础排泄分数, 即为服药后排泄分数的差值。血尿检测指标: K⁺、Na⁺、Cl⁻、Ca²⁺、P³⁺、Mg²⁺ 和肌酐, 溶质 X 的排泄分数 (FEx)=100 × (Ux/Sx) × (SCr/UCr), SCr 指血肌酐浓度, Ucr 指尿肌酐浓度, X 指 K⁺、Na⁺、Cl⁻、Ca²⁺、P³⁺ 和 Mg²⁺。以服用氢氯噻嗪前后 Cl⁻ 的排泄分数净增加值作为诊断指标, 2.3 作为截点, <2.3 可诊断为 GS。Cl⁻ 的排泄分数净增加值为 0.937, 临床诊断为 GS, 见表 2。

对其进行基因检测, 结果见图 1, 提示该患者 SLC12A3 基因有两个杂合突变: (1)c.179C>T (编码区第 179 号核苷酸由胞嘧啶变异为胸腺嘧啶), 导致氨基酸改变 p.T60M (第 60 号氨基酸由苏氨酸变异为甲硫氨酸), 为错义突变。HGMD 专业版

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.2.2017-1008

作者单位: 310053 杭州, 浙江中医药大学第二临床医学院 (陈丽君); 杭州市红十字会医院内分泌科 (寿成珉、刘颖慧、任昉、邹晓慧、牟新); 浙江大学医学院附属第二医院肾内科 (牟利军)

通信作者: 牟新, E-mail: mouxin888@126.com

表 2 离子排泄分数计算结果

排泄分数	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	Ca ²⁺	P ³⁺	Mg ²⁺
基础	18.782	0.707	0.690	0.058	7.561	2.338
最大	25.501	1.201	1.627	0.026	21.058	2.901
差值	6.718	0.495	0.937	-0.032	13.496	0.563

数据库已报道与 GS 相关^[5]。(2)c.1964G>A (编码区第 1964 号核苷酸由鸟嘌呤变为腺嘌呤), 导致氨基酸改变 p.R655H (第 655 号氨基酸由精氨酸变异为组氨酸), 为错义突变。HGMD 专业版数据库

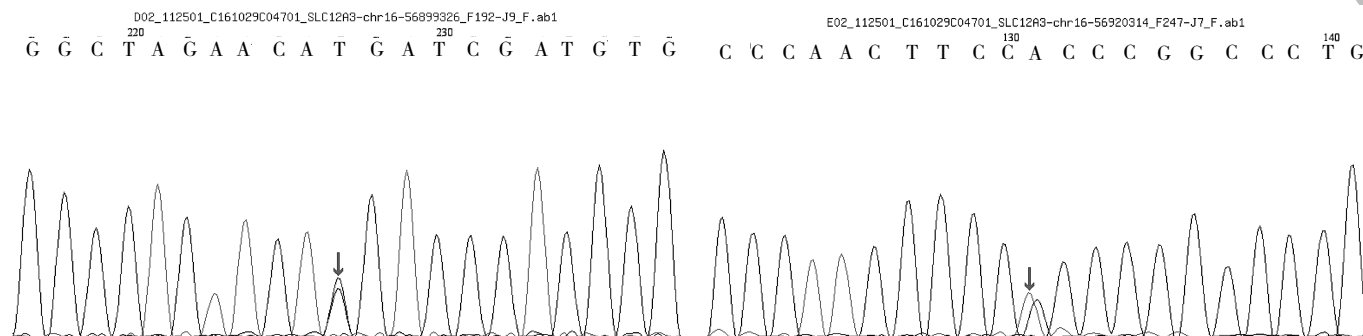


图 1 基因检测结果

已报道与 GS 相关, 支持氢氯噻嗪实验结果^[2]。

GS 目前尚无特效治疗, 只能长期药物补钾、补镁等治疗纠正电解质和代谢紊乱。确诊后予患者补达秀口服补钾, 安体舒通保钾利尿, 并嘱其当地医院定期门诊复查血钾电解质等。

讨论 GS 是一种常染色体隐性遗传的肾小管性疾病, 由编码远端肾小管噻嗪敏感的 NCCT 的位于染色体 16q13 的 SLC12A3 基因突变所致, 该基因共有 26 个外显子, 1 030 个氨基酸, 目前报道的突变类型有 200 多种, 中国人的突变类型主要是错义突变, 其他类型的变异相对较少, 突变分布于整个蛋白分子^[6]。GS 患者往往于青春期或者成年后起病, 但也可在婴儿期发病。临床表现: 全身主要表现为疲劳, 眩晕或头晕, 晕厥; 在骨骼肌肉会表现肌肉无力, 抽筋或痉挛、抽搐, 关节痛等; 胃肠道表现为呕吐, 便秘, 腹痛; 亦会有夜尿增多, 多饮多尿, 口渴, 遗尿, 嗜盐, 低血压等肾脏方面的表现。由于远曲小管对 Na⁺ 和 Cl⁻ 的重吸收缺陷, 导致血容量降低; 肾性失盐和血容量的减少导致患者血压偏低, RAAS 激活, 最终表现为低血钾、高醛固酮、高肾素血症和代谢性碱中毒等。患者常常表现为低镁血症和低尿钙症, 其机制目前尚不明确。低尿钙症可能的机制有: (1)远曲小管管腔侧的 Na⁺ 重吸收减少导致基底膜 Na⁺/Ca²⁺ 交换增加, Ca²⁺ 重吸收增加后尿 Ca²⁺ 减少; (2)远曲小管对 Cl⁻ 的

重吸收存在缺陷, 细胞内的 Cl⁻ 减少, 使管腔侧细胞膜超极化, 噻嗪类利尿剂敏感的 Ca²⁺ 通道被激活从而增加 Ca²⁺ 吸收, 导致尿钙减少^[7]。低镁血症可能的机制: RAAS 被激活后, 在醛固酮的作用下使管腔侧 Na⁺ 重吸收增加, 引起管腔侧负电位, Mg²⁺/Ca²⁺ 交换增加, 尿镁的增加导致血镁降低^[8]。一般认为 GS 的病情较轻, 但也有小部分 GS 患者表现为生活质量低下、猝死、肾功能不全等。

目前 GS 诊断的金标准是基因诊断, 但 SLC12A3 基因有 26 个外显子, 且缺乏热点突变, 基因检测的工作量大并且难度和成本相对较高, 很难在人群中推广使用。氯离子清除试验与之相比经济有效, 方便推广。其机制主要是由于 Na⁺ 和 Cl⁻ 经肾小球滤过后约 10% 在远曲小管和集合管吸收^[9], 主要由功能正常的远曲小管上皮细胞管腔侧噻嗪类利尿剂敏感的 NCCT、Cl⁻ 通道 (ClC-Kb) 和远曲小管上皮细胞基膜侧 Na⁺-K⁺-ATP 酶 (Na⁺-K⁺-ATPase) 共同协作完成。先天性 NCCT 和 ClC-Kb 功能失活以及使用噻嗪类利尿剂都会损害肾小管正常的 Na⁺-Cl⁻ 联合转运功能, 进而导致肾远曲小管和集合管对 Na⁺ 和 Cl⁻ 的重吸收发生障碍, 出现 Na⁺ 和 Cl⁻ 的丢失^[10]。因此可以使用噻嗪类利尿剂抑制 NCCT 的功能, 通过计算 Cl⁻ 的排泄分数来检测 NCCT 的功能活性是否缺失, 类似于兴奋试验^[3]。

与 GS 临床表现相似的另一种常染色

体隐性遗传的肾小管性疾病, Bartter 综合征 (Bartter syndrome, BS), 于 1962 年由 Bartter 等^[11]首先报道, 是由编码髓襻升支粗段 Na⁺-2Cl⁻-K⁺ 协转运蛋白 (sodium-potassium-chloride cotransporter-2, NKCC2) 及与此相关的离子通道的基因突变所致。包括有 SLC12A1、KCNJ1、CLCNKB、BSND、CASR, 共 5 型^[12], 部分类型的症状表现比 GS 更严重, 并且往往认为不伴有低镁血症和低尿钙症。因此临床上常以是否伴有低镁血症和低尿钙症来区别两种疾病。虽然两者与特定的基因突变相关联, 但它们的表型和基因型之间还有这很大的重叠^[9]。有试验报道, 部分的 III 型 BS 患者也会呈现低镁血症和低尿钙症的临床表现^[13]。对于 BS 患者可进行速尿试验, 运用速尿直接抑制 NKCC2。故氯离子清除试验也用于区别 BS 和 GS。

本病例提示, 在没有基因诊断作为金标准来区别诊断 BS 和 GS 时, 可以通过临床表现、辅助检查结合氯离子清除试验来进行临床诊断, 从而决定治疗方案, 改善患者预后情况, 减轻患者负担。

参考文献

- [1] Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia [J]. Trans Assoc Am Physicians, 1966, 79: 221-235.

(下转第 189 页)