



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

类Gitelman综合征发病机制的研究进展

施慧玲, 常薪霞

引用本文:

施慧玲, 常薪霞. 类Gitelman综合征发病机制的研究进展[J]. 中国临床医学, 2023, 30(6): 1056-1060.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20221681>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

唐氏综合征合并先天性心脏病相关基因的研究进展

Research progresses on genes related to Down's syndrome complicated with congenital heart disease

中国临床医学. 2018, 25(3): 487-491 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170830>

基因变异与急性呼吸窘迫综合征易感性及预后的关联研究进展

Research progress on association between genetic variants and the susceptibility and outcomes of acute respiratory distress syndrome

中国临床医学. 2018, 25(4): 632-638 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171183>

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压、高同型半胱氨酸血症的研究进展

Research progress on obstructive sleep apnea hypopnea syndrome combined with hypertension or hyperhomocysteinemia

中国临床医学. 2019, 26(1): 132-135 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180578>

LHCGR基因突变所致家族性男性性早熟家系分析

Analysis of a family affected with familial male-limited precocious puberty due to a mutation in LHCGR gene

中国临床医学. 2020, 27(1): 102-105 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20190727>

早期乳腺癌患者循环肿瘤细胞TP53、磷脂酰肌醇-3激酶基因突变分析及其与患者临床病理特征的相关性

Analysis of TP53 and PI3K gene mutations in circulating tumor cells in patients with early breast cancer and their correlation with clinical pathological features

中国临床医学. 2018, 25(2): 210-216 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180016>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20221681

· 综 述 ·

类 Gitelman 综合征发病机制的研究进展

施慧玲¹, 常薪霞^{2*}

1. 澳门镜湖医院内分泌科, 澳门 999078

2. 复旦大学附属中山医院内分泌科, 上海 200032

引用本文 施慧玲, 常薪霞. 类 Gitelman 综合征发病机制的研究进展 [J]. 中国临床医学, 2023, 30(6): 1056-1060. SHI H L, CHANG X X. Research progress of the pathogenesis of Gitelman-like syndrome [J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(6): 1056-1060.

[摘要] Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS) 又称家族性低钾低镁血症, 是编码肾远曲小管 (distal convoluted tubule, DCT) 的噻嗪类利尿剂敏感的钠-氯共转运体 (sodium-chloride cotransporter, NCC) 基因突变导致的低钾失盐性肾小管疾病, 以低钾性碱中毒和低镁血症为特征。GS 目前主要的致病基因有 SLC12A3 基因、KCNJ10 基因、HNF1B 基因等。类 Gitelman 综合征是指与 GS 的临床表现相同, 但未检测出经典基因突变的一类综合征, 存在与 GS 不完全相同的致病机制。本文从遗传因素 (线粒体基因变异、SLC26A4 基因突变、BSND 基因突变等) 和非遗传因素 (利尿剂滥用、氨基糖苷类抗生素、顺铂等) 总结类 Gitelman 综合征的发病机制, 为进一步认识和诊治该疾病提供理论依据。

[关键词] 类 Gitelman 综合征; Gitelman 综合征; 低钾性碱中毒; 低镁血症

[中图分类号] R 781.6⁺3

[文献标志码] A

Research progress of the pathogenesis of Gitelman-like syndrome

SHI Hui-ling¹, CHANG Xin-xia^{2*}

1. Department of Endocrinology, Kiang Wu Hospital, Macau, Macau 999078, China

2. Department of Endocrinology and Metabolism, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Gitelman syndrome (GS), also known as familial hypokalemia and hypomagnesemia, is a hypokalemic renal tubular disease caused by mutation in gene encoding the renal thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter (NCC), which is expressed in the distal convoluted tubule (DCT). GS is characterized by hypokalemic alkalosis and hypomagnesemia. At present, the main pathogenic genes of GS are SLC12A3 gene, KCNJ10 gene, HNF1B gene and so on. Gitelman-like syndrome has the same clinical manifestation as GS, but no classic gene mutation. It has not exactly the same pathogenic mechanism as GS. This paper summarizes the pathogenesis of Gitelman-like syndrome from genetic factors (mitochondrial gene variation, SLC26A4 gene mutation, BSND gene mutation, etc.) and non-genetic factors (diuretic abuse, aminoglycosamine antibiotics, cisplatin, etc.), in order to provide theoretical basis for further understanding, diagnosis and treatment of the disease.

[Key Words] Gitelman-like syndrome; Gitelman syndrome; hypokalemic alkalosis; hypomagnesemia

低钾血症是临床上常见的一种电解质紊乱。低钾血症的病因众多, 除了消化道失钾和转移性低钾血症, 肾性失钾是最常见的原因。Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS) 是一种遗传性肾小管病变导致肾性失钾的罕见疾病, 主要表现为低钾血症、代谢性碱中毒、低镁血症和低尿钙。1966 年 Gitelman 等首次报道这一综合征^[1]。GS 的致病机制主要是位于肾远曲小管 (distal convoluted tubule, DCT) 的噻嗪类利尿剂敏感的钠-氯共转

运体 (sodium-chloride cotransporter, NCC) 基因 SLC12A3 发生突变, 导致尿钾丢失过多、低钾血症等。目前, 在 GS 中已发现 500 多种 SLC12A3 致病性突变及其他导致肾小管疾病的突变, 转录因子肝细胞核因子 1 β (transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 β , HNF-1 β)、FXRD2 (FXRD domain containing ion transport regulator 2)、内向整流钾离子通道亚家族 J 成员 10 (J subfamily member of inward rectifier potassium channel 10,

[收稿日期] 2022-09-26

[接受日期] 2023-02-07

[作者简介] 施慧玲, 硕士, 住院医师. E-mail: cathleen_fly@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: changxinxiawei@163.com

KCNJ10)的致病性突变也会导致GS的发生。然而,临床诊断GS的患者中仍有10%左右的基因型尚不明确。近年来,有学者将与GS临床表现相同,但未检测出经典基因突变的病症称为类Gitelman综合征(Gitelman-like syndrome)^[2-3]。本文对类Gitelman综合征可能的发病机制进行总结,以期提高对该疾病的认识,为其临床治疗提供理论依据。

1 类Gitelman综合征的临床表现

类Gitelman综合征是一种多因素导致的肾小管疾病,包括遗传和非遗传因素。该病临床表现与GS相同,主要由于远端肾小管钠离子丢失,引起继发性醛固酮增多、低氯代谢性碱中毒、低钾血症、低镁血症和低尿钙,患者出现肌肉痉挛、感觉异常、夜尿症、嗜盐、肌无力和疲劳等症状^[1]。如存在KCNJ10、FXRD2和HNF1B突变,患者通常还会伴随其他症状,如感音神经性耳聋、癫痫、共济失调、智力障碍、糖尿病或肾囊肿等^[2]。一些诊断为类Gitelman综合征的患者除了难治性低钾血症、低镁血症、高氯尿、代谢性碱中毒和低尿钙等常见临床表现外,还同时合并干燥综合征和系统性硬化症,这可能与抗NCC的抗体异常有关^[3]。

2 类Gitelman综合征的发病机制

2.1 遗传因素

2.1.1 线粒体基因突变 Simon等^[4]于1996年首次证明GS与SLC12A3基因突变有关。SLC12A3编码噻嗪类利尿剂敏感的NCC。NCC介导DCT对钠离子和氯离子的重吸收障碍,机体低血容量激活肾素-血管紧张素-醛固酮(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)系统,导致尿钾丢失过多,引起低钾血症^[4]。目前已确认的SLC12A3基因致病突变超过500个,中国人群频率较高的2种基因突变为p.T60M和p.D486N^[3,5-11]。与GS不同,目前多项研究显示,类Gitelman综合征的发病机制可能与线粒体基因变异相关^[1]。

研究^[12]显示,某些线粒体疾病与远端肾小管功能障碍密切相关,其中以编码异亮氨酸的tRNA(MT-TF)和编码苯丙氨酸(MT-TI)的线

粒体DNA(mtDNA)突变最为多见。2021年,Trepiccione等^[13]对临床表现为类Gitelman综合征的13个家族进行线粒体DNA测序并筛查MT-TF和MT-TI是否存在变异,结果发现有9个家族携带MT-TF的突变体,4个家族携带MT-TI突变体。Wang等^[10]的研究显示,MT-TI和MT-TF中的致病性突变体导致NCC功能障碍,肾脏DCT对钠离子和氯离子的重吸收障碍,从而引发低钾血症,这与GS的发病机制相似。此外,MT-TF的突变与6个家族母系中19例个体的慢性肾脏疾病的发生发展相关。钠离子的重吸收是需要能量的主动过程,在DCT中,由于渗透梯度较小,钠离子的重吸收能量需求更高^[7]。Franken等^[11]推测基因突变会导致线粒体功能障碍,能量的产生减少,钠钾ATP酶功能减弱,钠和镁离子转运异常,最终引起电解质紊乱。

Trepiccione等^[13]在类Gitelman综合征患者来源的成纤维细胞中发现线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)功能障碍,并验证这种功能障碍由线粒体OXPHOS复合物IV显著受损所致。在DCT细胞中,每单位长度的肾单位线粒体数量最多,因此DCT对线粒体功能障碍敏感性高。体外研究使用氰化钾(potassium cyanide, KCN)特异性抑制OXPHOS复合物IV,可使NCC转染的HEK293细胞对噻嗪类利尿剂敏感的钠离子吸收减少45%,在模拟转染和氢氯噻嗪处理的细胞中观察到钠离子的摄取增加,对检测结果进行校正后,KCN仍能减少10%的钠离子吸收。由此可见,类Gitelman综合征存在线粒体基因变异,这些变异会导致线粒体功能障碍,进而引起电解质代谢异常,提示类Gitelman综合征可能是一种母系遗传性疾病^[13]。

2.1.2 SLC26A4(pendrin)基因突变 2020年,Lemoine等^[12]报道1例低钾、低镁及低尿钙的患者,临床表现与GS相似,但SLC12A3基因并不存在突变。Lemoine等采用全外显子测序证实SLC26A4剪接位点纯合突变影响了pendrin的结构。Pendrin是肾脏表达的膜转运蛋白,主要调节碳酸氢盐分泌、钠离子的转运等。当pendrin蛋白耦合到钠驱动的氯/碳酸氢根交换子(NDCBE/

SLC4A8), 能产生 NCC 样活性。Pendrin 的失活性突变会导致类 Gitelman 综合征的临床特征。

2021 年, Trepiccione 等^[13]证实 SLC26A4 突变可导致类 Gitelman 综合征。

2.1.3 BSND (Bartter 综合征 IV 型) 基因突变 由 BSND 基因编码的 Bartin, 作为电压门控氯离子通道 (CLC)-Kb 和 CLC-Ka 的亚单位在肾小管升支、粗升支、远端肾小管和内耳中表达, BSND 的突变可能导致严重的低钾血症和神经性耳聋, 临床表现类似 GS, 且部分患者会发展为慢性肾功能不全^[14-15]。

2.1.4 KCNJ10 基因突变 KCNJ10 基因编码 Kir4.1 钾通道蛋白^[16], 在肾脏主要表达于远端肾小管的基底外侧或者粗升支^[17], 形成一个基底外侧的钾通道, 传导外向的钾电流, 并通过钠钾 ATP 酶参与钾的导入。KCNJ10 基因突变可导致低钾血症。

2.1.5 FXYD2 基因突变 据报道, 只有 3 个家族 (来自比利时或荷兰) 携带导致低镁血症的 FXYD2 突变。FXYD2 基因编码钠钾 ATP 酶的 γ 亚单位, 变异会导致患者低镁血症和低尿钙, 出现肌肉痉挛等临床表现^[18-19]。

2.1.6 PCBD1 (肾囊肿和类糖尿病) 基因突变 研究^[20-21]显示, PCBD1 基因突变, 在临床后期可表现为低镁血症和 Mody5 样糖尿病。其最终通过影响 FXYD2 的转录, 导致低镁血症, 但这些患者未出现低钾血症和低尿钙。

2.1.7 HNF1B 基因突变 DCT 是镁调节的关键肾单位^[22], HNF1B 基因突变引起的低镁血症与 DCT 中调节上皮离子转运的钠钾 ATP 酶 γ 亚基的反式激活改变有关^[23]。除了低镁血症, DCT 转运活性受损还常导致低钾、低氯性碱中毒伴低尿钙^[24]。另外, HNF1B 基因可以影响 FXYD2 的表达, 进而影响基底外侧钠钾 ATP 酶的活性。钠钾 ATP 酶是 DCT 离子重吸收转运的整体“引擎”, HNF1B 基因突变通过改变钠钾 ATP 酶活性导致严重的电解质紊乱, 使患者表现出与 GS 一致的症状^[24]。

2.2 非遗传因素 除了遗传性因素, 其他因素也可能引发与 GS 相似的临床表现, 常见的有慢性腹泻和呕吐、药物因素等。药物因素包括利尿剂滥

用和应用损伤肾功能的药物, 如氨基糖苷类、顺铂、分子靶向药物及抗结核药物等。

2.2.1 呕吐和腹泻 呕吐和腹泻导致消化液的丢失, 致镁摄入减少。上消化道液体中的镁含量约为 1 mEq/L, 腹泻液中的镁含量更高 (高达 15 mEq/L)。因此, 呕吐和腹泻可以导致镁的丢失, 从而产生低镁血症^[22]。

2.2.2 利尿剂滥用 早在 1968 年, Duarte 等^[25]报告了使用利尿剂呋塞米所致肾脏钙离子和镁离子的丢失, 主要是由于呋塞米抑制髓袢升支粗段钠-钾-氯共转运体 (Na-K-2Cl cotransporter, NKCC2) 的活性。60% 镁离子的重吸收在髓袢升支粗段, 主要由 NKCC2 介导的跨上皮膜电位所驱动。研究^[26]显示, 使用呋塞米的患者中只有部分会出现低镁血症, 因为 DCT 中瞬时受体电位 M6 (transient receptor potential melastatin 6, TRPM6) 表达的增加能够弥补 TAL 中镁离子重吸收的减少。因此, 呋塞米对镁离子水平的影响可能取决于个体补偿 DCT 水平的能力。

2.2.3 氨基糖苷类抗生素 氨基糖苷类抗生素相关低镁血症发生率为 20%~80%^[27]。氨基糖苷类抗生素可能激活钙敏感受体 (calcium-sensing receptor, CaSR) 导致髓袢升支粗段中的细胞旁镁离子转运减少^[28], DCT 中的镁离子转运受到抑制, 造成髓袢升支粗段 NKCC2 的表达减少, 导致低镁血症。

2.2.4 顺铂 顺铂是肾毒性抗肿瘤药物。在其导致肾病患者中, DCT 和集合管坏死常见, 肾小球无明显形态学改变。远端肾单位的变化包括线粒体肿胀、核苍白等。因此, 顺铂可能导致 NCC 基因 DNA 损伤和 DCT 上皮细胞凋亡, 从而产生类 Gitelman 综合征^[29]。

2.2.5 肽受体放射性同位素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 随着肿瘤治疗新技术的进展, 靶向治疗日益增多。PRRT 是一种分子靶向治疗, 将生长抑素类似物 (一种小肽) 与放射配体偶联, 从而使辐射选择性地作用于表达生长抑素受体的转移性神经内分泌肿瘤。PRRT 代谢物可以通过肾小球滤过清除, 大多随尿液排出, 但部分通过巨肽介导的内吞作用被近端小管细胞重新吸

收,导致长时间的肾脏辐射。这种放射性标记肽主要通过肾小球毛细血管的辐射引起肾损伤,呈辐射剂量依赖性,可表现为严重的类 Gitelman 肾小管病变^[30]。

2.2.6 其他疾病 系统性红斑狼疮(systemic lupus eryematosus, SLE)患者也可出现顽固性低钾血症、低镁血症、代谢性碱中毒、低尿钙和高尿酸等类 Gitelman 综合征的表现,其发生归因于抗 NCC 抗体的出现。抗 NCC 抗体可能是 SLE 患者存在的众多抗体之一,其诱导的类 Gitelman 小管病变的病理生理学与狼疮性肾炎相同。已有研究^[3]将类 Gitelman 小管病变添加到与 SLE 相关小管病变谱中,扩展了狼疮性肾炎的临床表现。

3 小结

随着临床诊断技术的发展,类 Gitelman 综合征的发病率不断增加,明确其发病机制,能更好地认识的这一疾病,为其治疗提供理论依据。线粒体 tRNA 的突变是类 Gitelman 综合征较常见的突变,可能同时导致其他肾脏疾病的发生及进展。因此,临床医生应该警惕 tRNA 突变类 Gitelman 综合征患者的慢性肾脏疾病。在所有评估为低镁血症或低钾血症遗传原因的患者中,应考虑通过下一代测序或特异性 mtDNA 检测筛查包括 MT-TI 和 MT-TF 等致病性突变基因,进一步从基因层面揭示疾病发生的原因,并在临床中关注非基因突变因素,如药物、其他临床疾病所导致的类似临床表现,给予及时纠正及治疗。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

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] BARATHIDASAN G S, KRISHNAMURTHY S, KARUNAKAR P, et al. Systemic lupus erythematosus complicated by a Gitelman-like syndrome in an 8-year-old girl[J]. *CEN Case Rep*, 2020, 9(2): 129-132.
- [3] DOWNIE M L, LOPEZ GARCIA S C, KLETA R, et al. Inherited tubulopathies of the kidney: insights from genetics[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(4): 620-630.
- [4] SIMON D B, NELSON-WILLIAMS C, BIA M J, 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] KUNZ W S, KUDIN A, VIELHABER S, et al. Flux control of cytochrome c oxidase in human skeletal muscle[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(36): 27741-27745.
- [6] NIJENHUIS T, VALLON V, VAN DER KEMP A W, et al. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1651-1658.
- [7] HANSELL P, WELCH W J, BLANTZ R C, et al. Determinants of kidney oxygen consumption and their relationship to tissue oxygen tension in diabetes and hypertension[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, 40(2): 123-137.
- [8] MCCORMICK J A, ELLISON D H. Distal convoluted tubule[J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(1): 45-98.
- [9] PALMER B F. Regulation of potassium homeostasis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(6): 1050-1060.
- [10] WANG M X, CUEVAS C A, SU X T, et al. Potassium intake modulates the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter (NCC) activity via the Kir4.1 potassium channel[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 893-902.
- [11] FRANKEN G A C, ADELLA A, BINDELS R J M, et al. Mechanisms coupling sodium and magnesium reabsorption in the distal convoluted tubule of the kidney[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231(2): e13528.
- [12] LEMOINE S, ELADARI D, JUILLARD L, et al. The Case | Hypokalemia and severe renal loss of sodium[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(6): 1305-1306.
- [13] TREPICCIONE F, SUZUMOTO Y, PERNA A, et al. Pure Gitelman-like syndrome secondary to SLC26A4 (pendrin) mutation[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4): 947-948.
- [14] HEBERT S C. Bartter syndrome[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2003, 12(5): 527-532.
- [15] JECK N, SCHLINGMANN K P, REINALTER S C, et al. Salt handling in the distal nephron: lessons learned from inherited human disorders[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288(4): R782-R795.
- [16] BOCKENHAUER D, FEATHER S, STANESCU H C, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness,

- tubulopathy, and KCNJ10 mutations[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(19): 1960-1970.
- [17] ZHANG C B, WANG L J, SU X T, et al. KCNJ10 (Kir4.1) is expressed in the basolateral membrane of the cortical thick ascending limb[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(11): F1288-F1296.
- [18] MEIJ I C, KOENDERINK J B, VAN BOKHOVEN H, et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na(+), K(+)-ATPase gamma-subunit[J]. *Nat Genet*, 2000, 26(3): 265-266.
- [19] DE BAAIJ J H, DORRESTEIJN E M, HENNEKAM E A, et al. Recurrent FXYD2 p.Gly41Arg mutation in patients with isolated dominant hypomagnesaemia[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(6): 952-957.
- [20] FERRÈ S, DE BAAIJ J H, FERREIRA P, et al. Mutations in PCBD1 cause hypomagnesemia and renal magnesium wasting[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(3): 574-586.
- [21] SIMAITE D, KOFENT J, GONG M L, et al. Recessive mutations in PCBD1 cause a new type of early-onset diabetes[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10): 3557-3564.
- [22] TONG G M, RUDE R K. Magnesium deficiency in critical illness[J]. *J Intensive Care Med*, 2005, 20(1): 3-17.
- [23] ADALAT S, WOOLF A S, JOHNSTONE K A, et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(5): 1123-1131.
- [24] KLETA R, BOCKENHAUER D. Salt-losing tubulopathies in children: what's new, what's controversial?[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(3): 727-739.
- [25] DUARTE C G. Effects of ethacrynic acid and furosemide on urinary calcium, phosphate and magnesium[J]. *Metabolism*, 1968, 17(10): 867-876.
- [26] VAN ANGELEN A A, VAN DER KEMP A W, HOENDEROP J G, et al. Increased expression of renal TRPM6 compensates for Mg(2+) wasting during furosemide treatment[J]. *Clin Kidney J*, 2012, 5(6): 535-544.
- [27] KELNAR C J. Hypomagnesaemic tetany associated with prolonged treatment with aminoglycosides[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 292(6526): 1017.
- [28] LIAMIS G, HOORN E J, FLORENTIN M, et al. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(4): e00829.
- [29] PANICHPISAL K, ANGULO-PERNETT F, SELHI S, et al. Gitelman-like syndrome after cisplatin therapy: a case report and literature review[J]. *BMC Nephrol*, 2006, 7: 10.
- [30] NEGRO A, ROSSI G M, NICOLI D, et al. Peptide receptor radionuclide therapy-induced Gitelman-like syndrome[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(5): 725-728.

[本文编辑] 殷悦