

# Gitelman 综合征临床特点及诊治方法

何晓玉 张晓玲 乐晗 余学锋 邵诗颖

华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌内科,国家代谢性疾病临床医学研究中心分中心,湖北武汉 430030

**摘要** 目的:分析 Gitelman 综合征的临床特点及诊治方法。方法:选取诊断为 Gitelman 综合征的 3 例患者作为研究对象,回顾性分析其临床表现、生化检查,并抽取患者的外周血进行全外显子高通量二代测序分析,结合文献报道讨论本疾病的临床特征与诊治经验。结果:3 例患者均为成年发病,血压均正常。病例 1 无明显低钾症状,由体检时偶然发现而就诊;病例 2 和病例 3 均有低钾相关临床表现,补钾后症状可缓解。病例 1 和病例 2 表现为低钾、低镁、肾性失钾、低尿钙、代谢性碱中毒,病例 3 轻度低钾,血镁正常,也存在肾性失钾及低尿钙,3 例患者均有肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活。基因检测结果示病例 1 和病例 2 为 SCL12A3 基因复合杂合突变,病例 3 仅发现单杂合突变,其中病例 2 的移码突变 c.976delG 既往未被报道,致病性软件预测该变异为可能致病。本文 3 例患者通过补充钾和镁后症状改善,血钾、血镁水平达到治疗目标。结论:Gitelman 综合征的临床表现缺乏特异性,诊断有赖于实验室检查及基因检测,预后良好。

**关键词** Gitelman 综合征;低钾血症;SCL12A3 基因

**中图分类号** R692.6 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240206

**Clinical features and treatment of Gitelman syndrome** HE Xiao-yu, ZHANG Xiao-ling, YUE Han, YU Xue-feng, SHAO Shi-ying. Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Branch of National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Hubei Wuhan 430030, China  
Corresponding author: SHAO Shi-ying, E-mail: shaoshiyingtj@163.com

**Abstract** Objective: To analyze the clinical features and treatment of Gitelman syndrome. Methods: Totally, 3 patients diagnosed with Gitelman syndrome were included. The clinical manifestations and biochemical examinations were retrospectively analyzed, and peripheral blood samples from the patients were obtained for whole exome sequencing. In addition, the clinical characteristics, diagnosis and treatment of this disease in combination with literature review were discussed and summarized. Results: These 3 patients in the current study were all adult-onset and had normal blood pressure. Case 1 had no obvious symptoms of hypokalemia and was presented by incidental discovery during physical examination. The case 2 and case 3 had clinical manifestations associated with hypokalemia. These symptoms could be relieved by potassium supplementation. Cases 1 and 2 showed hypokalemia, hypomagnesia, renal potassium loss, hypocalcuria and metabolic alkalosis. Case 3 had mild hypokalemia and normal serum magnesium, as well as renal potassium loss and hypocalcuria. All 3 patients had the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. The results of genetic testing showed that cases 1 and 2 had SCL12A3 compound heterozygous mutations, and case 3 only presented monoheterozygous mutations. The frameshift mutation c.976delG in case 2 has not been previously reported, and the pathogenetic prediction tools categorized it as likely pathogenic. In this study, the symptoms of 3 patients were improved by potassium and magnesium supplementation. Conclusions: The clinical manifestations of Gitelman syndrome lack specificity. The diagnosis depends on laboratory detections and genetic testing. The prognosis of this disease is good.

**Key words** Gitelman syndrome; Hypokalemia; SCL12A3

Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS) 是一种常染色体隐性遗传的肾小管盐重吸收障碍性疾病,以低钾性代谢性碱中毒、低镁血症、低尿钙以及血浆肾素和醛固酮水平升高而血压正常或偏低为特征<sup>[1]</sup>。GS 特征性的电解质紊乱由肾远曲小管的对

噻嗪类利尿剂敏感的 Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> 协同转运蛋白 (thiazide sensitive sodium chloride cotransporter, NCCT) 失活引起。该蛋白的失活由位于染色体 16q13 的编码基因 SLC12A3 [溶质载体家族 12 (钠/氯化物转运蛋白) 成员 3, solute carrier family 12 (sodium/chloride

transporters) member 3]突变所致<sup>[2]</sup>。GS在欧洲发病率约为1/40 000<sup>[3]</sup>。亚洲确切发病率尚不清楚,日本发病率为10.3/10 000,高于欧洲发病率<sup>[4]</sup>。GS患者可有发作性的肌无力和肢体抽搐,但一些患者则表现为无症状的亚临床疾病状态。临床诊断有赖于实验室检查,最终确诊需要基因检测。本文报道3例低钾血症患者的临床特点,并对患者全外显子进行高通量二代测序分析,寻找可能存在的新的基因突变位点。

## 资料与方法

1. 研究对象与资料收集:选取2019年4月至2021年2月入住华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌内科的3例低钾血症患者,收集患者的病史、体格检查、实验室检查及影像学检查等基本信息,并留取患者及其父母的外周血样用于高通量二代测序。

2. DNA提取与高通量二代测序:使用血液DNA抽提试剂盒(武汉艾美捷科技有限公司)提取总DNA。提取的DNA超声破碎至200~300 bp的片段,构建标准的测序文库,进行PCR扩增,采用Illumina NovaSeq6000的测序平台(武汉康圣达医学检验所)进行测序。

3. 突变位点致病性分析:使用SIFT、Polyphen2、MutationTaster软件进行突变位点致病性预测分析,通过dbSNP/TGP/ClinVar/HGMD数据库明确致病位点。使用Sanger DNA测序对疑似致病基因突变位点在患者及其父母间进行验证。对该位点致病性的确定,依据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传突变分类标准与指南评估变异致病性。

4. 文献复习:对既往研究及本研究中GS患者的临床特点及诊治方法进行总结。

## 结果

### 1. 临床资料

病例1:女性,33岁,因“发现血钾降低1 d”入院。患者1 d前因不孕不育至武汉同济医院生殖医学中心体检时发现血钾2.43 mmol/L。无明显肢体乏力、麻木,无手足抽搐或发作性软瘫,无纳差、烦渴、多饮、多尿等症状。门诊以“低钾原因待查”收住院。既往8年来未采取避孕措施,未孕未育,否认长期腹泻、使用泻药、利尿剂等。入院体格检查:T 36.6℃,P 97次/min,R 18次/min,BP 132/81 mmHg,

身高158 cm,体重54 kg,体重指数21.63 kg/m<sup>2</sup>。神志清楚,精神可,无眼睑及颜面浮肿,无满月脸、多血质外貌。心、肺、腹部未见异常体征。四肢肌力、肌张力正常,病理征阴性。

病例2:女性,28岁,因“间歇性肢体抽搐、双下肢乏力9年”入院。患者9年前无明显诱因出现双手、口唇、面部麻木抽搐,双下肢乏力。至当地医院就诊,发现血钾低(具体数值不详),给予补钾治疗后症状缓解。此后患者在情绪不佳、劳累出汗时可出现手指和唇部轻度麻木和抽搐,可自行缓解。自1年前上述症状出现较前频繁,发作时双下肢乏力较前严重,自觉下楼梯时行走困难,伴心慌、胸闷,给予补钾治疗后症状缓解。半月前患者再次出现双下肢乏力、手足和口唇抽搐,自行在家中口服10%氯化钾口服溶液30 mL,并立即至当地医院就诊,查血钾3.11 mmol/L。为求进一步诊治至我院门诊,查血钾2.78 mmol/L,门诊以“低钾原因待查”收住院。既往否认长期腹泻、使用泻药、利尿剂等。入院体格检查:T 36.8℃,P 84次/min,R 18次/min,BP 124/69 mmHg,身高161 cm,体重62 kg,体重指数23.92 kg/m<sup>2</sup>。神志清楚,精神可。心、肺、腹部未见异常体征。四肢肌力、肌张力正常,病理征阴性。

病例3:女性,31岁,因“间歇性四肢乏力麻木、胸闷3个月”入院。患者3个月前无明显诱因出现四肢乏力、麻木,伴胸闷症状,持续半小时左右症状自行缓解,未前往医院就诊。1个月前再次出现四肢乏力伴胸闷,至当地医院就诊查血钾3.01 mmol/L,予以补钾治疗后症状缓解。此后上述症状间断发作,予以补钾治疗后复查血钾>3.5 mmol/L。为明确低钾原因,门诊以“低钾原因待查”收住院。既往6年前有剖宫产手术史,否认长期腹泻、使用泻药、利尿剂等。入院体格检查:T 36.8℃,P 86次/min,R 20次/min,BP 87/57 mmHg,身高159 cm,体重47 kg,体重指数18.59 kg/m<sup>2</sup>。神志清楚,精神可。心、肺、腹部未见异常体征。四肢肌力、肌张力正常,病理征阴性。

2. 实验室及影像学检查:3例患者三大常规、凝血功能、肝肾功能以及血脂水平均在正常范围。其电解质、血气分析及24 h尿钾、尿钙结果,见表1。病例1和病例2表现为低钾、低镁、肾性失钾、低尿钙、代谢性碱中毒,病例3轻度低钾,血镁正常,也存在肾性失钾及低尿钙,血气分析为轻度的呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒。激素水平测定显示3例患者的甲状腺功能、肾上腺皮质激素水平均在正常值

范围;3例患者的肾素水平均升高,病例1的醛固酮水平也升高,病例2和病例3醛固酮水平正常。3例患者心电图正常。肾上腺CT及肾动静脉血管成像均未见明显异常。

3. 基因检测:患者全外显子进行高通量二代测序分析,见表2。病例1和病例2的SCL12A3基因均存在2个突变,为复合杂合突变。病例3在SCL12A3基因上存在一个杂合突变。其中病例1的c.1316G>T和c.1288T>G<sup>[5]</sup>、病例2的c.185A>G<sup>[6]</sup>(图1A)、病例3的c.3053G>A<sup>[7]</sup>均有文献报道。而病例2的移码突变c.976delG(图1B)为首次报道,参考ACMG发布的变异解读指南,该变异分级评定为可能致病[PVS(致病性非常强)+PM2(致病性中等)]。由于患者父亲已过世,我们仅采集了患者母亲的外周血进一步行基因检测,结果其母亲在c.185A>G突变位点为杂合子(图1C),而在c.976delG突变位点为野生型(图1D),推测病例2的c.976delG突变来源于父亲。

4. 诊断及治疗:结合临床特点及基因检测结果,3例患者均诊断为GS。病例1给予10%氯化钾口服溶液30 mL,每日3次(qid)及门冬氨酸钾镁片(每片含无水门冬氨酸镁0.140g和无水门冬氨酸钾

0.158g)2片qid;病例2给予10%氯化钾口服溶液30 mLqid、氯化钾缓释片2gqid及门冬氨酸钾镁片2片qid;病例3给予氯化钾缓释片0.5gqid。出院3个月随访复查结果:病例1血钾3.03~3.21mmol/L,血镁0.75~0.81mmol/L;病例2血钾3.02~3.11mmol/L,血镁0.65~0.72mmol/L;病例3血钾3.71~4.01mmol/L,血镁0.79~0.82mmol/L。

### 讨论

1966年Gitelman等<sup>[8]</sup>首先描述了3例低钾代谢性碱中毒、高肾素高醛固酮但血压正常的女性患者,临床特点类似Bartter综合征(Bartter syndrome, BS)。然而这3例患者区别于经典的BS,出现了低尿钙及低镁血症。故GS被认为是BS的一种特殊亚型<sup>[9]</sup>。1996年Simon等<sup>[2]</sup>克隆了SCL12A3基因的cDNA,揭示了GS的分子基础,才从遗传学上将GS与BS区分开来。

SLC12A3基因编码噻嗪类敏感的同向转运子。该基因突变导致肾远曲小管对噻嗪类利尿剂敏感的NCCT的结构和/或功能异常,钠离子、氯离子的重吸收减少导致血容量下降,进而肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,

表1 3例GS患者入院后血电解质、24h尿电解质、血气分析及肾素醛固酮水平

项目	病例1	病例2	病例3	正常范围
血钾(mmol/L)	2.56	2.77	3.35	3.50~5.10
血钠(mmol/L)	139.9	140.6	137.0	136~145
血氯(mmol/L)	93.1	98.9	102.1	99~110
血钙(mmol/L)	2.49	2.07	2.29	2.15~2.50
血镁(mmol/L)	0.63	0.53	0.79	0.66~1.07
血pH	7.455	7.458	7.458	7.35~7.45
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	30.9	28.8	19.4	21~28
BE(mmol/L)	7.0	4.9	-3.80	-3.00~3.00
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	44	41.2	27.8	35~45
24h尿钾(mmol/24h)	79.24	40.3	43.87	-
24h尿钙(mmol/24h)	<0.20	<0.20	1.82	2.5~7.5
活性肾素浓度(μIU/mL)	364.0	212.3	119.6	4.4~36.1
醛固酮(pg/mL)	505.0	159.0	200.0	0~353.0

表2 3例GS患者基因突变类型

患者	基因	外显子	突变	合子	效应	参考文献
病例1	SLC12A3	10	c.1316G>T	复合杂合	p. G439V	5
			c.1288T>G		p. C430G	5
病例2	SLC12A3	8	c.976delG	复合杂合	p. V326fs	本例
		1	c.185A>G		p. D62G	6
病例3	SLC12A3	26	c.3053G>A	杂合	p. R1018Q	7

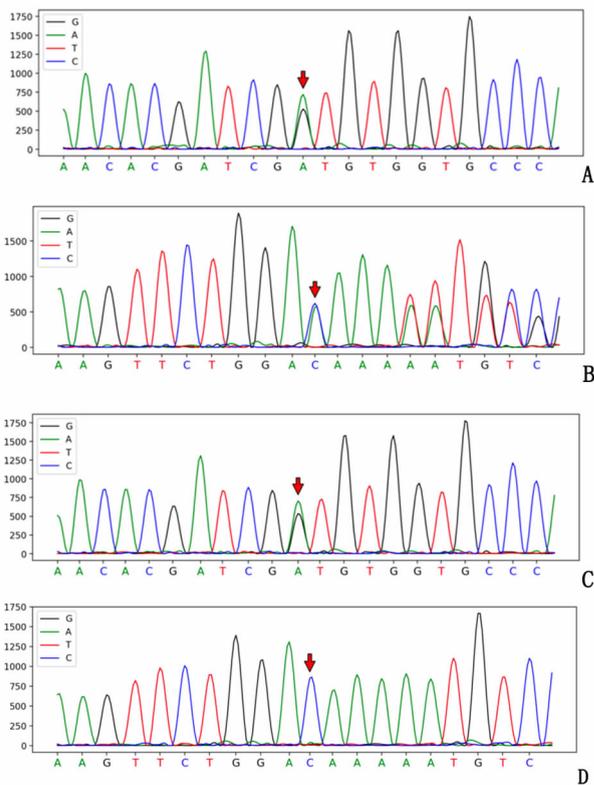


图1 全外显子高通量二代测序分析(A:病例2检出SLC12A3, c.185A>G; B:病例2的移码突变 c.976delG; C:其母亲检出SLC12A3 c.185A>G; D:其母亲在c.976delG位点为野生型)

RAAS)激活。高醛固酮血症会增加皮质集合管中的钠重吸收,进而增加钾离子和氢离子的分泌,导致低钾代偿性碱中毒<sup>[10]</sup>。本文病例2和病例3醛固酮水平正常,可能与长期低钾抑制醛固酮的分泌有关。

GS患者低尿钙及低镁血症的机制尚未完全阐明。在GS动物模型中的研究提示低尿钙可能与低血容量导致近端小管中钙离子的被动重吸收增加有关,而远曲小管中氯化钠重吸收受损间接下调镁离子的转运蛋白即瞬时受体电位离子通道蛋白6(transient receptor potential cation channel subfamily member 6, TRPM6)导致了低镁血症<sup>[11]</sup>。本文病例3无低镁血症,文献报道中亦有8%~22%的GS患者血镁正常。在GS患者的肾组织活检中观察到血镁正常患者的TRPM6蛋白表达水平与健康人相近,而低镁患者的TRPM6蛋白表达水平明显降低,为血镁正常的GS诊断提供了病理生理基础<sup>[12]</sup>。

该疾病男性患者较女性更早发病且症状更重<sup>[6,13]</sup>。其临床表现缺乏特异性,多与电解质紊乱及RAAS系统的异常激活有关。

本文3例患者均为成年发病,血压均正常。病

例1患者无明显低钾症状,由体检时偶然发现而就诊;病例2和病例3均有低钾相关临床表现,通过补钾症状可缓解。既往文献报道GS的临床表现存在很大的异质性,患者可能没有任何临床症状,仅在常规体检中被发现低钾血症,也可表现出低钾血症相关的乏力、软瘫、烦渴、多尿<sup>[9]</sup>。

手足抽搐是GS的常见症状,可能与严重低镁血症抑制甲状旁腺激素的合成与释放以及代谢性碱中毒使血浆中游离钙水平下降有关<sup>[14]</sup>。研究也表明血镁水平与症状的严重程度相关,相较于血镁正常的患者,低镁血症的患者症状往往更为明显<sup>[14]</sup>。

目前研究认为GS的基因型与表型之间无明确相关性,纯合子的症状较杂合子更严重<sup>[6]</sup>。临床表现的异质性可能与基因突变的位置及类型、基因修饰、可能存在的代偿机制以及突变所导致的蛋白质功能及结构改变不同有关<sup>[15]</sup>,尚需进一步研究明确。

GS的临床诊断有赖于实验室检查,见图2。典型表现“五低一高”和代偿性碱中毒,即低血钾、低血镁、低血氯、低尿钙、偏低血压和RAAS活性增高。其中低血镁和低尿钙对GS的诊断有重要价值。

GS的遗传方式遵循常染色体隐性遗传,故而最终确诊标准为SLC12A3基因中发现两个致病突变,即纯合突变或复合杂合突变可确诊<sup>[16]</sup>。目前已知的SLC12A3基因突变已超过500个(人类基因突变数据库:<http://www.hgmd.org>),包括错义突变、无义突变、剪接突变、移码突变等,其中错义突变最常见,且多为复合杂合突变,纯合突变少见。中国人群中错义突变p.T60M和p.D486N是最常见突变<sup>[17~20]</sup>,而欧洲人群出现频率最高的2种基因突变为错义突变p.A313V和剪接突变c.1180+1G>T<sup>[21]</sup>。本文的病例1和病例2为复合杂合突变,可确诊。病例3仅发现单杂合突变,实验室检查提示低钾血症及肾性失钾、低尿钙、血浆肾素水平升高,但基因诊断尚不足以确立,仅临床诊断为GS。由于单纯全外显子测序仅覆盖外显子及邻近区域,内含子等非编码区不在该检查范围内,且无法检测拷贝数变异或大片段突变,病例3需进一步多重连接依赖式探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)以寻找其他可能存在的变异位点。然而,一项针对448例临床诊断GS患者的基因突变分析研究中尽管运用了MLPA和多重荧光定量PCR技术,仍然有6%的单杂合突变<sup>[21]</sup>。可能原因为单核苷酸多态性干扰NCCT的表达及其

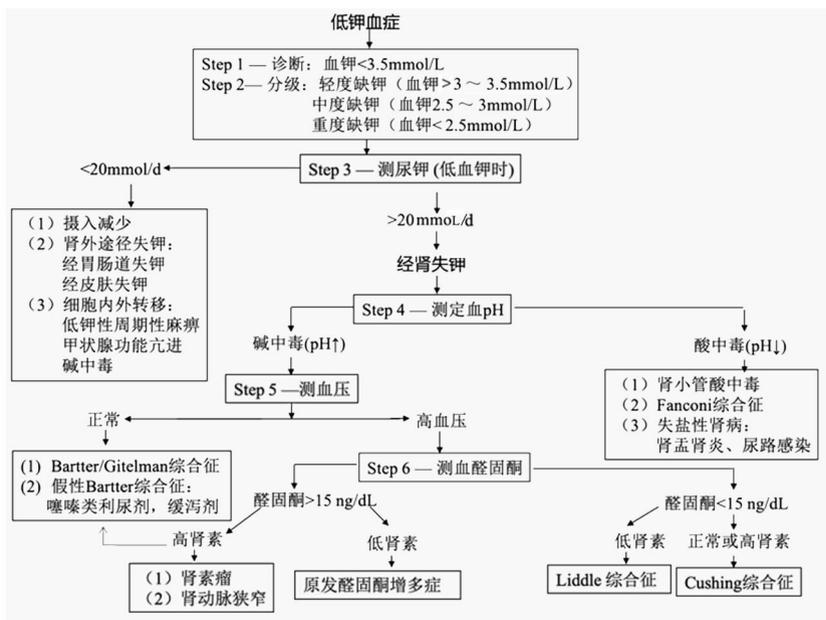


图2 低钾血症诊断流程

功能;其他调节 NCCT 功能的相关基因存在变异;基因的表达和功能可能后天修饰<sup>[19]</sup>。

目前观念认为 GS 尚无法治愈,但进展缓慢、预后良好。治疗上,以纠正 GS 患者电解质紊乱、改善症状为主。治疗方法主要包括终身电解质替代治疗和基于病理生理机制的治疗,其中补钾和补镁为最重要的干预方法。指南建议血钾及血镁的治疗目标分别为血钾 $\geq 3.0$  mmol/L,血镁 $\geq 0.6$  mmol/L<sup>[16,22]</sup>。对于大剂量钾镁制剂不耐受时可考虑联合拮抗 RAAS 系统的保钾利尿剂(如螺内酯、依普利酮和阿米洛利)、环氧酶抑制剂(如吲哚美辛)以及血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂类药物。本文3例患者通过钾和镁的补充,症状改善,血钾、血镁水平达到治疗目标,仍需长期随访监测。

本文报道的病例1和病例2实验室检查均有典型的生化改变,且基因检测都发现两个致病突变,临床诊断及基因诊断均成立,但病例1无症状,病例2却长期间断发作低钾低镁所致的乏力和肢体抽搐症状。病例3血生化改变不如病例1和病例2严重,但症状明显,基因检测仅发现单杂合突变,需进一步提升基因检测技术以寻找可能存在的其他变异位点,目前仅临床诊断 GS。本文还首次报道了病例2的移码突变 c. 976delG,但仍需针对新发现的变异位点进行功能学研究。3例患者各有特点,结合文献复习,加深了对 GS 的认识。

参考文献

1 Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome

[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(1):121-134.

2 Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter [J]. *Nat Genet*, 1996, 12(1):24-30.

3 Melander O, Orho-Melander M, Bengtsson K, et al. Genetic variants of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter in Gitelman's syndrome and primary hypertension [J]. *Hypertension*, 2000, 36(3):389-394.

4 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.

5 Shao L, Ren H, Wang W, et al. Novel SLC12A3 mutations in Chinese patients with Gitelman's syndrome [J]. *Nephron Physiol*, 2008, 108(3):29-36.

6 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):E1478-1482.

7 Yasujima M. Clinical significance of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene by mutational analysis [J]. *Rinsho Byori*, 2007, 55(4):338-343.

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

9 高霞, 韩辉, 景斐, 等. 低钾血症的鉴别诊断 [J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(4):4.

10 Parmar MS, Muppidi V, Bashir K. Gitelman Syndrome [M]. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing, 2023: 002-003.

11 Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AWC, et al. Enhanced passive Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6):1651-1658.

12 Jiang L, Chen C, Yuan T, et al. Clinical severity of Gitelman syndrome determined by serum magnesium [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39(4):357-366.

血管平滑肌细胞和纤维母细胞的增生,引起血管壁增厚,增加血管病变风险<sup>[13]</sup>。

血脂可反映机体脂类代谢情况。血清胆固醇升高可引起全血粘度增大,血流阻力增加,激活血浆补体和白细胞,释放大自由基、超氧阴离子及蛋白酶;并可造成红细胞膜脂质过氧化损伤,致使血管舒缩功能减退,血小板反应性增强,引起血栓形成,增加动脉硬化风险<sup>[14,15]</sup>。此外,血 TG 水平增高可造成 HDL-C 水平下降,致其清除动脉壁胆固醇能力减弱,从而加速颈动脉粥样硬化的形成。本研究显示,血 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平在颈动脉粥样硬化组和无颈动脉粥样硬化组存在显著差异,表明血脂异常是颈动脉粥样硬化发生的危险因素。因此,糖尿病患者血糖达标的同时还需进行降脂治疗,以延缓或避免动脉粥样硬化的发生与发展。此外,血 UA 不仅与颈动脉粥样硬化斑块厚度、IMT 呈正相关,亦是颈动脉粥样硬化的危险因素,故对于糖尿病合并无症状 HUA 患者,更应防范血管病变,尽早控制血 UA 水平。

#### 参考文献

- 刘玉建,王洪杰,王涛,等.高尿酸血症与急性主动脉夹层院内病死率的相关性分析[J].内科急危重症杂志,2020,26(6):476-478.
- Wu WC, Lai YW, Chou YC, et al. Serum uric acid level as a harbinger of type 2 diabetes: a prospective observation in Taiwan [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 28(7): 2277.
- Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomized, controlled FIELD study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*,

2018,6(4):310-318.

- 步宏,李一雷.病理学[M].第9版.北京:人民卫生出版社.2018:356-357.
- 夏群.彩色多普勒应用于颈动脉粥样硬化的诊断意义研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(10):149.
- Cheng D, Hu C, Du R, et al. Serum uric acid and risk of incident diabetes in middle-aged and elderly Chinese adults: prospective cohort study [J]. *Front Med*, 2020, 14(6): 802-810.
- 刘利慧,周波,王霜,等.伴腹型肥胖 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗指数与脂肪细胞脂肪酸结合蛋白、尿酸水平密切相关[J].内科急危重症杂志,2021,27(4):310-314.
- 于晓,邓伟,高宇,等.老年脑梗死患者血清 Hcy、UA 水平与颈动脉粥样硬化的关系[J].中国实验诊断学,2021,25(3):381-383.
- 李钰萍,邓新玲,陈楠,等.尿酸与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化关系的 Meta 分析[J].医学综述,2019,25(13):2683-2688.
- Mitchell CC, Korcarz CE, Tattersall MC, et al. Carotid artery ultrasound texture, cardiovascular risk factors, and subclinical arterial disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1084): 20170637.
- 潘雯,邢立莹,张立敏,等.无心血管危险因素中老年人颈动脉粥样硬化及其影响因素分析[J].中国慢性病预防与控制,2021,29(3):183-186.
- Li Y, Zhao D, Wang M, et al. Association of menopause with risk of carotid artery atherosclerosis [J]. *Maturitas*, 2021, 9(143): 171-177.
- 王晓红,左淑丽.糖化白蛋白,糖化血红蛋白与糖尿病微血管病变的关系及临床意义[J].中国综合临床,2021,37(2):171-174.
- 赵水平.严格管理好血脂,从源头防治动脉粥样硬化性心血管疾病[J].中华心血管病杂志,2021,49(6):545-547.
- 李新纯,李智慧,张雅萍.CT 血管造影联合血脂水平对糖尿病合并冠脉病变的预测价值[J].CT 理论与应用研究,2020,29(6):711-717.

(2021-07-02 收稿 2023-05-23 修回)

(上接第 133 页)

- 戚东桂,胡蜀红,张惠兰,等. Gitelman 综合征 1 例报告[J].内科急危重症杂志,2007,13(1):53-54.
- Pantannetti P, Arnaldi G, Balercia G, et al. Severe hypomagnesaemia-induced hypocalcaemia in a patient with Gitelman's syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 56(3): 413-418.
- Riveira-Munoz E, Chang Q, Bindels RJ, et al. Gitelman's syndrome: towards genotype-phenotype correlations? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(3): 326-332.
- 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, Gitelman 综合征中国专家组. Gitelman 综合征诊疗中国专家共识(2021 版) [J]. *罕见病研究*, 2022, 1(1): 56-67.
- Liu T, Wang C, Lu J, et al. Genotype/Phenotype Analysis in 67 Chinese Patients with Gitelman's Syndrome [J]. *Am J Nephrol*, 2016, 44(2): 159-168.
- 王芬,崔云英,李春艳,等. 64 例 Gitelman 综合征患者临床表现和

基因突变分析[J].基础医学与临床,2017,37(11):6.

- 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.
- Zeng Y, Li P, Fang S, et al. Genetic analysis of SLC12A3 gene in Chinese patients with gitelman syndrome [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5942-5952.
- 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.
- Blanchard A, Bockenbauer 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(1): 24-33.

(2022-11-14 收稿 2023-10-13 修回)