

· 论著 ·

AVPR2基因激活变异致顽固性低钠血症临床特征及随访结果

付东霞 吴雪 王会贞 刘晓景 陈永兴 卫海燕*

郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院内分泌遗传代谢科(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探讨AVPR2基因变异引起的顽固性低钠血症临床特征，以提高对该病的认识，减少低钠血症导致的脑损伤。方法 回顾分析河南省儿童医院收治的1例NSIAD并复习相关文献。结果 患儿男，3岁1月，因间断抽搐伴意识不清并低钠血症1月就诊，实验室检查提示低血钠、低血浆渗透压、高尿钠、高尿渗透压，二代测序示患儿AVPR2基因存在c.409C>T(R137C)变异，来自母亲。给予限液及补钠治疗，血钠升至正常，后期随访半年，生长发育及血钠均在正常范围。文献检索中英文文献71篇，共63例病例来自25个家庭，其中26例为婴儿或儿童起病(40%)，多以惊厥起病(62.5%)，其中5例为女童(19.2%)。共报道AVPR2基因变异5种，均为错义突变，其中R137C变异占87.5%，治疗以限水和口服尿素为主。结论 AVPR2基因激活性变异主要表现为顽固性低钠血症，各年龄段均可发生，早期诊断和治疗可避免严重低钠血症性脑损伤。

【关键词】低钠血症；NSIAD；AVPR2基因

【中图分类号】R4

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.1.055

Analysis of Clinical Characteristics and Gene Variation of Renal Antidiuretic Inappropriate Syndrome Caused by AVPR2 Gene Variation

FU Dong-xia, WU Xue, WANG Hui-zhen, LIU Xiao-jing, CHEN Yong-xing, WEI Hai-yan*

Department of Endocrinology and Inborn Error of Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics and mutation spectrum of children with renal improper antidiuretic syndrome (NSIAD) caused by AVPR2 gene variation. **Methods** The clinical data of a patient with NSIAD were retrospective analyzed, and the relevant literature was reviewed. **Results** The patient, male, 3 years and 1 month old, visited the clinic due to intermittent convulsions accompanied by unconsciousness and hyponatremia for 1 month. Laboratory tests showed hyponatremia, low plasma osmotic pressure, high urine sodium and high urine osmotic pressure. Next-generation sequencing revealed a variant of c.409C>T(R137C) in the AVPR2 gene, which was derived from his unaffected mother. After the treatment of fluid restriction and sodium supplement, blood sodium rose to normal. During follow-up, blood electrolyte was normal. Seventy-one Chinese and English literatures were searched. A total of 63 cases were collected from 25 families, of which 26 cases were infants or children (40%), most of them were convulsive (62.5%), and 5 of them were girls (19.2%). A total of 5 mutations of AVPR2 gene were reported, all of which were missense mutations, among which R137C mutation accounted for 87.5%. Water restriction and oral urea were the main treatments. **Conclusion** NSIAD is rare in clinic, with diversity of race, gene and clinical phenotype. As refractory hyponatremia occurs in infants, AVPR2 gene should be detected. Early diagnosis and treatment can correct refractory hyponatremia and reduce nerve damage.

Keywords: Hyponatremia; NSIAD; AVPR2 Gene

儿童期起病的顽固性低钠血症常见的原因抗利尿激素不当分泌，可由于恶性肿瘤、神经系统疾病、药物、普林病等导致抗利尿激素过多分泌，尿钠排泄增多引起^[1]。而由AVPR2激活突变引起的肾性抗利尿不当综合征(nephrogenic syndrom of inappropriate antidiuresis, NSIAD)(OMIM 300539)临床罕见，该病是一种X连锁的隐性遗传病，由Feldman等首次报道^[2]，迄今为止，共计报道50例，国内仅有报道3例^[3-4]，易误诊漏诊，早期诊断和治疗可以预防低钠血症导致的脑损伤。现回顾分析河南省儿童医院内分泌遗传代谢科确诊的1例肾性抗利尿不当综合征患儿临床及遗传学特点，并通过文献复习，总结NSIAD的临床特征及基因变异特点，提升对其的认知和诊疗水平。

1 临床资料

患儿，男，3岁1月，间断抽搐并低钠血症1月，于2022年5月4日就诊于河南省儿童医院内分泌遗传代谢科。1月前患儿无明显诱因出现恶心、呕吐，相继出现抽搐，表现为双眼上翻、口周流涎、牙关紧闭、四肢强直伴抖动，呼之不应，伴小便失禁，无大便失禁等，持续约2分钟自行缓解，缓解后困乏，无多饮、多尿，否认纳差、水肿，否认多汗，无口服特殊药物病史，急诊来我院诊治，查电解质示：血钠111.0mmol/L，遂入我院神经内科住院诊治，诊断为“1.惊厥发作 2.胃肠功能紊乱 3.低

钠血症 4.脑电图异常”，给予补钠及维生素B6针及其他对症治疗，再未发生类似抽搐样症状，动态复查电解质，出院前血钠升高至125mmol/L，未明确病因出院，出院后精神状态可，未给予补钠及监测电解质。半月前疑似饮食不当(幼儿园过度饮食)出现恶心、呕吐，于当日再次发生同前抽搐样症状，伴意识不清，持续约3分钟后自行缓解，再次急诊入我院神经内科诊治，入院时测血钠117.0mmol/L，诊断为“1.胃肠功能紊乱 2.惊厥发作 3.低钠血症”继续予补钠及其他对症治疗，动态监测电解质，血钠升高至125mmol/L后出院治疗。出院至此次入院前口服补液盐(一次5.125g(相当于氯化钠0.85g)，一天3次)治疗，入院2天前我院复查血钠为122.6mmol/L，至外院复查血钠仍提示血钠低，123mmol/L。1年前因“高热惊厥”在我院神经内科住院诊治，当时测血电解质正常，血钠135mmol/L。G2P2，足月顺产，BW:3.05Kg，生长发育及喂养史无特殊，平素喜食咸食，不喜饮水，每日饮水量900mL左右，尿量500mL左右。父母体健，有1哥哥，5岁，体健，否认家族中类似疾病史及遗传病。

入院查体：血压：92/58mmHg身材匀称，身高100.2cm(75th-90th)，体重14.5kg(50th-75th)，BMI 14.44kg/m²，头围49cm，神志清楚，精神反应好，全身皮肤无干燥，眼窝无凹陷，口唇红润，无干燥，咽无充血，颈软，无抵抗，心肺腹查体无异常，神经系统查体无异常。

【第一作者】付东霞，女，副主任医师，主要研究方向：小儿内分泌遗传代谢。E-mail: 1013732712@qq.com

【通讯作者】卫海燕，女，主任医师，主要研究方向：小儿内分泌遗传代谢。E-mail: haiyanwei2009@163.com

实验室检查：血钠123mmol/L时查血气分析无酸碱失衡，甲功正常，肾素-血管紧张素-醛固酮系统(卧位)：醛固酮174.641(25-129)pg/mL，肾素8.199pg/mL(4-24)，血管紧张素II 306.717 pg/mL(25-129)；肾素-血管紧张素-醛固酮系统(立位)：醛固酮994.622 pg/mL(40-310)，肾素96.299pg/mL(4-38)，血管紧张素II 323.876 pg/mL(49-252)；0点、8点、16点促肾上腺皮质激素分别为14.9、36.43(7.2-63.3)、28.09 pg/mL，0点、8点、16点皮质醇3.91、7.16(7.26-32.28)、6.52(3.24-15.00)μg/dL，17α-羟孕酮1.112(0.31-2.01) ng/mL，肾功能示：尿素2.4mmol/L(2.7-7)，肌酐21.2μmol/L(19-44)，尿电解质示：尿量0.51 L，尿钙4.14 mmol/L，24小时尿钾13.24 mmol/24h(25-100)，24小时尿钠65.18 mmol/24h(130-260)，24小时尿氯50.54 mmol/24h(170-250)；入我科后查电解质示：血钠128mmol/L时尿素3.7mmol/L，肌酐22.8μmol/L，尿钠164.64mmol/24h，尿比重1.030，完善血钾、血钙、血糖、AFP、CEA、HCG等肿瘤标志物未见异常，完善胸部、腹部CT、头颅和垂体核磁共振成像未见占位性病变，完善视频脑电图未见明显异常，韦氏智力测试量表测试98分，提示智力正常。父母及哥哥血电解质均正常，随机尿比重1.015。

基因检测(图1)：患儿反复低钠，临床考虑肾性抗利尿不当综合征，行全外显子基因检测协助诊断。获得患儿父母知情同意并签署书面同意书后，且经医院伦理审查委员会批准，抽取患儿及父母、哥哥外周血各2mL，送北京智因东方转化医学研究中心进行检验。患儿行全外显子测序，并Sanger法测序验证，参考基因组(hg19)发现患儿X染色体上AVPR2基因存在编码区第3外显子c.409C>T(p.R137C, p.Arg137Cys) (NM_000054)，半合子变异，来源于母亲，父亲为野生型，哥哥为野生型。参考美国医学遗传学和基因组学协会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)基因变异解读指南，c.409C>T为罕见变异，在dbSNP、千人基因组、EXAC、gnomAD、gnomAD东亚数据库中没有收录，且为HGMD数据库已报道的致病变异，导致137位半胱氨酸代替精氨酸，评级为致病变异(PM5-Strong+PS3+PM1+PM2+PP3)。

患儿反复低钠，临床考虑肾性抗利尿不当综合征，行全外显子基因检测协助诊断。获得患儿父母知情同意并签署书面同意书后，且经医院伦理审查委员会批准，抽取患儿及父母、哥哥外周血各2mL，送北京智因东方转化医学研究中心进行检验。患儿行全外显子测序，并Sanger法测序验证，发现患儿X染色体上AVPR2基因存在编码区第3外显子c.409C>T(p.R137C)，半合子变异，来源于母亲，父亲为野生型，哥哥为野生型。参考美国医学遗传学和基因组学协会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)基因变异解读指南，c.409C>T为罕见变异，在dbSNP、千人基因组、EXAC、gnomAD、gnomAD东亚数据库中没有收录，且为HGMD数据库已报道的致病变异，导致137位半胱氨酸代替精氨酸，评级为致病变异(PM5-Strong+PS3+PM1+PM2+PP3)。

入院后给予仅生活方式干预限水治疗(1000mL/m²)，血钠可维持在正常范围，出院后给予限水(1200mL/m²)+氯化钠0.5g，每周复查血钠可以维持134-140.8mmol/L之间，未再出现抽搐(图3)。

2 文献复习

以“AVPR2基因”或“肾性抗利尿不当综合征”在中国万方数据库、维普数据库、中国知网，建库至2022年6月共检索到2篇3例患儿的病例报道^[3-4]。以“AVPR2 gene”和“nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis”为关键词，在Pubmed中自建库至2022年6月检索到69篇，其中病例报道22篇^[2, 5-25]，病例59例，在不同年龄均可起病。结合本例患儿，共63例病例来自25个家庭，其中26例为婴儿或儿童起病(40%)，多以惊厥起病(62.5%)，发病中位年龄2月，其中5例为女童(19.2%)。共报道AVPR2基因变异5种，均为错义突变，其中R137C变异占87.5%。63例AVPR2基因变异中男37例，女26例。大部分男性(36例)和部分女性(10例)有低钠血症，4例女性水负荷阳性。大部分男性(32例)是有低钠血症症状的。大部分女性为携带者，16例无低钠血症及19例无低钠血症相关的症状。2例^[5, 7]男婴生后即有易惊症状，1例^[18]95岁女性低钠血症无症状。

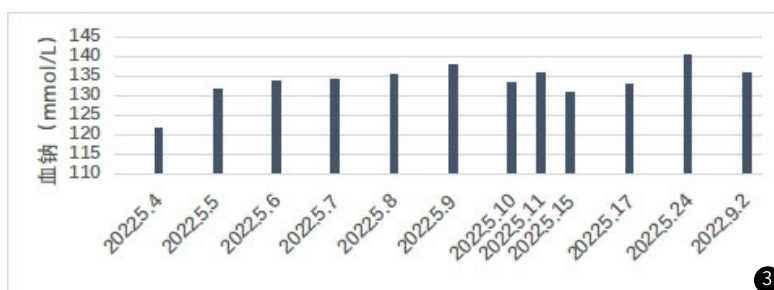
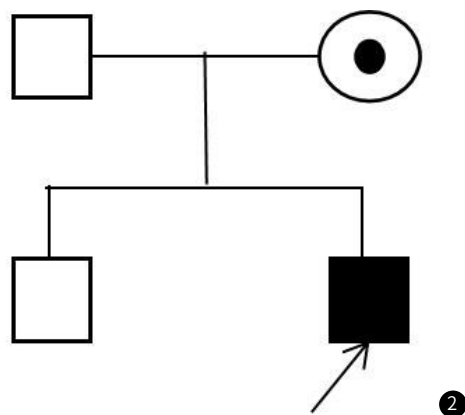
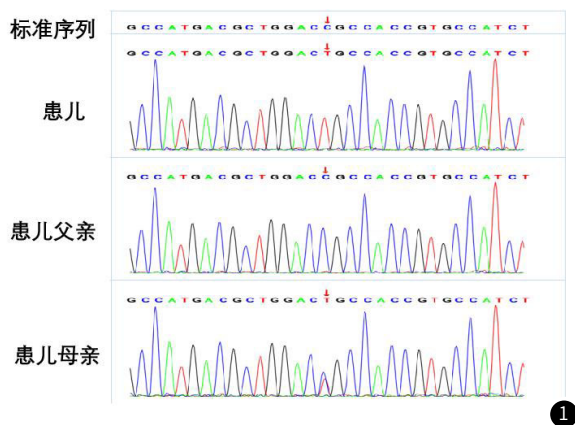


图1 患儿基因测序图。图2 患儿家系。图3 患儿治疗后血钠情况。

3 讨论

低钠血症在临床中为很常见的电解质紊乱，常继发于消化道、肾上腺、肾脏及心脏等基础疾病，有些病因不明，大多数给与补钠后可升至正常。该患儿反复低钠，补钠效差，故反复低钠血症的患儿应考虑血容量及血浆渗透压，血浆渗透压正常或升高的患儿应排除假性低钠血症。血浆渗透压降低者进一步评估血容量，不同血容量状况低钠血症的主要病因不同，该患儿血浆渗透压降低，血容量正常，常见原因有糖皮质激素缺乏、腺垂体功能减退、甲状腺功能减退、大量摄入水或低钠液体、SIADH，该患儿皮质醇节律、甲状腺功能均正常，无大量摄入低张液体病史，故考虑SIADH。患儿年龄小，无感染、肿瘤、特殊药物服用史，完善基因检测提示存在AVPR2基因变异，故诊断NSIAD。

NSIAD是肾性尿崩症(NDI)的镜像。在NDI中，肾脏不能浓缩尿液，而在NSIAD中，尿液稀释受损，与抗利尿激素的存在与否无关。因此，NDI患者有高钠血症脱水的风险，而低钠血症是NSIAD的典型表现，类似于不适当的抗利尿综合征^[26]。

AVPR2基因位于Xq28，编码VAP受体蛋白，一种G蛋白偶联受体。在肾小管远端基底膜外侧表达，通过激活G蛋白增加细胞内cAMP，减少尿液产生，参与和维持水的稳态^[27]。AVPR2基因包括2.2 kb跨膜区和3个外显子。目前国内外报道的NSIAD已60余例，最常见的AVPR2变异为错义突变，其中R137C和R137L导致构成性β-抑制素募集和受体内存，破坏细胞表面靶向，降低细胞表面表达，因此，这些活性受体对抗利尿激素刺激和受体抑制剂无反应。相反，其他AVPR2变异类型F229V^[13]，I130N^[18]和L312S^[20]对受体抑制剂有反应。中国共报道NSIAD病例5例，均为R137C变异，提示R137C为中国热点变异。

由于NSIAD罕见，其患病率尚不明确。主要症状是低钠血症，大多数婴儿及儿童以惊厥、呕吐起病，在男性患者中，大多数AVPR2基因突变是有低钠血症症状的，其中只有1例^[12]无低钠血症。低钠血症的严重程度与临床表现无明显相关性，2例^[5, 7]患儿生后即有惊厥症状，但有的患者^[18, 19, 23]到成年期发病，有的^[14]自始至终无低钠血症的症状，可能大脑适应了患者长期慢性低钠。在女性患者中，大部分无低钠血症，其中10例存在低钠血症，4例在水负荷实验后出现尿少低钠血症，提示虽然女性为携带者，但仍有53.8%的女性患者，可能与X染色体随机失活有关。我们患者的母亲同样携带致病变异，但无低钠血症相关症状，查电解质正常。

对大部分患者限水治疗可使血钠恢复正常，部分患者需要加用钠盐、尿素或呋塞米治疗，托伐普坦可用于特异性病原变异(F229V、I130N和L312S)。我们的患者考虑NSIAD后即给与限水治疗，可使血钠升致正常，但由于母亲担心孩子摄入液体量太少，故我们适当加大液体摄入量同时给予氯化钠治疗，血钠维持良好，多次复查均在正常范围，未再出现低钠血症相关的症状。

因低钠血症在临床中是常见的，病因繁多，而NSIAD相对罕见，容易误诊和漏诊，长期低钠血症容易引起神经系统损害，故及时诊断和纠正低钠血症是必要的。故如遇长期不易纠正的低钠血症或有家族史的患者，尤其婴幼儿，及早行基因AVPR2基因检测，早期诊断和治疗。

参考文献

- [1] Ellison D H, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (20): 2064–2072.
- [2] Feldman B J, Rosenthal S M, Vargas G A, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (18): 1884–1890.
- [3] 陈佳佳, 巩纯秀, 魏丽亚, 等. AVPR2基因激活变异致儿童肾性抗利尿不适当综合征二例并文献复习 [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59 (2): 125–130.
- [4] 廉怡华, 皮亚雷, 赵慧, 等. 以反复低钠血症和抽搐为表现的肾性抗利尿不适当综合征一例 [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59 (5): 419–421.
- [5] Brachet C, Vanderghyest F, Heinrichs C. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in a female neonate: review of the clinical presentation in females [J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 84 (1): 65–67.
- [6] Bes D F, Mendilaharsu H, Fenwick R G, et al. Hyponatremia resulting from arginine vasopressin receptor 2 gene mutation [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22 (3): 463–466.

- [7] Marcialis M A, Faa V, Fanos V, et al. Neonatal onset of nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23 (12): 2267–2271.
- [8] Decaux G, Vanderghyest F, Bouko Y, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: high phenotypic variability in men and women from a large pedigree [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18 (2): 606–612.
- [9] Gupta S, Cheetham T D, Lambert H J, et al. Thirst perception and arginine vasopressin production in a kindred with an activating mutation of the type 2 vasopressin receptor: the pathophysiology of nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161 (3): 503–508.
- [10] Cho Y H, Gitelman S, Rosenthal S, et al. Long-term outcomes in a family with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009, 2009: 431527.
- [11] Soule S, Florkowski C, Potter H, et al. Intermittent severe, symptomatic hyponatraemia due to the nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. *Ann Clin Biochem*, 2008, 45 (Pt 5): 520–523.
- [12] Ranchin B, Boury-Jamot M, Blanchard G, et al. Familial nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: dissociation between aquaporin-2 and vasopressin excretion [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (9): E37–E43.
- [13] Carpentier E, Greenbaum L A, Rochdi D, et al. Identification and characterization of an activating F229V substitution in the V2 vasopressin receptor in an infant with NSIAD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23 (10): 1635–1640.
- [14] Bockenhauer D, Penney M D, Hampton D, et al. A family with hyponatremia and the nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59 (4): 566–568.
- [15] Cheung C C, Cadnapaphornchai M A, Ranadive S A, et al. Persistent elevation of urine aquaporin-2 during water loading in a child with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis (NSIAD) caused by a R137L mutation in the V2 vasopressin receptor [J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2012, 2012 (1): 3.
- [16] Vanderghyest F, Brachet C, Heinrichs C, et al. Long-term treatment of hyponatremic patients with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: personal experience and review of published case reports [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (3): c168–c172.
- [17] Brachet C, Vanderghyest F, Heinrichs C. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in a female neonate: review of the clinical presentation in females [J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 84 (1): 65–67.
- [18] Erdelyi L S, Mann W A, Morris-Rosendahl D J, et al. Mutation in the V2 vasopressin receptor gene, AVPR2, causes nephrogenic syndrome of inappropriate diuresis [J]. *Kidney Int*, 2015, 88 (5): 1070–1078.
- [19] Powlson A S, Challis B G, Halsall D J, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis secondary to an activating mutation in the arginine vasopressin receptor AVPR2 [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85 (2): 306–312.
- [20] Tiulpakov A, White C W, Abhayawardana R S, et al. Mutations of vasopressin receptor 2 including novel L312S have differential effects on trafficking [J]. *Mol Endocrinol*, 2016, 30 (8): 889–904.
- [21] Cailleaux A, Mahieu F, Heinrichs C, et al. [Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: early diagnosis avoids severe hyponatremia complications] [J]. *Arch Pediatr*, 2017, 24 (7): 630–633.
- [22] Hague J, Casey R, Bruty J, et al. Adult female with symptomatic AVPR2-related nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis (NSIAD) [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 2018.
- [23] Nawal B, Izzedine H, Haddiya I, et al. [Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis] [J]. *Pan Afr Med J*, 2019, 32: 210.
- [24] Tong H F, Leung M, Chan C, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis – an ethnically, genetically and phenotypically diverse disorder: first report in a Chinese adult and review of published cases [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 519: 214–219.
- [25] Mammadova J, Kara C, Celebi B E, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis mimicking hyporeninemic hypoaldosteronism: case report of two infants [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2021.
- [26] Bockenhauer D, Penney M D, Hampton D, et al. A family with hyponatremia and the nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59 (4): 566–568.
- [27] Birnbaumer M. Vasopressin receptors [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, 11 (10): 406–410.

(收稿日期: 2022-10-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)