

参考文献

[1] 熊颖. 基于循证医学的综合护理措施在宫缩乏力性产后出血患者中的应用效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(56): 136, 138.

[2] 何小燕. 米索前列醇联合缩宫素治疗宫缩乏力性产后出血观察护理分析[J]. 北方药学, 2021, 18(3): 166 - 167.

[3] 黄晓畅, 李力. 产后出血预防中存在的问题及管理策略[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(4): 23 - 25.

[4] 韦献琼, 马刚. 子宫收缩乏力性产后出血的病因及治疗进展[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(11): 1148 - 1150.

[5] 钟伟兴, 秦庆广, 李义凯. 穴位注射疗法的若干问题[J]. 中国针灸, 2021, 41(7): 795 - 797.

[6] 俞荣萍, 王玉妃, 梁晓霞. 缩宫素肌注与缩宫素穴位注射防治宫缩乏力性产后出血临床观察[J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13(1): 62 - 63.

[7] 吴小丽, 罗永芳. 产后出血量的评估及产后出血相关因素的探讨[J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(9): 102 - 103.

[8] 崔萍, 张荣丽, 曹晓. 称重法和升级容积法并用对产后出血量的估算调查[J]. 安徽医药, 2022, 26(4): 710 - 713.

[9] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 204.

[10] 陈元花, 裴雄越, 王金香, 等. 益母草注射液联合马来酸麦角新碱预防剖宫产产后出血的效果及对凝血功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(10): 2253 - 2255.

[11] 夏律贞. 缩宫素早期干预减少剖宫产术中出血的临床观察[J].

河北医学, 2010, 16(8): 980 - 981.

[12] 杨宝峰. 药理学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 334 - 335.

[13] 谢晓芳, 陈冠儒, 彭成. 益母草注射液防治产后出血的临床应用研究进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(9): 1253 - 1257.

[14] 赵莹, 常颖, 尤鑫, 等. 分娩过程中使用缩宫素对产后出血的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(5): 486 - 489.

[15] 杨维粹, 段崇宏. 合谷穴封闭缩宫素预防产后出血临床观察[J]. 中华全科医学, 2014, 12(8): 1288, 1291.

[16] 李杨, 刘丽, 沈文娟, 等. 基于针刺的中医法治治疗妊娠剧吐研究进展[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(6): 120 - 122.

[17] 谢翠翠, 郭芳, 李娟, 等. Bakri球囊放置术联合缩宫素穴位注射应用于产后出血治疗中疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(6): 18 - 19.

[18] 刘更. 针灸医学验集[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2000: 123.

[19] 王飞飞, 吴燕平, 窦晓青, 等. 穴位注射益母草注射液对产后出血的预防作用[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(2): 239 - 241.

[20] 褚桂莲, 莫子华, 许晓菲, 等. 缩宫素与艾灸联合应用预防宫缩乏力性产后出血临床观察[J]. 右江民族医学院学报, 2010, 32(6): 890 - 891.

[收稿日期 2022 - 04 - 07] [本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

杨金飞, 潘亚静. 穴位注射缩宫素预防产后出血的效果观察[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(8): 753 - 756.

SLC12A3 基因新突变致 Gitelman 综合征一例并文献复习

· 病例报告 ·

陈巧云, 索丽霞, 杨玮

基金项目: 上海健康医学院代谢性血管疾病临床研究中心(编号: 20MC2020004)

作者单位: 201800 上海, 上海健康医学院附属嘉定区中心医院内分泌科

作者简介: 陈巧云, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 内分泌与代谢性疾病的诊疗. E-mail: qiaoyunwin@sohu.com

通信作者: 杨玮, 在读医学博士, 副主任医师, 研究方向: 内分泌与代谢性疾病的诊疗. E-mail: soap2006@sina.com

[关键词] Gitelman 综合征; SLC12A3; 低钾血症

[中图分类号] R 692.6 [文章编号] 1674 - 3806(2022)08 - 0756 - 04

doi: 10.3969/j.issn.1674 - 3806.2022.08.18

1 病例介绍

患者, 女, 20 岁, 因反复手麻、四肢乏力 7 年于 2021 年 8 月 25 日入院。患者 7 年前无明显诱因出现左手麻木, 于当地医院就诊, 辅助检查提示低钾血症, 予补钾处理后症状好转。2018 年 5 月突然出现发热、恶心呕吐, 次日再次出现双手麻木, 至医院查血钾明

显偏低, 具体数值不详, 予补钾处理后好转。2020 年 3 月患者晕倒 1 次, 伴有意识不清, 时间较短, 由家属送至医院查血钾 2.4 mmol/L, 经补钾治疗后, 血钾恢复至 3.15 mmol/L。2021 年 3 月始患者每月至医院监测血钾, 血钾波动在 3.1 ~ 3.2 mmol/L, 平时富钾饮食, 间断予氯化钾 1 g, 1 次/d 口服。2021 年 8 月 24 日至

我院就诊,查血钾 3.2 mmol/L,余血钠、氯、钙、镁、磷无明显异常;甲状腺功能正常。为明确低钾血症病因将患者收治入院。患者病程中无发热,无咳嗽咳痰,无精神不振、食欲减退,无呕吐腹泻,夜眠正常。否认甲状腺功能亢进、糖尿病、高血压病史。无利尿剂及化疗药物使用史。无酗酒史。否认家族中类似遗传病史。入院时体格检查:体温 37.2 °C,脉搏 84 次/min,呼吸 20 次/min,血压 106/72 mmHg,神志清,发育正常,无突眼及满月脸,甲状腺正常,心、肺、腹查体无异常,肌力及肌张力正常,神经系统检查阴性。血气分析检查结果:酸碱度(测定)7.47,酸碱度(校正)7.48,标准碳酸氢根 32.2 mmol/L,实际碳酸氢根 32.9 mmol/L,剩余碱 8.4 mmol/L,缓冲碱 8.4 mmol/L。尿常规检查结果:尿比重 1.013,pH 8.5。糖化血红蛋白 5.5%。空腹血糖 4.4 mmol/L。生化结果:血钾 2.8 mmol/L,血钠 139 mmol/L,血氯 97 mmol/L,血钙 2.65 mmol/L,血磷 1.31 mmol/L,血镁 0.55 mmol/L,肌酐 42.24 mmol/L,肾小球滤过率正常。8月26日血钾 2.9 mmol/L,尿钾 19.5 mmol/24 h,尿钠 60.0 mmol/24 h,尿氯 60.0 mmol/24 h,尿钙 1.0 mmol/24 h,尿磷 2.7 mmol/24 h。8月27日血钾 3.0 mmol/L,血镁 0.56 mmol/L,尿钾 25.94 mmol/24 h,尿钠 67.2 mmol/24 h,尿氯 49.0 mmol/24 h。8月28日血钾 2.6 mmol/L,加强补钾后复查血钾 3.2 mmol/L。肝功能、血脂、血尿酸、凝血常规、甲状腺功能、甲状旁腺激素、生长激素、性激素六项无明显异常。醛固酮卧位试验:醛固酮(卧位)252.0 pg/ml。卧位:血管紧张素 II 51.69 pg/ml,血管紧张素 I 10.32 ng/ml,肾素活性 6.022 ng/(ml·h)。醛固酮(立位)885.6 pg/ml。立位:血管紧张素 II 74.29 pg/ml,血管紧张素 I 26.58 ng/ml,肾素活性 19.11 ng/(ml·h)。心电图检查正常。腹部彩超、泌尿系彩超、心脏彩超、肾动脉彩超、甲状腺彩超、肾上腺 CT 均未见明显异常。垂体增强 MRI:垂体异常信号提示垂体微腺瘤。结合入院后检查结果提示,患者低血钾、低血镁、低尿钙、代谢性碱中毒,且出现高醛固酮和高肾素活性,高度怀疑 Gitelman 综合征(Gitelman syndrome,GS)或 Bartter 综合征。2021年9月2日采集患者及其父母3人外周血送至上海市韦翰斯生物医药科技有限公司,提取外周血基因组DNA后进行人类遗传代谢病基因组合高通量测序。基因检测结果:对受检者家系临床全外显子组及毗邻剪接区域进行基因变异分析,发现受检者携带 SLC12A3 基因上的2个杂合变异。一代及二代测序技术检测结果显示,受检者这2个变异真实可靠,分别遗传自

其父母,构成复合杂合变异。患者确诊为GS。2个杂合变异,即 M1:c.1010_1013del:p.D337Afs*32,M2:c.1456G>A:p.D486N,变异 M1 导致 SLC12A3 基因第337位密码子由编码天冬氨酸变为丙氨酸。变异 M2 导致 SLC12A3 基因第486位密码子由编码天冬氨酸变为天冬酰胺。参照美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics,ACMG)相关指南^[1],以上变异均为致病变异。见表1。治疗经过:住院期间给予患者静脉及口服补钾治疗,联合口服补镁,以及口服醛固酮拮抗剂螺内酯对症治疗,患者血钾达到3.2~3.3 mmol/L,血镁水平约0.69 mmol/L。出院后继续维持口服氯化钾缓释片2g,3次/d,螺内酯20mg,2次/d,分别于1周、1个月门诊复诊,复查血钾维持在正常低限水平,无乏力、麻木等不适症状,目前患者仍在随访中。

表1 基因检查结果

变 异	基 因	染色体位置(h19)	ACMG 变异 评级	合子 类型	亲属检测结果	
					父 亲	母 亲
M1	SLC12A3	Chr16:569061356906616	致病	杂合	未检出	杂合
M2	SLC12A3	Chr16:56914054	致病	杂合	杂合	未检出

2 讨论

2.1 本例患者儿童期多次因手麻、肌无力就诊,一直未获确诊。手麻、乏力常见原因为电解质紊乱、贫血、甲亢、中枢神经系统疾病或周围神经系统疾病。因此本例患者完善电解质、血常规等常规检查。根据检查结果,补钾、补镁维持正常血钾水平。本例患者平时规律饮食,无呕吐、腹泻及多汗等症状,不考虑消化道、皮肤途径丢失过多或消化道摄入不足引起低钾血症。甲状腺功能、血糖未见异常,不支持甲状腺功能亢进及糖尿病酮症酸中毒引起转移性低血钾。患者24h尿钾排泄增加,且否认利尿剂使用史,查皮质醇昼夜节律及24h尿游离皮质醇在正常范围,无皮质醇增多症临床症状及体征。动脉血气分析提示代谢性碱中毒,不支持肾小管酸中毒。患者血压不高,但肾素高,不支持原发性醛固酮增多症。依据低血钾的诊断流程,经过排除及分析,总结出该患者出现低钾血症、低镁血症、肾性失钾、代谢性碱中毒,无高血压,且出现高醛固酮及高肾素活性等特点,提示可能为GS或Bartter综合征等罕见病。确诊此类疾病需要完善基因检测。患者及家属的基因测序结果显示,患者SLC12A3基因上有2个杂合变异,即M1及M2。因此,推测这2个杂合变异形成复合杂合子导致发病,M2为热点突变,以往有过多报道,M1为基因新突变,在基因组聚合数据库中未见收录。

2.2 GS 是一种由 Na^+/Cl^- 共转运体缺陷导致的常染色体隐性遗传的远端肾小管缺陷疾病^[2]。1966 年由 Gitelman 等^[3]首次报道,直到 1996 年发现致病基因为 SLC12A3 突变。GS 是低血钾的罕见病因之一^[4]。国外有研究表明,欧洲人群的发病率约为 1/40 000^[5]。据一项来自日本的研究显示,人群中 GS 杂合变异携带率可达 3.21%^[6]。不同种族、人群的基因突变类型有明显差异。目前,已发现超过 500 种 SLC12A3 的突变位点,包括错义突变、无义突变、剪切突变、框移突变、缺失突变、插入突变等^[7]。欧洲人群中杂合子发生率约为 1%^[8]。我国人群中阳性异质突变的总发生率约为 3%^[9]。我国患者最常见的氨基酸突变类型是 D486N 和 T60M^[10],而欧洲人群则以剪接突变 $\text{IVS9} + 1\text{G} > \text{T}$ 最为常见^[11]。

2.3 GS 的发病机制主要为编码噻嗪类敏感性的肾远曲小管的 Na^+/Cl^- 共转运体的基因突变,导致远曲小管皮质部 Na^+ 与 Cl^- 的重吸收障碍,一方面引起远曲小管髓质部 Na^+ 重吸收增加,肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能亢进使得 K^+ 丢失及 Mg^{2+} 重吸收减少,出现代谢性碱中毒和低镁血症;另一方面 Cl^- 大量流出,远曲小管细胞极性增强致 Ca^{2+} 重吸收增加,出现低尿钙^[12-13]。GS 常见临床症状为低血钾、低血镁在全身多系统的表现,常累及骨骼肌、肾脏、胃肠道、心血管和神经系统。儿童 GS 患者常见就诊原因为手麻、肌无力、生长发育迟缓、手足抽搐等。有病例报告发现 GS 患者同时存在至少 3 个系统的临床症状约占 70%^[4]。GS 患者还可以出现蛋白尿和肾功能损害。GS 在生化水平上也有显著差异,血清钾水平 $< 2.5 \text{ mmol/L}$ 的 GS 患者约占 34%,47% 的患者血清钾水平波动在 $2.5 \sim 3.0 \text{ mmol/L}$ 之间,57% 的患者出现典型的低血钾,20%~40% 的病例中血镁水平正常,甚至有 5% 的患者血镁水平偏高^[14]。由于这种基因突变疾病存在生化指标的多样性,加之对 GS 的认识不足,给该疾病的诊断带来巨大的挑战,故 SLC12A3 双等位基因突变是诊断 GS 的“金标准”。根据对该患者及其家系 SLC12A3 基因突变分析得出,该患者基因突变为复合杂合突变。该家系 II 代共 2 例成员,其中 GS 患者 1 例,表型正常成员 1 例(患者弟弟),患者父母非近亲婚配,其父母各发现 1 个突变位点,其传递方式符合孟德尔遗传法则。常染色体隐性遗传病在杂合状态时不表现相应症状,只有当一对等位基因是隐性致病基因纯合子或复合杂合子时才发病。该患者系复合杂合子,为育龄期女性。虽 GS 患者预后良好,妊娠期患者胎儿 GS 的产前诊断目前尚未开展。该类患

者临床需要密切关注,争取后代出生后早期诊断、早期干预、早期治疗,较好地控制病情。

2.4 由于 GS 患者大多症状较轻,患者多不重视,治疗上也不积极。长期的低钾血症可导致远曲小管以外的肾小管损害,长期的肾小管间质病变和低灌注可累及肾小球,出现蛋白尿及肾小球硬化,可进展至慢性肾功能不全;另外,肾素-醛固酮系统的激活也可能加重肾损害和纤维化。因此,早发现、早治疗显得极为重要。结合该患者的病史特点,住院期间给予静脉及口服补钾治疗,出院后予氯化钾缓释片联合门冬氨酸钾镁片口服补钾补镁,以及口服醛固酮拮抗剂螺内酯对症治疗,出院前多次检测患者血钾水平达到 $3.2 \sim 3.3 \text{ mmol/L}$,血镁水平约 0.69 mmol/L 。分别于 1 周、1 个月后门门诊复诊,复查血钾维持在正常低限水平,达到 GS 患者血钾水平和血镁水平的治疗目标,未再出现乏力及手麻等不适症状。

综上所述,本例患者病史长达 7 年,最终通过基因检测明确诊断,低钾血症得到了有效的治疗,同时也发现,受检者 SLC12A3 基因突变的一个新的突变位点,丰富了 GS 的基因突变谱。典型的 GS 患者常伴随“五低一高”的相关症状,即低血钾、低血镁、低血氯、低尿钙、偏低血压和 RAAS 活性增高。但临床中 GS 的临床表现也可不典型,如遇到慢性反复低钾、低镁,血钾水平难以补到正常范围,肾性失钾、代谢性碱中毒、无高血压且出现高醛固酮及高肾素活性的患者应考虑此类罕见病,建议完善基因检测,明确诊断的同时还可能发现新的致病基因,以推进 GS 的研究。

参考文献

- [1] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015,17(5): 405-424.
- [2] Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter syndrome and Gitelman syndrome [J]. Pediatr Clin North Am, 2019,66(1):121-134.
- [3] Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia[J]. Trans Assoc Am Physicians, 1966,79:221-235.
- [4] 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.
- [5] Melander O, Orho-Melander M, Bengtsson K, et al. Genetic variants of thiazide-sensitive NaCl -cotransporter in Gitelman's syndrome and primary hypertension[J]. Hypertension, 2000,36(3):389-394.
- [6] 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.

- [7] 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.
- [8] Schwartz WB, Relman AS. Effects of electrolyte disorders on renal structure and function[J]. N Engl J Med, 1967,276(8):452-458.
- [9] Lin SH, Shiang JC, Huang CC, et al. Phenotype and genotype analysis in Chinese patients with Gitelman's syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005,90(5):2500-2507.
- [10] Wang F, Shi C, Cui Y, et al. Mutation profile and treatment of Gitelman syndrome in Chinese patients[J]. Clin Exp Nephrol, 2017,21(2):293-299.
- [11] Bouwer ST, Coto E, Santos F, et al. The Gitelman syndrome mutation, IVS9+1G>T, is common across Europe[J]. Kidney Int, 2007,72(7):898.
- [12] Al Shibli A, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: spectrum

of clinical manifestations caused by different mutations[J]. World J Methodol, 2015,5(2):55-61.

- [13] Zhang C, Zhu Y, Huang F, et al. Novel missense mutations of WNK1 in patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies[J]. Clin Genet, 2013,83(6):545-552.
- [14] Balavoine AS, Bataille P, Vanhille P, et al. Phenotype-genotype correlation and follow-up in adult patients with hypokalaemia of renal origin suggesting Gitelman syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2011,165(4):665-673.

[收稿日期 2022-05-08][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

陈巧云,索丽霞,杨玮. SLC12A3 基因新突变致 Gitelman 综合征一例并文献复习[J]. 中国临床新医学,2022,15(8):756-759.

成人重度 EB 病毒相关性噬血细胞综合征一例

· 病例报告 ·

马蓉霞, 李静, 张文杰

作者单位: 730000 兰州,甘肃省第二人民医院感染性疾病科

作者简介: 马蓉霞,医学硕士,主治医师,研究方向:肝病营养不良的诊治。E-mail:1835261428@qq.com

通信作者: 张文杰,大学本科,医学学士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肝病的基础与临床研究。E-mail:zhangwenjie718@163.com

[关键词] 噬血细胞综合征; 重度 EB 病毒感染; 诊疗

[中图分类号] R 55 [文章编号] 1674-3806(2022)08-0759-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.08.19

1 病例介绍

患者,女,22岁,因“反复发热1个月”于2021年8月11日到我院就诊。入院前1个月受凉后出现发热伴寒战,体温最高达40℃,无咳嗽、咳痰,无咽痛、流涕及全身肌肉酸痛,自行口服“布洛芬混悬液”等药物后,症状改善不明显。入院查体:体温38.5℃,心率104次/min,呼吸20次/min,血压104/68 mmHg。神志清,精神差,双侧巩膜轻度黄染,未见肝掌及蜘蛛痣。左侧颌下可触及一约绿豆大小肿大淋巴结,质软,边界清晰,无压痛,活动度可。心肺检查无异常。腹部饱满,无腹壁静脉曲张,腹壁软,全腹无压痛、反跳痛。肝右侧肋下触及4 cm,剑突下2 cm,质韧,无压痛。脾脏肿大,I线14 cm,II线16 cm,III线2 cm,质韧,表面光滑,移动性浊音阴性。双下肢轻度水肿。腹部彩超:肝大、脾大、脾静脉增粗,胆囊切除术后。

浅表淋巴结彩超检查:双侧颈部(较大者22 mm × 6.3 mm),颌下(16 mm × 6.4 mm),左侧腹股沟淋巴结增大(15 mm × 5.2 mm)。胸腹部CT:双肺纹理略增重,肝脾(肝右叶上下径235 mm,脾上下径260 mm)脏肿大,肝脏密度减低,门静脉增宽(17 mm),胆囊切除术后。血常规:白细胞计数 $1.02 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $0.48 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.1 \times 10^{12}/L$,血红蛋白93 g/L,血小板计数 $8 \times 10^9/L$ 。生化全项:甘油三酯1.87 mmol/L,乳酸脱氢酶437 U/L。白细胞介素627.9 pg/ml。血沉、凝血七项、降钙素原测定、肝脏相关抗体、抗核抗体谱测定、 γ 干扰素释放试验、G试验、血清半乳甘露聚糖抗原检测、肥大试验、外斐试验均为阴性。骨髓穿刺活检:骨髓增生活跃,易见噬血细胞,未见幼稚细胞及异常淋巴细胞。黑热病rK39试纸条检测阴性。根据检查结果初步考虑噬血细胞