

Bartter 综合征诊疗中国专家共识 (2023)

中华医学会罕见病分会, 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, Bartter 综合征中国专家组

通信作者: 陈丽萌^{1,2}, E-mail: chenlimeng@pumch.cn

陈朝英³, E-mail: chenchaoying484@aliyun.com

张抒扬², E-mail: shuyangzhang103@163.com

中国医学科学院北京协和医院¹ 肾内科² 疑难重症及罕见病全国重点实验室, 北京 100730

³ 首都儿科研究所附属儿童医院肾脏内科, 北京 100020

【摘要】 Bartter 综合征是一种罕见的遗传性失盐性肾病, 以继发性醛固酮增多症伴低血钾、低氯性代谢性碱中毒、血压正常或偏低为主要临床特点。可出现早产、低血容量、室性心律失常、横纹肌溶解、肾功能衰竭、生长发育迟缓、感音神经性耳聋等临床情况, 疾病危害大。近年来, Bartter 综合征相关研究取得了长足进步。中华医学会罕见病分会、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联合相关领域专家全面复习了 Bartter 综合征相关文献, 基于最新循证医学证据, 在 Bartter 综合征的临床表现与分型、诊断、治疗、并发症管理方面达成共识, 为临床规范化诊疗提供了依据。

【关键词】 Bartter 综合征; 诊断; 治疗; 共识; 中国

【中图分类号】 R596; R692; R692.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2024)01-0087-15

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.01.012

Expert Consensus for the Diagnosis and Treatment of Bartter Syndrome in China (2023)

Chinese Society of Rare Diseases, Rare Diseases Society of Chinese Research Hospital Association,
China Alliance for Rare Diseases, Beijing Society of Rare Disease Clinical Care and Accessibility,
Bartter Syndrome Consensus Working Group

Corresponding authors: CHEN Limeng^{1,2}, E-mail: chenlimeng@pumch.cn

CHEN Chaoying³, E-mail: chenchaoying484@aliyun.com

ZHANG Shuyang², E-mail: shuyangzhang103@163.com

¹Department of Nephrology, ²State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

³Department of Nephrology, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

【Abstract】 Bartter syndrome (BS) is a rare inherited salt-losing renal tubular disorder characterized by secondary hyperaldosteronism with hypokalemia and hypochloremic metabolic alkalosis, and normal or low

基金项目: 国家重点研发计划 (2022ZD0116003); 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-B-019, 2022-PUMCH-D-002); 首都卫生发展科研专项 (CFH 2020-2-4018); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-003)

引用本文: 中华医学会罕见病分会, 中国研究型医院学会罕见病分会, 中国罕见病联盟, 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. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.01.012.

本文转载于《协和医学杂志》2023 年第 4 期

blood pressure. In severe cases, preterm delivery, hypovolemia, ventricular arrhythmia, rhabdomyolysis, renal failure, growth failure and sensorineural deafness may occur. In recent years, research on BS has made significant progress. The Bartter Syndrome Consensus Working Group has performed a systematic literature review, and based on evidence-based medicine, summarized aspects related to BS, including clinical manifestations and classification, diagnosis, treatment strategies, and management of complications. This consensus provides an important reference for the better diagnosis and treatment of BS.

【Key words】 Bartter syndrome; diagnosis; treatment; consensus; China

Funding: The National Key Research and Development Program of China (2022ZD0116003); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-019, 2022-PUMCH-D-002); Capital's Funds for Health Improvement and Research (CFH 2020-2-4018); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-003)

J Rare Dis, 2024,3(1):87-101

Bartter 综合征 (Bartter syndrome, BS) 是一种罕见的遗传性肾小管疾病, 由编码或调控肾小管髓袢升支粗段和远曲小管的相关转运蛋白基因变异所致, 主要表现为盐重吸收障碍, 其临床特点主要为继发性醛固酮增多症伴低血钾、低氯性代谢性碱中毒、血压正常或偏低^[1]。BS 根据基因型可分为 5 型, 其中 BS 1~4 型的遗传方式为常染色体隐性遗传, BS 5 型为 X 连锁隐性遗传。BS 的临床表现存在显著异质性, 可出现早产、低血容量、室性心律失常、横纹肌溶解、肾功能衰竭、生长发育迟缓等多种异常情况, 对患者危害较大, 因此早期诊断及合理治疗具有重要意义。2021 年, 欧洲罕见肾病参考网络肾小管疾病工作组制定了首个 BS 诊断和治疗共识^[1]。近年来, 国内 BS 研究也取得了长足进步。为进一步明确 BS 的临床表现, 规范诊断、治疗和管理策略, 中华医学会罕见病分会、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联合相关领域专家, 基于最新循证医学证据, 制订了本共识, 旨在帮助临床医师制订规范化的 BS 诊疗策略。

1 共识制订方法

2022 年 6 月 20 日, Bartter 综合征中国专家组召开了“Bartter 综合征诊疗专家共识研讨会”, 多学科专家讨论了共识的总体框架, 并进行具体任务分工; 基于标准的疾病模式 (临床表现、诊断、治疗), 并结合 BS 研究最新进展, 确定了共识拟解决的关键问题; 在国际实践指南注册与透明化平台 (<http://www.guidelines-registry.cn>) 进行注册 (注册号: PREPARE-2022CN486); 组建了共识制订工作组, 包

括专家组和编写组, 其中专家组成员分别来自肾内科、儿科、内分泌科、产科、麻醉科、耳鼻喉科、心内科、遗传学和临床流行病学领域。

共识编写组以“Bartter syndrome”“Bartter 综合征”“巴特综合征”“巴特尔综合征”“巴特氏综合征”为主题词检索了 PubMed、Embase、Cochrane Library、Clinical Trials、中国知网、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献数据库, 检索时间为建库至 2022 年 6 月 30 日。经去重处理后共获得相关文献 4249 篇, 阅读文献摘要和/或全文, 选取所有基因诊断符合 BS 的文献共 303 篇。依据牛津循证医学中心证据分级方法并参考国内外共识制订的方法学文献^[2-3], 将纳入的研究证据分为 6 个证据等级 (1a、1b、2a、2b、3、4) (表 1), 并根据证据等级将推荐强度分为 A (强)、B (中)、C (弱) (表 2), 以代表共识制订专家的建议。

表 1 本共识证据等级的定义

Tab. 1 Definition of levels of evidence in this consensus

证据等级	定义
1a	总结多项随机对照研究的荟萃分析
1b	至少有 1 项随机对照研究
2a	至少有 1 项设计良好的对照研究, 但未随机分组
2b	至少有 1 项设计良好的其他类型准实验研究
3	设计良好的非实验性描述性研究, 如比较研究、相关性研究、病例研究等
4	专家委员会的报告或观点, 以及权威专家的临床经验

2023 年 1 月, 工作组基于国内外最新研究成果完成了共识意见初稿; 2023 年 3 月, 专家组进行线上交流、沟通, 逐条讨论、修改和完善共识意见;

2023年4月,共识所有内容经专家组无记名投票,专家意见赞成人数在85%以上者被认为达成共识^[4],最终形成共识终稿。

表2 本共识推荐强度的定义

Tab. 2 Definition of the strength of recommendations in this consensus

推荐强度	定义	证据等级
A (强)	有1项或多项高质量随机对照研究回答该临床问题	1a、1b
B (中)	针对该问题,有设计良好的临床研究但未随机分组	2a、2b、3
C (弱)	专家委员会的报告或观点,以及权威专家的临床经验,提示本领域需进行高质量的临床研究	4

2 临床表现与诊断

2.1 临床表现

根据临床发病时间,BS可分为产前型(antenatal BS, aBS)、新生儿型(neonatal BS, nBS)和经典型(classical BS, cBS);根据基因型,BS可分为5型,其中4型又分为4a和4b亚型,具体分型及临床特点见表3^[5]。

2.1.1 产前起病

患儿母亲通常在妊娠18~30周出现羊水过多,出现时间及严重程度因患儿遗传缺陷而异^[6],其中BS 4型和BS 5型羊水过多出现时间最早,其次是BS 1型和BS 2型。BS 5型羊水过多最突出,羊水指数可达33~50 cm(羊水指数:以脐水平线和腹白线为标志,将腹部分为四个象限,超声测量各象限最大羊水池的垂直径线之和)^[7]。

2.1.2 新生儿期起病

患儿常表现为血容量不足、多尿、早产及相关表现,未经治疗可死于脱水、电解质紊乱及感染等原因。患儿可出现大眼睛、三角脸、前额突出及招风耳等,亦可出现嘴角下垂和斜视等特殊面容^[8]。BS 2型新生儿可出现一过性酸中毒和高钾血症,高钾血症主要在早产儿中出现,可能机制为与胎龄相关的Na-K-ATP酶活性降低,导致钾从细胞内转移至细胞外,出生后随着Na-K-ATP酶逐渐成熟而得到改善^[9]。BS 4a型和BS 4b型患儿听力筛查可出现异常(感音神经性耳聋)^[10-11]。部分BS 5型患儿出生后可出现一过性多尿和失盐表现,多尿一般持续0.5~6周左右自行缓解,故又称为暂时性产前型BS^[12-13]。

2.1.3 婴幼儿期起病

50%~70%的BS 3型多在1岁后起病,最常见表

表3 BS分型及临床特点^[5]

Tab. 3 The classification and clinical characteristics of Bartter syndrome (BS)^[5]

指标	分型					
	BS 1型	BS 2型	BS 3型	BS 4a型	BS 4b型	BS 5型
OMIM	601678	241200	607364	602522	613090	300971
致病基因	<i>SLC12A1</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>CLCNKB</i>	<i>BSND</i>	<i>CLCNKA+B</i>	<i>MAGED2</i>
遗传方式	AR	AR	AR	AR	DR	XLR
基因产物	NKCC2	ROMK	CIC-Kb	Barttin	CIC-Ka+b	MAGE-D2
发病年龄	产前/新生儿	产前/新生儿	婴幼儿	产前/新生儿	产前/新生儿	产前/新生儿
羊水过多	++	++	±	++	/	++~+++
分娩孕周(周)	32(29~34)	33(31~35)	37(36~41)	31(28~35)	/	29(21~37)
多尿	++	++	±	++	++	++
生长发育障碍	++	++	±	++	++	-
感音神经性耳聋	-	-	-	+	+	-
高尿钙/肾钙质沉着	++/+++	++/+++	±	±	±	±
低钾血症	+	+	++	++	++	+
低氯血症	±	±	+	+	+	±
低镁血症	-	-	±	±	±	±

BS: Bartter 综合征; OMIM: 人类基因和遗传疾病数据库; AR: 常染色体隐性遗传; DR: 双基因隐性遗传; XLR: X 连锁隐性遗传; NKCC2: 钠钾氯协同转运蛋白; ROMK: 肾外髓钾通道; CIC-Kb: 氯离子电压门控通道 Kb; Barttin: 氯离子通道 β 亚单位; CIC-Ka+b: 氯离子电压门控通道 Ka 和 Kb; MAGE-D2: 黑色素瘤相关抗原 D2; ++, +, ±: 症状突出; +: 存在该症状; ±: 轻度或存在变异; -: 无该症状; /: 缺乏相应资料

现为烦渴、多尿等失盐症状和生长迟缓；可伴有肾钙质沉着和肾结石^[14]。部分 BS 2 型患儿以低钙抽搐为首发症状^[15]；BS 4 型可首先表现为感音神经性耳聋，后逐渐出现多饮、多尿^[16]。

2.1.4 学龄期儿童和青少年起病

最常见表现为失盐、低钾症状和生长迟缓，可伴有青春期延迟^[17]，多见于 BS 3 型，BS 1 型、BS 2 型等亦有报道^[18-20]。

2.1.5 成年起病

常见表现为低钾症状、夜尿增多和肾钙质沉着，轻者无明显不适或仅有乏力。多为个案报道，主要见于 BS 2 型和 BS 3 型^[21-24]。

BS 重症临床表现包括严重低血容量^[25]、低钾或不伴低镁血症引起的 QT 间期延长（重者可导致心律失常甚至猝死）^[26-28]，严重低钾血症还可诱发横纹肌溶解^[29]。参照 2016 年 KDIGO 根据 WHO 不良事件分级对 Gitelman 综合征（Gitelman syndrome, GS）低钾血症的分级方法^[30]，可将 BS 低钾血症分为 4 级，用于评价因电解质紊乱所带来的临床风险（表 4）。

2.2 辅助检查

BS 不同分型间的实验室检查特点既有重叠，亦存在与不同分子缺陷相对应的特异表现。具体分型及辅助检查特点见表 3。

2.2.1 低钾、低氯性代谢性碱中毒

低钾血症是 BS 的特征性表现。根据低钾血症严重程度分级，大多数 BS 患者为 2 级及以上^[31]。低钠血症、低氯血症及代谢性碱中毒均较常见。BS 2 型新生儿期可出现一过性酸中毒和高钾血症，数周后转为低钾血症^[32]，文献报道的比例为 40%~48%^[9,33]。

2.2.2 肾素-血管紧张素系统

肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system, RAS）活化，但 RAS 活化继发于失盐及低血容量，患者血压正常或偏低。

2.2.3 尿渗透压低

BS 患者髓袢升支粗段盐重吸收异常，导致髓质中渗透梯度下降，表现为肾脏浓缩功能障碍，尿液渗透压小于或等于血浆渗透压。

2.2.4 尿钙水平

不同类型的 BS 尿钙水平存在差异^[5]，可出现高尿钙或尿钙正常现象，部分 BS 3 型患者可出现低尿钙^[17]。

2.2.5 低镁血症

部分 BS 3 型患者可合并低镁血症，需与 GS 进行鉴别^[17,34]；通常认为 BS 患者的低镁血症比 GS 更易纠正^[14]。

2.2.6 心电图

可出现低血钾相关表现，如 T 波低平、u 波、QT 间期延长等，严重者可出现室性心律失常^[35]。

2.2.7 影像学检查

超声可早期发现肾脏钙质沉着和/或肾结石^[36]。BS 1 型和 BS 2 型患儿可于出生后 1~2 个月出现肾钙质沉着症的典型特征^[37]。

2.2.8 其他

部分 BS 2 型患者存在甲状旁腺功能异常及血清钙、磷水平异常^[38]，可出现蛋白尿^[39]或肾功能异常^[18]；身材矮小患儿可存在骨龄落后、生长激素缺乏^[40]。

2.3 临床诊断、基因诊断与功能诊断

推荐意见：

(1) 对于胎儿期羊水过多、早产的新生儿，出生后应注意监测尿量、体质量增长情况，并监测电解质和血气等，警惕 aBS 及 nBS（证据等级：3；推荐强度：B）。

(2) 对于出生后出现脱水/失盐表现、生长发育落后、低氯性代谢性碱中毒、低钾血症、血压正常，超声检查有肾钙质沉着或肾结石的患者，应高度怀疑 BS（证据等级：3；推荐强度：B）。

(3) 建议临床诊断为 BS 的患者行基因检测确认，可考虑行靶向基因包或全外显子组测序（证据等级：3；推荐强度：B）。

(4) 根据美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）基因变异致病性解读指南对变异进行分类，必要时开展体内或体外功能试验，为确定致病性提供证据（证据等级：3；推荐强度：B）。

表 4 BS 低钾血症严重程度分级

Tab. 4 The severity grades of hypokalaemia in BS

指标	分级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
血钾 (mmol/L)	3.0~3.4	2.5~2.9	2.0~2.4, 或强效替代治疗, 或住院治疗	<2.0, 或低钾伴轻瘫、肠梗阻, 或危及生命的心律失常

2.3.1 产前诊断

BS 先证者的家庭需完善家系调查和遗传咨询。经评估后需行产前诊断者，胎儿基因检测最可靠，其次是羊水生化分析。无法完成上述有创检查者，可评估“巴特指数”[总蛋白 (g/L) × 甲胎蛋白 (MoM)]，≤1.2 为异常；MoM，中位数倍数^[41-42]。回顾性研究发现，在 84 例羊水增多、无染色体异常、无严重胎儿畸形的巴特指数异常妊娠中，24 例 (28.6%) 患儿出生后被确诊为 BS^[42]。

2.3.2 出生后临床诊断

符合以下条件应警惕 BS：

(1) 根据患者病史排除消化道钾摄入不足或腹泻、使用利尿剂、细胞内外钾分布异常等情况导致的低钾血症。

(2) 存在持续肾性失钾，以及生长迟缓、低血钾、失盐相关临床表现。肾性失钾：血钾 < 3.0 mmol/L 时，尿钾排泄量 > 20 mmol/24 h；或血钾 < 3.5 mmol/L

时，尿钾排泄量 > 25 mmol/24 h；或跨小管钾梯度 (transtubule potassium gradient, TTKG) > 4 (留取次尿，TTKG = 尿钾/血钾 × 血渗透压/尿渗透压)。

(3) RAS 激活 (血浆肾素、血管紧张素、醛固酮水平增高或活性增强)，但血压正常或偏低。

(4) 低氯性代谢性碱中毒。

(5) 排除结缔组织病、药物、单克隆丙种球蛋白病等导致的肾小管功能损伤。

2.3.3 与 GS 鉴别诊断

GS 由编码位于肾远曲小管的噻嗪类利尿剂敏感的钠氯协同转运蛋白 (sodium-chloride cotransporter, NCC) 基因 *SLC12A3* 发生变异所致。患者多于青少年或成年发病，低镁血症和低钙尿症较为常见^[43]。行氯离子清除试验，若患者对氢氯噻嗪试验无反应而对吠塞米试验有反应，有助于临床诊断 GS，基因检测可行进一步鉴别。BS 的鉴别诊断流程详见图 1。

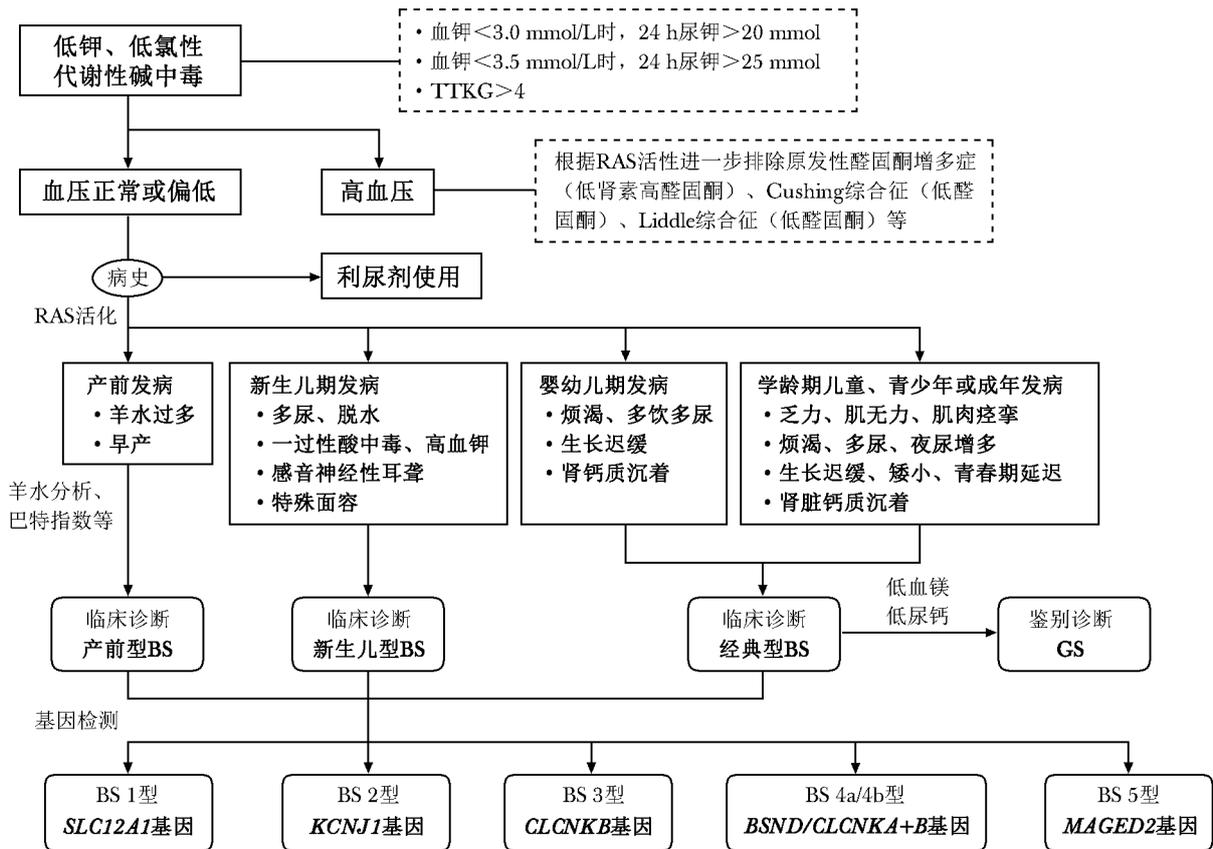


图 1 BS 鉴别诊断流程图

Fig. 1 Differential diagnosis algorithm of BS

TTKG: 跨小管钾梯度; RAS: 肾素-血管紧张素系统; GS: Gitelman 综合征; BS: 同表 3

2.3.4 基因诊断

2.3.4.1 概况

BS根据基因型分为5种亚型，每种亚型涉及的基因和蛋白详见表5。BS相关基因在肾小管各段的分布及对应的BS亚型详见图2。截至2022年6月30日，人类基因变异数据库 (<http://www.hgmd.org>) 录入的 *SLC12A1*、*KCNJ1*、*CLCNKB*、*CLCNKA*、

BSND、*MAGED2* 基因变异分别为 117 个、74 个、198 个、9 个、30 个和 10 个。

2.3.4.2 基因检测方法

疑似BS患者，建议完善至少包含以下基因在内的检测：*SLC12A1*、*KCNJ1*、*CLCNKB*、*CLCNKA*、*BSND*、*MAGED2*、*SLC12A3*、*CASR*、*KCNJ10*、*SLC26A3*、*CLDN10*、*SCNN1A*、*SCNN1B*、*SCNN1G*、*NR3C2*、

表5 BS各亚型相关基因、蛋白的例数及占比 (n=766)

Tab. 5 Number and proportion of genes and proteins related to each subtype in BS (n=766)

BS分型	基因	染色体位点	蛋白	蛋白功能	n (%)
1型	<i>SLC12A1</i>	15q21.1	NKCC2	重吸收钠离子、钾离子和氯离子	124 (16.2)
2型	<i>KCNJ1</i>	11q24.3	ROMK	小管上皮细胞内的钾离子回流至小管腔内	106 (13.8)
3型	<i>CLCNKB</i>	1p36.13	ClC-Kb	负责基底膜侧氯离子的重吸收	454 (59.3)
4a型	<i>BSND</i>	1p32.3	Barttin	是ClC-Ka和ClC-Kb氯离子通道的β亚单位	46 (6.0)
4b型	<i>CLCNKA+B</i>	1p36.13	ClC-Ka+b	负责基底膜侧氯离子的重吸收	6 (0.8)
5型	<i>MAGED2</i>	Xp11.21	MAGE-D2	辅助NKCC2和NCC表达于细胞膜上	30 (3.9)

NCC: 钠氯协同转运蛋白; BS、NKCC2、ROMK、ClC-Kb、Barttin、ClC-Ka+b、MAGE-D2: 同表3

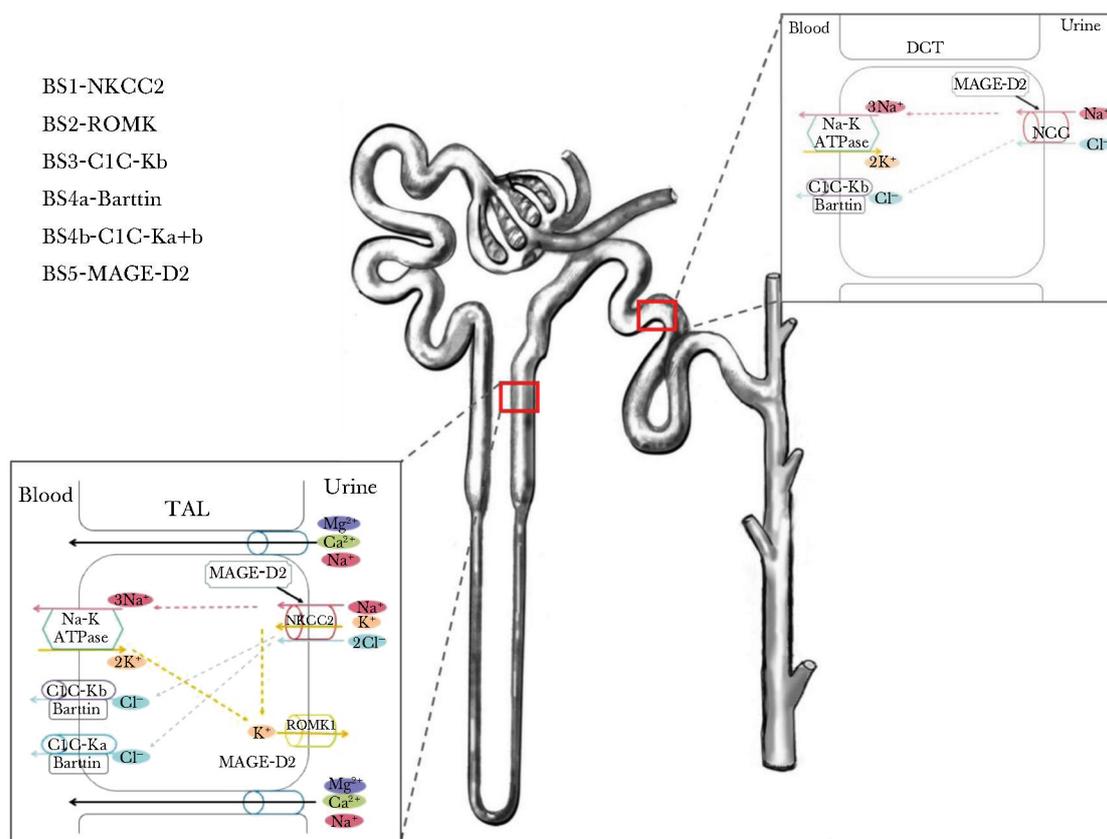


图2 BS相关基因在肾小管各段的分布及对应的BS亚型

Fig. 2 Distribution of BS related genes in various segments of renal tubules and the corresponding BS subtypes
BS、NKCC2、ROMK、ClC-Kb、Barttin、ClC-Ka+b、MAGE-D2: 同表3

HSD11B2、*CYP11B1*、*CLCN2*、*KCNJ5* 和 *CACNA1H*^[1]，可考虑行靶向基因包或家系全外显子组测序。如怀疑变异可能位于内含子区域，也可行全基因组测序；上述测序结果均需分析拷贝数变异 (copy number variation, CNV)。对于发现的可能致病性 CNV，可行多重连接依赖式探针扩增 (multiple ligation dependent probe amplification, MLPA) 或定量聚合酶链反应 (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 进行验证。

2.3.4.3 基因变异的解读

SLC12A1、*KCNJ1*、*CLCNKB*、*CLCNKA*、*BSND*、*MAGED2* 基因明确致病性的纯合变异或复合杂合变异可确诊 BS，而单杂合变异患者需结合临床情况进行分析。遗传检测发现基因变异后，首先应在收录一般人群变异数据的最新遗传数据库中查询该变异在正常人群中出现的频率，在人类基因变异数据库查阅或检索文献以明确是否为已报道致病变异。然后，根据 ACMG 基因变异致病性解读指南对其进行分类，包括致病变异、可能致病变异、不确定意义变异、可能良性变异和良性变异^[44]。必要时开展体内外功能试验 (如氯离子清除试验、爪蟾卵母细胞表达体系验证蛋白功能试验等) 为确定变异致病性提供证据^[45-46]。

2.3.5 功能诊断——氯离子清除试验

呋塞米试验和氢氯噻嗪试验是检测髓袢升支粗段及远曲小管功能，用于临床鉴别诊断 BS 的生理功能试验。在 BS 患者中进行功能试验的数据非常有限，研究显示不同类型的 BS 对利尿剂的反应不同 (表 6)。疑似 BS 患者，首选呋塞米试验，但存在导致容量不足和血钾进一步降低的风险，应在有条件的医疗单位慎重开展，不常规推荐。试验前需将患者血钾水平纠正至 3.0 mmol/L 以上，试验结束后应尽早恢复补钾药物治疗^[47]。

表 6 不同类型 BS 对利尿剂的反应

Tab. 6 Response of different types of BS to diuretics

相关研究	BS 分型	呋塞米试验	氢氯噻嗪试验
Nozu 等 ^[48] (n = 13)	1 型	无反应	有反应
	2 型	有反应	有反应
	3 型	有反应	无反应
Colussi 等 ^[49] (n = 7)	1 型	-	有反应
	3 型	-	反应较弱

-: 缺乏相关数据

3 治疗策略

推荐意见:

(5) 针对羊水过多，需产科、儿科、肾内科、心内科等围产期多学科团队会诊，权衡延长妊娠期的获益和对于胎儿的潜在风险 (证据等级: 3; 推荐强度: B)。

(6) BS 患者补充体液容量和电解质，建议通过饮食和药物口服，尽可能在 1 d 内分散补充，严重电解质紊乱者可予静脉补充 (证据等级: 3; 推荐强度: B)。

(7) BS 患者经电解质补充治疗后仍存在顽固性电解质紊乱及相关临床症状，依赖大剂量和/或静脉补钾、补镁治疗；或患者补钾、补镁不耐受，推荐联合使用环氧化酶抑制剂 (如吲哚美辛)，但需警惕胃肠道等不良反应的发生风险 (证据等级: 2b; 推荐强度: B)。

(8) BS 随诊的主要监测指标包括临床症状、患儿身高、体质量、生长速度、血压、血尿生化检查以及泌尿系超声检查。对于 6 岁以下患儿，建议随访时间间隔为 3~6 个月；经规范治疗且病情稳定的 6 岁及以上患儿或成人，建议每 6~12 个月随访 1 次 (证据等级: 3; 推荐强度: B)。

3.1 产前治疗

患儿母亲于妊娠 18~30 周出现羊水过多，可导致早产及其相关并发症的发生风险增加。若考虑行产前干预，需产科、新生儿科、儿童肾脏病科、心内科 (在环氧化酶抑制剂治疗的情况下) 及遗传学的围产期多学科团队会诊。严重者可采取反复羊膜穿刺以减少羊水量和环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 抑制剂治疗^[50-52]，但尚无前瞻性证据支持其有效性和安全性，不作常规推荐。孕晚期使用 COX 抑制剂可能导致胎儿动脉导管提早闭锁、新生儿坏死性小肠结肠炎或肠穿孔等风险，需密切监测，包括定期胎儿超声心动图检查。

3.2 出生后治疗

3.2.1 电解质替代治疗

电解质补充剂应全天分次给予；严重呕吐或脱水的患儿应给予静脉补液；对于婴幼儿，可通过管喂方式将补充剂添加在食物中^[53]。

3.2.1.1 饮食指导

建议 BS 患者多食用富含钾、镁的食物，如谷

物、薯类、牛奶、蔬菜、坚果、黑巧克力等，避免可能加重代谢性碱中毒和低钾血症的含柠檬酸盐及碳酸盐的饮料^[12,54]；如患者未合并高血压，鼓励多进食富含钠盐的食物；可由营养师和肾内科医师共同随访^[54]。

3.2.1.2 药物治疗

(1) 补钾：建议补充氯化钾^[32]。出现严重低钾血症时（如出现心律失常、软瘫、呼吸衰竭、横纹肌溶解等并发症），可予以静脉补钾。对于血钾的目标水平，目前尚无定论，可将 3.0 mmol/L 作为合理的目标水平^[1,55]。

(2) 补钠：推荐补充氯化钠。建议至少 5~10 mmol/(kg·d) [即 0.3~0.6 g/(kg·d)]。结合国人的饮食习惯（普遍钠摄入偏高，且 BS 患者多有嗜盐表现），大部分 BS 患者仅需注意饮食中适当增加盐的摄入即可，临床中仅对早发（婴儿期起病）、严重低氯血症且症状严重者进行口服或静脉补充氯化钠，以恢复细胞外体积和改善电解质异常；对于合并肾性尿崩的 BS 1 型和 BS 2 型患者，补充钠盐可能加重多尿及高渗性脱水的发生风险，应避免补钠^[54]。

(3) 补镁：合并低镁血症，首选口服有机酸镁盐制剂（生物利用度高于氧化镁或氢氧化镁）。当患者出现严重低镁血症伴手足抽搐或心律失常时，可静脉补镁治疗。对于 BS 患者血镁的确切目标水平，目前尚无定论，可将 0.6 mmol/L 作为合理的目标水平^[1]。

3.2.2 基于发病机制的治疗

当电解质补充治疗效果不佳，患者仍存在严重电解质紊乱和相关症状（如生长迟滞或反复发生低血容量）或依赖大剂量和/或静脉补钾补镁治疗时，可联合用药以改善电解质紊乱、减少替代治疗药物剂量。联合用药主要包括 COX 抑制剂、保钾利尿剂及以血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂（angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker, ACEI/ARB）为代表的 RAS 抑制剂。

3.2.2.1 COX 抑制剂

COX 抑制剂通过抑制前列腺素的合成发挥作用，可减轻 BS 患者的临床症状，改善儿童生长发育^[56]。常用的 COX 抑制剂包括吲哚美辛、布洛芬、塞来昔布等；儿童常用剂量：吲哚美辛 1~4 mg/(kg·d)，分 3~4 次口服；布洛芬 15~30 mg/(kg·d)，分 3 次口服；塞来昔布 2~10 mg/(kg·d)，分 2 次口服。以上药物建议从小剂量开始服用。对于成人患者，目前缺

乏足够的研究数据，暂无推荐剂量。

应警惕药物副作用，主要包括胃肠道和心血管不良反应的发生风险，尤其对于早期新生儿，应警惕新生儿坏死性小肠结肠炎和肠穿孔等。此外，对于 BS 患者长期使用 COX 抑制剂是否导致慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）风险增加，目前尚无定论。对于 BS 4 型患者，COX 抑制剂治疗易出现肾功能损害，且效果欠佳，故应慎用^[19,55,57-59]。当患者血容量不足或肾小球滤过率下降时，亦应慎用^[34]。

3.2.2.2 保钾利尿剂

主要包括醛固酮拮抗剂类药物（如螺内酯）和非醛固酮拮抗剂类药物（如阿米洛利）^[34,57]。该类药物可引起钠盐丢失，进一步造成低血容量风险，因此不建议常规使用^[57]，仅适用于通过补钾及 COX 抑制剂治疗难以纠正的严重低血钾患者，且在补钾及 COX 抑制剂基础上应用^[55]。螺内酯具有抗雄激素活性，可出现男性乳房发育^[32]、高甘油三酯血症^[60]等副作用。

3.2.2.3 ACEI/ARB

ACEI/ARB 主要通过抑制激活的 RAS 发挥作用，用药期间需注意监测患者血压和肾功能水平^[61]，尤其警惕致死性低血容量，因此建议仅在已应用 COX 抑制剂及电解质补充剂而疗效欠佳的患者中作为个体化治疗手段（限制性推荐）。直接肾素抑制剂阿利吉伦也可用于治疗 BS 患者，但相关报道较少，仍需进一步探索^[62-63]。

3.2.3 耳聋的治疗

BS 4 型可表现为感音神经性耳聋。耳蜗外毛细胞的丧失和内耳电位的降低引起内毛细胞机械电传导电流下降，可能为导致耳聋的潜在机制。一项针对 6 例 BS 4 型感音神经性耳聋患者的回顾性研究显示^[64]，相较于传统助听器，人工耳蜗植入可改善患者的语言发育。因此，应尽早将患者转诊至有条件的医院，尽早（2 岁前）干预，术前应进行相应评估。

3.3 随访监测和预后

3.3.1 随访

BS 临床表现复杂，目前尚无有效的根治方案，需长期随访监测。对于经规范治疗且病情稳定的 6 岁以下患儿，建议随访时间间隔为 3~6 个月；对于经规范治疗且病情稳定的 6 岁及以上患儿及成人患者，建议每 6~12 个月随访 1 次。随访内容包括：评估相关症状（肌无力、心悸、尿量、听力等）、生长发育情况、心理情绪状态和药物副作用等；定期监测尿常

规、尿钙、肾功能、电解质、血气分析、类胰岛素样生长因子 1、立位肾素-血管紧张素-醛固酮、泌尿系统超声、心电图等；调整治疗，疏导可能发生的情绪障碍。对于儿童患者，每次随访时均需评估其生长发育情况，包括身高、体质量、头围、生长速度及青春期发育情况。如出现发热、腹泻、呕吐等症状，应及时就诊复查血钾等指标。

3.3.2 预后

研究显示，不同基因型的 BS 患者临床表型存在差异，文献提示严重基因变异（如大片段缺失、移码变异、无义变异和关键剪接位点变异等）的临床表型可能更严重，但基因型与表型也不完全一致^[6]，大部分经规范治疗的 BS 患者预后良好^[32]。早期诊断和干预可明显改善 BS 患儿的生长迟缓。尽管 BS 患者中高钙尿症和/或肾钙质沉着症比较常见，但症状性尿石症的患病率相对较低。在不同 BS 队列中，肾功能不全占比为 4.8%~63%^[6,32,55]。一项针对 77 例 BS 3 型患者的病例系列研究显示，中位随访时间为 8 年，19 例（25%）患者发生肾小球滤过率下降，其中 1 例行血液透析，4 例接受了肾移植^[6]。

4 并发症管理

推荐意见：

（9）生长发育落后是 BS 患儿常见的临床表现，纠正电解质紊乱、联合 COX 抑制剂可改善部分患儿的身高增长速度（证据等级：2b；推荐强度：B）。

（10）如电解质紊乱纠正后 BS 患儿身高增长仍不理想，可行生长激素刺激试验，对于生长激素缺乏者可予以生长激素治疗（证据等级：3；推荐强度：B）。

（11）肾钙质沉着和结石是 BS 的常见表现，早期干预有助于改善症状和预后（证据等级：3；推荐强度：B）。

（12）肾功能不全和蛋白尿在 BS 中并不少见，建议在首次接诊及随访过程中定期复查尿蛋白、肾功能变化（证据等级：3；推荐强度：B）。

4.1 生长发育

4.1.1 生长发育评估

未经治疗的 BS 患儿常出现生长发育落后^[6]，尤其是 BS 3 型，可能与电解质紊乱、生长激素缺乏、反复脱水、营养不良、合并 CKD 等相关。通过积极纠正电解质紊乱等治疗，患儿生长速度可呈现不同程度的恢复^[40]。建议长期规律监测患儿身高和体

质量，绘制生长曲线图（参照首都儿科研究所《中国 0~18 岁儿童青少年生长图表》），一旦发现生长迟滞，及时给予积极干预^[1]。

每次规律随访的同时，评估患儿生长发育相关指标，包括身高、体质量等，计算生长速度，对于年长患儿还应关注青春期发育情况，必要时需完善骨龄及内分泌相关评估。

4.1.2 生长治疗

多项研究证实补充电解质联合 COX 抑制剂治疗后，患儿的生长速度可有不同程度恢复^[55,65-68]。生长激素刺激试验提示，BS 患儿（尤其是 BS 3 型）存在生长激素缺乏症（growth hormone deficiency, GHD）^[34,38,69]。如常规补钾治疗后身高增长不理想，绝对身高在同年龄、同性别正常儿童身高均值-2SD 以下，生理年龄 ≥ 2 岁且 ≤ 14 岁，女孩骨龄 ≤ 10 岁或男孩骨龄 ≤ 11 岁，青春发育期前儿童（Tanner I 期）可行生长激素刺激试验，对于生长激素缺乏者可予以补充生长激素治疗^[34,38,69]。

4.2 肾钙质沉着、肾结石及其他肾小管功能异常

肾钙质沉着或肾结石是 BS 患者的常见症状，可能继发于 BS 的高钙尿症^[70]，肾钙质沉着与肾结石可损伤肾小管功能，影响肾脏长期预后^[71-72]，常见于 BS 4 型以外的 BS 患者^[70,73-74]。其中 BS 2 型患者发病较早，常表现为早发肾钙质沉着或肾结石^[75-76]。BS 3 型患者出现肾钙质沉着的比例约为 20%^[17]，其发病情况和症状差异可能与致病基因变异不同相关^[40]。早期予以补钾、补盐、应用 COX 抑制剂治疗等可有效降低尿钙水平，有助于延缓肾钙质沉着和肾结石的发生及发展^[24,77]。

个别 BS 患者还可合并氨基酸尿^[68]、混合型肾小管性酸中毒^[78]等其他肾小管功能损伤，与 BS 类型无关。

4.3 骨关节改变

少数 BS 患者可出现继发于甲状旁腺功能亢进的高钙血症，可能与患者的高钙尿症相关，临床可出现四肢变形、关节硬化、身材矮小，还存在骨去矿化、骨膜下骨吸收和骨变形等其他改变，应用西那卡塞治疗有效^[79-81]。另有部分 BS 患者可出现骨量减少，甚至骨质疏松，而 COX 抑制剂可降低尿钙排泄，从而保持骨量稳定^[81]。监测甲状旁腺激素水平有助于及时开展治疗，避免严重骨关节障碍^[79-80,82]。

4.4 肾功能不全及蛋白尿

BS 1~5 型均可出现蛋白尿和肾功能不全，蛋白

尿可从少量至肾病范围^[6,18,32,39,68,76,83-85]。肾功能损害常见于BS 1型和BS 4型^[1,32]。病因较复杂,如早产/低出生体质量^[86];RAS的长期激活可导致足细胞损伤和节段性肾小球硬化^[32,39];因肾性失盐导致血容量不足,在腹泻、呕吐等诱因下易出现肾功能损害^[87];肾钙质沉着或肾结石形成^[88]等。长期使用COX抑制剂是否导致肾小球滤过率下降,目前尚有争议^[32,89]。少数行肾穿刺的BS病例的肾脏病理可见球旁器增生和肾小管间质病变^[1],个案报道亦存在局灶节段性肾小球硬化^[6,32,39,84]、C1q肾病^[68]、IgA肾病^[85]等。故BS患者随诊时需定期复查尿蛋白和肾功能。

5 特殊情况的管理

推荐意见:

(13) BS总体妊娠结局良好。妊娠可加重患者的低钾血症,应严格监测水电解质水平,并增加补钾量;分娩后患者血钾水平可改善,围产期应多学科协作(证据等级:3;推荐强度:B)。

(14) BS患者存在电解质、酸碱平衡紊乱、心律失常、血压偏低等风险,应充分评估围术期风险,强调多学科协作,制订个体化管理方案(证据等级:3;推荐强度:B)。

(15) BS存在重症风险,应注意定期监测水电解质和心电图,谨慎使用可抑制钠重吸收的药物、可减缓心率或影响QT间期的药物以及可能引起横纹肌溶解的药物(证据等级:3;推荐强度:B)。

5.1 合并妊娠

BS合并妊娠的文献均为个案报道,总体妊娠结局良好^[90-96]。妊娠可加重患者的低钾血症,主要原因包括妊娠可导致肾小球滤过率升高,从而使尿钾丢失量增加;早孕反应导致胃肠道摄入减少且丢失增加;同时伴随胎儿的需求增加^[97]。因此,妊娠期应严格监测水电解质水平,并增加补钾剂量;分娩过程中也应监测电解质水平,调整补钾剂量;分娩后血钾水平可逐渐改善。围产期多学科协作和密切监测病情非常重要,建议肾内科、营养科、产科、麻醉科和儿科医生共同参与患者的管理。妊娠期血钾的目标值尚不明确,通常认为至少达到3.0 mmol/L以上^[1]。ACEI/ARB类药物存在致畸风险,妊娠期应禁用^[30]。

5.2 围术期管理

BS患者围术期的麻醉管理基于个案报道汇总,

虽然大部分患者能耐受全身麻醉和硬膜下麻醉^[96,98-101],但围术期需重点关注以下方面:①术前血压。患者术前血压偏低且对血管活性药物反应较弱,麻醉诱导时应格外关注血压波动,应使用对血流动力学影响较小的药物。②术前血钾水平。据文献报道,患者术前血钾水平一般波动于3.0~4.0 mmol/L之间^[96,99-100,102-103];同时根据英国国家健康与临床卓越研究所的指南推荐,血钾的最低安全阈值应为3.0 mmol/L^[104],麻醉期间应注意低钾对麻醉药物药效的影响,避免水电解质和酸碱紊乱。③肾功能不全。减少使用经肾排泄的麻醉药物,以避免存在肾脏损伤的潜在风险^[43]。④其他如容量管理以及凝血功能障碍也需特别关注,有学者提出应谨慎使用椎管内麻醉。

5.3 重症风险处理

为减少BS患者的低血容量风险,应谨慎使用可抑制钠重吸收的药物,如呋塞米、氢氯噻嗪等。对于存在低血钾的BS患者,应谨慎使用可减缓心率或影响QT间期的药物,如抗心律失常药物、质子泵抑制剂、大环内酯类、氟喹诺酮类、精神类药物、抗真菌药物、β₂-肾上腺素能受体激动剂等。BS患者应定期监测血钾、血镁及心电图,当患者主诉心悸、晕厥,或低血钾、低血镁改善后心电图仍有异常,应行进一步检查,如24 h动态心电图检查,及时于心内科就诊。如出现反复呕吐、腹泻等症状,应警惕严重低血钾和低血镁风险。此外,大量饮酒、剧烈运动、加用他汀类降脂药物的BS患者,应警惕横纹肌溶解风险^[29]。

6 结语

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*。通过全面的文献复习,基于最新循证医学证据,多学科领域专家在BS综合征的临床表现及分型、诊断、治疗和并发症管理方面达成一致共识,旨在为BS的临床诊治提供科学指导与帮助。未来随着更多BS高质量临床研究证据的出现,共识将不断更新和完善。

作者贡献:本专家共识由中华医学会罕见病分会、

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发起, 陈丽萌、陈朝英、张抒扬牵头成立共识制订工作组, 编写组成员共同起草了共识初稿, 专家组成员共同进行讨论和投票。

利益冲突: 所有参与本共识制订的人员均声明不存在利益冲突。

专家组成员 (按姓氏首字母排序):

陈朝英 (首都儿科研究所附属儿童医院肾脏内科), 陈丽萌 (北京协和医院肾内科), 陈崑 (中山大学附属第一医院肾内科), 陈晓巍 (北京协和医院耳鼻喉科), 程虹 (首都医科大学附属北京安贞医院肾内科), 程庆砾 (中国人民解放军总医院肾脏病科), 高劲松 (北京协和医院妇产科), 韩飞 (浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心), 李月红 (北京清华长庚医院肾内科), 刘晓清 (北京协和医院感染内科临床流行病学教研室), 刘小荣 (首都医科大学附属北京儿童医院肾病科), 刘雅萍 (中国医学科学院基础医学研究所医学遗传学系), 马坤岭 (浙江大学医学院附属第二医院肾脏内科), 毛建华 (浙江大学医学院附属儿童医院肾脏内科), 毛永辉 (北京医院肾脏内科), 梅长林 (上海长征医院肾脏病科), 聂敏 (北京协和医院内分泌科), 童安莉 (北京协和医院内分泌科), 王墨 (重庆医科大学附属儿童医院肾脏内科), 王悦 (北京大学第三医院肾内科), 魏珉 (北京协和医院儿科), 许辉 (中南大学湘雅医院肾脏内科), 杨琼琼 (中山大学孙逸仙纪念医院肾内科), 姚丽 (中国医科大学附属第一医院肾脏内科), 易杰 (北京协和医院麻醉科), 张爱华 (南京医科大学附属儿童医院肾脏科), 张抒扬 (北京协和医院心内科, 疑难重症及罕见病全国重点实验室), 郑亚莉 (宁夏回族自治区人民医院肾脏内科), 郑智华 (中山大学附属第七医院肾脏病中心)

执笔者: 张磊 (北京协和医院肾内科), 彭晓艳 (首都儿科研究所附属儿童医院肾脏内科), 杨宏仙 (首都儿科研究所附属儿童医院肾脏内科), 简珊 (北京协和医院儿科), 樊晓红 (北京协和医院肾内科), 蒋兰萍 (中山大学附属第一医院肾内科), 董源 (北京协和医院肾内科), 赵若环 (北京协和医院肾内科), 吕宁 (北京协和医院肾内科), 乐偲 (北京协和医院肾内科), 涂娟 (首都儿科研究所附属儿童医院肾脏内科), 陈朝英 (首都儿科研究所附属儿童医院肾脏内科), 陈丽萌 (北京协和医院肾内科)

参 考 文 献

- [1] Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, et al. 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 [J]. *Kidney Int*, 2021, 99 (2): 324-335.
- [2] Graham AJ, Gelfand G, McFadden SD, et al. Levels of evidence and grades of recommendations in general thoracic surgery [J]. *Can J Surg*, 2004, 47 (6): 461-465.
- [3] 王建祥, 张奉春, 刘晓清, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59 (7): 498-510.
- [4] Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research [J]. *BMJ*, 1995, 311 (7001): 376-380.
- [5] Bamgbola OF, Ahmed Y. Differential diagnosis of perinatal Bartter, Bartter and Gitelman syndromes [J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14 (1): 36-48.
- [6] Seys E, Andrini O, Keck M, et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28 (8): 2540-2552.
- [7] Legrand A, Treard C, Roncelin I, et al. Prevalence of novel MAGED2 mutations in antenatal Bartter syndrome [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13 (2): 242-250.
- [8] Lee HS, Cheong HI, Ki CS. A case of antenatal Bartter syndrome with sensorineural deafness [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010, 23 (10): 1077-1081.
- [9] Finer G, Shalev H, Birk OS, et al. Transient neonatal hyperkalemia in the antenatal (ROMK defective) Bartter syndrome [J]. *J Pediatr*, 2003, 142 (3): 318-323.
- [10] Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ, et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure [J]. *Nat Genet*, 2001, 29 (3): 310-314.
- [11] Shalev H, Ohali M, Kachko L, et al. The neonatal variant of Bartter syndrome and deafness: preservation of renal function [J]. *Pediatrics*, 2003, 112 (3 Pt 1): 628-633.
- [12] Takemori S, Tanigaki S, Nozu K, et al. Prenatal diagnosis of MAGED2 gene mutation causing transient antenatal Bartter syndrome [J]. *Eur J Med Genet*, 2021, 64 (10): 104308.
- [13] Laghmani K, Beck BB, Yang SS, et al. Polyhydramnios, transient antenatal Bartter's syndrome, and MAGED2 mutations [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (19): 1853-1863.

- [14] 韩玥, 郎艳华, 林毅, 等. 42 例 3 型巴特综合征 CLCNKB 基因变异分析和基因型/表型研究 [J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35 (7): 499-506.
- [15] London S, Levine MA, Li D, et al. Hypocalcemia as the initial presentation of type 2 Bartter syndrome: a family report [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (4): e1679-e1688.
- [16] Brum S, Rueff J, Santos JR, et al. Unusual adult-onset manifestation of an attenuated Bartter's syndrome type IV renal phenotype caused by a mutation in BSND [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22 (1): 288-289.
- [17] García Castaño A, Pérez de Nanclares G, Madariaga L, et al. Poor phenotype-genotype association in a large series of patients with Type III Bartter syndrome [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0173581.
- [18] Palazzo V, Raglianti V, Landini S, et al. Clinical and genetic characterization of patients with Bartter and Gitelman syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (10): 5641.
- [19] 韩玥, 林毅, 孙清, 等. 中国 16 例巴特综合征基因变异分析和治疗随访研究 [J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33 (8): 573-581.
- [20] Khandelwal P, Sabanadesan J, Sinha A, et al. Isolated nephrocalcinosis due to compound heterozygous mutations in renal outer medullary potassium channel [J]. *CEN Case Rep*, 2020, 9 (3): 232-236.
- [21] 王小娟, 陈琛, 杜婷婷, 等. 成年 III 型 Bartter 综合征 1 例并文献复习 [J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22 (1): 62-63.
- [22] 于迎, 潘晓霞, 任红, 等. 成人经典型 Bartter 综合征家系 CLCNKB 基因变异的研究 [J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26 (8): 598-602.
- [23] 韩玥, 王芳, 王彦刚, 等. 成年发病的 2 型巴特综合征 1 例 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (9): 679-680.
- [24] Huang L, Luiken GP, van Riemsdijk IC, et al. Nephrocalcinosis as adult presentation of Bartter syndrome type II [J]. *Neth J Med*, 2014, 72 (2): 91-93.
- [25] 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.
- [26] Malafronte C, Borsa N, Tedeschi S, et al. Cardiac arrhythmias due to severe hypokalemia in a patient with classic Bartter disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19 (12): 1413-1415.
- [27] Cortesi C, Bettinelli A, Emma F, et al. Severe syncope and sudden death in children with inborn salt-losing hypokalaemic tubulopathies [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20 (9): 1981-1983.
- [28] Zanolari Calderari M, Vigier RO, Bettinelli A, et al. Electrocardiographic QT prolongation and sudden death in renal hypokalemic alkalosis [J]. *Nephron*, 2002, 91 (4): 762-763.
- [29] Cortesi C, Lava SA, Bettinelli A, et al. Cardiac arrhythmias and rhabdomyolysis in Bartter-Gitelman patients [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25 (10): 2005-2008.
- [30] 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.
- [31] 刘帆, 孙妍, 徐潮, 等. 低钾血症中遗传性肾小管疾病的临床特点分析 [J]. 临床荟萃, 2021, 36 (5): 436-441.
- [32] Walsh PR, Tse Y, Ashton E, et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes [J]. *Clin Kidney J*, 2018, 11 (3): 302-309.
- [33] 韩玥, 郎艳华, 肖淑俊, 等. 中国 5 例 2 型巴特综合征 KCNJ1 基因变异分析和临床表型研究 [J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36 (2): 115-122.
- [34] Bettinelli A, Borsa N, Bellantuono R, et al. Patients with biallelic mutations in the chloride channel gene CLCNKB: long-term management and outcome [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49 (1): 91-98.
- [35] Scognamiglio R, Negut C, Calò LA. Aborted sudden cardiac death in two patients with Bartter's/Gitelman's syndromes [J]. *Clin Nephrol*, 2007, 67 (3): 193-197.
- [36] Maruyama H, Shinno Y, Fujiwara K, et al. Nephrocalcinosis and placental findings in neonatal bartter syndrome [J]. *AJP Rep*, 2013, 3 (1): 21-24.
- [37] Brochard K, Boyer O, Blanchard A, et al. Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (5): 1455-1464.
- [38] 李新岩, 姜艳, 许莉军, 等. KCNJ1 新的复合杂合变异致 Bartter 综合征 II 型临床和遗传分析 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (10): 760-762.
- [39] Yamazaki H, Nozu K, Narita I, et al. Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24 (2): 415-418.
- [40] Adachi M, Tajima T, Muroya K, et al. Classic Bartter syndrome complicated with profound growth hormone deficiency: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2013, 7: 283.
- [41] Garnier ADS, Vargas-Poussou R, Oury JF, et al. Bartter syndrome prenatal diagnosis based on amniotic fluid bio-

- chemical analysis [J]. *Pediatr Res*, 2010, 67 (3): 300-303.
- [42] Allaf B, Dreux S, Schmitz T, et al. Amniotic fluid biochemistry in isolated polyhydramnios: a series of 464 cases [J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35 (13): 1331-1335.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Marcoux AA, Slimani S, Tremblay LE, et al. Endocytic recycling of Na (+) -K (+) -Cl (-) cotransporter type 2: importance of exon 4 [J]. *J Physiol*, 2019, 597 (16): 4263-4276.
- [46] Marcoux AA, Slimani S, Tremblay LE, et al. Regulation of Na (+) -K (+) -Cl (-) cotransporter type 2 by the with no lysine kinase-dependent signaling pathway [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317 (1): C20-C30.
- [47] 彭晓艳, 蒋兰萍, 袁涛, 等. 氯离子清除试验在 Gitelman 综合征鉴别诊断中的应用 [J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38 (3): 275-282.
- [48] Nozu K, Iijima K, Kanda K, et al. The pharmacological characteristics of molecular-based inherited salt-losing tubulopathies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (12): E511-E518.
- [49] Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S, et al. A thiazide test for the diagnosis of renal tubular hypokalemic disorders [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2 (3): 454-460.
- [50] Nam G, Cho A, Park MH. A rare cause of refractory severe polyhydramnios: antenatal Bartter syndrome [J]. *Medicina*, 2021, 57 (3): 272.
- [51] Dane B, Dane C, Aksoy F, et al. Antenatal Bartter syndrome: analysis of two cases with placental findings [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2010, 29 (3): 121-126.
- [52] Bhat YR, Vinayaka G, Vani R, et al. Antenatal Bartter syndrome: a rare cause of unexplained severe polyhydramnios [J]. *Ann Trop Paediatr*, 2013, 31 (2): 153-157.
- [53] Mani S, Nair J, Handa D. Antenatal Bartter syndrome: a new compound heterozygous mutation in exon 2 of KCNJ1 gene [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14 (10): e244685.
- [54] Francini F, Gobbi L, Ravarotto V, et al. The dietary approach to the treatment of the rare genetic tubulopathies Gitelman's and Bartter's syndromes [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (9): 2960.
- [55] Han Y, Cheng H, Shao S, et al. Thirteen novel CLCNKB variants and genotype/phenotype association study in 42 Chinese patients with Bartter syndrome type 3 [J]. *Endocrine*, 2020, 68 (1): 192-202.
- [56] Gasongo G, Greenbaum LA, Niel O, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs in children with Bartter syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34 (4): 679-684.
- [57] Plumb LA, Van't Hoff W, Kleta R, et al. Renal apnoea: extreme disturbance of homeostasis in a child with Bartter syndrome type IV [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10044): 631-632.
- [58] Zaffanello M, Taranta A, Palma A, et al. Type IV Bartter syndrome: report of two new cases [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21 (6): 766-770.
- [59] 韩玥, 郎艳华, 林毅, 等. 中国 4 例 4a 型巴特综合征 BSND 基因变异和临床表型分析 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37 (10): 851-853.
- [60] Adachi M, Asakura Y, Sato Y, et al. Novel SLC12A1 (NKCC2) mutations in two families with Bartter syndrome type 1 [J]. *Endocr J*, 2007, 54 (6): 1003-1007.
- [61] Nagao R, Suzuki S, Kawashima H, et al. Acute kidney injury in type 3 Bartter syndrome: angiotensin-converting enzyme inhibitors as a cause [J]. *Pediatr Int*, 2016, 58 (12): 1373-1374.
- [62] Bell DS. Successful utilization of aliskiren, a direct renin inhibitor in Bartter syndrome [J]. *South Med J*, 2009, 102 (4): 413-415.
- [63] Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26 (10): 1789-1802.
- [64] Kontorinis G, Giesemann AM, Iliodromiti Z, et al. Treating hearing loss in patients with infantile Bartter syndrome [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122 (11): 2524-2528.
- [65] Schurman SJ, Perlman SA, Sutphen R, et al. Genotype/phenotype observations in African Americans with Bartter syndrome [J]. *J Pediatr*, 2001, 139 (1): 105-110.
- [66] Wu X, Yang G, Chen S, et al. Bartter syndrome with long-term follow-up: a case report [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (8): 300060520947876.
- [67] Yang X, Zhang G, Wang M, et al. Bartter syndrome type 3: phenotype-genotype correlation and favorable response to ibuprofen [J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 153.
- [68] Sardani Y, Qin K, Haas M, et al. Bartter syndrome complicated by immune complex nephropathy. Case report and

- literature review [J]. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18 (9): 913-918.
- [69] Zhu B, Jiang H, Cao M, et al. A novel CLCNKB mutation in a Chinese girl with classic Bartter syndrome: a case report [J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20 (1): 137.
- [70] Mrad FCC, Soares SBM, de Menezes Silva LAW, et al. Bartter's syndrome: clinical findings, genetic causes and therapeutic approach [J]. *World J Pediatr*, 2021, 17 (1): 31-39.
- [71] Landau D, Gurevich E, Sinai-Treiman L, et al. Accentuated hyperparathyroidism in type II Bartter syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31 (7): 1085-1090.
- [72] Dickson FJ, Sayer JA. Nephrocalcinosis: a review of monogenic causes and insights they provide into this heterogeneous condition [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (1): 369.
- [73] Devuyt O, Belge H, Konrad M, et al. Renal tubular disorders of electrolyte regulation in children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 38: 1246-1252.
- [74] Landau D, Shalev L, Schneider E, et al. Bartter syndrome types 2 and 4: complications in currently treated young adults [J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31 (10): 1743-1744.
- [75] Saha A, Pande P, Vala K, et al. Clinical exome sequencing uncovers an unsuspected diagnosis of Bartter syndrome type 2 in a child with incidentally detected nephrocalcinosis [J]. *CEN Case Rep*, 2022, 11 (4): 417-421.
- [76] Tian M, Peng H, Bi X, et al. Late-onset Bartter syndrome type II due to a novel compound heterozygous mutation in *KCNJ1* gene: a case report and literature review [J]. *Front Med*, 2022, 9: 862514.
- [77] Sharma A, Linshaw MA. A novel compound heterozygous *ROMK* mutation presenting as late onset Bartter syndrome associated with nephrocalcinosis and elevated 1, 25 (OH) (2) vitamin D levels [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15 (4): 572-576.
- [78] Bettinelli A, Ciarmatori S, Cesareo L, et al. Phenotypic variability in Bartter syndrome type I [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14 (10-11): 940-945.
- [79] Hsu IR, Kamil ES, Lemley KV, et al. Syndrome of antenatal Bartter-like syndrome, hyperparathyroidism, hypercalcemia, bilateral nephrocalcinosis and nephrogenic DI in three patients treated with cinacalcet [J/OL]. (2019-07-16) [2023-04-15]. <https://doi.org/10.1093/edrv/35.supp.1>.
- [80] Novo R, Cartigny M, Lefevre C, et al. Bartter syndrome with bone-destroying hyperparathyroidism: about two cases, genetically proved, with long-lasting follow-up [J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 86: 173.
- [81] Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Aguirre M. Bone mineral density and bone turnover in patients with Bartter syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20 (8): 1120-1125.
- [82] Gross I, Siedner-Weintraub Y, Simckes A, et al. Antenatal Bartter syndrome presenting as hyperparathyroidism with hypercalcemia and hypercalciuria: a case report and review [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28 (7-8): 943-946.
- [83] He Y, Zhou Y, Wu W, et al. Bartter syndrome with multiple renal and liver cysts: a case report [J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 55 (1): 225-228.
- [84] Lee SE, Han KH, Jung YH, et al. Renal transplantation in a patient with Bartter syndrome and glomerulosclerosis [J]. *Korean J Pediatr*, 2011, 54 (1): 36-39.
- [85] Cha EJ, Hwang WM, Yun SR, et al. An adult case of Bartter syndrome type III presenting with proteinuria [J]. *J Pathol Transl Med*, 2016, 50 (2): 160-164.
- [86] Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease [J]. *Pediatrics*, 2013, 131 (6): 1168-1179.
- [87] Chong L, Baikunje S, Poller DN, et al. An unusual cause of acute renal failure with volume depletion due to renal losses [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52 (2): 366-369.
- [88] Khosravi M, Walsh SB. The long-term complications of the inherited tubulopathies: an adult perspective [J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 30 (3): 385-395.
- [89] Reinalter SC, Gröne HJ, Konrad M, et al. Evaluation of longterm treatment with indomethacin in hereditary hypokalemic salt-losing tubulopathies [J]. *J Pediatr*, 2001, 139 (3): 398-406.
- [90] Altneida OD, Spinnato JA. Maternal Bartter's syndrome and pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 160 (5 Pt 1): 1225-1226.
- [91] Deruelle P, Dufour P, Magnenant E, et al. Maternal Bartter's syndrome in pregnancy treated by amiloride [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 115 (1): 106-107.
- [92] O'Sullivan E, Monga M, Graves W. Bartter's syndrome in pregnancy: a case report and review [J]. *Am J Perinatol*, 1997, 14 (1): 55-57.
- [93] Rigó J Jr, Gláz E, Papp Z. Low or high doses of spironolactone for treatment of maternal Bartter's syndrome [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174 (1 Pt 1): 297.
- [94] Nohira TNT, Akutagawa O, Fujito A, et al. Pregnancy complicated with Bartter's syndrome: a case report [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2001, 27 (5): 267-274.

- [95] Luqman A, Kazmi A, Wall BM, et al. Bartter's syndrome in pregnancy: review of potassium homeostasis in gestation [J]. *Am J Med Sci*, 2009, 338 (6): 500-504.
- [96] Peregrin-Alvarez I, Rodriguez-Casares J, Lucena-Herrera C, et al. Bartter's syndrome and pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 121 (1): 118-119.
- [97] Zhang L, Peng X, Zhao B, et al. Clinical and laboratory features of female Gitelman syndrome and the pregnancy outcomes in a Chinese cohort [J]. *Nephrology*, 2020, 25 (10): 749-757.
- [98] Kannan S, Delph Y, Moseley HS. Anaesthetic management of a child with Bartter's syndrome [J]. *Can J Anaesth*, 1995, 42 (9): 808-812.
- [99] Raza D, Khan FA. Anaesthetic management for hiatal hernia repair in a child with Bartter's syndrome: A case report [J]. *J Pak Med Assoc*, 2020, 70 (4): 737-739.
- [100] Roelofse JA, van der Westhuijzen AJ. Anesthetic management of a patient with Bartter's syndrome undergoing orthognathic surgery [J]. *Anesth Prog*, 1997, 44 (2): 71-75.
- [101] Kim JY, Kim GA, Song JH, et al. A case of living-related kidney transplantation in Bartter's syndrome [J]. *Yonsei Med J*, 2000, 41 (5): 662-665.
- [102] Nooh N, Abdullah W, Sheta S. Anesthetic management of a patient with Bartter's syndrome undergoing bilateral sagittal split osteotomy [J]. *Saudi J Anaesth*, 2012, 6 (4): 419-422.
- [103] Fujino S, Miyoshi N, Ohue M, et al. Rectal cancer in a patient with Bartter syndrome: a case report [J]. *Genes*, 2017, 8 (5): 139.
- [104] Gallagher H, Soar J, Tomson C. New guideline for perioperative management of people with inherited salt-wasting alkaloses [J]. *Br J Anaesth*, 2016, 116 (6): 746-749.

(收稿: 2023-11-29 录用: 2023-12-12)

(本文编辑: 郝恺雯)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《罕见病研究》2025 年征订启事

《罕见病研究》杂志是由国家卫生健康委员会主管, 中国医学科学院北京协和医院主办的综合性医学专业期刊。2021 年经国家新闻出版署批准创刊, 于 2022 年 1 月正式出版。目前为中文、季刊, 国内外公开发行 (国内邮发代号: 82-257)。

《罕见病研究》杂志作为我国罕见病研究领域的重要窗口和权威性学术交流平台之一, 在国家卫生健康委员会的指导下, 致力于促进国内外罕见病预防、诊治和保障领域的学术交流合作, 汇聚全国罕见病研究领域专家资源, 追踪报道罕见病相关基础医学、临床医学、转化医学、药理学、伦理学及政策法规研究等方面的新动态、新进展和新成果, 为从事罕见病相关研究的政策制定者、科技人员和医务工作者提供参考和借鉴。

本刊辟有述评、专家笔谈、论著、综述、指南与共识、病例报告、多学科病例讨论、影像专栏、孤儿药专栏、罕见病政策研究、教学与科研等栏目。刊登内容涵盖基础医学、临床医学、药理学、转化医学、医学伦理学等基础和应用研究多个领域。

欢迎专家学者们踊跃投稿!

本刊网址: <https://jrd.chard.org.cn>

编辑部邮箱: jrd@chard.org.cn

编辑部地址: 北京市朝阳区建外 SOHO 东区 8 号楼

联系电话: 010-85893835