内分泌调控与代谢疾病——遗传性内分泌代谢性疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003995

4例Gitelman综合征病例回顾及家系遗传学分析并文献综述

井高静[1]，傅松波[1]，王宏宇[2]，王　意[2]，朱泊羽[2]，高　飞[2]，肖海英[2]，刘进进[1]，汤旭磊[1]，徐　春[2]
（1.兰州大学第一医院内分泌科/甘肃省内分泌疾病临床医学研究中心，兰州　730000；
2.中国人民解放军总医院第三医学中心内分泌科，北京　100089）

【摘　要】目的：总结4例Gitelman综合征（Gitelman syndrome，GS）患者的临床与遗传学特征，并结合近5年国内外文献进行系统性回顾，探讨其临床异质性、基因型-表型关系及治疗策略。**方法：**回顾性分析中国人民解放军总医院第三医学中心收治的4例GS患者的临床表现、实验室检查、基因检测及家系遗传学资料，同时检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library及中国知网等数据库，筛选2020年1月1日至2025年8月13日的相关病例报告、病例系列及家系研究，并进行系统性分析。**结果：**4例患者均表现为不同程度的低钾血症，部分患者合并低镁血症和代谢性碱中毒。基因检测均提示*SLC12A3*基因突变，并在家系成员中得以证实。文献回顾共纳入17篇文献，涉及17例患者资料，结果显示GS临床表型高度异质，主要临床特征为低钾血症、乏力及低镁血症，部分患者合并代谢性碱中毒。遗传学分析提示*SLC12A3*基因突变类型多样，错义突变最为常见，部分病例合并*CLCNKB*基因突变。治疗方面，患者治疗多以补钾、补镁及使用保钾利尿剂为主，症状多可改善，但血镁水平长期难以恢复正常。**结论：**GS的临床表型和遗传学特征均存在高度异质性，基因型-表型关系尚未完全明确。早期识别、规范补钾补镁及个体化联合治疗有助于改善症状并提高患者长期生活质量。

【关键词】Gitelman综合征；*SLC12A3*基因；基因型-表型关系；病例回顾；系统文献综述
【中图分类号】R589.9　　**【文献标志码】**A

Retrospective and familial genetic analyses of Gitelman syndrome: a report of four cases and a systematic literature review

Jing Gaojing[1], Fu Songbo[1], Wang Hongyu[2], Wang Yi[2], Zhu Boyu[2], Gao Fei[2], Xiao Haiying[2], Liu Jinjin[1], Tang Xulei[1], Xu Chun[2]
(1.Department of Endocrinology, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Clinical Medical Research Center for Endocrine Diseases; 2.Department of Endocrinology, The Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital)

【Abstract】*Objective*: To summarize the clinical and genetic features of four patients with Gitelman syndrome (GS), and to investigate the clinical heterogeneity, genotype-phenotype correlations, and treatment strategies of GS through a systematic literature review of related articles published in the past five years in China and globally. ***Methods*:** A retrospective analysis was performed for the data of four patients with GS who were admitted to The Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, including clinical manifestations, laboratory findings, genetic testing results, and familial genetic data. Eight databases including PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, and CNKI were searched for related case reports, case series, and family studies published from January 1, 2020 to August 13, 2025, and conduct a systematic analysis of the included literature. ***Results*:** All four patients presented with varying degrees of hypokalemia, and some of them had concomitant hypomagnesemia and metabolic alkalosis. Genetic testing revealed mutations in the *SLC12A3* gene in all patients, which were confirmed in family members. A total of 17 studies involving 17 patients were included in the literature review, and the results showed that GS had highly heterogeneous clinical phenotypes and the main clinical characteristics of hypokalemia, weakness, and hypomagnesemia, with the presence of metabolic alkalosis in some patients. The genetic analysis revealed a wide spectrum of *SLC12A3* variations, most of which were missense mutations, and some patients also had *CLCNKB* mutations. As for treatment, most patients received potassium and magnesium supplementation combined with potassium-sparing diuretics, which improved symptoms but often failed to com-

作者介绍：井高静，Email：jinggj2005@163.com，研究方向：糖尿病、甲状腺及肾上腺疾病。
通信作者：徐　春，Email：xuchh2000-1@163.com。
基金项目：国家重点研发计划资助项目（编号：2023YFC2508300、2023YFC2508305）；中国中医药科技发展中心中西医协同慢病管理研究资助项目（编号：CXZH2024082）；甘肃省自然科学基金资助项目（编号：25JRRA1004）；中国人民解放军总医院第三医学中心学科创新发展专项基金资助项目（编号：2024PY-26）；兰州大学第一医院院内基金资助项目（编号：ldyyyn2020-84）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251124.1101.002（2025-11-25）

pletely normalize the serum level of magnesium after long-term treatment. ***Conclusion***: GS had highly heterogeneous clinical and heredity features, and its genotype-phenotype relationship remains unclear. Early identification, standardized potassium/magnesium supplementation, and individualized combination therapy can help to improve clinical symptoms and enhance long-term quality of life.
【Key words】Gitelman syndrome; *SLC12A3* gene; genotype-phenotype relationship; case review; systematic literature review

Gitelman综合征（Gitelman syndrome，GS）是一种常染色体隐性遗传耗盐性疾病，典型表现为低镁血症、低钾血症、代谢性碱中毒、低钙尿症和肾素-血管紧张素-醛固酮系统（Renin-angiotensin aldosterone system，RAAS）激活[1]。流行病学研究表明，该病在欧洲人群的发病率为1/40 000[2]，而在亚洲人群中发病率更高，日本人群的推测发病率可能为2.3/1 000［人类基因组变异协会（Human Genome Variation Database，HGVD）数据库］或1.9/1 000［日本多组学研究项目（Japanese Multi omics reference panel，JMorp）］[3]。经典GS是由SLC12A3中编码Na-Cl共转运蛋白（NaCl cotransporter，NCC）双等位基因突变引起的[4]，突变类型与临床表型存在一定的相关性，但关于基因型-表型关系、家系遗传特征及不同治疗方案效果的系统证据仍相对有限。为补充临床证据，本研究回顾了中国人民解放军总医院第三医学中心收治的4例*SLC12A3*基因杂合突变患者及其家系，结合近5年国内外文献开展系统性文献回顾与可视化分析，总结突变分布、基因型-表型关系及不同治疗方案效果。通过整合病例与文献证据，本研究旨在为GS的临床诊断、遗传分析及个体化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例收集与临床资料

选取本中心收治并经基因检测确诊的4例GS患者纳入研究。纳入标准：①临床及实验室特征符合GS特征（低钾血症、低镁血症、代谢性碱中毒）；②实验室检查支持GS诊断；③基因检测发现*SLC12A3*基因突变；④排除Bartter综合征及其他肾小管疾病。收集患者性别、年龄、起病年龄、主要症状、实验室指标（包括血钾、血镁、血钠、血氯、肾功能）、心电图结果、治疗方案及随访资料。该研究已获得本中心伦理委员会的批准（编号：KS2025-009）。向患者及家系成员充分解释研究目的和性质后，已获其知情同意。

1.2 家系遗传学分析

1.2.1 基因检测 采用外周血采集全血样本，使用商业化DNA提取试剂盒提取基因组DNA。针对SLC12A3基因全外显子区域及其剪接区进行高通量测序（next-generation sequencing，NGS），对疑似致病变异采用Sanger测序验证。

1.2.2 突变判定 基因命名遵循人类基因组变异协会（Human genome variation society，HGVS）标准，突变类型按照美国医学遗传学与基因组学学会（American college of medical genetics and genomics，ACMG）指南进行致病性分级（致病、可能致病、不确定意义、可能良性、良性）。

1.2.3 家系分析 采集患者直系和旁系亲属病史，采集可疑成员血样进行基因检测。绘制家系谱图（Proband标记），分析遗传方式与家系内突变携带状态。

1.3 系统文献回顾

按照系统综述与Meta分析首选报告项目（Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses，PRISMA）声明进行文献检索与筛选。

1.3.1 检索策略 检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网（CNKI）、万方数据库、维普（VIP）和中国生物医学数据库（SinoMed），检索时间范围为2020年1月1日至2025年8月13日，语言限定为中文和英文。英文检索词采用主题词与自由词结合，主要包括："Gitelman Syndrome"或"familial hypokalemia-hypomagnesemia"，与"mutation"或"variant"或"genotype"或"SLC12A3"以及"case report"或"case series"或"family study"或"pedigree"进行组合；中文检索词包括："Gitelman综合征"或"吉特尔曼综合征"或"吉特曼综合征"或"家族性低钾低镁血症"，与"突变"或"变异"或"基因型"或"SLC12A3"及"病例报告"或"病例系列"或"家系研究"或"家系分析"进行组合。为确保检索全面性，通过追溯纳入文献的参考文献进行补充检索。

1.3.2 文献纳入和排除标准 纳入标准：①符合GS诊断标准；②提供基因检测结果并明确*SLC12A3*基因突变；③有临床资料（症状、实验室结果、治疗方案等）；④研究类型为病例报告、病例系列、家系分析；⑤患者年龄≥18岁。排除标准：①动物实验或基础研究；②缺乏临床或遗传学数据；③综述、摘要或会议记录；④重复报道；⑤合并其他疾病；⑥非英文或中文文献。

1.3.3 数据提取 由2名研究者独立提取数据，包括：研究国家/地区、发表年份、病例数、性别、发病年龄、突变类型与位点、临床表现、实验室指标、治疗方案及疗效。若存在分歧，由第3名研究者协商裁定。

2 结 果

2.1 病例结果

2.1.1 患者基本信息及临床表现 本研究共纳入4例确诊为GS的患者，其中患者1为女性，患者2、3和4均为男性，年龄分别为50岁、26岁、32岁和24岁。均以低钾血症为主要表现，部分患者合并低镁血症和代谢性碱中毒。临床症状存在一定差异，但总体呈现电解质紊乱临床特征。具体临床特点及实验室检查见表1。

2.1.2 患者基因及家系基因结果 4例患者临床表现均高度怀疑为GS，征得患者及家属同意后，采集患者1及其女儿、母亲，患者2及其父母亲，患者3及其儿子、母亲的外周血，患者4及其父母进行全外显子组基因检测。结果显示，4

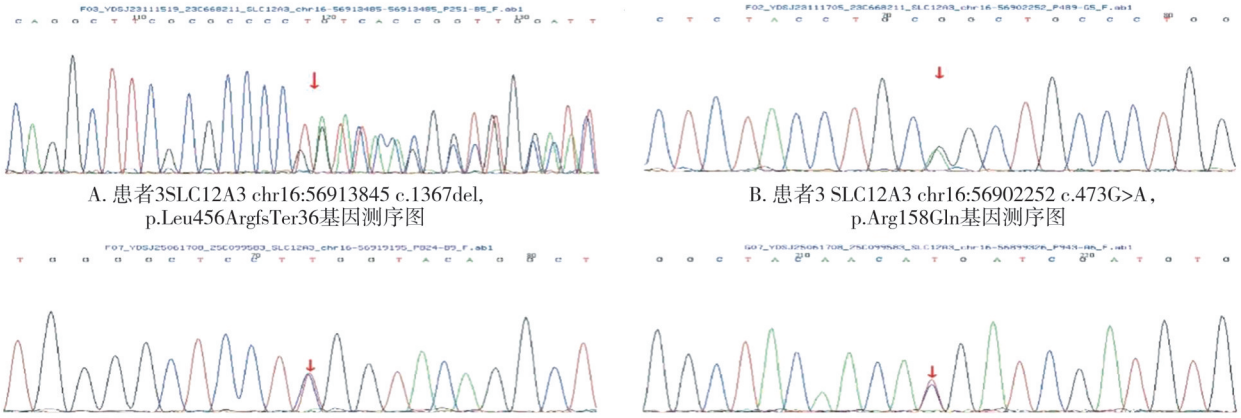
表1 4例GS病例临床特点及实验室检查结果

参数	患者1	患者2	患者3	患者4	参考范围
年龄（岁）	50	26	32	24	
性别	女	男	男	男	
首发症状	血糖升高 无症状低血钾	右下腹痛	双下肢无力	无症状低血钾	
其他症状	无	无	前驱反复上呼吸道感染	无	
病程	2年	1年	10年	2个月	
血压	正常	正常	正常	正常	
既往血钾最低值（mmol/L）	2.96	2.16	2.60	2.40	3.50~5.50
既往血镁最低值（mmol/L）	0.43	0.60	0.49	0.69	0.80~1.20
血生化指标					
血钾（mmol/L）	3.20	2.08	2.82	2.45	3.50~5.50
血钠（mmol/L）	141.00	140.00	139.00	140.00	136.00~146.00
血氯（mmol/L）	96.00	97.00	93.00	99.00	96.00~108.00
血钙（mmol/L）	2.61	2.40	2.50	2.38	2.10~2.70
血镁（mmol/L）	0.48	0.64	0.49	0.61	0.80~1.20
血磷（mmol/L）	1.64	1.09	1.42	1.52	0.80~1.60
二氧化碳结合力（mmol/L）	29.00	30.00	29.00	28.00	19.00~29.00
酸碱平衡	代谢性碱中毒	代谢性碱中毒	代谢性碱中毒	代谢性碱中毒	
血糖（mmol/L）	6.55	5.09	6.24	5.13	3.90~-6.10
肌酐（μmol/L）	58.00	63.00	64.00	61.00	27.00~124.00
尿素氮（mmol/L）	5.83	5.93	4.79	7.60	1.80~7.50
24 h尿电解质					
尿钾（mmol）	44.10	55.19	63.58	56.22	25.00~100.00
尿钠（mmol）	134.80	159.90	200.60	149.80	
尿氯（mmol）	151.90	198.90	200.60	177.10	
尿钙（mmol）	0.47	0.35	0.37	0.60	2.50~7.50
尿镁（mmol）	3.31	4.37	5.64	2.90	2.00~8.00
尿磷（mmol）	14.06	26.25	19.56	18.61	
尿肌酐（mmol）	11.75	17.36	16.34	8.76	5.30~17.70
尿钙/尿肌酐	0.04	0.02	0.02	0.07	
RAAS					
血浆肾素浓度（μIU/mL）	144.10	13.10	500.00	88.80	4.40~46.10
醛固酮（ng/dL）	13.10	7.15	18.10	6.76	3.00~35.30
醛固酮/肾素	0.1	0.5	0.0	0.1	≤3.7
治疗药物	氯化钾缓释片、门冬氨酸钾镁片	氯化钾缓释片	枸橼酸钾颗粒、门冬氨酸钾镁片	氯化钾缓释片、门冬氨酸钾镁片	
药物疗效（2周复查）	血糖改善	再未腹痛	乏力改善	血钾改善	
血钾（mmol/L）	3.30	3.02	/	3.34	3.50~5.50
血镁（mmol/L）	0.42	0.71	/	0.66	0.80~1.20

例患者均为SLC12A3基因杂合突变：患者1为外显子4区2个杂合突变：c.1288T>G和c.1077C>G，前者在其母亲及女儿均可见杂合变异。患者2为外显子4区2个杂合突变：c.1456G>A和c.2548+253C>T，其家系检测结果提示父亲存在前者杂合变异，母亲存在后者杂合突变。患者3样本检测到SLC12A3基因有2个杂合突变（表4）：①（c.1367del）杂合突变，导致氨基酸序列移码（p.Leu456ArgfsTer36）；②（c.473G>A）杂合突变，导致第158号氨基酸由精氨酸变为谷氨酰胺（p.Arg158Gln），以上2个杂合突变位点，均已被报道。患者4的基因有2个突变位点，家系检测结果提示母亲存在前者杂合变异，父亲存在后者杂合变异。根据患者症状、实验室检查，结合基因检测结果及既往文献报道，并参照ACMG指南，4例患者均诊断为GS（典型基因测序图见图1，4例患者及其家系基因检测结果见表2）。

2.2 文献回顾结果

2.2.1 文献检索结果 通过数据库检索近5年发表的相关文献，共检索到261篇文献，其中英文文献153篇，中文文献108篇。经过EndNote X9去除重复文献78篇，然后阅读文献的标题和摘要，排除明显不符合纳入标准的研究。剩余43篇文献，在阅读全文后，最终纳入了17篇文献。文献筛选流程图见图2。



A. 患者3SLC12A3 chr16:56913845 c.1367del, p.Leu456ArgfsTer36基因测序图

B. 患者3 SLC12A3 chr16:56902252 c.473G>A, p.Arg158Gln基因测序图

C. 患者4 SLC12A3 chr16:56919195 c.1844C>T，基因测序图

D. 患者4 p.Ser615Leu 及SLC12A3 chr16:56999326 c.179C>T, p.Thr60Met测序图

注：红色箭头指向为基因突变位置

图1 典型基因测序图

表2 患者及其家系基因检测结果

病例编号	基因	染色体位置	转录本外显子	核苷酸氨基酸	合子类型	正常人频率	ACMG致病性分析	亲属检测结果			
								父亲	母亲	儿子	女儿
患者1	SLC12A3	chr16:56 913 092	NM_003 39.3;exon10	c.1288T>G,p.Cys430Gly	杂合	-	致病性	-	杂合变异	-	杂合变异
	SLC12A3	chr16:56 906 680	NM_003 39.3;exon8	c.1077C>G,p.Asn359Lys	杂合	0.000 199 7	可能致病	-	无	-	无
患者2	SLC12A3	chr16:56 914 054	NM_003 39.3;exon12	c.1456G>A,p.Asp486Asn	杂合	0.000 342 7	致病性	杂合变异	无	-	-
	SLC12A3	chr16:56 927 219	NM_003 39.3;intro21	c.2548+253C>T,p.	杂合	-	致病性	无	杂合变异	-	-
患者3	SLC12A3	chr16:56 913 845	NM_0011 26108.2;exon 11	c.1367del,p.Leu456ArgfsTer36	杂合	-	致病性	-	-	杂合变异	-
	SLC12A3	chr16:56 902 252	NM_0011 26108.2;exon 3	c.473G>A,p.Arg158Gln	杂合	0.000 095 6	致病性	-	杂合变异	-	-
患者4	SLC12A3	chr16:56 919 195	NM_0011 26108.2;exon 15	c.1844C>T,p.Ser615Leu	杂合	0.000 086 0	致病性	-	杂合变异	-	-
	SLC12A3	chr16:56 999 326	NM_0011 26108.2;exon 1	c.179C>T,p.Thr60Met	杂合	0.002 564 1	致病性	杂合变异	-	-	-

注：-，无数据

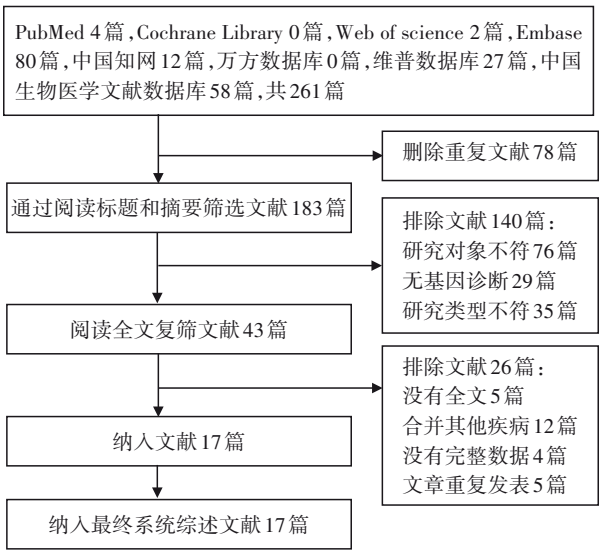


图2　文献筛选流程图

2.2.2　纳入研究的基本特征　在纳入的17项研究中，8项研究[5-12]以英文发表，9项研究[13-21]以中文发表，发表时间为近5年内。17项研究纳入了17例遗传学确诊的GS患者，其中男性患者13例，女性患者4例，发病年龄范围为19~56岁，5例患者存在家族史。纳入研究的基本特征见表3。

表3　纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	性别	年龄（岁）	家族史
Ma FH等[10]2025年	中国	男	43	有
Rocha J等[11]2023年	葡萄牙	男	21	无
Chen WQ等[8]2023年	中国	男	49	无
Bi Y等[5]2023年	中国	男	19	有
Flisiński M等[9]2022年	波兰	女	28	无
Chen SY和Jie N[7]2022年	中国	男	24	无
Chen Q等[6]2021年	中国	男	40	有
Yu RZ和Chen MS[12]2020年	中国	男	55	有
刘隽等[15]2020年	中国	女	49	无
孙晨霞等[16]2020年	中国	女	27	无
李舒月等[14]2021年	中国	男	30	无
郑桂敏等[20]2021年	中国	男	26	无
唐超燕等[18]2023年	中国	女	56	无
蔡晓晓等[13]2023年	中国	男	36	有
孙俊英等[17]2024年	中国	男	43	无
徐茜等[19]2024年	中国	男	24	无
林彦琳等[21]2024年	中国	男	21	无

2.2.3　临床表型总结　在纳入的17项研究中，10例患者以肌无力或反复乏力为首发症状，3例患者无明显症状，其余患者则表现为四肢抽搐、肌肉酸痛、心悸或胸闷等。15例患者血压正常，另外2例表现为高血压及低血压。整体来看，患者的临床表现具有明显的异质性。实验室检查方面，所有患者均检测了血钾水平，为1.63~3.21 mmol/L，均表现为低钾血症。16例患者检测了血镁水平，其中10例低于正常范围，6例在正常范围内。15例患者检测了血钠，2例低于正常范围。13例患者检测了血钙，其中2例低于正常范围，其余在正常范围内。14例患者检测了尿钙，结果显示11例为低尿钙，3例为正常。所有患者均进行了动脉血气分析，结果显示13例存在代谢性碱中毒，仅4例酸碱度在正常范围。综上所述，文献报道的患者多数以低钾血症和肌无力为主要表现，常伴低镁血症和低钙尿症。尽管具体症状和实验室异常存在差异，但代谢性碱中毒是较为一致的特征。患者临床表型和具体实验室检查结果见表4。

2.2.4　遗传学特征总结　在纳入的病例中，所有患者均接受了全外显子组测序。检测结果显示，致病基因主要集中于SLC12A3，其中部分病例合并CLCNKB基因突变。突变类型方面，错义突变最为常见（如c.1964G>A，c.536T>A，c.911C>T，c.1262G>T等），其次为剪接位点突变（如c.852+1G>A，c.506-1G>A，c.2089_2095del等）、无义突变（如c.2532G>A，p.Trp844*），以及缺失/插入突变（如c.965-1_976delGCGGA-CATTTTGinsACCGAAAATTTT）。部分病例存在复合杂合突变（如c.248G>A与c.2532G>A；c.433C>T与c.1316G>T），亦有纯合突变（如c.852+1G>A，c.911C>T，c.1262G>T等）。致病性判定方面，大部分变异被归类为致病，少数为可能致病或“意义未明”。值得注意的是，有病例检测到SLC12A3与CLCNKB的双基因变异（如SLC12A3：c.1456delG>A与CLCNKB：c.118delA），提示部分患者可能存在复杂的遗传背景。总体来看，SLC12A3基因突变具有高度异质性，涵盖错义、无义、剪接、缺失及移码等多种类型，既有纯合突变也有复合杂合突变。本研究病例的突变谱与既往文献的报道基本一致，但亦发现个别可能的新发突变，进一步丰富了GS的遗传学特征。患者遗传学特征具体情况见表5。

2.2.5　治疗与预后　在纳入的病例中，所有患者均接受了不同形式的钾和（或）镁补充治疗，包括口服氯化钾缓释片、氯化钾溶液、静脉补钾、门冬氨酸钾镁片及氧化镁等。大部分患者还联合使用了醛固酮拮抗剂（螺内酯、依普利酮）、保钾利尿剂（阿米洛利）、或其他辅助药物（吲哚美辛、培哚普利、厄贝沙坦等）。部分病例在治疗过程中因副作用（如螺内酯相关乳腺增生）而调整药物方案。总体来看，电解质水平在多数患者中得到一定程度的纠正。血清钾多维持在正常低限水平（3.0~3.5 mmol/L），血清镁常处于正常低限水平（0.48~0.84 mmol/L）。部分患者虽仍存在低钾血症或低镁血症，但症状（如乏力、肢体麻木、四肢抽搐等）较治疗前明显改善。个别患者在规律服药的情况下电解质水平难以完全纠正，提示长期管理的挑战性。

随访结果显示，大多数患者在维持治疗下能够基本控制症状并维持日常生活功能，但完全纠正血钾、血镁水平仍较为困难。部分病例需要根据电解质水平反复调整药物剂量或联合用药，提示GS治疗需长期的个体化方案（具体治疗及

表4 17例患者临床表型和实验室检查结果

纳入研究	首发症状	其他症状	血压	血钾（mmol/L）	血镁（mmol/L）	血钠（mmol/L）	血钙（mmol/L）	尿钙	酸碱平衡
Ma FH等[10]2025年	肢体无力	单侧肢体麻痹，肌肉疼痛，心悸，胸闷	正常	2.87	0.54	138.00	2.41	低	代谢性碱中毒
Rocha J等[11]2023年	全身肌无力	虚弱、肌痛	高血压	3.10	1.04	138.00	1.23	低	代谢性碱中毒
Chen WQ等[8]2023年	疲劳、多尿，反复肌肉无力	肾小管性酸中毒	正常	2.09	0.97	148.00	2.00	低	正常
Bi Y等[5]2023年	四肢间歇性抽搐	四肢肌力下降、呼吸困难	正常	2.40	0.69	141.40	2.44	低	代谢性碱中毒
Flisiński M等[9]2022年	无症状低钾血症	无	低血压	2.40	0.55	136.60	2.51	正常	正常
Chen SY和Jie N[7]2022年	肢体无力	无	正常	1.66	0.40	132.60	2.21	低	代谢性碱中毒
Chen Q等[6]2021年	复发性乏力	呼吸困难	正常	2.00	0.92	139.00	2.15	正常	代谢性碱中毒
Yu RZ和Chen MS[12]2020年	上肢反复麻木，疲劳，低钾血症	无	正常	3.21	0.93	139.50	2.30	低	正常
刘隽等[15]2020年	四肢肌肉酸痛	夜尿增多，体质量28.0 kg	正常	2.40	0. 88	143.00	2.27	低	代谢性碱中毒
孙晨霞等[16]2020年	痛风性关节炎	–	正常	2.70	0.75	140.00	2.24	–	代谢性碱中毒
李舒月等[14]2021年	心慌、胸闷	发育不良，体态消瘦，轻度脱水，三角形脸型	正常	1.63~3.18	0.63~0.69	133.60~134.70	–	正常	正常
郑桂敏等[20]2021年	腰痛伴乏力	腰酸、尿频、食欲减退、恶心、腹胀	正常	1.70~3.10	0.49~0.62	–	–	–	代谢性碱中毒
唐超燕等[18]2023年	无症状低钾血症	无肢体乏力、呕吐及腹泻	正常	2.47	0.59	–	–	低	代谢性碱中毒
蔡晓晓等[13]2023年	乏力、四肢麻木	夜尿次数增多	正常	2.60	–	140.00	2.30	低	代谢性碱中毒
孙俊英等[17]2024年	无症状低钾血症	–	正常	2.80	0.54	136.80	–	–	代谢性碱中毒
徐茜等[19]2024年	四肢乏力、发麻	–	正常	2.75	0.43	145.00	2.31	低	代谢性碱中毒
林彦琳等[21]2024年	发作性周身乏力	–	正常	2.37	0.82	138.00	2.32	低	代谢性碱中毒

注：–，无数据

预后情况见表6）。

2.3 不同血钾水平的临床及遗传学特征差异性比较

根据低钾血症的严重程度[1,22]，分析以上21例患者不同血钾水平临床特征的差异性，结果显示血钾<2.0 mmol/L时，患者可能出现腹胀、恶心、食欲不振等消化道反应及腰痛等非特异性症状，血钾在2.0~3.0 mmol/L的患者临床症状最多，其中以乏力、多尿及无症状性低血钾最为常见。值得注意的是，2.0~2.5 mmol/L的低血钾患者可能表现出呼吸困难、抽搐等症状，而2.5~3.0 mmol/L的低血钾患者则更多出现肢体麻木症状，血钾水平在3.0~3.5 mmol/L的患者通常临床不适较少，以乏力、肢体麻木及肌痛为主要表现。另外，血钾<2.0 mmol/L的患者有可能出现基因错义、移码、剪接位点及无义等多种突变类型，但均为纯合突变。2.0~2.5 mmol/L及3.0~3.5 mmol/L的低血钾患者最多出现基因错义突变，且多为杂合类型。相较前者，2.5~3.0 mmol/L的低血钾患者虽然也更多表现为错义突变，但其更多表现为纯合状态。不可忽视的是，同一患者可能出现不同的基因突变类型或状态见表7。

表5 17例患者的遗传学特征

纳入研究	基因检测方法	基因突变点位	突变类型	突变状态	致病性判定
Ma FH等[10]2025年	全外显子组测序	SLC12A3:c.1964G>A	错义	纯合	可能致病
Rocha J等[11]2023年	全外显子组测序	SLC12A3:c.852+1G>A	剪接位点	纯合	致病性
Chen WQ等[8]2023年	全外显子组测序	SLC12A3:c.965-1_976delGCGGACATTTTTGinsACCGAAAATTTTSLC12A3:c.1112T>C,p.Ile371Thr	缺失	杂合	致病性
Bi Y等[5]2023年	全外显子组测序	SLC12A3:c.857 A>C SLC12A3:c.2089_2095del	错义 移码	杂合	致病性
Flisiński M等[9]2022年	全外显子组测序	SLC12A3:c.2186G>T,p.Gly729Val+c.1247G>C,p.Cys416Ser	–	杂合	致病性
Chen SY和Jie N[7]2022年	全外显子组测序	SLC12A3:C.248G>A(p.Asg83Gln) SLC12A3:C.2532G>A(p.Trp844*)	错义 无义	杂合 杂合	致病性 可能致病
Chen Q等[6]2021年	全外显子组测序	SLC12A3:c.2038-1delG SLC12A3:c.2012 T>G SLC12A3:c.2038-1delGSLC12A3:c.2012 T>G	剪接位点 错义	杂合 杂合	致病性 可能致病
Yu RZ和Chen MS[12]2020年	全外显子组测序	SLC12A3:chr16:56903671,Exon4,c.536T>A,p.Val179Asp	错义	纯合	致病性
刘隽等[15]2020年	全外显子组测序	SLC12A3:c.2671C>G,p.Leu891Val SLC12A3:c.1077C>G,p.Asn359Lys	错义	杂合	致病性
孙晨霞等[16]2020年	全外显子组测序	SLC12A3:c.179C>T,p.Thr60Met SLC12A3:c.2570A>G,p.Tyr857Cys	错义	杂合	致病性 意义未明
李舒月等[14]2021年	全外显子组测序	SLC12A3:c.1456delG>A,p.(Asp486Asn) CLCNKB:c.118delA,p.(Arg40Glyfs*4)	错义 移码	杂合	可能致病 意义未明
郑桂敏等[20]2021年	全外显子组测序	SLC12A3:c.506-1G>A	剪接位点	纯合	致病性
唐超燕等[18]2023年	全外显子组测序	SLC12A3:c.433C>T,p.Arg145Cys SLC12A3:c.1316G>T,p.Gly439Val	错义	杂合	致病性
蔡晓晓等[13]2023年	全外显子组测序	SLC12A3:c.248G>A,p.Arg83Gln SLC12A3:c.965-1_976delinsACCGAAAATTTT	错义 缺失-插入	杂合	致病性
孙俊英等[17]2024年	全外显子组测序	SLC12A3:c.911C>T,p.Thr304Met	错义	纯合	致病性
徐茜等[19]2024年	全外显子组测序	SLC12A3:c.1262G>T,p.Cys421Phe	错义	杂合	致病性
林彦琳等[21]2024年	全外显子组测序	SLC12A3:c.1456G>A,p.Asp486Asn	错义	纯合	致病性

注:–,无数据

表6 17例患者治疗和预后情况

纳入研究	治疗方案		疗效
	初始方案	随访方案	
Ma FH等[10]2025年	口服氯化钾缓释片、天冬氨酸钾镁、螺内酯	同初始方案	仍有电解质紊乱,伴单侧肢体瘫痪
Rocha J等[11]2023年	口服胃肠外钾、镁补充剂	同初始方案	血清钾、镁、钙水平得到控制
Chen WQ等[8]2023年	口服氯化钾缓释片1 g 3次/d,螺内酯20 mg 2次/d	同初始方案	症状明显改善
Bi Y等[5]2023年	口服氯化钾缓释片2 g 3次/d、天冬氨酸钾镁2片3次/d、螺内酯40 mg/d	同初始方案	症状改善,血钾仍低于正常水平
Flisiński M等[9]2022年	口服氯化钾600 mg 次/4 h、氯化镁100 mg 次/8 h	同初始方案	–
Chen SY和Jie N[7]2022年	口服及静脉补充钾和镁	同初始方案	血镁升至0.48 mmol/L,血钾升至3.08 mmol/L,疲劳症状改善
Chen Q等[6]2021年	氯化钾缓释片1 g 3次/d、氧化镁188 mg 1次/d、培哚普利4 mg 1次/晚	同初始方案	低血钾纠正,疲劳无复发
Yu RZ和Chen MS[12]2020年	氯化钾缓释片1 g 3次/d	同初始方案	低钾血症纠正,手麻木和疲劳缓解
刘隽等[15]2020年	静脉联合口服补充氯化钾3~5 g/d	初氯化钾口服液10 mL 3次/d,后10 mL 4次/d	血钾水平稳定,未出现肢体乏力、酸胀等
孙晨霞等[16]2020年	氯化钾缓释片	同初始方案	电解质趋于稳定,无疲倦乏力
李舒月等[14]2021年	口服氯化钾缓释片1 g 3次/d,螺内酯20 mg 2次/d	口服氯化钾缓释片1 g 3次/d,螺内酯40 mg 2次/d	血钾恢复正常,血镁较前升高,仍偏低
郑桂敏等[20]2021年	口服补钾、补镁及醛固酮拮抗剂	口服氯化钾缓释片2 g 3次/d,螺内酯20 mg 2次/d	血钾、血镁水平均正常,无乏力等不适
唐超燕等[18]2023年	口服氯化钾缓释片1g 3次/d、门冬氨酸钾镁0.596 g 3次/d、螺内酯20 mg 2次/d	同初始方案	电解质水平趋于稳定
蔡晓晓等[13]2023年	长期补钾和/或补镁	同初始方案	–
孙俊英等[17]2024年	静脉补充氯化钾15 mL/d,口服门冬氨酸钾镁片1片3次/d,螺内酯片20 mg 3次/d	口服氯化钾缓释片2 g 3次/d、门冬氨酸钾镁2片3次/d、螺内酯20 mg 3次/d	电解质均达标
徐茜等[19]2024年	口服及静脉补钾(每日总量9 g)、螺内酯40 mg 3次/d、吲哚美辛25 mg 3次/d、静脉补镁、厄贝沙坦150 mg 1次/d	门冬氨酸钾镁140 mg 3次/d、氯化钾缓释片1.5g 3次/d、吲哚美辛25 mg 3次/d、螺内酯40 mg 3次/d、厄贝沙坦150 mg 1次/d	血钾血镁维持在正常范围,全身乏力症状明显缓解
林彦琳等[21]2024年	螺内酯60 mg 2次/d、门冬氨酸钾镁片2片3次/d、氯化钾溶液20 mL 3次/d、枸橼酸钾颗粒2.9 g 3次/d	螺内酯致乳腺增生、胀痛,停螺内酯,改依普利酮50 mg 2次/d,余同初始方案	血钾3.00~3.20 mmol/L,血镁0.79~0.84 mmol/L,乳腺症状缓解

注:–,无数据

表7 21例患者不同血钾水平的临床及遗传学特征比较（*n*,%;mmol/L）

项目	3.0~<3.5（*n*=2）	2.5~<3.0（*n*=7）	2.0~<2.5（*n*=9）	<2.0（*n*=3）
临床特征				
乏力	2(16.67)	4(33.33)	4(33.33)	2(16.67)
多尿		1(25.00)	2(50.00)	1(25.00)
肢体麻木	1(25.00)	3(75.00)		
肌痛	1(33.33)	1(33.33)	1(33.33)	
心悸		1(50.00)		1(50.00)
呼吸困难			2(100.00)	
血糖升高		1(100.00)		
腹痛			1(100.00)	
腹胀				1(100.00)
关节痛		1(100.00)		
腰痛				1(100.00)
间歇抽搐			1(100.00)	
消瘦			1(50.00)	1(50.00)
恶心、纳差				1(100.00)
无症状低血钾		2(40.00)	3(60.00)	
遗传学特征				
基因突变类型				
错义	3(15.00)	6(30.00)	9(45.00)	2(10.00)
缺失		1(100.00)		
移码		1(50.00)		1(50.00)
剪接位点	1(20.00)	1(20.00)	2(40.00)	1(20.00)
无义				1(100.00)
基因突变状态				
纯合	1(14.29)	3(42.86)	1(14.29)	2(28.56)
杂合	3(33.33)	2(22.22)	4(44.45)	

3 讨 论

GS是一种由SLC12A3基因突变引起的常染色体隐性遗传性肾小管疾病，其临床表现包括低钾血症、代谢性碱中毒、低镁血症及低钙尿症等[1,23]。尽管GS在临床上并不罕见，但临床表型存在明显差异，且部分患者可能被误诊为其他电解质代谢紊乱性疾病[24-26]。因此，临床病例的深入总结与遗传学分析对于提高诊断的准确性和理解疾病的遗传机制具有重要意义。本研究回顾性分析了4例GS患者的临床特点及家系遗传学结果，并结合系统性文献综述，对GS的临床异质性、基因突变类型与表型的相关性、诊断流程及治疗策略进行了探讨，以期为临床实践提供更为系统的参考。

3.1 GS的临床表型特征

本研究4例GS患者临床表型个体差异明显。然而，这4例患者均表现出不同程度的低钾血症，部分患者伴有乏力、四肢麻木或肌肉抽搐等症状，与既往文献报道的最常见临床表现相符[27]。值得注意的是，其中部分患者在症状出现前已存在长期隐匿的低钾血症，提示GS的临床表型具有一定的隐匿性和多样性。患者1临床表现无明显特异性，因血糖升高就诊时发现低钾血症，低钾血症与血糖升高本身并无必然联系，但对于GS患者，既往已有数项研究报告了空腹血糖水平升高，胰岛素抵抗增加[28-29]，法国1项队列研究发现，GS患者口服葡萄糖负荷后的血浆葡萄糖和胰岛素浓度要高得多，糖尿病前期发病率较对照组高2倍以上并且存在明显胰岛素抵抗[28]。同样，我国的1项队列研究发现，对67例GS患者进行随访，32例发生了糖代谢异常，而GS的糖尿病发病率也有明显升高[29]。其机制多考虑与镁离子代谢异常，引发胰岛素信号通路障碍相关[30]。本研究病例与循证结果均提示，GS的临床表型存在高度异质性。虽然低钾血症和相关神经肌肉症状最具特征性，但其他表现（如血镁水平、血压情况及症状严重程度）在不同个体间差异明显[31]。这种临床表型的异质性不仅增加了临床诊断的难度，也提示在临床实践中应结合家族史、基因检测以及动态监测电解质水平并进行综合评估。

3.2 遗传学特征与基因型-表型关系

自1996年首次发现SLC12A3基因纯合或杂合突变是GS的病因以来，大量研究证实该基因突变与疾病表型密切相关[4,32-34]。SLC12A3编码肾远曲小管中的Na-Cl共转运蛋白（Na-Cl cotransporter，NCC），其功能丧失可导致钠、氯重吸收障碍，从而继发低钾血症、低镁血症及低钙尿症[1,35-36]。迄今为止，在HGMD数据库中已收录超过500个与GS相关的突变，这些突变可通过多种机制导致NCC蛋白功能丧失，包括影响蛋白合成、翻译后修饰、细胞膜插入、转运活性及促进蛋白降解[37]。本研究文献综述结果提示部分患者可能存在更复杂的遗传模式，而致病性判定方面，仍需要进一步的功能学验证。结合国内外文献，本研究结果与既往报道基本一致：中国人群中p.D486N与p.T60M为高频突变位点[38]，

而本研究患者中亦可见到与之相符的突变（如患者2的p.D486N），支持其在我国人群中的代表性。同时，部分家系成员虽携带致病突变，但临床表型轻微甚至不表现出典型症状，提示基因型与表型之间存在不完全一致性，其机制可能涉及修饰基因、环境因素或代偿机制[39]。值得注意的是，随着基于更大人群的遗传数据和功能研究的不断积累，一些常见基因突变类型的数据不断更新，最近国内报道的GS患者的突变位点（如p.C430G）即与患者1突变位点重合[40]，这也提示临床上GS患者基因测序和靶向分析的重要性。更大样本量数据的更新也有可能意味着遗传变异的分类可能随之发生调整。

根据2016年改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease：Improving Global Outcomes，KDIGO）基于世界卫生组织不良事件分级标准制定的GS低钾血症分级方法，结合患者既往最低血钾水平，将21例患者按不同血钾水平进行分组，并比较其相应的临床特征。结果表明，血钾水平越低，临床症状越复杂，且临床特征缺乏特异性，该趋势与既往研究结果一致[1,22]。在基因突变类型中，错义突变最为常见，且广泛分布于各血钾水平组别。此外，在血钾<2.0 mmol/L的患者中，GS相关基因突变类型相对多样，但均为纯合突变。上述患者的临床表型及遗传学差异可能为深入理解GS的发病机制提供一定依据，但仍需更大样本量的研究以进一步揭示潜在规律，并为临床诊疗提供更具指导意义的证据。

综上，本研究不仅验证了*SLC12A3*基因突变在GS发病机制中的核心地位，还提示GS的遗传背景存在高度异质性，部分患者可能呈现多基因共同致病的遗传模式。未来仍需通过功能学实验和更大样本的多中心研究，以阐明基因型-表型的相关性，探索潜在的修饰因素，并推动临床诊断、遗传咨询和个体化治疗的发展。

3.3 治疗与管理策略

GS的根本病因在于*SLC12A3*基因突变导致的NCC功能缺陷，该转运体仅在肾远曲小管表达，负责Na^+/Cl^-的重吸收[1,35-36]。由于目前尚无特异性治疗药物，临床治疗主要集中在纠正电解质代谢紊乱和缓解症状[11]。循证医学证据表明，氯化钾是首选的补钾制剂，不仅能够有效提高血钾水平，还能部分纠正碱中毒[24]；而低镁血症的纠正更具挑战性，因镁离子缺乏与焦磷酸盐代谢紊乱相关，长期未能纠正可导致软骨钙质沉着及软骨钙化，因此补镁在治疗中亦至关重要[41]。保钾利尿剂（如螺内酯、依普利酮、阿米洛利）可通过减少远曲小管和集合管钾丢失来辅助改善低钾状态，而在伴随RAAS激活的患者中，RAAS抑制剂（如血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂）则可作为联合治疗选择[42-43]。在本研究纳入的病例中，治疗以口服或静脉补钾、补镁为核心，部分患者同时接受螺内酯或依普利酮以维持电解质稳定[21]。结果显示，大多数患者在规律补钾和补镁治疗后血钾和血镁水平得到改善，相关症状如肌无力、疲劳、肢体麻木等得到明显缓解。然而，仍有个别患者因治疗依从性差或药物不良反应（如螺内酯引起乳腺增生）导致疗效不佳或需调整方案[21]。此外，少数病例在补镁后血镁水平仍难以完全恢复，提示低镁血症可能存在较强的顽固性，需长期、足量且个体化方案调整。综上所述，GS的治疗以电解质补充为基础，辅以保钾利尿剂或RAAS抑制剂可提高疗效，但仍面临血镁纠正困难、依从性不足及药物不良反应等挑战，未来研究可探索更精准的治疗策略，以改善患者长期预后与生活质量。

3.4 局限性

本研究存在一定局限性：①病例数较少，仅纳入4例患者，样本量较小，难以全面反映GS在我国人群中的临床谱系及遗传学特征，研究结论的外推性受限。②本研究为单中心回顾性研究，部分临床资料存在缺失或记录不完整，可能影响对临床表型的精确分析。③尽管通过全外显子组测序结合Sanger测序验证发现了多个致病性突变，但未进行蛋白质功能实验验证，基因型-表型的因果关系仍需进一步研究。④系统文献综述虽纳入近5年较为全面的病例报道，但可能存在发表偏倚，且部分研究随访资料不足，限制了对长期预后的总结。未来仍需开展大样本、多中心的前瞻性研究，并结合功能学实验，以进一步阐明GS的临床特征、遗传机制及个体化治疗策略。

综上，本研究对该类病例的临床资料进行系统分析，结果显示患者多以低钾血症、代谢性碱中毒

及肌无力为主要表现，部分伴有心律失常，临床特征存在一定异质性。既往研究提示，早期识别并规范补钾、补镁治疗对改善症状及预后具有重要意义。鉴于本研究纳入的病例数有限，仍需进一步开展大样本、多中心的前瞻性研究，以深入探讨其临床表型特征及优化诊疗方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 井高静、傅松波：研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写；王宏宇、王意、朱泊羽、高飞：数据收集；肖海英、刘进进、汤旭磊：实验技术指导；徐春：研究方案设计、论文修改

参 考 文 献

[1] 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(1): 24-33.

[2] Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation[J]. Nat Genet, 2008, 40(5): 592-599.

[3] Kondo A, Nagano C, Ishiko S, et al. Examination of the predicted prevalence of Gitelman syndrome by ethnicity based on genome databases[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 16099.

[4] 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.

[5] Bi Y, Kuang MY, Li ML. Novel heterozygous mutations of SLC12A3 gene in a Chinese pedigree with Gitelman syndrome: a care-compliant case report[J]. Medicine, 2023, 102(35): e34967.

[6] Chen Q, Wang XY, Min JJ, et al. Kidney stones and moderate proteinuria as the rare manifestations of Gitelman syndrome[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1): 12.

[7] Chen SY, Jie N. Gitelman syndrome: a case report[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(17): 5893-5898.

[8] Chen WQ, Zhou Q, Chen HJ, et al. Novel compound heterozygous variants of SLC12A3 gene in a Chinese patient with Gitelman syndrome: a case report[J]. Front Genet, 2023, 14: 1067242.

[9] Flisiński M, Skalska E, Mączyńska B, et al. Gitelman syndrome with normocalciuria-a case report[J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 170.

[10] Ma FH, Wusiman R, Ma R, et al. The role of SLC12A3 gene variant c.1964G>A in co-existing Gitelman syndrome and unilateral limb paralysis: a case report and literature review[J]. BMC Nephrol, 2025, 26(1): 153.

[11] Rocha J, Pacheco M, Matos M, et al. Gitelman syndrome: a case report[J]. Cureus, 2023, 15(5): e38418.

[12] Yu RZ, Chen MS. Gitelman syndrome caused by a rare homozygous mutation in the SLC12A3 gene: A case report[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(18): 4252-4258.

[13] 蔡晓晓，童 郁，陈 璐，等. 一例Gitelman综合征家系的临床特征及基因突变分析[J]. 中国卫生检验杂志，2023，33(11)：1351-1353.

Cai XX, Tong Y, Chen L, et al. Clinical characteristics and gene mutation analysis of a pedigree with Gitelman syndrome[J]. Chin J Health Lab Technol, 2023, 33(11): 1351-1353.

[14] 李舒月，姜春艳，李 琳，等. SLC12A3和CLCNKB双基因纯合变异的Gitelman综合征患者临床与基因变异特点1例分析[J]. 现代医药卫生，2021，37(17)：3047-3050.

Li SY, Jiang CY, Li L, et al. Clinical and genetic variation characteristics of Gitelman syndrome with homozygous variation of SLC12A3 and CLCNKB: an analysis of one case[J]. J Mod Med Health, 2021, 37(17): 3047-3050.

[15] 刘 隽，王瑞风，窦为娟，等. SLC12A3基因突变导致的血镁正常型Gitelman综合征1例及文献复习[J]. 中国临床研究，2020，33(11)：1557-1559.

Liu J, Wang RF, Dou WJ, et al. Gitelman syndrome with normal blood magnesium caused by SLC12A3 gene mutation: a case report and literature review[J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(11): 1557-1559.

[16] 孙晨霞，谭 宁，贺守第，等. 以痛风为首发表现的Gitelman综合征一例[J]. 中华风湿病学杂志，2020，24(3)：203-205.

Sun CX, Tan N, He SD, et al. A case of Gitelman syndrome with gout as the first manifestation[J]. Chin J Rheumatol, 2020, 24(3): 203-205.

[17] 孙俊英，许涵玉，线伟华，等. 健康体检发现Gitelman综合征1例[J]. 中华健康管理学杂志，2024，10(7)：545-546.

Sun JY, Xu HY, Xian WH, et al. Annual health check revealed Gitelman syndrome: a case report[J]. Chin J Health Manag, 2024, 10(7): 545-546.

[18] 唐超燕，李福梅，伍冬梅，等. Gitelman综合征及其家系基因研究一例[J]. 临床内科杂志，2023，40(6)：431-432.

Tang CY, Li FM, Wu DM, et al. A case study of Gitelman syndrome and its family genes[J]. J Clin Intern Med, 2023, 40(6): 431-432.

[19] 徐 茜，鞠海兵，崔 涛. Gitelman综合征一例[J]. 中国医师杂志，2024，26(1)：132-135.

Xu Q, Ju HB, Cui T. A case of gitelman syndrome[J]. J Chin Physician, 2024, 26(1): 132-135.

[20] 郑桂敏，刘宝利，王海瑛，等. SLC12A3突变致Gitelman综合征1例[J]. 新疆医学，2021，51(12)：1420-1422.

Zheng GM, Liu BL, Wang HY, et al. Gitelman syndrome caused by mutation of SLC12A3: a case report[J]. Xinjiang Med J, 2021, 51(12): 1420-1422.

[21] 林彦琳，毕丽妨，王 珏. 单等位SLC12A3基因突变致Gitelman综合征1例的遗传学分析[J]. 国际遗传学杂志，2024，47(5)：361-365.

Lin YL, Bi LF, Wang J. Genetic analysis of a case of Gitelman syndrome caused by single allele SLC12A3 gene mutation[J]. Int J Genet, 2024, 47(5): 361-365.

[22] 中华医学会罕见病分会，中国研究型医院学会罕见病分会，中国罕见病联盟，等. Bartter综合征诊疗中国专家共识（2023）[J]. 协和医学杂志，2023，14（4）：744-757.
Chinese Society of Rare Diseases，Rare Diseases Society of Chinese Research Hospital Association，National Rare Diseases Committee，et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of bartter syndrome in China（2023）[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp，2023，14（4）：744-757.
[23] Filippatos TD，Rizos CV，Tzavella E，et al. Gitelman syndrome：an analysis of the underlying pathophysiologic mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities[J]. Int Urol Nephrol，2018，50（1）：91-96.
[24] Walsh PR，Tse Y，Ashton E，et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes[J]. Clin Kidney J，2018，11（3）：302-309.
[25] Palazzo V，Raglianti V，Landini S，et al. Clinical and genetic characterization of patients with bartter and gitelman syndrome[J]. Int J Mol Sci，2022，23（10）：5641.
[26] Reiterová J，Zabka J，Rysavá R，et al. Bartter syndrome or renal tubular acidosis?[J]. Sb Lek，2003，104（4）：369-374.
[27] Haddiya I，Ramdani S，Kadi A，et al. Adult-onset gitelman syndrome：case analysis and literature review[J]. Case Rep Med，2025，2025（1）：2647228.
[28] Blanchard A，Vallet M，Dubourg L，et al. Resistance to insulin in patients with gitelman syndrome and a subtle intermediate phenotype in heterozygous carriers：a cross-sectional study[J]. J Am Soc Nephrol，2019，30（8）：1534-1545.
[29] Liu T，Wang C，Lu JR，et al. Genotype/phenotype analysis in 67 Chinese patients with gitelman's syndrome[J]. Am J Nephrol，2016，44（2）：159-168.
[30] Kurstjens S，de Baaij JHF，Bouras H，et al. Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Eur J Endocrinol，2017，176（1）：11-19.
[31] Tseng MH，Yang SS，Hsu YJ，et al. Genotype，phenotype，and follow-up in patients from Taiwan with salt-losing tubulopathy associated with SLC12A3 mutation[J]. J Clin Endocrinol Metab，2012，97（8）：1478-1482.
[32] Shivnitwar S，Raut SS，Kanitkar S，et al. Gitelman syndrome in the sixth decade：an atypical presentation with severe electrolyte abnormalities and genetic heterogeneity[J/OL]. Ann Afr Med，2025[epub ahead of print].doi：10.4103/aam.aam_86_25.
[33] 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.
[34] Kong YM，Xu K，Yuan K，et al. Digenetic inheritance of *SLC12A3* and CLCNKB genes in a Chinese girl with Gitelman syndrome[J]. BMC Pediatr，2019，19（1）：114.
[35] Verlander JW，Tran TM，Zhang L，et al. Estradiol enhances thiazide-sensitive NaCl cotransporter density in the apical plasma membrane of the distal convoluted tubule in ovariectomized rats[J]. J Clin Invest，1998，101（8）：1661-1669.
[36] Fujimura J，Nozu K，Yamamura T，et al. Clinical and genetic characteristics in patients with gitelman syndrome[J]. Kidney Int Rep，2018，4（1）：119-125.
[37] 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，等. Gitelman综合征诊疗中国专家共识（2021版）[J]. 协和医学杂志，2021，12（6）：902-912.
Rare Diseases Society of Chinese Research Hospital Association，National Rare Diseases Committee，Beijing Rare Disease Diagnosis，Treatment and Protection Society，et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of gitelman syndrome in China（2021）[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp，2021，12（6）：902-912.
[38] Zeng YM，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.
[39] Riveira-Munoz E，Chang Q，Bindels RJ，et al. Gitelman's syndrome：towards genotype-phenotype correlations?[J]. Pediatr Nephrol，2007，22（3）：326-332.
[40] 何晓玉，张晓玲，乐 晗，等. Gitelman综合征临床特点及诊治方法[J]. 内科急危重症杂志，2024，30（2）：129-133，145.
He XY，Zhang XL，Yue H，et al. Clinical features and treatment of Gitelman syndrome[J].J Crit Care Intern Med，2024，30（2）：129-133，145.
[41] Calò L，Punzi L，Semplicini A. Hypomagnesemia and chondrocalcinosis in Bartter's and Gitelman's syndrome：review of the pathogenetic mechanisms[J]. Am J Nephrol，2000，20（5）：347-350.
[42] Haris A，Radó J.Potassium-sparing diuretics（spironolactone，triamterene，amylorid）[J]. Orv Hetil，1996，137（35）：1907-1914.
[43] Sica DA. Antihypertensive therapy and its effects on potassium homeostasis[J]. J Clin Hypertens，2006，8（1）：67-73.

（收稿：2025-09-09；修回：2025-10-21；录用：2025-10-24）

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

井高静，傅松波，王宏宇，等. 4例Gitelman综合征病例回顾及家系遗传学分析并文献综述[J]. 重庆医科大学学报，2026，51（10）：1387-1397.