

CF-PBS与BS的发病机制的研究

翁佰丽, 闫 莉*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿童代谢与炎症性疾病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年7月6日; 录用日期: 2024年8月1日; 发布日期: 2024年8月8日

摘 要

囊性纤维化(CF)是一种常染色体隐性遗传疾病, 由于囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)基因变异引起上皮细胞运输障碍而发生, 因涉及多个器官系统, 其临床表现多种多样。近年来发现假性Bartter综合征(PBS)常作为CF患儿早期临床表现。PBS是CF的常见并发症, 指在没有肾小管病变的情况下表现为低钠低钾低氯性碱中毒。Bartter综合征(BS)是一种由Henle环粗大分支的盐重吸收缺陷引起的遗传性肾小管疾病。由于早期CF-PBS的临床表现与BS相似, 易出现误诊。本综述重点就CF-PBS与BS的发病机制、临床表现、诊断治疗进行鉴别, 旨在提高临床医师对两种疾病的诊治水平, 减少误诊及漏诊。

关键词

囊性纤维化, 假性巴特综合征, 巴特综合征, 临床表现

Study of the Pathogenesis of CF-PBS and BS

Baili Weng, Li Yan*

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Medical Research Centre for Children's Health and Diseases, Key Laboratory of the Ministry of Education for Research on Children's Developmental Diseases, National International Science and Technology Cooperation Base for Major Diseases of Children's Development, Chongqing Key Laboratory of Children's Metabolic and Inflammatory Diseases, Chongqing

Received: Jul. 6th, 2024; accepted: Aug. 1st, 2024; published: Aug. 8th, 2024

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disorder that occurs as a result of impaired epithelial cell transport caused by a variant in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. Because of the involvement of multiple organ systems, its clinical manifestations are

*通讯作者。

diverse. In recent years, pseudo-Bartter syndrome (PBS) has been identified as an early clinical manifestation in children with CF. PBS is a common complication of CF and refers to the presentation of low-sodium, low-potassium, and low-chlorine alkalosis in the absence of renal tubular pathology. Bartter syndrome (BS) is an inherited renal tubular disease caused by a defect in salt reabsorption in the thick ascending branch of the loop of Henle. As the clinical manifestations of early CF-PBS are similar to those of BS, it is easy to be misdiagnosed. This review focuses on the differentiation of CF-PBS from BS in terms of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment, with the aim of improving clinicians' diagnosis and treatment of the two diseases and reducing misdiagnosis and underdiagnosis.

Keywords

Cystic Fibrosis, Pseudo-Bartter Syndrome, Bartter Syndrome, Clinical Manifestation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

CF 和 BS 均为罕见的遗传性疾病。这两种疾病在婴幼儿期存在脱水和发育迟缓等临床表现的重叠, 以及相同的电解质异常可能会造成误诊, 因两种疾病后续的治疗有所不同, 临床医师需诊断准确, 后续治疗方案才能无误。因此本综述重点是就 CF-PBS 与 BS 的发病机制、临床表现、诊断治疗进行鉴别, 旨在提高临床医师的认识。

2. 定义

CF 是由位于 7q31 的囊性纤维化跨膜传导调节因子(cysticfibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)基因突变导致 CFTR 通道蛋白活性减低或丧失引起汗液中氯化物和钠排泄增加的疾病[1]。CF 患者汗液中 NaCl 过多流失会导致酸碱失衡和电解质紊乱, 表现为低氯血症、低钠血症、低钾血症及代谢性碱中毒, 类似于 Bartter 综合征, 因其无肾小管病变, 称为假性 Bartter 综合征(pseudo-Bartter syndrome, PBS)。

Bartter 综合征(Bartter syndrome, BS)是一种罕见的肾小管遗传病, 其特征为多尿、低钾血症、低氯性代谢性碱中毒和血压正常的高肾素血症性醛固酮增多症[2]。

3. 发病机制

3.1. CF-PBS

CF 表现为常染色体隐性遗传(AR), 由于 CFTR 蛋白功能缺陷导致其丧失作为上皮细胞顶膜中阴离子通道的重要作用[3]。CFTR 基因长约 250 kb, 位于 7 号染色体长臂的 q31.2, 是编码 1480 个氨基酸的长蛋白。CFTR 作为三磷酸腺苷(ATP)结合盒(ABC)转运蛋白超家族的成员, 是一种环磷酸腺苷依赖性离子通道, 可驱动多个分子跨细胞膜的转运, 包括驱动氯离子(Cl^-)穿过细胞膜、促进碳酸氢盐(HCO_3^-)运输, 还参与钾(K^+)通道、碳酸氢钠($\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$)转运蛋白以及水通道蛋白的调节[4]。正常的 CFTR 通道允许 Cl^- 移动到细胞外, 上皮钠通道(ENaC)调节 Na^+ 的重吸收, 氯化物碳酸氢盐交换器通道维持 HCO_3^- 和 Cl^- 离子之间的电化学梯度[5]。CFTR 基因突变通过影响 CFTR RNA 转录、蛋白质运输、通道功能和稳定性将 CF 分为 6 类[6]。CFTR 的缺陷改变了汗腺导管上皮的生理功能, 从而抑制 Cl^- 直接重吸收和 Na^+ 的间

接重吸收(Cl^- 从管腔到导管上皮细胞的运动减少, 顶端膜电位显著去极化, 从而抑制 Na^+ 进入细胞), 汗液通过汗腺导管时氯化钠的重吸收减少, 导致皮肤表面流失大量的氯化钠, 这构成了汗氯试验的基础[5][7]。同时, 由于激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(rein-angioplasty-aldosterone system, RAAS), 醛固酮对 Na^+ 的代偿性重吸收会导致肾集合管中 K^+ 和 H^+ 的分泌, 从而导致低钾血症和代谢性碱中毒[5]。此外, 由于碳酸氢盐的代偿性吸收增加和肾小球滤过率的降低导致碳酸氢盐在体内堆积, 引起代谢性碱中毒[8]。

3.2. BS

Bartter 综合征主要由亨利祥的升肢粗段(TAL)盐重吸收缺陷引起, 肾脏中 25%~30%的 NaCl 重吸收由 TAL 负责, 由呋塞米敏感的 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 协同转运蛋白(NKCC2)、顶膜上的肾外髓 K^+ 通道(ROMK)和基底外侧膜上的 Cl^- 通道(CLCN-Kb 和 CLCN-Ka)介导[9]。正常情况下, NKCC2 转运蛋白将钠、钾、氯从管腔输入细胞; 为了维持细胞内离子平衡, 钠通过基底外侧 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ 酶离开细胞, 钾进入细胞; 随后, 钾和氯分别通过管腔 ROMK 通道和氯通道离开细胞。当转运蛋白或离子通道功能障碍时, 则会引起相应的低钠、低钾、低氯血症; 与此同时, 由于钙和镁依赖 Na^+ 和 K^+ 跨上皮产生的电化学电位通过旁路途径被动重吸收, 也会出现低钙、低镁血症、高尿钙及肾钙质沉着症。编码 NKCC2、ROMK 和 Barttin [10] (CLCN-Kb 和 CLCN-Ka 的亚基)的基因突变分别导致 I、II 和 IV 型 Bartter 综合征, CLCNKB 突变导致 III 型 BS [11]。MAGE-D2 (黑色素瘤相关抗原 D2)参与 TAL 中 NKCC2 的正常表达和定位, 其编码基因突变会导致 NKCC2 表达暂时降低, 从而引发 V 型 BS。

TAL 的另一个重要部分是致密斑, 在 BS 患者中, 由于遗传缺陷导致氯离子重吸收减少, 钠和氯进入致密斑的能力受损, 环氧合酶 2 (COX2)会被激活, 并合成大量前列腺素 E_2 (PGE_2), 从而产生过量的肾素和醛固酮[2]。醛固酮作用于远曲小管, 增加管腔内 Na^+ 重吸收与 K^+ 的交换, 并刺激细胞内 H^+ 与管腔内 K^+ 的交换, 加重了代谢性碱中毒。

3.3. 两者发病机制的对比

CF-PBS 是由于 CFTR 基因突变导致的常染色体隐性遗传疾病; BS 则是由于远曲小管中编码噻嗪类敏感的钠氯协同转运蛋白或参与亨利环中氯化钠重吸收的转运蛋白的基因发生致病性变异而导致的遗传性肾病, 因其突变基因不同, 遗传方式分为常染色体隐性遗传和 X 连锁隐性遗传[12]。不管是因汗液中 NaCl 丢失导致的 CF-PBS, 还是各种原因引起 TAL 中 NaCl 重吸收障碍导致的 BS, 因具有相同的血浆电解质特征和酸碱紊乱, 使得两者以遗传形式的区分非常具有挑战性, 可通过基因分析鉴别。

4. 临床表现

4.1. CF-PBS

CF-PBS 发生率因年龄、气候而异。Shen, Y [13]等人的一项研究中发现, 66.7% (8/12)的 CF-PBS 患儿首次发病年龄小于 1 岁, 75% (9/12)患儿于气候较为炎热的 5~9 月发病。在约旦、土耳其、西班牙等气候炎热的国家, PBS 常作为 CF 的并发症或首发症状出现, 发生率为 10.0%~16.8% [14]。

CF-PBS 的临床表现多种多样, 可涉及多个系统(如皮肤、呼吸道、消化道、生殖道等), PBS 的发生常与电解质紊乱(低钾、低钠、低氯及高碳酸氢根)有关, 可表现为纳差、呕吐、口渴、多饮、嗜盐、疲劳、嗜睡及发育迟缓等; 低钠、低钾可诱发心律失常、低血压、心功能不全甚至死亡; 也可出现谵妄、四肢抽搐等神经肌肉系统方面表现[7][15]。

4.2. BS

BS 患儿的典型临床表现是羊水过多、早产、多尿、烦渴、血容量不足和发育迟缓[16]。根据突变类

型, 发病年龄也有所不同。

Bartter 综合征 I、II、IV 型通常被归类为产前 BS, 表现为产前羊水过多和早产, 新生儿期症状严重。BS III 型也称为经典 BS, 其发病时间较晚, 并且很少在产前期发病, 受影响的儿童通常是足月出生的, 在儿童时期就出现典型的电解质异常[2]。BS (V)型, 一种严重但短暂的产前 BS, 其临床特征是极早发生严重的羊水过多、极度早产、大量且持续的盐消耗和多尿, 症状会在数周内自然消失, 但死亡率高[9]。BS (IV)型和 BS (V)型胎儿羊水过多的发生较早, 是最严重的形式。I 型 BS 和 II 型 BS 具有相似的高钙尿症及肾钙质沉着症[2]。

患有经典 BS 的较大婴儿和幼儿可出现: 生长迟缓、多尿/多饮导致血容量不足、口渴、嗜盐、便秘、不明原因发烧、肌张力低下和反复呕吐[17]。较大的儿童和青少年可能会出现口渴、嗜盐、疲劳、肌肉无力、痉挛、夜尿、便秘、生长不良和青春期延迟[18]。BS (IV)型的两种亚型均伴有感音神经性耳聋, 这是因为氯离子通道及其 Barttin 亚基均在内耳中表达, 当两种氯离子通道的功能均受损时, 氯离子运输的缺陷导致并发感音神经性耳聋。

4.3. 两者临床表现的对比

CF-PBS 好发于 2.5 岁以下[7], BS 多见于胎儿及婴幼儿[19], 两者的起病年龄均较小, 存在年龄阶段的重叠, 不同之处在于 BS 可存在产前发病。CF-PBS 患儿早期呼吸系统表现不常见, 多出现发育迟缓、营养不良及纳差、呕吐、腹泻等消化系统表现, 其病情的严重程度多与电解质紊乱相关[20]。由于 BS 突变基因的不同, 其临床表现、疾病的严重程度和进展速度存在差异。除了产前 BS 会出现早产及羊水过多等特征性表现, 其余可出现呕吐、口渴、疲劳、肌张力低下及发育迟缓等表现, 与 CF-PBS 产生相似的低钾、低钠、低氯及代谢性碱中毒。

5. 诊断标准

5.1. CF-PBS

汗氯试验是 CF 诊断的金标准。对于新生儿筛查阳性、临床表现或家族史符合 CF 的患者, 建议行汗氯试验检测。若汗液氯离子浓度 ≥ 60 mmol/L, 可诊断 CF; 若汗液氯离子浓度为 30~59 mmol/L 时, 需行基因检测助诊, 当同时存在 2 个 CFTR 致病突变, 可诊断 CF [21]。CF 患儿出现低氯血症、低钠血症、低钾血症及代谢性碱中毒, 考虑合并了 PBS。

5.2. BS

BS 的诊断主要基于临床、生化和超声检查结果, 在临床怀疑 BS 得到证实后进行遗传分析。依据其不同亚型所致临床表现不同, 分为产前诊断和产后诊断。产前诊断: 在怀孕期间, 通常在妊娠 28~32 周左右检测到胎儿来源的早期羊水过多, 应引起临床怀疑 BS。原则上, 可选择产前基因检测及羊水生化分析确诊, 但该检查具有侵入性, 存在较大风险。产后诊断: 产后 BS 的诊断应包括详细的临床评估, 包括有无羊水过多、早产、发育迟缓及家族史等; 当存在肾性盐消耗、多尿、反复呕吐、体重减轻、低钾低氯性碱中毒以及肾钙质沉着症时, 应考虑 BS; 完善生化检测(如血清电解质(钠、氯、钾、钙、镁)、酸碱状态、肾素、醛固酮、肌酐、氯排泄分数、尿钙/肌酐比)及肾脏超声; 最后行基因检测确诊[2]。

5.3. 两者对比总结

CF 为汗液失盐, BS 为肾性失盐, 两者不仅存在呕吐、口渴、嗜盐、多饮、肌张力低下及发育迟缓等临床表现的重叠, 在生化检测中也具有相似的电解质紊乱及 RAAS 激活后的血压不高。因此, 对 CF-PBS

及 BS 从发病机制、临床表现、诊断治疗进行鉴别, 提高临床医师的认识, 减少临床误诊及指导治疗很有意义。汗氯试验及基因检测有助于两者鉴别。

在做出 CF-PBS 及 BS 的诊断之前, 需排除外部干扰因素, 如利尿剂(袪利尿剂和噻嗪类利尿剂)的使用、泻药滥用、先天性氯化物腹泻、先天性幽门狭窄等。

6. 治疗

6.1. CF-PBS

所有合并 PBS 的 CF 患儿在治疗方面应积极纠正电解质紊乱, 避免因电解质紊乱产生严重的心血管系统及神经系统后遗症。规避去除引发 PBS 的危险因素, 对 CF-PBS 进行综合治疗, 存在呼吸道感染者积极抗感染并加强呼吸道管理, 消化吸收障碍者予以营养支持, 以及针对 F508del 突变的靶向治疗。

CF 患儿经皮肤丢失过量的 NaCl, 日常饮食中难以补充其盐的消耗, 因此, 盐分的补充尤为重要, 最新的营养指南推荐 CF 患儿应常规补充并适当增加 NaCl 的摄入[22]。小婴儿可以从 1~2 mmol/kg/d 开始补充, 并监测尿钠排泄, 尽可能将钠(FeNa)排泄分数保持在 0.5%~1.5%之间, 或将尿钠: 肌酐比值保持在 17 至 52 mmol/mmol 之间, 以评估疗效, 钠补充量可增加至 4 mmol/kg/d; 年龄较大的儿童可食用较咸的食物或口服氯化钠[23]。

6.2. BS

BS 的治疗包括补充电解质、醛固酮拮抗剂以及非甾体抗炎药(NSAID)。

BS 患儿存在多种电解质紊乱, 应及时补充电解质避免病情加重。由于氯是随尿液流失的主要阴离子, 且患者呈碱中毒状态, 补充钾时, 应使用氯化钾, 避免使用钾盐(如柠檬酸盐)以加重碱中毒[16]。电解质的补充应尽可能连续, 以维持稳定的稳态水平。

除了使用钾补充剂外, 保钾利尿剂, 如螺内酯(醛固酮阻断受体)或阿米洛利(ENaC 通道抑制剂), 可能有助于提高血清钾并逆转代谢性碱中毒[10]。但 BS 主要是一种盐消耗性疾病, 集合管中钠重吸收的增强是补偿 TAL 盐重吸收缺乏的关键机制之一。因此, 使用保钾利尿剂治疗时会加剧盐消耗并产生严重血容量不足的风险。

高水平的 PGE2 是由于致密斑中 COX-2 的激活, 因此使用吲哚美辛抑制 COX-2 被广泛用于治疗 BS 患儿, 但由于存在严重且频繁的胃肠道副作用, 使用时应密切关注[10]。妊娠期羊水过多会增加不良妊娠结局, 通过去除或抑制胎儿多尿来减少羊水的产前治疗似乎是有效的。然而, 连续羊膜穿刺术有增加手术并发症的风险, 可以考虑使用非甾体抗炎药进行替代治疗, 但在产前使用非甾体类抗炎药(NSAID)进行母亲治疗存在争议, 因为这可能会影响胎儿肾脏的成熟和肾单位总数, 以及存在增加动脉导管闭合、坏死性小肠结肠炎的风险[2] [9] [10]。

6.3. 两者治疗的对比总结

CF-PBS 与 BS 的治疗以补充液体容量、电解质及其它综合治疗为主, 针对丢失途径的不同, 选择相应的电解质进行补充, 包括口服、静脉输注以及饮食补充等。部分 CF-PBS 存在针对其突变基因的靶向治疗。对于 BS 患儿可基于发病机制行相应治疗, 当电解质补充治疗效果不佳或依赖大剂量静脉治疗时, 患者仍存在严重电解质紊乱、反复低血容量等, 可联合用药(如 COX 抑制剂、保钾利尿剂)以改善电解质紊乱、减少替代治疗药物剂量[24]。

7. 小结

综上所述, PBS 是 CF 的特征性表现及常见并发症, 对于除外其他原因所致的电解质紊乱及代谢性

碱中毒的患者, 应考虑 CF-PBS 的可能, 且由于 CF-PBS 与 BS 在临床表现及生化检测等方面存在重叠, 应重视两者的鉴别(见表 1), 完善汗氯试验及基因检测助诊, 避免误诊, 实现更好地治疗。

Table 1. The main differentiation between CF-PBS and Bartter's syndrome

表 1. CF-PBS 与 Bartter 综合征的主要鉴别

	CF-PBS	Bartter 综合征
突变基因	CFTR	SLC12A1, KCNJ1, BSND, CLCNKA, CLCNKB, MAGED2
遗传方式	常染色体隐性遗传	BS (I-IV)型常染色体隐性遗传; BS (V) X 连锁隐性遗传
基础缺陷	汗液中 NaCl 流失过多	TAL 中 NaCl 重吸收缺陷
发病时间	婴儿期早期/儿童期	产前/婴儿早期/儿童期
临床表现	早产、低出生体重、发育迟缓、上呼吸道受累(鼻窦炎、鼻息肉病)、下呼吸道受累(复发性或持续性肺炎)、胎粪性肠梗阻、胰腺功能不全; 糖尿病、直肠脱垂、肝硬化、男性不育症、假性 Bartter 综合征	早产、羊水过多、发育迟缓、多尿、多饮、低钾血症、低氯血症、代谢性碱中毒、低钙血症、低镁血症、高钙尿症导致肾钙质沉着症、耳聋(IV 型 Bartter)
产前超声	肠道高回声、胎粪性腹膜炎	羊水过多
低血钾、低血钠、低血氯、代谢性碱中毒	有	有
RAAS 激活	有	有
尿 PGE2	正常	升高
汗液试验	阳性	阴性
尿钠排泄	低	高
FeNa、FeCl	低	高
治疗	补充盐	KCl 补充剂、NSAID、醛固酮受体阻滞剂

注: CF: Cystic fibrosis, 囊性纤维化; PBS: pseudo-Bartter syndrome, 假性 Bartter 综合征; RAAS: rein-angioplasty-aldosterone system 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统; PGE2: prostagland E2, 前列腺素 E2; FeNa: excretion of sodium, 钠排泄分数; FeCl: excretion of chloride, 氯排泄分数。

致 谢

感谢重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划对本项目提供的特别资助, 感谢尊敬的闫莉副教授对本研究的悉心指导。

基金项目

重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划(项目号 W0063)。

参考文献

- [1] Kumar, M. and Varkki, S.D. (2021) Pseudo-Bartter Syndrome and Intermediate Sweat Chloride Levels—It Could Still Be Cystic Fibrosis! *Indian Journal of Pediatrics*, **88**, 600. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03733-5>

- [2] Konrad, M., Nijenhuis, T., Ariceta, G., Bertholet-Thomas, A., Calo, L.A., Capasso, G., *et al.* (2021) Diagnosis and Management of Bartter Syndrome: Executive Summary of the Consensus and Recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney International*, **99**, 324-335. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.035>
- [3] Ong, T. and Ramsey, B.W. (2023) Cystic Fibrosis. *JAMA*, **329**, 1859-1871. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8120>
- [4] Pereira, R., Barbosa, T., Cardoso, A.L., Sá, R. and Sousa, M. (2023) Cystic Fibrosis and Primary Ciliary Dyskinesia: Similarities and Differences. *Respiratory Medicine*, **209**, Article 107169. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107169>
- [5] Mantoo, M.R., Kabra, M. and Kabra, S.K. (2020) Cystic Fibrosis Presenting as Pseudo-Bartter Syndrome: An Important Diagnosis That Is Missed! *The Indian Journal of Pediatrics*, **87**, 726-732. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03342-8>
- [6] Ramananda, Y., Naren, A.P. and Arora, K. (2024) Functional Consequences of CFTR Interactions in Cystic Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 3384. <https://doi.org/10.3390/ijms25063384>
- [7] 杜之傲, 孙慧明, 陈正荣. 囊性纤维化并假性 Bartter 综合征研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(22): 1727-1729.
- [8] Chu, Y., Shuai, J., Huang, K., Liu, J., Lv, W. and Li, B. (2021) Analysis of Clinical Manifestations, Imaging Features, and Gene Mutation Characteristics of 6 Children with Cystic Fibrosis in China. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, Article 7254391. <https://doi.org/10.1155/2021/7254391>
- [9] Mrad, F.C.C., Soares, S.B.M., de Menezes Silva, L.A.W., dos Anjos Menezes, P.V. and Simões-e-Silva, A.C. (2020) Bartter's Syndrome: Clinical Findings, Genetic Causes and Therapeutic Approach. *World Journal of Pediatrics*, **17**, 31-39. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00370-4>
- [10] Cunha, T.D.S. and Heilberg, I.P. (2018) Bartter Syndrome: Causes, Diagnosis, and Treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, **11**, 291-301. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s155397>
- [11] Besouw, M.T.P., Kleta, R. and Bockenhauer, D. (2019) Bartter and Gitelman Syndromes: Questions of Class. *Pediatric Nephrology*, **35**, 1815-1824. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04371-y>
- [12] Jdiao, S.S., Walsh, S.B., Bockenhauer, D., Fakhredine, S.W. and Koubar, S.H. (2020) The Hypokalemia Mystery: Distinguishing Gitelman and Bartter Syndromes from 'Pseudo-Bartter Syndrome'. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **37**, 29-30. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa100>
- [13] Shen, Y., Tang, X., Liu, J., Li, H. and Zhao, S. (2020) Pseudo-Bartter Syndrome in Chinese Children with Cystic Fibrosis: Clinical Features and Genotypic Findings. *Pediatric Pulmonology*, **55**, 3021-3029. <https://doi.org/10.1002/ppul.25012>
- [14] Sismanlar Eyuboglu, T., Dogru, D., Çakır, E., Cobanoglu, N., Pekcan, S., Cinel, G., *et al.* (2020) Clinical Features and Accompanying Findings of Pseudo-Bartter Syndrome in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, **55**, 2011-2016. <https://doi.org/10.1002/ppul.24805>
- [15] Abdul Aziz, D., Siddiqui, F., Abbasi, Q., Iftikhar, H., Shahid, S. and Mir, F. (2022) Characteristics of Electrolyte Imbalance and Pseudo-Bartter Syndrome in Hospitalized Cystic Fibrosis Children and Adolescents. *Journal of Cystic Fibrosis*, **21**, 514-518. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.09.013>
- [16] Walsh, P.R., Tse, Y., Ashton, E., Iancu, D., Jenkins, L., Bienias, M., *et al.* (2017) Clinical and Diagnostic Features of Bartter and Gitelman Syndromes. *Clinical Kidney Journal*, **11**, 302-309. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx118>
- [17] Seys, E., Andrini, O., Keck, M., Mansour-Hendili, L., Courand, P., Simian, C., *et al.* (2017) Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome Type 3. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 2540-2552. <https://doi.org/10.1681/asn.2016101057>
- [18] Florea, L., Caba, L. and Gorduza, E.V. (2022) Genetic Heterogeneity in Bartter Syndrome: Clinical and Practical Importance. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 908655. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.908655>
- [19] Nozu, K., Yamamura, T., Horinouchi, T., Nagano, C., Sakakibara, N., Ishikura, K., *et al.* (2020) Inherited Salt-Losing Tubulopathy: An Old Condition but a New Category of Tubulopathy. *Pediatrics International*, **62**, 428-437. <https://doi.org/10.1111/ped.14089>
- [20] 张继燕, 孙林军, 段效军, 等. 以假性 Bartter 综合征为主要表现的囊性纤维化患儿 3 例并文献复习[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(5): 506-511.
- [21] Bienvenu, T. and Nguyen-Khoa, T. (2020) Current and Future Diagnosis of Cystic Fibrosis: Performance and Limitations. *Archives de Pédiatrie*, **27**, eS19-eS24. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(20\)30046-4](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(20)30046-4)
- [22] de Cassya Lopes, L., Neri dos Santos Simon, M.I.S., Ambrósio, V.L.S., Barbosa, E., Garcia, M.F., Mauri, J.F., *et al.* (2022) Brazilian Guidelines for Nutrition in Cystic Fibrosis. *Einstein (São Paulo)*, **20**, eRW5686. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2022rw5686

- [23] Turck, D., Braegger, C.P., Colombo, C., Declercq, D., Morton, A., *et al.* (2016) ESPEN-ESPGHAN-ECFS Guidelines on Nutrition Care for Infants, Children, and Adults with Cystic Fibrosis. *Clinical Nutrition*, **35**, 557-577.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>
- [24] 陈丽萌, 陈朝英, 张抒扬, 等. Bartter 综合征诊疗中国专家共识(2023) [J]. 罕见病研究, 2024, 3(1): 87-10.