

## TRPM6 基因致原发性肠性低镁血症 1 例

周美玉 唐兴珈 林少欣 谌崇峰

(暨南大学附属第一医院儿科, 广东广州 510630)

**[摘要]** 患儿男, 日龄 26 d, 生后 18 d 起出现反复抽搐, 实验室检查示严重低镁血症 (0.07 mmol/L) 及低钙血症 (1.65 mmol/L)。全外显子组测序结果示患儿 TRPM6 基因存在 c.5616G>A (p.Trp1872Ter) 和外显子 20~23 缺失复合杂合致病性变异, 其中前者来自父亲, 后者来自母亲, 且均未见文献报道。该患儿确诊为原发性肠性低镁血症, 口服硫酸镁治疗后未再发抽搐。随访 8 年, 仅表现为持续性低镁血症, 余无异常。该病例提示, 基因检测有助于明确诊断, 早期补充镁剂可有效控制症状, 并且可预防神经系统不可逆损伤。

[中国当代儿科杂志, 2026, 28 (1): 107-110]

**[关键词]** 原发性肠性低镁血症; TRPM6 基因; 新发变异; 治疗; 儿童

### A case report of primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia caused by TRPM6 gene variants

ZHOU Mei-Yu, TANG Xing-Jia, LIN Shao-Xin, CHEN Chong-Feng. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China (Email: 1150566740@qq.com)

**Abstract:** A 26-day-old male infant presented with recurrent convulsions from 18 days of life. Laboratory investigations revealed severe hypomagnesemia (0.07 mmol/L) and hypocalcemia (1.65 mmol/L). Whole-exome sequencing was performed and identified compound heterozygous pathogenic variants in the TRPM6 gene, comprising c.5616G>A (p.Trp1872Ter) and a deletion of exons 20-23. The c.5616G>A variant was inherited from the father, and the exon 20-23 deletion was inherited from the mother; neither variant has been previously reported. Based on these findings, the diagnosis of primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia was confirmed. Oral magnesium sulfate supplementation was initiated, and no further convulsions occurred. At the 8-year follow-up, the patient exhibited persistent hypomagnesemia without other abnormalities. This case highlights that genetic testing helps confirm the diagnosis, and early magnesium supplementation effectively controls symptoms and prevents irreversible neurological impairment.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(1): 107-110]

**Key words:** Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia; TRPM6 gene; Novel variant; Treatment; Child

患儿男, 日龄 26 d, 因生后 18 d 起出现反复抽搐就诊于暨南大学附属第一医院。抽搐表现为头向后仰或偏向一侧, 双目向一侧凝视, 以左侧为主, 偶伴左侧肢体抖动, 每日发作 10 余次, 每次持续约 40 s, 可自行缓解。患儿系第 4 胎第 2 产, 39<sup>+</sup>周顺产出生, 无窒息复苏史, Apgar 评分均为 10 分, 出生体重 3.25 kg。父母身体健康, 非近亲结婚, 否认家族遗传病及传染病史。

体格检查: 头围 36 cm, 身高 53 cm, 体重

4.21 kg。哭声大, 反应可, 神志清楚, 前囟平软。心肺腹体格检查无异常。外生殖器无畸形, 四肢肌力、肌张力正常, 原始反射均可引出。

辅助检查: 血钙 1.65 mmol/L (参考值: 2.2~2.6 mmol/L), 血镁 0.07 mmol/L (参考值: 0.7~1.1 mmol/L), 25-羟维生素 D 10.9 ng/mL (参考值: ≥20 ng/mL), 碱性磷酸酶 432 U/L (参考值: 40~150 U/L), 血常规、血气分析、肝肾功能、尿常规、粪常规、甲状腺功能、血氨、乳酸、甲状旁

[收稿日期] 2025-07-12; [接受日期] 2025-12-04

[基金项目] 广州市科技计划项目市校联合资助项目 (202201020006)。

[作者简介] 周美玉, 女, 硕士研究生。Email: 1150566740@qq.com。

腺激素、血尿素、血肌酐、血糖基本正常。TORCH 筛查阴性。心脏彩超示卵圆孔未闭。头颅磁共振成像检查、24 h 视频脑电图、听力筛查、尿气相色谱-质谱分析及血串联质谱分析均未见异常。

遗传学检查：家系全外显子组测序示患儿 *TRPM6* 基因 (NM\_017662) 存在复合杂合变异，即 c.5616G>A (p.Trp1872Ter) 和外显子 20~23 缺失，分别来自无临床表型的父亲和母亲 (图 1)。

根据美国医学遗传学与基因组学学会指南标准<sup>[1]</sup>，c.5616G>A (p.Trp1872Ter) 在各数据库中均未见记录，生物信息学分析提示其为致病性截短变异；外显子 20~23 缺失亦未见报道，但文献曾报道类似外显子缺失导致移码及蛋白提前终止<sup>[2]</sup>。2 个变异均为致病性变异 [c.5616G>A (p.Trp1872Ter)：PVS1+PM2+PP3；外显子 20~23 缺失：PVS1+PM2+PP3+PP4]。

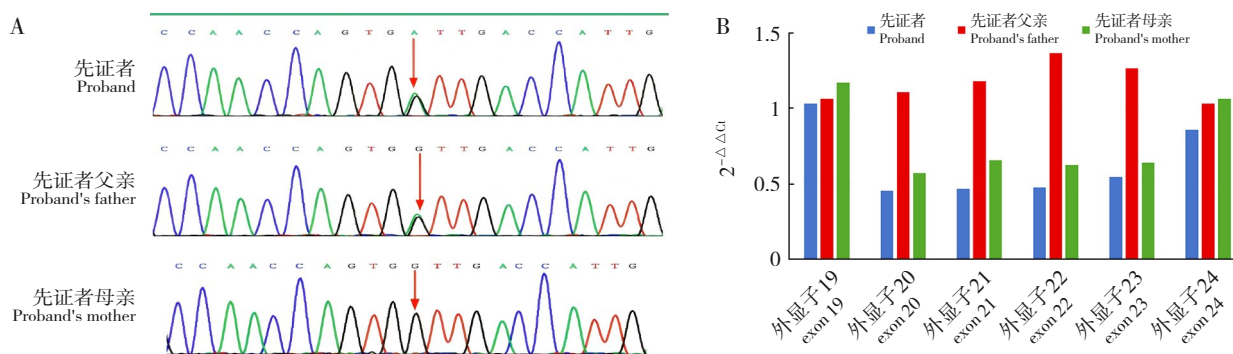


图 1 患儿及其父母 *TRPM6* 基因测序图 A: Sanger 测序证实患儿 c.5616G>A (p.Trp1872Ter) 变异来自父亲，箭头所示为变异位点；B: 实时定量 PCR 验证结果显示，外显子 20~23 缺失变异来自母亲。

入院后给予静脉滴注葡萄糖酸钙、硫酸镁治疗 4 d，血钙及血镁恢复至正常范围，且未再出现抽搐症状，遂停止补钙及补镁治疗。2 d 后复查血钙正常，但血镁再次下降，给予口服硫酸镁治疗，血镁上升至正常范围，停止口服镁剂后，血镁水平又再次降低。患儿经基因检测确诊为原发性肠性低镁血症 (primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia, PHS)，一直口服硫酸镁治疗，随年龄及体重增长调整硫酸镁剂量，长期

监测血清镁水平为 0.31~0.65 mmol/L，即使增加硫酸镁剂量，血清镁仍不能升至正常范围内，但药物的胃肠道反应增加，血清钙值一直在正常范围内 (表 1)。值得注意的是，第 24 个月时伴随血镁降至 0.40 mmol/L，血钙值亦略低于正常下限 (2.15 mmol/L)，考虑为低镁血症抑制甲状旁腺功能所致的继发性改变。随访 8 年，患儿未再发生抽搐，神经系统检查未见异常，智力、运动、语言发育同正常同龄儿，上小学一年级，成绩可。

表1 血电解质及治疗汇总

出院后随访时间	钙 (mmol/L)	磷 (mmol/L) <sup>a</sup>	镁 (mmol/L)	硫酸镁治疗剂量 (g) <sup>b</sup>
1周	2.64	1.69	0.56	0.75
3周	2.69	1.84	0.59	0.75
3个月	2.76	1.47	0.65	0.75
4个月	2.57	1.33	0.59	1.50
8个月	2.79	1.55	0.64	1.50
10个月	2.54	1.41	0.31	2.25
12个月	2.52	1.42	0.52	2.63
14个月	2.62	1.47	0.60	2.63
16个月	2.53	1.41	0.54	2.63
20个月	2.54	1.18	0.56	3.00
23个月	2.47	1.54	0.51	3.75
24个月	2.15	1.65	0.40	4.13
25个月	2.38	1.29	0.48	4.50
26个月	2.40	1.36	0.63	4.50
30个月	2.42	1.54	0.60	4.50
33个月	2.38	1.58	0.59	4.50
39个月	2.28	1.38	0.50	4.88
45个月	2.30	1.32	0.47	5.25
48个月	2.48	1.14	0.49	6.00
50个月	2.35	1.27	0.47	6.75
55个月	2.34	1.40	0.53	6.75
63个月	2.28	1.5	0.45	7.20
71个月	2.33	1.35	0.56	7.50
74个月	2.38	1.37	0.50	7.50
80个月	2.75	1.66	0.32	9.00
89个月	2.56	1.25	0.56	9.00
93个月	2.45	1.63	0.45	9.75

注：<sup>a</sup>磷参考值：0.96~1.62 mmol/L；<sup>b</sup>48个月前为口服25%硫酸镁注射液，第48个月起开始口服50%硫酸镁溶液，克数指的是硫酸镁的总量。

**讨论：**PHSH是由 *TRPM6* 基因变异导致的罕见常染色体隐性遗传病，其患病率小于1/1 000 000，截至2025年4月文献描述100余例<sup>[3-5]</sup>。核心特征是严重的低镁血症和继发性低钙血症，患者多于新生儿期或婴儿期起病，主要表现为常规抗癫痫药物治疗无效的惊厥发作，其典型形式为难以控制的惊厥；对钙剂治疗无效的手足搐搦症，严重者可出现心律失常，甚至发生不可逆的神经损伤或死亡<sup>[6-8]</sup>。

本例患儿在新生儿期即出现低镁血症、低钙血症、频繁惊厥，基因检测证实其为 *TRPM6* 基因复合杂合变异，均为功能完全丧失型变异，与新生儿期发病的重症表型相符<sup>[2, 6]</sup>。该病需终身服用镁剂而非钙剂，因低钙源于低镁抑制甲状旁腺激

素分泌及靶器官抵抗<sup>[9]</sup>。变异类型显著影响表型，重型变异（如无义变异、缺失变异）常导致早发型（1月龄内发病）、血镁极低（ $<0.1$  mmol/L），此类患者需大剂量镁剂 [200~400 mg/ (kg·d)] 治疗，且血镁难以完全恢复至正常范围；轻型变异（如错义突变）则发病较晚、血镁轻度下降，治疗反应较好<sup>[10]</sup>。

该疾病预后与早期诊治密切相关<sup>[2, 10-11]</sup>。本例患儿已随访8年，通过外源性补充高剂量镁剂，即便血清镁仍难以维持在正常水平，但未再发生抽搐，神经系统相关检查正常，生长发育正常。研究表明，多数PHSH患者通过镁剂治疗后预后良好<sup>[12-13]</sup>。但功能完全丧失型变异者常需长期高剂量镁剂治疗且血镁难以维持在正常范围内。鉴于硫酸镁可能带来胃肠道负担，治疗重点应以维持血钙正常及控制症状为主，而非强求血镁达到正常范围<sup>[2]</sup>。

综上，*TRPM6* 基因变异是PHSH的重要致病原因，本研究发现的 *TRPM6* 基因新发复合杂合变异 [c.5616G>A (p.Trp1872Ter) 和外显子20~23缺失] 丰富了该疾病的遗传谱系。早期进行基因诊断，早期补充镁剂可有效控制症状并可预防神经系统不可逆损伤。

**作者贡献声明：**周美玉负责软件预测变异的致病性、撰写文章；唐兴珈、林少欣负责血液标本采集、病例收集；谌崇峰负责随访、病例筛选和审核。

**利益冲突声明：**所有作者声明无利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] 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. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [2] Schlingmann KP, Sassen MC, Weber S, et al. Novel *TRPM6* mutations in 21 families with primary hypomagnesemia and secondary hypocalcemia[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(10): 3061-3069. PMID: 16107578. DOI: 10.1681/ASN.2004110989.
- [3] Orphanet. Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia[EB/OL]. [2025-06-28]. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/30924>.
- [4] Walder RY, Landau D, Meyer P, et al. Mutation of *TRPM6*

- causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia [J]. *Nat Genet*, 2002, 31(2): 171-174. PMID: 12032570. DOI: 10.1038/ng901.
- [5] Schlingmann KP, Weber S, Peters M, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in *TRPM6*, a new member of the *TRPM* gene family[J]. *Nat Genet*, 2002, 31(2): 166-170. PMID: 12032568. DOI: 10.1038/ng889.
- [6] Lainez S, Schlingmann KP, van der Wijst J, et al. New *TRPM6* missense mutations linked to hypomagnesemia with secondary hypocalcemia[J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22(4): 497-504. PMID: 23942199. PMCID: PMC3953905. DOI: 10.1038/ejhg.2013.178.
- [7] Komiya Y, Bai Z, Cai N, et al. A nonredundant role for the *TRPM6* channel in neural tube closure[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15623. PMID: 29142255. PMCID: PMC5688082. DOI: 10.1038/s41598-017-15855-y.
- [8] Mahadevappa M, Kulkarni P, NB P, et al. Severe hypomagnesemia with secondary hypocalcaemia (HSH) presenting as recurrent self terminating Torsades de pointes[J]. *IHJ Cardiovasc Case Rep*, 2020, 4(3): 138-141. DOI: 10.1016/j.ihjccr.2020.08.004.
- [9] Brown EM, Chen CJ. Calcium, magnesium and the control of PTH secretion[J]. *Bone Miner*, 1989, 5(3): 249-257. PMID: 2655774. DOI: 10.1016/0169-6009(89)90003-2.
- [10] Han Y, Zhao Y, Wang H, et al. Case report: novel *TRPM6* mutations cause hereditary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in a Chinese family and a literature review[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 912524. PMID: 35903165. PMCID: PMC9315244. DOI: 10.3389/fped.2022.912524.
- [11] Zhao Z, Pei Y, Huang X, et al. Novel *TRPM6* mutations in familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia[J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37(6): 541-548. PMID: 23689795. DOI: 10.1159/000350886.
- [12] Bayramoğlu E, Keskin M, Aycan Z, et al. Long-term clinical follow-up of patients with familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2021, 13(3): 300-307. PMID: 33565749. PMCID: PMC8388043. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2021.2020.0192.
- [13] Astor MC, Løvås K, Wolff AS, et al. Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel *TRPM6*[J]. *Endocr Connect*, 2015, 4(4): 215-222. PMID: 26273099. PMCID: PMC4566842. DOI: 10.1530/EC-15-0066.

(本文编辑: 王颖)

©《中国当代儿科杂志》编辑部, 开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议  
© Editorial Office of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license