

原发性肾性糖尿患儿1例并基因突变分析

杨双瑜¹, 罗青¹, 吴敬芳², 辛美云^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院儿科重症监护室, 山东 济宁

收稿日期: 2025年5月23日; 录用日期: 2025年6月16日; 发布日期: 2025年6月25日

摘要

目的: 探讨1例儿童原发性肾性糖尿病(PRG)的临床表现及基因突变特点。方法: 回顾1例PRG患儿的临床表现、实验室及影像学检查、基因检测结果。结果: 女性学龄期儿童。多次尿糖阳性, 血糖正常。通过聚合酶链反应, 采集患儿及其父母外周血DNA中的SLC5A2基因进行扩增、测序分析, 以明确突变情况。结果显示, 患儿SLC5A2基因cDNA序列的第1540位胞嘧啶C突变为胸腺嘧啶T (c.1540C > T), 造成所编码的氨基酸第514位由脯氨酸改变为丝氨酸(p.Pro514Ser), 其父为杂合突变。结论: 对于反复尿糖阳性而血糖正常的儿童, 应考虑PRG可能, 可完善基因检测明确诊断。

关键词

原发性肾性糖尿, SLC5A2基因, 儿童, 基因突变

A Case of Primary Renal Glycosuria in a Pediatric Patient with Genetic Mutation Analysis

Shuangyu Yang¹, Qing Luo¹, Jingfang Wu², Meiyun Xin^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Pediatric Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 23rd, 2025; accepted: Jun. 16th, 2025; published: Jun. 25th, 2025

Abstract

Objective: To explore the clinical features and genetic mutation profiles of a pediatric case with

*通讯作者。

文章引用: 杨双瑜, 罗青, 吴敬芳, 辛美云. 原发性肾性糖尿患儿 1 例并基因突变分析[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 672-677. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43395

primary renal glucosuria (PRG). Methods: The clinical manifestations, laboratory and imaging tests, and genetic test results of a child with PRG were reviewed. **Results:** Female school-age child. Multiple positive urine glucose and normal blood glucose. The SLC5A2 gene in the peripheral blood DNA of the child and her parents was amplified, sequenced, and analyzed by polymerase chain reaction (PCR) to identify potential mutations. The results showed that cytosine C was mutated to thymine T (c.1540C > T) at position 1540 in the cDNA sequence of the SLC5A2 gene of the child, resulting in the change of amino acid encoded by amino acid 514 from proline to serine (p.Pro514Ser), and the child's father had a heterozygous mutation. **Conclusion:** Primary renal glucosuria (PRG) should be considered in children with recurrent positive urine glucose and normal blood glucose, and genetic testing can be improved to clarify the diagnosis.

Keywords

Primary Renal Glycosuria, SLC5A2 Gene, Children, Gene Mutation

Copyright © 2025 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

原发性肾性糖尿(primary renal glucosuria, PRG)是一种罕见的肾小管疾病, 又称家族遗传性糖尿, 为常染色体共显性遗传病, 且具有不完全外显的特点[1], 表现为血糖浓度处于正常的情况下, 因肾小管重吸收血糖减少而导致的持续性糖尿, 并且不伴有其他肾小管功能损害。已有研究明确, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)的编码基因 SLC5A2 的突变是导致该病发生的主要原因[2]。SLC5A2 基因位于 16 号染色体短臂 11 区 2 带, 由 14 个外显子组成, 编码由 672 个氨基酸组成的 SGLT2 [3]。SGLT2 蛋白是分布于近端肾小管 S1 段和 S2 段的葡萄糖转运蛋白, 其特点为低亲和力和高转运容量, 是肾脏维持血糖稳态的关键机制之一[4]。PRG 通常由 SLC5A2 基因的纯合或杂合突变引起。本文回顾性分析 1 例我院诊治的 PRG 患儿的临床表现、实验室检查及基因检测结果, 以提高对本病的认知。

2. 病例资料

2.1. 患儿信息

患儿, 女, 7 岁, 因“咳嗽 8 天, 发热 2 天”于济宁医学院附属医院就诊。患儿入院 8 天前出现阵发性咳嗽, 偶可咳出黄色粘痰, 2 天前出现发热, 体温最高 39.5℃, 易反复, 院外已使用抗生素、雾化等治疗, 仍发热、咳嗽, 无呕吐、腹泻, 无尿频、尿急、尿痛, 无多饮、多食症状, 饮食欠佳, 睡眠尚可, 体重无明显变化, 尿量可, 尿色无异常, 无泡沫尿。出生史无异常, 无脏器发育畸形史, 无肾脏病史, 无泌尿生殖系统感染病史, 无肾毒性药物使用史, 父母非近亲结婚, 无肾脏及糖尿病家族史。

2.2. 体格检查

入院查体: 体温: 37.5℃, 心率: 100 次/min, 呼吸: 32 次/min, 血压: 92/60 mm Hg, 体重 19.0 kg。神志清, 精神、反应可, 眼睑无水肿。双肺呼吸音粗, 未闻及啰音, 心脏查体无明显异常, 腹软, 肝脾肾未触及, 神经系统查体未见异常, 双下肢无水肿。

2.3. 辅助检查

入院前及入院后相关辅助检查如下：(1) 血液检测：血常规：白细胞 $17.91 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 82.50%，C 反应蛋白 9.06 mg/L；肾功能：尿素氮 2.6 mmol/L，肌酐 $35 \mu\text{mol/L}$ ，尿酸 $228 \mu\text{mol/L}$ ；监测空腹血糖波动在 5.0~5.7 mmol/L，餐后 2 h 血糖波动在 6.1~7.0 mmol/L；糖化血红蛋白 4.9%；胰岛素释放试验、C 肽释放试验未见明显异常；电解质(钠、钾、钙、氯、磷、镁)及二氧化碳结合率、肝功、心肌酶、血沉、免疫球蛋白 E 等检查未见异常。(2) 尿液检测：住院期间 3 次尿常规：葡萄糖+++ /++++，余无异常。24 h 尿蛋白定量 0.1 g/24 h，24 h 尿钠、钾、钙、磷、镁未见明显异常；24 h 尿糖 12.8 g (24 h 尿量 1420 ml)，尿 β_2 微球蛋白 0.62 mg/L。(3) 影像学检查：胸部正位片：支气管炎；泌尿系彩超：双肾、膀胱未见明显占位病变，双侧输尿管未见明显扩张；小儿阑尾、腹膜后位彩超检查：未见明确异常。(4) 其他相关检查：肺炎支原体抗体滴度：1:2560。肺炎支原体血清学实验、EB 病毒抗体测定、抗链球菌溶血素 O 等检查未见异常。患儿住院期间多次尿常规提示尿糖异常，监测空腹血糖、餐后血糖均在正常范围，获得家长知情同意后，对患儿及其父母进行家系全外显子组测序。

2.4. 全外显子组测序结果

全外显子组测序检测到该患儿的 SLC5A2 基因的第 12 外显子发生错义突变，表现为(c.1540C > T)杂合突变，其父亲在该位点为杂合突变(见图 1)，该突变导致第 514 位脯氨酸被丝氨酸取代。Mutation Taster 和 Polyphen-2 软件均预测该突变可能导致蛋白功能的损害。

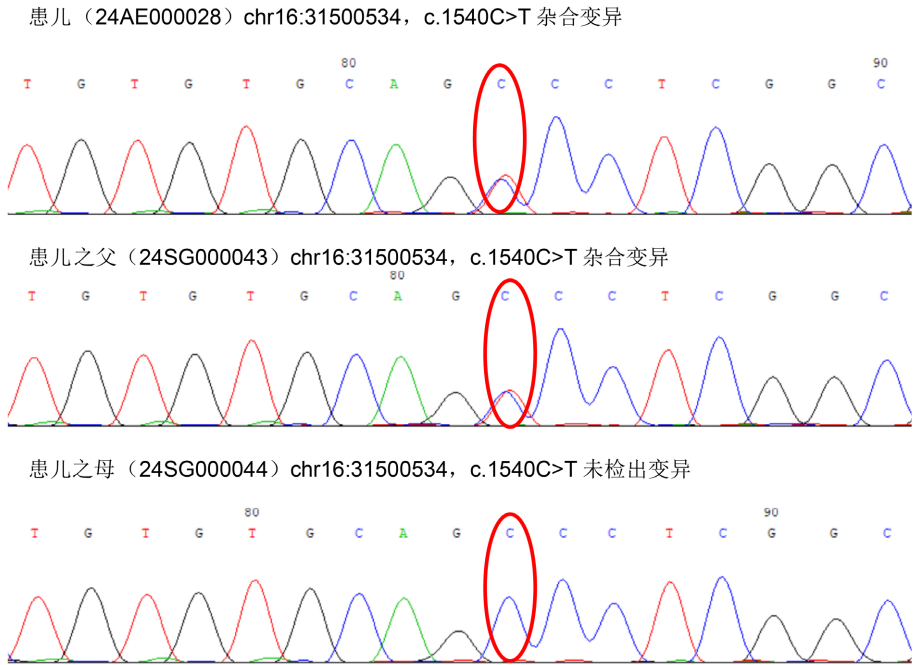


Figure 1. Sequence diagram of SLC5A2 gene in children and their families
图 1. 患儿及家系 SLC5A2 基因测序图

3. 讨论

本例患儿入院期间反复检测提示尿糖阳性，但连续监测空腹及餐后血糖均处于正常区间，结合代谢指标可排除糖尿病。实验室检查示肾功能正常，影像学未见肾脏形态学异常，且无药物肾损害高危因素

及蛋白尿、水肿等肾病临床表现,可排除继发性肾性糖尿,基于孤立性尿糖阳性的特征,临床拟诊为 PRG。结合家系全外显子测序分析结果,最终确诊为 PRG。因患儿难以配合且家长拒绝进行葡萄糖最大重吸收阈值(TmG)测定,故未进行 TmG 测定证实基因突变对肾小管葡萄糖重吸收的影响。

PRG 的诊断需遵循三步分层策略:首先通过尿糖阳性与血糖正常的“分离现象”确立肾性糖尿;其次需排除药物性、继发性(如 Fanconi 综合征)等获得性因素;通过基因检测最终确认 SLC5A2 致病性突变。值得注意的是,约 15%的 PRG 患儿可表现为间断性尿糖阳性,因此推荐进行 3 次以上空腹尿糖定量检测。对于基因型-表型不符的病例,需进一步评估 SGLT2 蛋白功能(如葡萄糖最大重吸收阈值测定)及家系共分离分析以完善诊断证据链。

在生理状态下,血液中的葡萄糖会经过肾小球的滤过屏障,以自由扩散的方式进入原尿。随后,约 99%的葡萄糖在近端肾小管上皮细胞处,借助钠-葡萄糖协同转运体(SGLTs)的主动转运机制以及葡萄糖转运体(GLUTs)的易化扩散作用,被高效地重吸收回血液循环系统,从而维持血糖浓度的相对稳定。SGLT2 蛋白是一种在近端小管 S1 和 S2 段细胞刷状缘中表达的跨膜蛋白,主要负责肾脏对葡萄糖的重吸收[5],约 90%的葡萄糖由该蛋白自肾小管腔内转运至细胞内;SGLT1 蛋白主要分布于小肠上皮细胞等刷状缘和近端小管 S3 段,负责重吸收剩余约 10%经肾小球滤过的葡萄糖[6];GLUT1 蛋白、GLUT2 蛋白位于近端小管上皮细胞的基底面,葡萄糖从细胞内转运至细胞间隙的功能主要由 GluT2 蛋白承担,而剩余的葡萄糖则由 GLUT1 蛋白负责转运。这 2 个葡萄糖蛋白家族的协同作用使得健康人群在尿糖检测中结果为阴性。

目前国内外的大量研究表明,PRG 主要与 SLC5A2 基因变异相关[7][8],该基因负责编码 SGLT2 蛋白,其变异可导致 SGLT2 蛋白结构和功能异常。目前全球已报道超过 110 种 SLC5A2 致病性变异类型,包括错义突变、移码突变、无义突变及剪切位点异常等,多数突变为个人独有,其中错义突变最常见。本例患儿携带 SLC5A2 基因 c.1540C>T(p.Pro514Ser)为杂合错义突变,并非目前国内的热点突变,其父亲在同一位点存在相同变异,暂未发现尿糖阳性。该突变导致第 514 位脯氨酸被丝氨酸取代,破坏蛋白质三级结构稳定性,降低 SGLT2 蛋白的表达,使得肾小管对葡萄糖的重吸收作用下降,最终导致 PRG 发生。

本病的遗传方式为常染色体不完全外显的共显性遗传。不完全外显表现为携带致病基因的个体中,部分人不表现出临床症状,导致基因型与表型不完全对应。本例中,患儿尿糖排泄量属中度水平($10\sim 20\text{ g}/1.73\text{ m}^2$),与杂合突变导致 SGLT2 蛋白功能部分缺陷的病理机制一致。患儿同其父亲在 SLC5A2 基因 c.1540C>T(p.Pro514Ser)均存在杂合突变,但患儿父亲无尿糖表现,呈现出显著的表型差异,充分体现了 PRG 作为常染色体不完全外显遗传病的基因型-表型复杂性。杂合子是否出现显性表型取决于突变位点的致病严重性以及肾小管对葡萄糖重吸收的代偿能力[9][10],环境因素或其他基因修饰因子亦可能影响表型表达。PRG 可根据尿糖排泄量分为三级,分别为轻度($<10\text{ g}/1.73\text{ m}^2$)、中度($10\sim 20\text{ g}/1.73\text{ m}^2$)及重度($>20\text{ g}/1.73\text{ m}^2$)(注: 1.73 m^2 为标准体表面积)[11]。有关基因型-表型相关性的研究发现:单纯杂合突变常表现为无症状性轻度糖尿,常在尿常规筛查中意外发现,尿糖丢失多 $<10\text{ g}/\text{d}$;而复合杂合或纯合突变则会引起中重度糖尿[12],尿糖丢失多 $>10\text{ g}/\text{d}$ 。本患儿为复合杂合突变,每日尿糖为 12.6 g ,与这一规律符合。根据葡萄糖重吸收的肾脏滴定曲线分析,PRG 可分为 A 型、B 型及 O 型三种类型[13][14]。A 型 PRG(也称为经典 PRG)特征为肾糖阈值较低,同时肾小管对葡萄糖的最大吸收能力降低;B 型 PRG 的肾糖阈值较低,但其肾小管对葡萄糖的最大重吸收能力仍能达到正常水平。有研究认为 A 型 PRG 源于所有肾单位存在统一缺陷,导致葡萄糖转运系统的重吸收能力整体下降,而 B 型 PRG 其发病机制与肾单位异质性相关,因转运系统亲和力降低导致不同肾单位对葡萄糖的重吸收能力出现差异[14]。因以上两种类型肾小管仍存在对葡萄糖的重吸收能力,因此多表现为轻中度糖尿。第三种类型为 O 型 PRG,该类型是一

种罕见的亚型,其特征是肾小管几乎丧失对葡萄糖重吸收的功能,进而导致每日大于 10 g/1.73m² 严重的糖。大量长期随访研究显示,绝大多数 PRG 患儿在病程中并未出现显著临床症状,整体预后表现良好[15]。少数病例可伴多尿、烦渴等渗透性利尿相关症状,罕见的病例中报道该病可引发轻度生长迟缓、间歇性脱水、饥饿酮症、高钙尿症等症状[7] [16],但其生理机制尚未完全清楚,目前尚未见继发严重器质性病变的报道[17] [18]。本例患儿定期复查尿糖仍为阳性,无其余临床表现。因此,作为一种良性疾病,大部分 PRG 患儿在确诊时往往无症状,无需采取特殊治疗手段,临床以观察随访为主。对于有糖尿病家族史的患儿建议定期监测血糖、尿糖定量及肾功能指标以评估病情进展。由于 SGLT2 蛋白异常导致 PRG 发生的良性临床表现,使得 SGLT2 抑制剂成为糖尿病患者维持正常血糖水平的药理学靶点,近几年已广泛应用于 2 型糖尿病的治疗中。

综上所述,因多数 PGR 患儿无明显临床表现,其尿糖阳性往往被忽视,故在临床中易被漏诊、误诊。因此,在诊治原发病过程中,儿科医师对于反复尿糖阳性、血糖正常,且无肾小管功能损害的患儿,需及时完善基因检测,以期尽早明确诊断。

基金项目

济宁市重点研发计划项目(2023YXNS077)。

参考文献

- [1] Santer, R., Kinner, M., Lassen, C.L., Schneppenheim, R., Eggert, P., Bald, M., *et al.* (2003) Molecular Analysis of the SGLT2 Gene in Patients with Renal Glucosuria. *Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 2873-2882. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000092790.89332.d2>
- [2] van den Heuvel, L., Assink, K., Willemsen, M. and Monnens, L. (2002) Autosomal Recessive Renal Glucosuria Attributable to a Mutation in the Sodium Glucose Cotransporter (SGLT2). *Human Genetics*, **111**, 544-547. <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0820-5>
- [3] Wells, R.G., Mohandas, T.K. and Hediger, M.A. (1993) Localization of the Na⁺/Glucose Cotransporter Gene SGLT2 to Human Chromosome 16 Close to the Centromere. *Genomics*, **17**, 787-789. <https://doi.org/10.1006/geno.1993.1411>
- [4] Lee, H., Han, K.H., Park, H.W., Shin, J.I., Kim, C.J., Namgung, M.K., *et al.* (2012) Familial Renal Glucosuria: A Clinico-genetic Study of 23 Additional Cases. *Pediatric Nephrology*, **27**, 1091-1095. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2109-9>
- [5] Niu, Y., Liu, R., Guan, C., Zhang, Y., Chen, Z., Hoerer, S., *et al.* (2022) Structural Basis of Inhibition of the Human SGLT2-MAP17 Glucose Transporter. *Nature*, **601**, 280-284. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04212-9>
- [6] Ghezzi, C., Loo, D.D.F. and Wright, E.M. (2018) Physiology of Renal Glucose Handling via SGLT1, SGLT2 and Glut2. *Diabetologia*, **61**, 2087-2097. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4656-5>
- [7] Dorum, S., Erdoğan, H., Köksoy, A.Y., Topak, A. and Görükmez, Ö. (2021) Clinical Features of Pediatric Renal Glucosuria Cases Due to SLC5A2 Gene Variants. *Pediatrics International*, **64**, e14948. <https://doi.org/10.1111/ped.14948>
- [8] Fathi, A., Vickneson, K. and Singh, J.S. (2021) SGLT2-Inhibitors; More than Just Glycosuria and Diuresis. *Heart Failure Reviews*, **26**, 623-642. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10038-w>
- [9] 王晓慧, 赵向忠, 李春梅, 等. 中国家族性肾性糖尿 SGLT2 基因突变分析及表型和基因型相关性研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(1): 1-8.
- [10] Yu, L., Lv, J., Zhou, X., Zhu, L., Hou, P. and Zhang, H. (2011) Abnormal Expression and Dysfunction of Novel SGLT2 Mutations Identified in Familial Renal Glucosuria Patients. *Human Genetics*, **129**, 335-344. <https://doi.org/10.1007/s00439-010-0927-z>
- [11] Zhao, X., Cui, L., Lang, Y., Liu, T., Lu, J., Wang, C., *et al.* (2016) A Recurrent Deletion in the SLC5A2 Gene Including the Intron 7 Branch Site Responsible for Familial Renal Glucosuria. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 33920. <https://doi.org/10.1038/srep33920>
- [12] Calado, J., Sznajer, Y., Metzger, D., Rita, A., Hogan, M.C., Kattamis, A., *et al.* (2008) Twenty-One Additional Cases of Familial Renal Glucosuria: Absence of Genetic Heterogeneity, High Prevalence of Private Mutations and Further Evidence of Volume Depletion. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **23**, 3874-3879.

- <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn386>
- [13] Sada, K., Hidaka, S., Imaishi, N., Shibata, K., Katashima, R., Noso, S., *et al.* (2019) Clinical and Genetic Analysis in a Family with Familial Renal Glucosuria: Identification of an N101K Mutation in the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Encoded by a Solute Carrier Family 5 Member 2 Gene. *Journal of Diabetes Investigation*, **11**, 573-577. <https://doi.org/10.1111/jdi.13157>
- [14] Elsas, L.J. and Longo, N. (1992) Glucose Transporters. *Annual Review of Medicine*, **43**, 377-393. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.43.020192.002113>
- [15] Ren, Q., Gong, S., Han, X. and Ji, L. (2022) Hereditary Renal Glycosuria, Diabetes and Responses to SGLT2 Inhibitor. *Journal of Diabetes*, **14**, 216-220. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13254>
- [16] Van Lerberghe, R., Mahieu, E., Vanuytsel, J., Vanhaute, K., Vanfraechem, C. and Claeys, L. (2023) Familial Renal Glucosuria Presenting as Paroxysmal Glucosuria and Hypercalciuria Due to a Novel SLC5A2 Heterozygous Variant. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, **10**, Article 004157. https://doi.org/10.12890/2023_004157
- [17] Torun Bayram, M. and Kavukcu, S. (2025) Renal Glucosuria in Children. *World Journal of Clinical Pediatrics*, **14**, Article 91622. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v14.i1.91622>
- [18] 余自华, 陈丽珠. 肾性糖尿的诊疗现状[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(17): 1286-1289.