

诊疗经验

1 例原发性肾性糖尿患者的临床与基因突变分析并文献复习^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 张茜 时宝宪¹ 徐钢 曾红兵^{*}, 武汉 430030

关键词 原发性肾性糖尿; 基因突变

中图分类号 R587.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190620

孤立性糖尿是一种非疾病状态,其特点是尿葡萄糖排泄增加,但血清葡萄糖水平正常。原发性肾性糖尿(primary renal glucosuria, PRG, OMIM #233100),是一种常染色体共显性遗传同时不完全外显的肾小管性疾病,在无高血糖的情况下存在持续的孤立性糖尿,同时近端肾小管的其他功能均正常。目前已经明确它主要是由 SLC5A2 基因突变所致,编码 2 型钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT2),SGLT2 蛋白由 673 个氨基酸组成,是一种低亲和力、高容量的葡萄糖转运蛋白,位于近端肾小管的 S1 段^[1~3]。SGLT2 蛋白的突变可以导致肾脏葡萄糖重吸收障碍,从而导致在血糖正常时尿中出现葡萄糖。本文回顾性分析 1 例 PRG 患者的基本资料、实验室检查和 SLC5A2 基因突变位点,结合文献复习,探讨 PRG 患者的临床表现及其分子生物学基础,以提高对本病的认识。

病例资料

患者男,18 岁。因“发现尿糖阳性 6 年”于 2017 年 7 月 5 日入住华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科。患者 2011 年体检时发现尿糖阳性,行葡萄糖耐量试验、胰岛素释放试验、C 肽释放试验、抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗胰岛细胞抗体、胰岛素自身抗体均为正常(具体不详,化验单已丢失),无多饮、多食、多尿、消瘦,无夜尿、无尿频、尿急、尿痛,无肉眼血尿及泡沫尿,无颜面部及双下肢水肿,无体位性低血压,无皮疹、颜面部红斑及关节疼痛等不适,当地医院就诊后未查明原因,患者因无明显不适,遂未予以进一步诊疗,定期复查尿常规,均提示尿糖阳性。2017 年 7 月 4 日我院门诊尿常规示:尿糖(++),尿红细胞、白细胞及尿蛋白均阴性,肾脏彩超未见明显异常,为

进一步明确诊断,遂至肾内科住院。既往史:患者 2011 年因房间隔缺损行房间隔修补术,否认糖尿病、高血压等病史,否认乙肝、结核等传染病史,否认药物食物过敏史,否认肾毒性药物使用史,否认家族遗传病史,父母无近亲结婚史,父母双方均无糖尿病史且尿糖阴性。入院后体格检查:T 36.4℃,P 85 次/min, R 20 次/min, BP 121/78 mmHg。神志清楚,发育正常,营养状况良好,步入病房,心肺腹部体检无明显异常,肝脾肋下未及,双下肢无水肿。入院诊断:尿糖阳性原因待查。

入院后查血常规、尿常规、尿蛋白电泳、24 h 尿蛋白定量、24 h 尿电解质、粪常规、凝血常规、肝肾功能及电解质、血脂、口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)、糖化血红蛋白、乙肝全套、血气分析、风湿及免疫全套、甲状腺功能全套等检验结果均在正常值内,24 h 尿糖阳性,见表 1。影像学检查包括:胸片、双肾彩超、腹部彩超(包括肝、胆、胰、脾)及心脏彩超,均未见明显异常。为排除近端肾小管是否有其他功能障碍问题,收集患者尿液行氨基酸高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)检测,结果见表 2。

对患者 SLC5A2 基因全部外显子区和邻近内含子区进行检测,结果显示 SLC5A2 基因 12 号外显子 3 剪切位点存在 IVS12 ds + 1 G > A 杂合突变,且对基因的功能产生影响,为致病性突变,结果见图 1。(其父母当地医院尿糖检测阴性,住院期间因在外地而未行基因检测)。

讨论

正常成人每天从肾小球滤出约 180 g 葡萄糖,但是终尿中尿糖多 < 0.5 g/d,绝大多数均从原尿中被重吸收以维持机体血糖稳定,因此在血糖正常的情况下尿糖应为阴性。近端肾小管的重吸收作用占

^{*}基金项目:国家自然科学基金(No. 81500546)

¹武汉轻工大学化学与环境工程学院

^{*}通信作者:曾红兵, E-mail: zeng-hong-bing@163.com

表 1 患者实验室检查结果

实验室指标	检测值	参考范围
空腹血糖 (mmol/L)	4.85	4.11 ~ 6.05
餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	6.84	<7.8
糖化血红蛋白 (%)	5.40	4.0 ~ 6.0
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	77.00	59 ~ 104
尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	366.00	202.3 ~ 416.5
肾小球滤过率 [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]	125.90	>90
总胆固醇 (mmol/L)	3.60	<5.18
甘油三酯 (mmol/L)	1.14	<1.7
尿 pH 值	5.50	4.5 ~ 8.0
尿比重	1.021	1.010 ~ 1.025
蛋白尿	阴性	阴性
血尿	阴性	阴性
24 h 尿钾 (mmol/24h)	28.99	25.0 ~ 125.0
24 h 尿钠 (mmol/24h)	186.16	40.0 ~ 220.0
24 h 尿氯 (mmol/24h)	122.98	110.0 ~ 250.0
24 h 尿钙 (mmol/24h)	5.98	2.5 ~ 7.5
24 h 尿磷 (mmol/24h)	27.40	12.9 ~ 42.0
24 h 尿镁 (mmol/24h)	3.64	3.0 ~ 5.0
24 h 尿糖 [$\text{g}/(1.73\text{m}^2 \cdot 24\text{h})$]	8.43	阴性或 <0.15

表 2 患者尿氨基酸水平 ($\mu\text{mol/g}$ 肌酐)

氨基酸	检测值	正常范围
牛磺酸	55.6	242 ~ 2876
苏氨酸	86.9	67 ~ 420
丝氨酸	134.2	346 ~ 1348
甘氨酸	254.5	504 ~ 3664
丙氨酸	101.1	160 ~ 457
缬氨酸	18.6	55 ~ 164
胱氨酸	15.4	19 ~ 62
异亮氨酸	12.4	3 ~ 10
亮氨酸	13.5	35 ~ 149
酪氨酸	30.6	67 ~ 404
苯丙氨酸	23.8	45 ~ 171
乙醇胺	138.9	176 ~ 691
组氨酸	41.6	726 ~ 2473

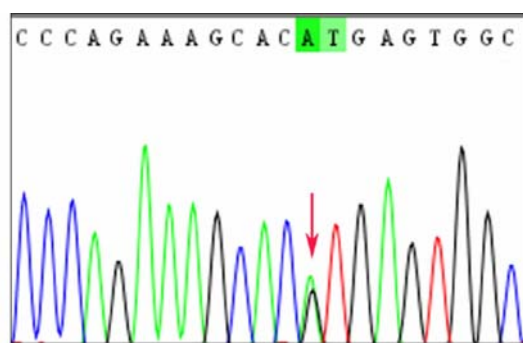


图 1 SLC5A2 基因 12 号外显子部分碱基片段的测序结果图 (红色箭头所示为突变位点 IVS12 ds +1 G > A)

肾脏葡萄糖重吸收的 90% 以上^[4]。由于葡萄糖是亲水性的,不能透过质膜的脂质双层结构,因此,葡萄糖进入细胞需要依赖于细胞膜上的载体蛋白。在人类中,有三种葡萄糖转运蛋白:SLC5 基因编码的钠-葡萄糖协同转运蛋白 (SGLT)、SLC2 基因编码的葡萄糖转运体 (GLUT) 和 SLC50 基因编码的 SWEET 蛋白家族^[5]。这些基因的突变会导致不同的肾脏疾病,而疾病本身可能会进一步影响肾脏葡萄糖转运蛋白的表达和功能^[6]。GLUT 是一类调控细胞外葡萄糖进入细胞内的跨膜蛋白家族,以易化扩散的方式顺浓度梯度转运葡萄糖,其转运过程不消耗能量,参与糖代谢、炎症反应和免疫应答等过程。SWEET 家族是一类新的葡萄糖转运蛋白,它并不会引起葡萄糖的摄取,而只是介导少量分泌。主要在输卵管、附睾和肠道中表达,迄今为止,在肾脏中没有发现任何表达^[5]。人类 SGLT 目前主要有 9 种——SGLT1-6,SMIT1,SMVT 和 SMCT1,其中,主要由 SGLT1 和 SGLT2 这两种在肾脏的近端小管细胞顶膜上发挥转运葡萄糖的重要作用^[5,7]。SGLT 在 Na^+/K^+ -ATP 酶的驱动下主要通过主动转运的方式重吸收葡萄糖。SGLT2 是一种低亲和力、高容量的钠-葡萄糖转运蛋白,而 SGLT1 则是高亲和力、低容量的钠-葡萄糖转运蛋白。SGLT2 是一种葡萄糖特异性转运蛋白,仅在近端肾小管的 S1 和 S2 段表达,重吸收原尿中超过 90% 的葡萄糖;而 SGLT1 不仅运

输葡萄糖,也运输半乳糖,并在肾脏和肠道中均有表达,SGLT1 的突变已被证实会导致葡萄糖-半乳糖吸收不良,SGLT1 突变的患者有明显的胃肠功能障碍,但仅表现为轻微的肾性糖尿^[4~6,8]。

本例患者血糖、糖化血红蛋白、口服葡萄糖耐量试验及胰岛素释放实验完全正常,且糖尿病相关的抗体均为阴性,但反复多次检测尿液均表现为尿糖阳性,同时肾功能正常,无胃肠道不适等相关症状,尿中未检测到小分子蛋白质、碳酸氢根及电解质,尿氨基酸水平亦低于正常值,无其他近端肾小管功能障碍的相关证据,基本可以除外继发性肾性糖尿,因此,该患者可以诊断为 PRG。有文献报道指出,少数 PRG 患者可合并选择性氨基酸尿,部分氨基酸排泄增多,如天冬氨酸、谷氨酸、瓜氨酸、丙氨酸、精氨酸、肌肽和牛磺酸^[9];另有文献指出,纯和突变个体亦可出现全氨基酸尿^[1]。因此,推测葡萄糖尿可引起肾小管近端电梯度的去极化和消散,从而引起氨基酸中毒^[9]。且报道指出,PRG 患者伴随氨基酸尿是葡萄糖重吸收严重受损的后果,可能与 SGLT2 突变没有直接关系^[1]。由于血浆氨基酸的肾阈较高,正常尿中只有少量氨基酸,本例患者尿中多种氨基酸水平均低于正常值,可能与该患者肾小管重吸收氨基酸的能力较强有关,因目前尚无报道 PRG 患者尿氨基酸水平降低。

目前研究发现绝大多数 PRG 是由于 SLC5A2 基因突变所致,本例患者亦对 SLC5A2 基因全部外显子区和邻近内含子区进行了检测,结果显示 SLC5A2 基因 12 号外显子 3 剪切位点存在 IVS12 ds + 1 G > A 杂合突变,且对基因的功能产生影响,为致病性突变,而该突变位点在 2006 年被首次报道^[10]。因此,基因诊断有助于 PRG 病因的确诊。该基因位于 16p11.2,全长 7.7 kb,由 14 个外显子组成,是溶质载体家族 V 转运子基因的成员,其蛋白产物具有结构和功能上的相似性。目前文献中超过 70 种基因突变已被报道,包括错义突变、无义突变、移码突变和内含子位点剪切突变等^[2,3,11,12]。IVS7 + 5G > A 被认为是突变热点,在不同种族地区的几个不相关家族中均检测到 IVS7 + 5G > A 杂合(或纯合突变)^[2,13]。SLC5A2 基因的产物 SGLT2 蛋白由 673 个氨基酸组成,具有 14 个跨膜结构域组成的二级结构,氨基和羧基端均位于细胞外环境。根据 SGLT 的假设拓扑结构,认为跨膜域 10 至 13 可能在糖的结合和易位方面起重要作用^[1,13],因此,我们有理由假设这些域的突变会导致 SGLT2 蛋

白的功能损害,造成严重的糖尿。

目前认为本病的遗传方式为共显性遗传,并且外显不完全,杂合突变即可发病,但是亦有可能不发病,可能取决于功能正常的基因对葡萄糖重吸收的代偿能力^[14]。许多携带 SLC5A2 基因突变的杂合个体,无论是无义突变还是错义突变,尿糖丢失都相对较少 [$<10 \text{ g}/(1.73\text{m}^2 \cdot 24\text{h})$],而严重尿糖患者 [$>10 \text{ g}/(1.73\text{m}^2 \cdot 24\text{h})$] 多提示 SLC5A2 基因为纯合突变或复合杂合突变^[2,12]。本例患者为单纯杂合突变,24 h 尿糖丢失为 8.43 g,符合这一规律。已报道的关于 IVS12 ds + 1 G > A 突变的其他患者,均为体检时发现尿糖阳性,无特殊症状,其中有 1 例 40 岁男性患者,24 h 尿糖丢失为 11.6 g,不排除其他葡萄糖转运体干扰葡萄糖排泄的可能^[10]。而报道的其他突变类型 PRG 患者,亦无任何症状,多为体检时意外发现尿糖阳性。少数患者有不同程度的口干、“三多一少”、乏力症状,但均无明显并发症出现^[15]。

PRG 患者的临床表现多为良性过程,大多数是体检时发现,一般无症状,也不影响发育,少数患者可能因尿糖丢失过多出现多饮、多尿、低血糖,严重时可能出现脱水、低血压甚至酮症的表现,但一般不会导致肾功能的恶化或代谢状态的紊乱,长期随访显示患者预后良好,生存状态不受影响。PRG 不需要特殊治疗,对某些可能发生低血糖和酮症的患者应注意补糖治疗,给予患者足够的碳水化合物,避免长时间饥饿^[7]。

基于 SGLT2 能够重吸收葡萄糖的这一生理作用,现在 SGLT2 抑制剂作为治疗糖尿病的一类新药已经受到广泛关注,通过选择性的抑制 SGLT2,减少肾小管对葡萄糖的重吸收,从而促进 2 型糖尿病患者排除过多的葡萄糖,有效降低患者的血糖水平。由于 SGLT2 抑制剂发挥作用并不依赖于胰岛素的分泌,故对于不同程度胰岛 β 细胞功能衰退的患者均能发挥降糖作用。目前有多种 SGLT2 抑制剂已在使用或正在进行临床试验中,除本身降糖作用外,发现在降低体重、降压、改善脂肪组织功能、诱导血清中瘦素下降、改善肾脏超滤及心脏预后等方面均有不同程度的疗效^[16,17];同时,SGLT2 抑制剂的临床试验和药物上市后有一些不良事件的报告,如生殖道感染、膀胱癌、骨折、足趾截肢风险等,尚需在临床研究和观察中予以进一步证实和澄清,而对 PRG 患者的长期随访将有助于进一步了解 SGLT2 抑制剂的安全性和不良反应^[15]。

总之,PRG 是由 SLC5A2 基因突变导致的一种少见遗传性疾病,临床上血糖正常的患者出现尿糖阳性且没有其他近端肾小管功能障碍的表现都应考虑该疾病,基因分析有助于确诊。而通过 SGLT2 抑制剂在临床应用安全性的启发,长期关注 SGLT2 抑制剂药物使用的安全性,对 PRG 患者的可能并发症能起到警示作用;同理,对 PRG 患者的长期随访也有助于了解 SGLT2 抑制剂可能潜在的不良反应。

参考文献

- 1 Magen D, Sprecher E, Zelikovic I, et al. A novel missense mutation in SLC5A2 encoding SGLT2 underlies autosomal-recessive renal glucosuria and aminoaciduria[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(1):34-41.
- 2 Calado J, Sznajder Y, Metzger D, et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(12):3874-3879.
- 3 Lee H, Han KH, Park HW, et al. Familial renal glucosuria: a clinico-genetic study of 23 additional cases[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(7):1091-1095.
- 4 Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(5):875-883.
- 5 Wright EM. Glucose transport families SLC5 and SLC50[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3):183-196.
- 6 Szablewski L. Distribution of glucose transporters in renal diseases[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1):64.
- 7 Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(1):133-141.
- 8 Wright EM, Ghezzi C, Loo D. Novel and Unexpected Functions of SGLTs[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2017, 32(6):435-443.
- 9 Calado J, Santer R, Rueff J. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects)[J]. *Kidney Int Suppl*, 2011(120):S7-S13.
- 10 Calado J, Loeffler J, Sakalliglu O, et al. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(5):852-855.
- 11 Yu L, Hou P, Lv JC, et al. Novel SLC5A2 variants contribute to renal glucosuria in Chinese families: abnormal expression and dysfunction of variant SLC5A2[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(1):79-86.
- 12 Yu L, Hou P, Lv JC, et al. A novel sodium-glucose co-transporter 2 gene (SGLT2) mutation contributes to the abnormal expression of SGLT2 in renal tissues in familial renal glucosuria[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(11):2237-2238.
- 13 Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(11):2873-2882.
- 14 Yu L, Lv JC, Zhou XJ, et al. Abnormal expression and dysfunction of novel SGLT2 mutations identified in familial renal glucosuria patients[J]. *Hum Genet*, 2011, 129(3):335-344.
- 15 付红波, 李楠, 裴育, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 基因突变致原发性肾性糖尿一例并文献复习[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018(2):150-153.
- 16 Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease[J]. *Diabetes Metab*, 2018, 44(6):457-464.
- 17 Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms[J]. *Obes Rev*, 2018, 19(12):1630-1641.

(2018-08-22 收稿 2019-05-10 修回)

《内科急危重症杂志》编辑部重要通知

尊敬的作者和读者:

感谢你们一直以来对本刊的支持和厚爱!

本刊编辑部已采用投稿采编系统平台,不再接受邮箱投稿。

网址: <http://nkjwzzzz.chmed.net>

邮箱: nkjwzzzz@163.com

联系电话: 027-69378378

本刊编辑部