

CLCNKB基因变异致成人型Bartter综合征一例

施浩明¹, 严桥路^{2*}, 何连福¹

¹大理大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 云南 大理

²大理白族自治州人民医院呼吸与危重症医学科, 云南 大理

收稿日期: 2025年5月23日; 录用日期: 2025年6月15日; 发布日期: 2025年6月25日

摘要

本文报道一例由CLCNKB基因变异导致的成人型Bartter综合征3型病例, 丰富了该病的基因变异谱和临床表型数据库。尽管此突变位点非首次报道, 但每新增一例报道均有助于加深对Bartter综合征临床异质性的理解。

关键词

Bartter综合征, CLCNKB基因变异, 低钾血症, 成人

A Case of Adult Bartter Syndrome Caused by CLCNKB Gene Mutation

Haoming Shi¹, Qiaolu Yan^{2*}, Lianfu He¹

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Dali Bai Autonomous Prefecture People's Hospital, Dali Yunnan

Received: May 23rd, 2025; accepted: Jun. 15th, 2025; published: Jun. 25th, 2025

Abstract

This article reports a case of adult-onset Bartter syndrome type 3 caused by a variant in the CLCNKB gene, enriching the genetic variant spectrum and clinical phenotype database of this disease. Although this mutation site has been reported previously, each additional case report contributes to a deeper understanding of the clinical heterogeneity of Bartter syndrome.

*通讯作者。

文章引用: 施浩明, 严桥路, 何连福. CLCNKB 基因变异致成人型 Bartter 综合征一例[J]. 医学诊断, 2025, 15(3): 302-306.
DOI: 10.12677/md.2025.153040

Keywords
Bartter Syndrome, CLCNKB Gene Variation, Hypokalemia, Adult

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/>



1. 病例介绍

患者，男，33岁，因“发现血钾低10年，反复四肢抽搐、麻木11月，加重伴腹泻1周”入院。患者10年前因感冒时服用“三九感冒灵(含甘草成分)”并进食香蕉后出现乏力、腹泻，遂至当地医院就诊，发现血钾低(具体数值诉不清)，输液治疗后复查血钾正常遂离院。后多次因进食“甘草成分”药物后出现腹泻、四肢抽搐、麻木症状就诊于当地医院，查血钾均偏低，尿常规、甲功、高血压五项、肝肾功、心脏彩超、头颅CT等结果均未见异常，予补钾等对症治疗症状好转后出院。近11月来，患者诉反复出现四肢抽搐、麻木，发病前患者时有腹泻、咳嗽、咳痰症状，反复至当地医院就诊，查血钾波动在2.77~3.28 mmol/L，予补钾后四肢抽搐、麻木可好转。1周前无明显诱因出现腹泻，大便黄色稀便，2~3次/天，伴四肢抽搐、麻木、腹胀、气促、心悸等不适，至我院门诊查血钾：3.01 mmol/L，予止泻、调整肠道菌群、补钾后症状好转，患者为求明确病因，以“低钾血症”收住院。既往史：自诉对“甘草”过敏，表现为服用后腹泻，余无特殊。体格检查：T：36.2℃；P：96次/分；R：18次/分；BP：111/77 mmHg；体重：88 kg；身高：177 cm；BMI：28.09 m²，查体无特殊。入院时血钾：2.6 mmol/L (3.5~5.5)，余检验、影像学检查未见明显异常。监测血钾长期波动在2.6~3.35 mmol/L，考虑肾源性失钾，予口服补钾对症治疗，完善24 h尿电解质：24 h尿钾：86.1 mmol/24 h (36~90)；24 h尿氯：245 mmol/24h (170~250)；住院期间患者多次测血压正常，考虑肾小管酸中毒、Bartter综合征、Gitelman综合征等疾病，复查血气：pH：7.5 (7.35~7.45)；pCO₂：36.9 mmHg；pO₂：62.1 mmHg；HCO₃⁻：27.0 mmol/L (22~27)；BE：3.1 mmol/L (-3~+3)；k⁺：3.1 mmol/L (3.5~5.5)。患者低血钾、血压正常及代谢性碱中毒，疑诊为Bartter综合征、Gitelman综合征，与患者沟通基因检测以确诊，同时对患者父母进行基因检测，签署知情同意后对患者及患者父母进行检测，检测结论：检测到可以解释受检者表型的致病变异(具体如下图1~3所示)。明确病因后患者要求出院，出院诊断：1、Bartter综合征；2、2型糖尿病；3、代谢综合征；4、肥胖症。根据Bartter综合征诊疗中国专家共识(2023)，由于COX抑制剂对于成人患者目前缺乏足够的研究数据，暂不考虑该方案。保钾利尿剂和ACRI/ARB类药物，结合患者身高体重及住院期间监测血压波动在100~110/60~70 mmHg之间，考虑存在低血压相关风险，未使用该方案治疗，1月后患者复查血钾：3.09 mmol/L (3.5~5.5)，嘱患者院外长期口服补钾，定期复查。

基因	染色体位置	变异信息	合子类型	疾病名称	遗传模式	变异来源	变异分类
CLCNKB	chr1: 16375712	NM_000085.5:c.753del(p.Leu252Serfs*97)	纯合	Bartter综合征3型 [MIM:607364]	AR	父/母	致病变异

Figure 1. Genetic testing results of the case
图 1. 病例基因检测结果

附录：Sanger测序图

Sanger验证结果			
验证位点信息	关系	样本实验号	验证结果
CLCNKB chr1:16375712 Exon:8/20 NM_000085.5: c. 753del (p. Leu252Serfs*97)	先证者	NP26S00194	纯合缺失
	父亲	VP26D02108	杂合缺失
	母亲	VP26D02109	杂合缺失

Figure 2. Sanger validation results of the case
图 2. 病例 Sanger 验证结果

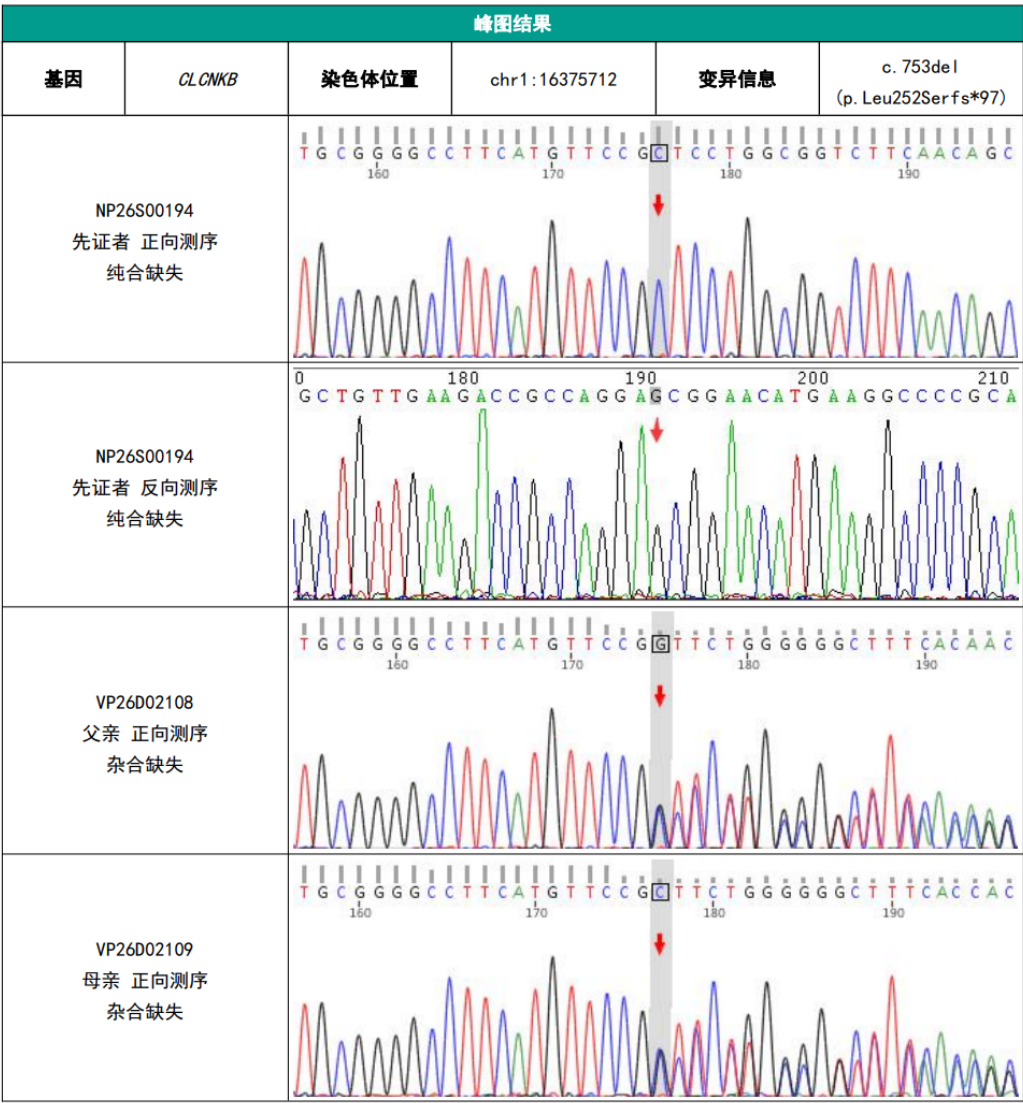


Figure 3. Sanger peak results of cases
图 3. 病例 Sanger 峰图结果

2. 讨论

本例患者因服用含有甘草成分药物后反复出现乏力、腹泻等症状，自认为“甘草”过敏，但实际情

况笔者推测是甘草制剂引起患者低钾血症情况加重。甘草制剂引起低钾血症的机制如下：其主要活性成分甘草酸苷在体内被葡萄糖苷酶水解后可形成两个非对称异构体 18α 和 18β 甘草次酸， 18β 甘草次酸与醛固酮相类似，可模拟醛固酮发挥肾上腺盐皮质激素样作用，促进肾脏排泄钾离子，导致低钾血症[1]。同时甘草次酸还能够抑制肾脏 11β 羟基类固醇脱氢酶 2 型，阻止体内氢化可的松转化为可的松，氢化可的松的结构与醛固酮类似，可与肾脏内的盐皮质激素受体结合发挥盐皮质激素样作用，促进肾脏排泄钾离子，导致低钾血症[2]。且由于甘草制剂中的甘草酸成分具有护肝、祛痰、抗炎、抗过敏及免疫调节的作用，临床应用广泛[3]，所以临床医生需要谨慎合理地制定诊疗方案，控制甘草及其制剂剂量及疗程，用药期间注意监测药物不良反应，及时根据病情调整药物治疗方案[4]，如低钾血症情况较重时需停用甘草制剂药物，及时通过口服或静脉补钾治疗，防止心律失常等相关并发症的发生。

但本例报道的患者停用甘草制剂药物并口服补钾后仍出现反复低钾的症状，考虑患者低钾症状并非完全由甘草制剂药物导致，积极完善检查后发现患者以低血钾、高尿钾、高尿氯、血压正常及代谢性碱中毒为临床特征，最后通过基因检测发现患者 CLCNKB 基因变异，该变异遗传自父/母，确诊为 Bartter 综合征 3 型。

2.1. Bartter 综合征的定义

Bartter 综合征(Bartter syndrome, BS)是一组罕见的遗传性失盐性肾病，由编码或调控肾小管髓袢升支粗段和远曲小管的钠、钾、氯转运蛋白基因变异所致，遗传方式包括常染色体隐性遗传和 X 连锁隐性遗传，致病基因包括 SLC12A1、KCNJ1、CLCNKB、CLCNKA、BSND、MAGED2 [5]。

2.2. Bartter 综合征的临床表现

Bartter 综合征 3 型的表型差异很大，症状轻重不一，常表现为多尿、烦渴、夜尿增多、肌无力、脱水、嗜盐等症状，部分患者可能无明显临床症状或症状较轻。临床检验常常显示肾源性低血钾、代谢性碱中毒以及低氯血症。基因检测被视为诊断的“金标准”，而低氯血症则是经典型 BS 的特征[6] [7]。

目前文献已报道的与 Bartter 综合征发病相关的 CLCNKB 基因突变位点有 13 种，包括内含子突变、错义突变、无义突变、缺失突变、重复突变等[8]。本例患者携带的 c.753del (p.Leu252Serfs*97)是 CLCNKB 基因编码区因非三倍碱基缺失导致的移码变异，理论上可通过无义介导的 mRNA 降解(NMD)或编码氨基酸序列的提前终止，而导致正常蛋白功能丧失。经 Sanger 测序验证，该变异遗传自父/母。

2.3. Bartter 综合征的治疗

目前，BS 尚无根治方法，基于大量临床研究的治疗共识和指南，现有治疗手段主要为纠正水、电解质紊乱，以减轻患者症状[9]。保钾利尿剂(如螺内酯、依普利酮和阿米洛利)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物及环氧化酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂(如吲哚美辛)等都在 BS 中有一定的疗效[10]。

由于 BS 罕见，经常被漏诊及误诊，若一段时间内得不到充分的治疗，可能会发展为肾钙质沉着症，甚至是终末期肾病[11]。所以，当接诊到不明原因低钾血症的患者时，应详细询问病史，完善相关辅助检查，明确诊断，务必做到早发现、早诊断、早治疗。而对 III 型 BS 患者，亦应警惕肾脏结石的形成[12]。

综上，我们通过对基因组 DNA 进行全外显子组捕获和测序检测技术确诊了 1 例 Bartter 综合征 III 型患者，分析了该患者的发病诱因、临床特征及治疗转归，为该疾病的临床诊治提供一定参考。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] 李宇, 樊晖晖, 冯晓俊, 等. 基于文献的药源性低钾血症伴发横纹肌溶解病例分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(8): 567-571.
- [2] 王娜, 张莉, 蔡艳, 等. 复方甘草酸苷注射液对血压及电解质影响的回顾性研究[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(4): 357-361.
- [3] 王沁, 王晓倩, 马丹妍, 等. 甘草制剂致低钾血症的临床特征分析[J]. 中国现代医生, 2023, 61(33): 57-61.
- [4] 毕晓雪, 王学文, 李广平, 等. 复方甘草酸苷诱导的假性醛固酮增多症 1 例[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(11): 1087-1089.
- [5] 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): 87-101.
- [6] 刘淋, 杨雅溪, 王江腾, 等. 1 例 CLCNKB 基因突变导致成人 Bartter 综合征病例报道[J]. 山东大学学报(医学版), 2023, 61(10): 121-124.
- [7] 冯昌梅, 张海滨, 陈燕妮, 等. CLCNKB 基因复合杂合新突变致成人经典型 Bartter 综合征一例[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(9): 925-928.
- [8] 胡思翠, 孙清, 王一冰, 等. Bartter 综合征二例家系报告与 CLCNKB 基因突变分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(9): 64-70.
- [9] 崔涛, 刘鹏飞, 鞠海兵, 等. 成人 Bartter 综合征 III 型一例[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(12): 858-859.
- [10] 彭晓艳, 陈朝英, 杨宏仙, 等. 儿童期起病的 Bartter 综合征 1 型伴肾功能损害一例[J]. 罕见病研究, 2024, 3(1): 124-130.
- [11] 董慧, 黄文辉, 赵慧, 等. 成人 Bartter 综合征合并慢性肾功能不全急性加重 1 例[J]. 临床荟萃, 2023, 38(11): 1022-1026.
- [12] 尹讯章, 林毅, 王大海, 等. 儿童 Bartter 综合征 2 例报道并文献复习[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2022, 43(11): 851-855.