



上皮钠通道 α 亚单位基因突变型Liddle综合征1例

韦朝俊, 李治菁, 司胜勇

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0236>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

原发性高血压患者上皮钠通道1 γ 亚单位 (*SCNN1G*) 基因多态性与尿钠排泄及血压之间的关系

中华高血压杂志. 2025, 33(10): 966-973 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0011>

1例上皮钠通道1 β 亚单位(*SCNN1B*)基因新发突变致Liddle综合征报道合并文献综述

中华高血压杂志. 2024, 32(6): 593-596 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.06.016>

青少年Liddle综合征1例

中华高血压杂志. 2024, 32(6): 597-599 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.06.017>

伴上皮钠通道1 β 亚单位 (*SCNN1B*) 基因突变的Liddle综合征1例并文献复习

中华高血压杂志. 2025, 33(7): 697-699 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0411>

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并高血压患者全基因组甲基化及葡萄糖转运蛋白4基因的DNA甲基化与并发糖尿病的关系

中华高血压杂志. 2024, 32(5): 453-463 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.05.009>

高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者缺氧参数与内皮功能障碍的相关性

中华高血压杂志. 2025, 33(8): 758-765 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0040>



关注微信公众号，获得更多资讯信息

上皮钠通道 α 亚单位基因突变型 Liddle 综合征 1 例

韦朝俊, 李治菁, 司胜勇

贵州医科大学附属医院高血压科, 贵州 贵阳 550004

摘要: 肾小管上皮钠离子通道 α 亚单位、 β 亚单位及 γ 亚单位基因突变是 Liddle 综合征发生的病因, 目前较多文献描述 β 亚单位及 γ 亚单位基因突变所致的 Liddle 综合征, 而对 α 亚单位基因突变相关 Liddle 综合征的相关描述较少, 本文主要报道 1 例 α 亚单位基因突变导致的 Liddle 综合征患者, 描述 α 亚单位基因突变导致的 Liddle 综合征的临床特点、治疗和预后情况, 为 Liddle 综合征的临床实践提供一定经验。

关键词: Liddle 综合征; 低血钾; 高血压; 上皮钠通道 α 亚单位基因突变

Liddle syndrome with a sodium channel epithelial 1 subunit α (SCNN1A) gene mutation: a case report

WEI Chaojun, LI Zhijing, SI Shengyong

Department of Hypertension, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China

Abstract: Mutations in the genes encoding the α , β , and γ subunits of the epithelial sodium channel in the nephron are the cause of Liddle syndrome. While existing literature extensively describes cases resulting from gene mutations in the β and γ subunits, reports on Liddle syndrome associated with mutations in the α subunit gene are relatively scarce. This article primarily reports a case of Liddle syndrome caused by a mutation in the α subunit gene, describing its clinical characteristics, treatment, and prognosis, aiming to provide practical insights for the clinical management of this condition.

Keywords: Liddle syndrome; hypokalemia; hypertension; sodium channel epithelial 1 subunit α gene mutation

1 病例资料

患者, 男, 39 岁, 因“间断头昏 10 年”于 2024 年 3 月 5 日入院。10 年前出现晨起时头昏, 呈头昏沉感, 持续约 2 h, 伴四肢乏力; 患者就诊贵州医科大学附属医院(我院)门诊测血压 195/128 mmHg(1 mmHg=0.133kPa); 当时考虑原发性高血压, 予苯磺酸左氨氯地平片 5 mg/次, 每日 1 次, 培哚普利叔丁胺片 4 mg/次, 每日 1 次降压治疗, 服药 2 年后停用培哚普利叔丁胺片, 平时监测血压 130~140/80~90 mmHg。病程中反复有肢体乏力症状, 未诊治。1 天前再次出现头昏, 伴肢体乏力, 测血压 160/120 mmHg。个人史: 有 20 年吸烟史, 量约 20 支/d; 有 20 年饮酒史, 2~3 次/周, 每次 50~80 g 酒精量。家族史: 父母有高血压史。

体格检查: 身高 173 cm, 体重 67 kg, 体重指数 22.4 kg/m², 卧位血压: 左上肢 158/106 mmHg, 右上肢 155/109 mmHg, 左下肢 175/121 mmHg, 右下肢 180/124 mmHg。右上肢立位 1 min 血压 155/105 mmHg, 3 min 146/110 mmHg, 5 min 160/109 mmHg; 双上肢及双下肢动脉搏动可, 颈部、腹部、肩颈部大血管处均未闻

及血管杂音。

辅助检查: 生化指标血细胞分析、肝脏功能、肾脏功能、凝血功能、甲状腺功能 5 项、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇未见明显异常。甘油三酯 8.77 mmol/L, 同型半胱氨酸 11.86 μ mol/L, 血钠 142.82 mmol/L, 血氯 104.73 mmol/L, 血钙 2.23 mmol/L, 血镁 0.97 mmol/L, 血钾 3.06 mmol/L(参考值 3.5~5.3 mmol/L), 24 h 尿量 1.900 L, 尿钾 50 mmol/24 h, 同步血钾 3.41 mmol/L, 尿钠 234.63 mmol/24 h(参考值 0~100 mmol/24 h), 尿微量总蛋白 385.20 mg/24 h(参考值 2.5~7.5 mg/24 h), 尿微量白蛋白 238.68 mg/24 h(参考值 2.5~7.5 mg/24 h)。激素水平: 血浆肾素活性测定 1.48 μ g/(L·h)[放射免疫分析法, 参考值 0.25~5.82 μ g/(L·h)], 血浆醛固酮浓度 0.122 ng/L(参考值 < 280 ng/L), 醛固酮/肾素活性 8.30 (ng·dL⁻¹)/(μ g·L⁻¹·h⁻¹)(醛固酮, 1 ng/dL=27.7 pmol/L)。1 mg 过夜地塞米松抑制试验: 服药前皮质醇浓度 433.50 nmol/L(参考值 171~538 nmol/L), 服药后皮质醇浓度 35.93 nmol/L(参考值 171~538 nmol/L)。血浆甲氧基肾上腺素 0.16 nmol/L(参考值 < 0.49 nmol/L), 血浆甲氧基去甲肾上腺素 0.73 nmol/L(参考值 < 0.89 nmol/L), 血浆 3-甲氧酪胺 0.02 nmol/L(参考值 < 0.13 nmol/L)。影像学检

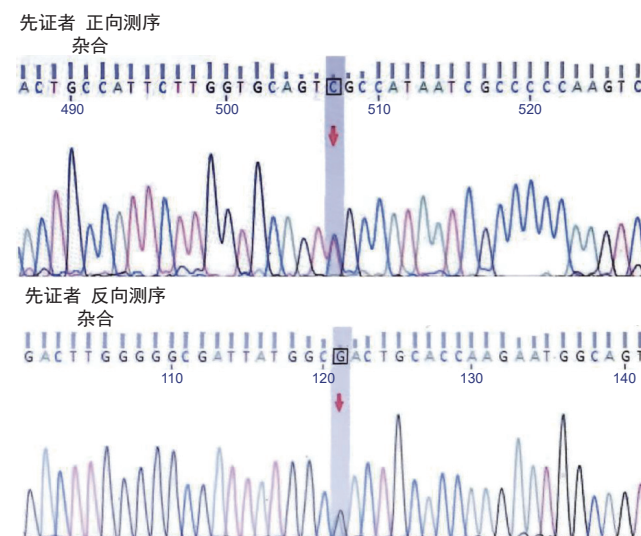
查:心脏超声提示心内结构及血流超声未见明显异常。肾脏血管超声未见明显异常。颈动脉超声提示,双侧颈动脉及椎动脉超声未见明显异常。肾上腺薄层CT左侧肾上腺内支及结合部稍增粗。专科检查:动态血压监测,平均血压全天146/102 mmHg、白昼150/103 mmHg、夜间137/94 mmHg,血压昼夜节律为非勺型,全天平均脉压46 mmHg,全天平均脉搏92次/min。基因检测结果示该患者为上皮钠通道 α 亚单位(sodium channel epithelial 1 subunit α , *SCNN1A*)基因突变导致的Liddle综合征,见图1。诊疗及随访过程:嘱患者少盐饮食,予苯磺酸左氨氯地平片2.5 mg/次,每天1次、氨苯蝶啶50 mg/次,每天3次口服降压治疗,血压下降,血钾恢复正常,详见表1。

2 讨论

本例患者,男,39岁,高血压病史10年,长期口服苯磺酸左氨氯地平、培哚普利叔丁胺片降压治疗,血压控制未达标,病程中反复肢体乏力,本次入院后反复低血钾,24 h尿钾明显升高,符合肾性失钾表现,补钾治疗后疗效欠佳,嘱患者少盐饮食,经验性予氨苯蝶啶治疗后血钾及血压可恢复正常。完善基因测序,结果为*SCNN1A*基因c.1177G>A(p.Asp393Asn)错义突变。在排除其他继发性高血压因素后,最终诊断为Liddle综合征3型。

Liddle综合征是一种常染色体显性遗传的肾小管疾病,1963年由Grant Liddle首次报道,可表现为继发性高血压。Liddle综合征在既往临床实践中未得到充分重视,相当部分患者存在漏诊,甚至误诊可能,该疾病的真实患病率可能比目前研究报道的更高;同时

Liddle综合征临床表现差异大,可表现为青年起病、头昏、头痛、肌肉无力、抽搐、夜尿多、肢体感觉异常、心悸、低血钾、腹部不适、低肾素和低醛固酮^[1-2],部分患者在年幼时即可出现高血压,部分患者因无明显症状而拖延至成年才确诊^[3],有部分患者甚至已经出现高血压靶器官损害才发现该疾病。该病由肾小管上皮细胞钠离子通道(epithelial Na-channels, ENaC) α 、 β 、 γ 亚单位编码基因的突变引起^[4],这些突变延缓了ENaC的降解,增加了ENaC总体的活性,并引起机体水钠潴留及血容量增多,最终引起血压升高^[5]。



注: *SCNN1A* 为肾小管上皮细胞钠离子通道 α 亚单位。结果为该患者为*SCNN1A*基因c.1177G>A(p.Asp393Asn)杂合突变。

图1 患者基因测序结果

Figure 1 The patient's genetic sequencing results

表1 治疗方案及补钾过程

Table 1 The main processes of treatment program and potassium supplementation

日期	降压方案	补钾方案	血压(mmHg)	血钾(mmol/L)
2025-03-06	苯磺酸左氨氯地平5 mg + 培哚普利叔丁胺片4 mg, 每天1次	氯化钾4.5 g口服	155/109	3.21
2025-03-12	苯磺酸左氨氯地平5 mg + 培哚普利叔丁胺片4 mg, 每天1次 + 螺内酯20 mg, 每天1次	氯化钾缓释片2.0 g	130/96	3.22
2025-03-30	苯磺酸左氨氯地平5 mg + 培哚普利叔丁胺片4 mg + 氨苯蝶啶50 mg/次, 每天3次	-	128/75	3.72
2025-05-08	苯磺酸左氨氯地平5 mg + 培哚普利叔丁胺片4 mg + 氨苯蝶啶50 mg/次, 每天3次	-	118/84	4.20

既往文献显示与Liddle综合征相关的基因突变位点多为*SCNN1B*基因位点或者*SCNN1G*基因位点,少有文献报道*SCNN1A*基因突变导致的Liddle综合征,较早论述*SCNN1A*基因突变导致Liddle综合征的文献由Salih等^[6]完成,该文报道了*SCNN1A*基因突变导致 α 亚单位细胞外结构域间的二硫键功能丧失,首次证实*SCNN1A*基因突变可以导致Liddle综合征。*SCNN1A*基因突变与常见基因突变相关Liddle综合征的临床表现存在差异。首先,在血钾水平上,*SCNN1B*基因或者*SCNN1G*基因突变所致Liddle综合征患者的

血钾水平多位于1.5~2.9 mmol/L,而*SCNN1A*基因突变所致的Liddle综合征患者血钾水平多>3.0 mmol/L,本报道中追踪患者发病前后血钾水平均>3.0 mmol/L,但<3.5 mmol/L。其次,*SCNN1A*基因突变所致的Liddle综合征患者靶器官损害相对较轻,在本报道中,患者虽高血压病史长达10年,但患者靶器官损害筛查未提示明显心、脑、肾损害。最后,在发病年龄方面,Liddle综合征患者发病年龄多为青少年,而本例中,患者直至39岁才明确诊断。造成上述变化的主要原因可能是*SCNN1A*基因突变所致的Liddle综合征患者病

变程度相对轻,易被患者忽略,至病情严重或者反复治疗无效后才重视,直至最终确诊。在临床工作中应用醛固酮受体拮抗剂治疗 Liddle 综合征效果并不明显,在本病例中,患者虽低钾程度并不重,但予螺内酯规范治疗后血钾仍无法恢复至正常水平,可能原因是:Liddle 综合征患者常表现为低肾素、低醛固酮,肾素-血管紧张素-醛固酮系统已被严重抑制,醛固酮导致的水钠潴留、排钾过程同样被抑制;同时远曲肾小管中醛固酮依赖的钠-钾交换位点减少,故使用螺内酯治疗时疗效变差。目前,采用 ENaC 特异性阻滞剂治疗可明显提升患者血钾水平。

Liddle 综合征患者的典型临床表现为青年起病、夜尿次数增多、反复肢体乏力,生化检查可表现为低血钾、高尿钾、低肾素、低醛固酮、碱中毒,但部分患者可表现为其中一项或几项,甚至有的患者无相关表现,常见的诊疗手段难以确诊,故需基因检测确诊^[7]。Wang 等^[8]的研究表明,在年轻高血压合并低血钾的患者中 Liddle 综合征检出率为 1.52%,而 Liu 等^[9]的研究表明,同类型患者中 Liddle 综合征检出率为 1.72%。在临床工作中 Liddle 综合征的检出率可能更高,但初期缺乏特异性症状,易延误诊治,及时完善相关基因筛查有助于明确诊断及治疗。Liddle 综合征目前检出率不高,部分患者因病情长期得不到控制而出现严重的左心室肥大、高血压性视网膜病变、肾脏硬化等^[10],在实际工作中应把握相关诊疗要点,及时给患者明确诊断及治疗,当患者出现以下一个或多个临床特点时需考虑 Liddle 综合征^[11]:①高血压伴低血钾家族史;②血压明显升高合并靶器官损害;③血浆肾素、醛固酮、血钾水平低、尿钾升高;④联合多种降压药同时治疗血压仍不达标,合并反复肢体无力、心悸;具备上述特点的患者需进行基因筛查,筛查基因应包括 *SCNNIB* 和 *SCNN1G*、*SCNN1A* 基因;⑤Liddle 综合征具有家族遗传特点,对患者家庭成员基因筛查有助于发现临床症状不典型的患者^[12]。Liddle 综合征患者应限制盐摄入,低钾者需及时补钾,治疗上予氨苯蝶啶或阿米洛利,待血压正常、电解质紊乱恢复正常后,可改用维持量,氨苯蝶啶 50~100 mg/d,阿米洛利 5~10 mg/d^[13-14]。在临床工作中,反复低血钾可能成为严重临床后果的诱因,尤其是对老年患者或有多种合并症的患者。

基于该疾病临床表现差异大、发病率不低、诊断难度大、特异性治疗效果好等因素,建议在排除了盐皮质激素及盐皮质激素样物质所致的肾性失钾的患者,尤其合并多种疾病患者及老年患者后,积极完善 *SCNN1A*、*SCNNIB*、*SCNN1G* 基因筛查,可能更有利于

明确诊断及及时予治疗;另外,早期诊断和治疗可有效预防并发症发生。

利益冲突声明 本文与任何个人或单位均无利益冲突

作者贡献声明 本文于司胜勇副主任医师指导下由韦朝俊医师收集资料、查阅文献、撰写文章,在此过程中李志菁主治医师提供专业知识咨询及提供修改意见

参考文献

- [1] Ceccato F, Mantero F. Monogenic forms of hypertension[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(4): 795-810.
- [2] Chen M, Lv X, Li J, et al. Clinical and genetic characteristics of the patients with hypertension and hypokalemia carrying a novel *SCNN1A* mutation[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2022, 82(7/8): 576-580.
- [3] 车武强, 蒋雄京. Liddle 综合征[J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24(5): 483-486.
- [4] Staruschenko A, Medina JL, Patel P, et al. Fluorescence resonance energy transfer analysis of subunit stoichiometry of the epithelial Na^+ channel[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(26): 27729-27734.
- [5] Huneif MA, Alhazmy ZH, Shoomi AM, et al. A novel *SCNN1A* variation in a patient with autosomal-recessive pseudohypoaldosteronism type 1[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2022, 14(2): 244-250.
- [6] Salih M, Gautschi I, van Bemmelen MX, et al. A missense mutation in the extracellular domain of αENaC causes Liddle syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(11): 3291-3299.
- [7] 赵或墨. Liddle 综合征致病基因突变检测及基因型表型分析[D]. 北京: 北京协和医学院. 2019.
- [8] Wang LP, Yang KQ, Jiang XJ, et al. Prevalence of Liddle syndrome among young hypertension patients of undetermined cause in a Chinese population[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015, 17(11): 902-907.
- [9] Liu K, Qin F, Sun X, et al. Analysis of the genes involved in Mendelian forms of low-renin hypertension in Chinese early-onset hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(3): 502-509.
- [10] Pagani L, Diekmann Y, Sazzini M, et al. Three reportedly unrelated families with Liddle syndrome inherited from a common ancestor[J]. *Hypertension*, 2018, 71(2): 273-279.
- [11] 中国医药教育协会心血管内科专业委员会, 中国医师协会高血压专业委员会, 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 中国继发性高血压临床筛查多学科专家共识 (2023)[J]. *心脑血管病防治*, 2023, 23(1): 1-24.
- [12] 中华医学会心血管病学分会精准心血管病学学组, 中国医疗保健国际交流促进会, 精准心血管病分会, 等. 单基因遗传性心血管病基因诊断指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(3): 175-196.
- [13] 周建华. Bartter 综合征和 Liddle 综合征[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(17): 1289-1292.
- [14] 朱书艺, 陶海龙. 青少年 Liddle 综合征 1 例[J]. *中华高血压杂志 (中英文)*, 2024, 32(6): 597-599.

收稿日期: 2025-07-29

修回日期: 2025-11-16

录用日期: 2025-12-03

责任编辑: 刘莉