

原发性周期性麻痹基因诊断与治疗进展

柯青

【摘要】 原发性周期性麻痹为常染色体显性遗传性骨骼肌离子通道病,以发作性肌无力为主要临床特征,伴血钾降低、正常或升高。本文根据近年来有关周期性麻痹研究进展,结合临床分型,提出原发性周期性麻痹的基因诊断策略和流程,并对治疗的最新进展进行回顾。

【关键词】 麻痹,家族周期性; 离子通道; 综述

Genetic diagnosis and treatment progress of primary periodic paralysis

KE Qing

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang, China (Email: keqing2003@126.com)

【Abstract】 Primary periodic paralysis is autosomal dominant genetic skeletal muscle ion channelopathy. It is characterized by episodes of muscle weakness associated with lower, normal or elevated serum potassium. The genetic diagnosis process of periodic paralysis is proposed based on the latest research progress and clinical classifications. Advances in therapy also are reviewed in this study.

【Key words】 Paralysis, familial periodic; Ion channels; Review

This study was supported by Science Technology Department of Zhejiang Province Qianjiang Talents Project (No. 2013R10051), Health Department of Zhejiang Province Science and Technology Plan Project (No. 2013KYA074) and Education Department of Zhejiang Province Scientific Research Project (No. Y201223831).

原发性周期性麻痹(PP)是以发作性肌无力为主要临床表现的常染色体显性遗传性骨骼肌离子通道病。随着对离子通道结构和功能的认识,以及分子生物学、遗传学、电生理学等研究领域的进展,对原发性周期性麻痹的病因、发病机制和治疗有了更深的认识。笔者拟就原发性周期性麻痹的临床分类、基因诊断和治疗进展进行概述。

一、分类与临床表现

原发性周期性麻痹的临床表现以发作性肌无力为特征,发病率约为 1/10 万,好发于儿童和青年。根据发作期血钾水平可以分为低钾型(HypoPP)、高钾型(HyperPP)和正常血钾型(NormPP)周期性麻痹。但目前对于是否存在正常

血钾型尚存争议。另外,有学者认为,Andersen-Tawil 综合征(ATS)也是周期性麻痹的类型之一,主要表现为发作性肌无力、心律失常和发育异常,肌无力发作时可伴血钾降低、正常或升高。对于周期性麻痹各种类型临床特征的认识,有助于基因诊断策略的制定和治疗方案的选择,现将上述各种类型周期性麻痹的临床特征介绍如下(表 1)。

1. 低钾型周期性麻痹 为临床最常见的周期性麻痹类型,多于 20 岁前发病,男性多于女性^[1]。一般在夜间入睡或清晨转醒时出现骨骼肌无力,四肢易受累,近端重于远端;脑神经支配的肌肉和呼吸肌一般不受累;但少数重型患者可出现呼吸肌麻痹或血钾过低,并因心律失常而危及生命;一般肌无力发作经数小时至数日后即可逐渐恢复;发作频率不等,以 15~35 岁发作频率最高,之后随着年龄的增长,发作次数逐渐减少;饱食、剧烈运动、感染、创伤、情绪激动、月经、寒冷均可诱发。一般发作间期肌力正常,但有部分患者(约 25%)发作间期肌力仍不能恢复至正常,而发展为持久性肌无力或肌萎

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.06.003

基金项目:浙江省科学技术厅钱江人才计划项目(项目编号:2013R10051);浙江省卫生厅医药卫生科技计划项目(项目编号:2013KYA074);浙江省教育厅科研项目(项目编号:Y201223831)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院神经内科,Email:keqing2003@126.com

表 1 不同类型原发性周期性麻痹临床特征**Table 1.** Clinical features of different types of primary periodic paralysis

Item	HypoPP	HyperPP	NormPP	ATS
Age at onset (year)	1-20	1-10	1-10	1-20
Duration of attack	Hours to days	Hours	Days to weeks	Hours to days
Myotonia	No	Yes/No	Yes/No	No
Precipitating factor	Exercise, high carb diet	Exercise, potassium-rich food	Exercise, potassium-rich food	Exercise
Potassium level	Low	Normal to high	Normal	Low, normal, high
Arrhythmia	No	No	No	Yes
Dysmorphia	No	No	No	Yes
Response to potassium	Relieving acute paralysis	Causing weakness	Nonresponse	Dependent on potassium level

HypoPP, hypokalemic periodic paralysis, 低钾型周期性麻痹; HyperPP, hyperkalemic periodic paralysis, 高钾型周期性麻痹; NormPP, normokalemic periodic paralysis, 正常血钾型周期性麻痹; ATS, Andersen-Tawil syndrome, Andersen-Tawil 综合征

缩,持久性肌无力在各年龄阶段均可发生,以下肢受累多见^[2];发作期可有肌酶谱升高^[3]。肌肉病理表现与突变基因相关,钙离子通道基因突变患者由于肌纤维出现空泡变性而表现为管状聚集。运动诱发试验有助于在发作间期进行诊断:对小指展肌进行长时运动诱发试验,记录其复合肌肉动作电位(CMAP)波幅,运动后小指展肌复合肌肉动作电位波幅明显下降,肌力和外展幅度亦明显下降^[4]。笔者曾对我国低钾型周期性麻痹患者进行研究,发现与西方国家相比,我国散发性病例更多见,发病年龄晚,高峰出现在10~30岁。不同基因突变的临床表型存在差异,钙离子通道基因突变患者的临床特征为:儿童期发病,青春期加重,成年后症状逐渐减轻,乙酰唑胺治疗有效;钠离子通道基因突变患者的临床特征为:青春期发病,成年后症状逐渐减轻,但乙酰唑胺治疗无效^[5]。

2. 高钾型周期性麻痹 临床表现为发作性肌无力伴血钾升高,发病率约1/20万,多于10岁前发病,男性多见;常于晨起后早餐前发作,每次持续15分钟至1小时,症状可自行缓解,适当活动可缩短发作时间^[6]。部分患者还可出现手部肌肉、舌肌强直发作,约50%的患者发作间期可出现轻微肌强直(肌肉僵硬感)、肌肉痛性痉挛,但不影响自主活动,易见于面肌、舌肌、鱼际肌和指伸肌^[6]。患者一般不出现心律失常和呼吸肌无力症状,高钾饮食、服用升

血钾药物、运动后休息、饥饿、紧张、寒冷均可诱发;一般发病初期发作次数少,随着年龄的增长,发作频率和严重程度逐渐增加,约50岁后发作频率开始显著减少^[7]。部分患者可进展为持久性肌无力和肌萎缩,主要累及近骨盆肢带肌和下肢肌肉。肌电图表现为发作期运动单位电位数目减少或无反应;约有50%的患者可于发作间期出现肌强直电位;部分患者,尤其是有持久性肌无力者可见肌病表现^[7]。发作间期长时运动诱发试验有助于诊断:在5分钟运动期间,患者复合肌肉动作电位波幅较正常对照者升高,随后逐渐下降,且幅度大于正常对照者,并以运动后前20分钟波幅下降速度最快。肌肉病理检查可见肌纤维空泡变性,但无特异性^[4]。

3. 正常血钾型周期性麻痹 临床主要表现为发作性肌无力,但血钾水平正常。多于10岁前发病,肌无力时间较长,可持续数天至数周,发作期血钾和尿钾均于正常值范围,限制盐的摄入或补充钾盐可诱发和加重病情,补充钠盐后病情好转^[8]。此类型是否存在一直备受争议。有研究发现,其临床表型和基因突变位点与高钾型存在重叠^[9]。某些被诊断为正常血钾型的家系被发现携带高钾型相关基因突变,而且,约50%的高钾型患者发作期血钾水平正常^[9]。2004年,Vicart等^[10]报告4家系共9例钾敏感性正常血钾型周期性麻痹病例,发作过程中反复检测血钾水平均于正常值范围,但同时又表现出高钾型和低钾型的临床特点,其中2例予糖皮质激素和甲状腺素后出现低血钾伴肌无力发作;2例钾激发试验阳性类似高钾型;神经电生理学监测短时运动诱发试验复合肌肉动作电位波幅升高,长时运动诱发试验降低,同时伴肌强直电位发放;分子遗传学分析显示电压门控性钠离子通道(VGSC)存在正常血钾型特异性基因突变位点,不同于以往已知的高钾型和低钾型基因位点。

4. Andersen-Tawil综合征 为临床十分罕见的特殊类型周期性麻痹,约占周期性麻痹的10%,以周期性麻痹、心律失常和发育异常为主要表现。1971年,Andersen等^[11]报告1例以反复发作性肌无力、室性期前收缩和面部发育异常为临床特征的患者,并提出上述“三联征”可能是一种特殊的综合征。1994年,Tawil等^[12]回顾分析10例具有上述特征的病例,因此被命名为Andersen-Tawil综合征。该综合征多以青少年期发病,周期性麻痹可伴低血钾、正常血钾和高血钾,以低钾型多见,不伴肌强

直; 发作频率和严重程度随年龄的增长逐渐下降; 高碳水化合物饮食、剧烈运动、紧张、寒冷、月经等均可诱发。心脏受累征象可表现为功能性和结构性心脏病, 以功能性损害常见, 表现为心律失常和心电图改变^[13]: 88% 患者表现为室性心律失常, 心电图可出现 Q-T 间期延长。有趣的是, 妊娠期心脏症状较妊娠前后均有所减轻。面部和骨骼发育畸形是 Andersen-Tawil 综合征临床表型之一: 面部畸形表现为眼窝凹陷、眼距过宽、眼裂短小, 低位耳, 阔鼻, 薄上唇, 恒牙萌出延迟, 缺齿, 高颧弓、腭裂, 颧骨、上颌骨或下颌骨发育不全, 轻度面部不对称和三角相; 常见的骨骼发育畸形包括身材矮小, 小头, 脊柱侧弯, 小手, 小脚, 先天性第 5 指(趾)侧弯, 第 2、3 趾轻度并趾, 单掌褶(断掌)、关节松弛; 其他畸形还包括阴道闭锁、孤立肾或先天性心脏病等; 78% 的患者具有两种畸形特征, 其中以先天性指(趾)弯曲和下颌骨发育不全常见^[14]。据文献报道, Andersen-Tawil 综合征可累及中枢神经系统, 表现为惊厥、脑白质病变、抑郁和精神发育迟滞; 部分患儿还可出现轻度甲状腺功能障碍^[15]。

二、离子通道基因突变与发病机制

随着遗传学和神经电生理学研究的深入, 周期性麻痹相关离子通道基因的定位和克隆有了突破性进展, 据研究显示, 编码骨骼肌的电压门控性钙、钠、钾离子通道基因有数十个突变位点与周期性麻痹有关^[2, 10, 15-21](表 2)。以下将根据临床类型分述相关基因突变位点和发病机制。

1. 低钾型周期性麻痹相关离子通道基因突变和发病机制 低钾型周期性麻痹为常染色体显性遗传性疾病, 遗传学研究发现, 有 70%~80% 的患者与编码骨骼肌电压门控性钙离子通道(VGCC) Cav1.1 α 1 亚单位的 *CACNA1S* 基因突变相关, 定义为 I 型; 约有 10% 的患者与编码骨骼肌电压门控性钠离子通道 Nav1.4 α 亚单位的 *SCN4A* 基因突变相关, 定义为 II 型; 仍有 10% 的患者尚未发现致病基因^[16]。目前已发现的低钾型周期性麻痹相关基因突变位点有 18 个, 分别为 *CACNA1S* 基因上的 R528H/G、R1239H/G、R897S、R900S/G、V876E、H916Q 突变, 以及 *SCN4A* 基因上的 R222W、R669H、R672H/G/S/C、R1129Q、R1132Q、R1135H 突变^[16-21]。其最显著的特点是: 90% 患者的突变位于电压门控性钙离子或钠离子通道 α 亚单位电压感受器 S4 区带正电荷的精氨酸, 被其他氨基酸替代。电压门控性钙离子或钠

离子通道 α 亚单位均由 4 个同源结构域 I~IV 围绕成一个离子通道孔, 每一结构域包含 6 个跨膜 α 螺旋结构 S1~S6, 其中 S4 片段是由反复重复的一个阳电荷残基精氨酸和两个疏水氨基酸组成, 使通道具备电压感受器的作用。对于位于电压门控性钠离子通道 S4 区的精氨酸突变(R669H、R672H/G/S/C、R1132Q)的功能研究发现, 基因突变位点产生一个独立于正常离子通道孔的附属离子通道, 称为门控孔电流(I_{gp}); I_{gp} 在静息电位时激活、去极化(激活电压感受器)时关闭, 静息电位时 I_{gp} 携带一个质子或钠离子流导致肌纤维去极化。目前的假说认为, 当细胞外血钾水平正常(3.50~5.50 mmol/L)时, 静息电位由 -90 mV 去极化至 -87.30 mV, 去极化并不明显; 但是, 当细胞外血钾水平降至 3 mmol/L 以下时(剧烈运动、高碳水化合物饮食等外界因素诱发), 静息电位肌纤维去极化至 -60 mV, 产生电压依赖性钠离子通道失活、弛缓性肌肉麻痹、细胞内钠离子超载、肌细胞出现相应病理改变等周期性麻痹的特征^[22-25]。在 Cav1.1 R528H 突变大鼠模型和携带 Cav1.1 突变患者肌纤维中也记录到 I_{gp}^[24-26]。I_{gp} 的发现是低钾型周期性麻痹发病机制研究的突破, 为研制有效的预防药物奠定了基础。我国散发性周期性麻痹(SPP)病例十分多见, 少数散发病例可携带家族性低钾型周期性麻痹相关钙和钠离子通道基因突变, 但是大部分散发病例找不到基因突变位点。新近临床研究报告, 2 例散发性低钾型周期性麻痹患者在编码电压门控性钾离子通道(VGKC) Kir2.6 的 *KCNJ18* 基因上存在 R43C 和 A200P 突变, 对该基因之功能研究证实, 携带突变的电压门控性钾离子通道电流下降, 使低钾诱发的肌纤维膜发生异常去极化, 导致电压门控性钠离子通道失活, 诱发肌无力^[27]。散发性低钾型周期性麻痹携带 *KCNJ18* 基因突变的比例尚待进一步研究。

2. 高钾型周期性麻痹相关离子通道基因突变和发病机制 高钾型周期性麻痹的发病与电压门控性钠离子通道 *SCN4A* 基因突变有关, 为常染色体显性遗传性疾病。目前已经发现 *SCN4A* 基因之突变位点有 N440K、L689I、I693T、T704M、A1156T、M1360V、M1370V、I1495T、I1495F、M1592V, 其中 75% 的患者携带 T704M 或 M1592V 突变。突变位点一般位于跨膜片段细胞内或细胞内部连接环。对上述突变基因的功能研究发现, 基因突变可使离子通道快速失活, 持续内向的钠离子电流损伤了复极

表 2 不同类型周期性麻痹相关致病基因突变位点

Table 2. Subtypes of the primary periodic paralysis and mutations in muscle ion channel genes

Diagnosis	Gene	Mutation	Diagnosis	Gene	Mutation	Diagnosis	Gene	Mutation									
HypoPP	CACNA1S	R528H	ATS	KCNJ2	R40X	ATS	KCNJ2	R189I									
		R528G			C54F			N190I									
		V876E			R67Q			T192A									
		R897S			R67W			T192I									
		R900S			Y68D			L193P									
		R900G			D71N			G215D									
		H916Q			D71V			G215R									
		R1239H			D71Y			N216H									
		R1239G			T74A			L217P									
		SCN4A			R222W			T75A	R218P								
	R225W		T75M	R218Q													
	R669H		T75R	R218W													
	R672H		G78G	S220I													
	R672G		D78Y	R228insKSHLVEAHAVR													
	R672S		R80C	R228X													
	R672C		R82Q	R260P													
	R1129Q		R82W	G300A													
	R1132Q		△91-94	G300D													
	R1135H		L94P	G300V													
	HyperPP	SCN4A	N440K	C101R	V123G	S136F	G144A	G144D	G144S	G146A	G146D	G146S	C154F	C154Y	△163-164	P186L	E303K
L689I																	T305A
I693T																	T305I
T704M																	T305P
A1156T																	T305S
M1360V																	M307I
M1370V																	T309I
I1495F																	R312C
M1592V																	R312H
NormPP																	SCN4A
	CACNA1S	R1242G														N318S	
SPP	KCNJ18	R43C														W322C	
		A200P														S369X	

△, in-frame deletions。HypoPP, hypokalemic periodic paralysis, 低钾型周期性麻痹; HyperPP, hyperkalemic periodic paralysis, 高钾型周期性麻痹; NormPP, normokalemic periodic paralysis, 正常血钾型周期性麻痹; SPP, sporadic periodic paralysis, 散发性周期性麻痹; ATS, Andersen-Tawil syndrome, Andersen-Tawil 综合征

化,并提高了膜兴奋性,根据膜兴奋性程度,可发生肌强直或肌肉麻痹^[28]。

3. 正常血钾型周期性麻痹相关离子通道基因突变和发病机制 早在 1961 年 Poskanzer 等^[29]即报告一血钾正常型周期性麻痹家系,并认为是低钾型和高钾型以外的第 3 种类型。2002 年, Chinnery 等^[9]对该家系进行基因突变分析,发现其携带 SCN4A 基

因 M1592V 突变,而此基因突变是已知的高钾型基因突变,因此认为,正常血钾型并非独立分型,而是高钾型之亚型。2004 年, Vicart 等^[10]报告 4 个携带 SCN4A 基因 R675G/Q/W 突变(位于电压门控性钠离子通道结构域 II S4 区第 3 个精氨酸位点)的法国家系,在发作过程中反复检测血钾水平均于正常值范围,因此定义为钾敏感性正常血钾型周期性麻痹。

有趣的是,该基因突变位点与低钾型相关基因突变位点电压门控性钠离子通道 R672 和 R669 相毗邻。功能研究发现,突变离子通道也存在一个独立于正常离子通道的附属离子通道孔电流 I_{gp} ,不同于低钾型,该 I_{gp} 在激活和慢失活状态下开放,导致正常血钾型静息态膜电位钠离子电流增加,在动作电位期间发生肌纤维去极化,使动作电位消失和肌细胞出现相应病理改变^[30]。2013 年, Fan 等^[31]发现一个正常血钾型家系携带 *CACNA1S* 基因 R1242G 突变,该基因突变位点位于电压门控性钙离子通道结构域 IV S4 区第 3 个精氨酸位点,突变钙离子通道的功能研究表明,静息电位有一个外向的 I_{gp} 电流,去极化可见一个内向的 I_{gp} 电流, I_{gp} 可使骨骼肌动作电位幅度减小、时限延长、动作电位消失、细胞内钠离子超载和骨骼肌细胞水肿。

4. Andersen-Tawil 综合征相关离子通道基因突变和发病机制 有研究发现,编码内向整流电压门控性钾离子通道 Kir2.1 α 亚单位的 *KCNJ2* 基因是目前已知的唯一与该综合征相关的致病基因。Kir2.1 蛋白广泛表达于心肌和骨骼肌,在稳定静息态膜电位和调节动作电位终末复极化过程中发挥重要作用。目前发现的 *KCNJ2* 基因突变位点有 60 余种,其中 60%~70% 患者存在 *KCNJ2* 基因突变,被定义为 ATS I 型;约 30% 的患者未找到致病基因突变,被定义为 ATS II 型。*KCNJ2* 基因突变可使内向整流钾离子电流减少、动作电位复极化减慢、动作电位持续时间和静息态膜电位去极化延长,从而导致室性心律失常和周期性麻痹^[15]。

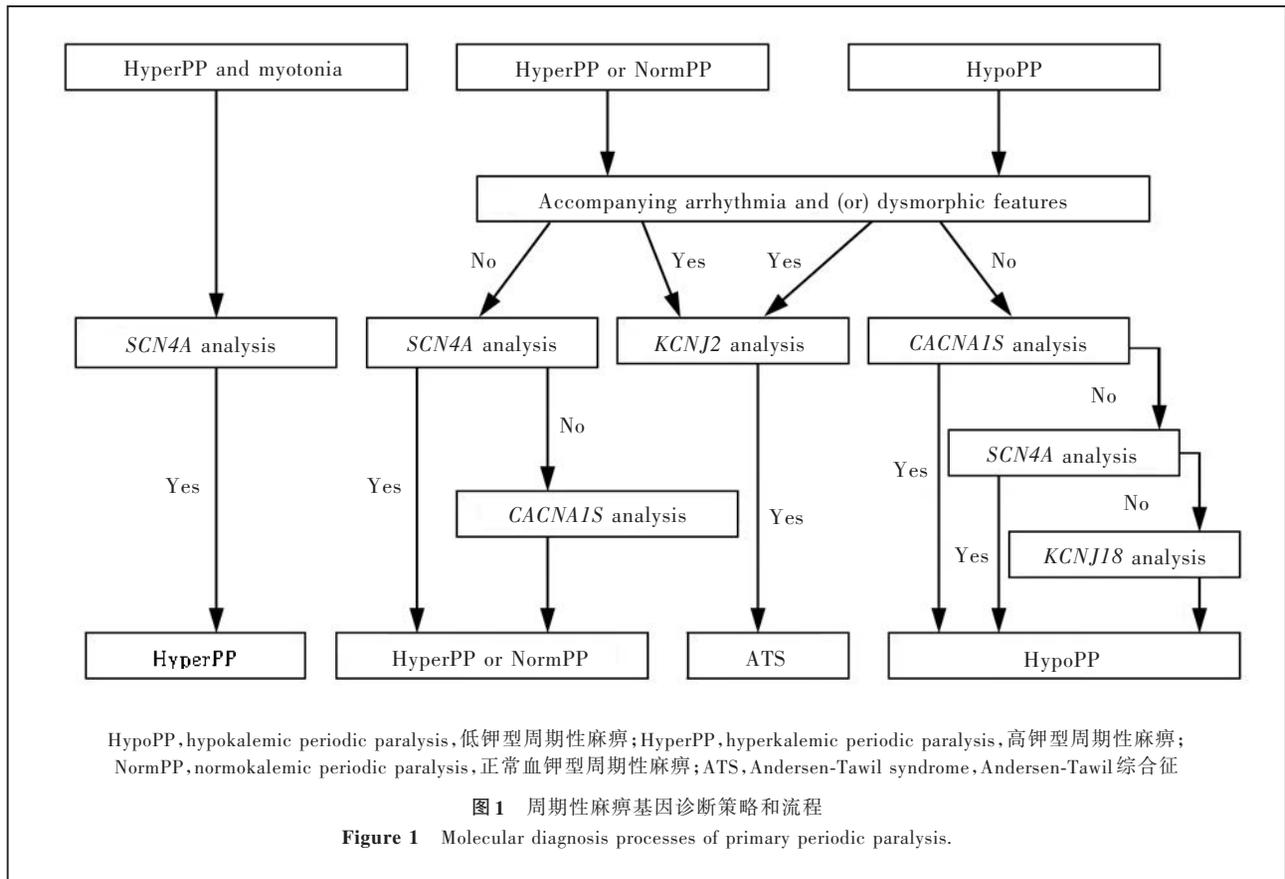
虽然周期性麻痹的遗传学研究已取得重大进展,但仍有部分患者尚未找到致病基因。最近的一项研究结果显示,线粒体 DNA MT-ATP6/8 突变可以导致类似周期性麻痹发作并对乙酰唑胺有效,功能研究发现,线粒体 DNA 突变可以导致纤维母细胞明显的氧化应激反应和持续的细胞膜去极化^[32],该项研究为周期性麻痹的遗传学研究开辟了新视角。

5. 周期性麻痹基因诊断策略和流程 具有典型周期性麻痹临床表现的患者,首先需排除继发性因素,可以继发周期性麻痹的疾病包括甲状腺功能亢进、肾小管酸中毒、原发性醛固酮增多症、干燥综合征等,通过甲状腺功能试验、尿常规、血气分析,以及双肾、肾上腺 B 超等相关检查,可以排除继发性周期性麻痹^[33-35]。一经明确诊断为原发性周期性麻痹,应根据临床表现明确临床分型,而后确定基因

诊断策略。在临床表现中,除发作性肌无力外,还合并心律失常和发育异常,考虑 Andersen-Tawil 综合征,检测 *KCNJ2* 基因;如果临床表型为高钾型和正常血钾型,首先检测 *SCN4A* 基因,阴性者继续检测 *CACNA1S* 基因;临床表型为低钾型,首先检测 *CACNA1S* 基因,阴性者继续检测 *SCN4A* 基因,仍阴性者,再检测 *KCNJ18* 基因(图 1)。

三、治疗进展

1. 低钾型周期性麻痹的治疗 (1)急性发作期治疗:有两个目的,即迅速纠正低钾血症和缩短发作时间。这两个目的往往不能同时实现,一般是在血钾恢复正常数小时后肌力才开始恢复。补钾可以直接纠正低钾血症,并间接缓解肌无力症状。首选口服钾盐,不仅有效而且可以避免医源性高钾血症,首次服用 10% 氯化钾或枸橼酸钾 30~40 ml,然后持续服用(20 ml/2 h)直至症状好转,24 小时内钾总量可达 10~15 g。一般在数小时内即可见效,疗效欠佳者可继续服用 10% 氯化钾或枸橼酸钾(30~60 ml/d)直至症状好转。对于伴呕吐或吞咽困难者,可经静脉补钾,将 10% 氯化钾 30 ml 加至 5% 甘露醇 1000 ml 中静脉滴注,避免应用葡萄糖和生理盐水,二者可能加重肌无力。在静脉补钾过程中应行心电图和血钾监测,避免发生高钾血症。(2)预防发作:首先,应避免诱发因素,如高碳水化合物饮食、过度疲劳、饱食、出汗过多、饮酒、寒冷,慎用肾上腺素、胰岛素、糖皮质激素;推荐低钠、低碳水化合物和富钾饮食;发作频繁者需行药物干预,预防发作,例如长期服用氯化钾 1~2 g(3 次/d)。其次,可予碳酸酐酶抑制剂,针对坚持补钾仍频繁发作的患者,建议予碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺 125~1500 mg/d(分次口服),同时大量饮水以预防肾结石;或予双氯非那胺 50~200 mg/d(分次口服)。碳酸酐酶抑制剂治疗周期性麻痹的作用机制尚不十分明确,可能与改变血液酸碱度有关^[36]。此类药物是目前唯一经国际多中心临床试验证实对周期性麻痹有一定效果的药物^[2]。但是,在临床工作中也发现,部分患者对碳酸酐酶抑制剂治疗无效,甚至可加重病情。笔者参与的一项回顾性研究发现,约有 50% 的周期性麻痹患者对碳酸酐酶抑制剂治疗有效,存在疗效差异的原因可能与基因突变位点有关,精氨酸被甘氨酸替代的患者乙酰唑胺治疗无效^[37]。第三,可予保钾利尿药,例如,服用碳酸酐酶抑制剂无效或病情加重的低钾型患者,可予保钾利尿药氨苯蝶啶



(50 ~ 150 mg/d)或安体舒通(25 ~ 100 mg/d)^[38]。周期性麻痹患者随年龄的增长,发作频率逐渐减少,甚至停止。随着对低钾型周期性麻痹发病机制研究的不断深入,使其治疗有了新的进展。2013年,Wu等^[39-40]发现氯离子阻断剂布美他尼可以预防和减轻 Cav1.1 R528H 和 Nav1.4 R669H 突变模型鼠低血钾情况下出现的肌无力和肌纤维兴奋性丧失,而且对 Nav1.4 R669H 突变模型鼠的治疗更为有效。布美他尼治疗低钾型周期性麻痹的机制为:Cav1.1 或 Nav1.4 突变产生 I_{gp} 电流,导致肌纤维在低血钾的环境下发生异常去极化,兴奋性丧失^[39-40]。这种异常去极化部分依赖于跨膜氯离子梯度,细胞内氯离子水平升高可以促进肌纤维在低血钾情况下的异常去极化。骨骼肌细胞氯离子聚集依赖骨骼肌 Na⁺-K⁺-2Cl⁻共同转运蛋白(NKCC),后者可被髓祥利尿药布美他尼有效抑制,即布美他尼抑制氯离子向骨骼肌细胞内转移,从而抑制低钾型周期性麻痹肌纤维在低血钾情况下的异常去极化和细胞兴奋性丧失^[39-40]。该药目前仅于动物实验获得成功,其临床疗效仍有待进一步验证。

2. 高钾型周期性麻痹的治疗 (1)急性期治疗:

可以通过持续温和的运动锻炼使部分患者的症状得到缓解;或静脉注射葡萄糖酸钙0.50 ~ 2.00 g、静脉注射葡萄糖和胰岛素,同时沙丁胺醇吸入治疗。(2)预防治疗:避免诱发因素如高碳水化合物饮食,避免高钾饮食和药物如果汁,禁食、避免剧烈的体力劳动、避免暴露于寒冷环境等。可服用排钾利尿药噻嗪类利尿药,以小剂量为宜(剂量尽可能小),双氢克尿噻 25 ~ 75 mg/d 或隔日一次;症状严重者剂量可增至 50 ~ 75 mg/d(晨起服用)。亦可应用碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺或双氯非那胺(服用方法同低钾型),乙酰唑胺对 SCN4A 基因 T704M 突变所致持久性肌无力具有显著疗效^[41]。美西律可用于治疗肌强直。对于需要麻醉的患者,应避免应用阿片类或去极化麻醉药,如胆碱酯酶抑制剂、琥珀胆碱等;同时注意防止恶性高热。此外,应定期监测肌力变化,如果发生持久性肌无力应坚持服用碳酸酐酶抑制剂,并监测血钾变化。

3. 正常血钾型周期性麻痹的治疗 发作期可静脉注射葡萄糖酸钙0.50 ~ 2.00 g,静脉注射大剂量生理盐水可使部分患者肌无力症状改善;予乙酰唑胺 125 ~ 250 mg(3次/d)预防发作;且需保持高钠低钾

饮食,防止过度疲劳、寒冷和过热。

参 考 文 献

- [1] Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HA, Kwiecinski H, Mendell JR, Tawil R, McManis P, Griggs RC, Angelini C, Servidei S, Petajan J, Dalakas MC, Ranum LP, Fu YH, Ptáček LJ. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology*, 2004, 63:1647-1655.
- [2] Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, Kouzmekine A, Iaizzo P, Herzog J, Lerche H, Nicole S, Vale - Santos J, Chauveau D, Fontaine B, Lehmann-Horn F. Voltage-sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97:9549-9554.
- [3] Xu XL, Yan HS, Yan GP. Serum creatine kinase level and its clinical significance in hypokalemic periodic paralysis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2005, 5:264-265. [徐小林, 阎洪生, 阎国平. 低血钾性周期性麻痹血清肌酸激酶水平的改变及临床意义. *中国现代神经疾病杂志*, 2005, 5: 264-265.]
- [4] Ding ZY, Cui LY. Diagnostic value of EMG motor-evoked test in periodic paralysis. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2008, 15:69-71. [丁则昱, 崔丽英. 肌电图运动诱发试验对周期性麻痹的诊断价值. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2008, 15:69-71.]
- [5] Ke Q, Wu WP, Xu QG, Huang DH, Yu SY, Huang XS. Correlating phenotype and genotype in the familial hypokalaemic periodic paralysis. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2006, 39:323-327. [柯青, 吴卫平, 徐全刚, 黄德晖, 于生元, 黄旭升. 家族性低钾型周期性麻痹的基因突变与临床特征. *中华神经科杂志*, 2006, 39:323-327.]
- [6] Jurkat - Rott K, Lehmann - Horn F. Genotype - phenotype correlation and therapeutic rationale in hyperkalemic periodic paralysis. *Neurotherapeutics*, 2007, 4:216-224.
- [7] Charles G, Zheng C, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, Levitt J. Characterization of hyperkalemic periodic paralysis: a survey of genetically diagnosed individuals. *J Neurol*, 2013, 260:2606 - 2613.
- [8] Jia JP. *Neurology*. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 368. [贾建平. *神经病学*. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 368.]
- [9] Chinnery PF, Walls TJ, Hanna MG, Bates D, Fawcett PR. Normokalemic periodic paralysis revisited: does it exist? *Ann Neurol*, 2002, 52:251-252.
- [10] Vicart S, Sternberg D, Fournier E, Ochsner F, Laforet P, Kuntzer T, Eymard B, Hainque B, Fontaine B. New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. *Neurology*, 2004, 63:2120-2127.
- [11] Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies: a new syndrome? *Acta Paediatr Scand*, 1971, 60:559-564.
- [12] Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, Griggs RC. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol*, 1994, 35:326-330.
- [13] Tristani - Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, Bendahhou S, Kwiecinski H, Fidzianska A, Plaster N, Fu YH, Ptacek LJ, Tawil R. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest*, 2002, 110:381-388.
- [14] Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, Ptacek LJ, Tawil R, Schwartz PJ, George AL, Horie M, Andelfinger G, Snow GL, Fu YH, Ackerman MJ, Vincent GM. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: characteristic T-U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype. *Circulation*, 2005, 111:2720-2726.
- [15] Nguyen HL, Pieper GH, Wilders R. Andersen-Tawil syndrome: clinical and molecular aspects. *Int J Cardiol*, 2013, 170:1-16.
- [16] Matthews E, Labrum R, Sweeney MG, Sud R, Haworth A, Chinnery PF, Meola G, Schorge S, Kullmann DM, Davis MB, Hanna MG. Voltage sensor charge loss accounts for most cases of hypokalemic periodic paralysis. *Neurology*, 2009, 72:1544-1547.
- [17] Ke T, Gomez CR, Mateus HE, Castano JA, Wang QK. Novel CACNA1S mutation causes autosomal dominant hypokalemic periodic paralysis in a South American family. *J Hum Genet*, 2009, 54:660-664.
- [18] Chabrier S, Monnier N, Lunardi J. Early onset of hypokalaemic periodic paralysis caused by a novel mutation of the CACNA1S gene. *J Med Genet*, 2008, 45:686-688.
- [19] Hirano M, Kokunai Y, Nagai A, Nakamura Y, Saigoh K, Kusunoki S, Takahashi MP. A novel mutation in the calcium channel gene in a family with hypokalemic periodic paralysis. *J Neurol Sci*, 2011, 309(1/2):9-11.
- [20] Li FF, Li QQ, Tan ZX, Zhang SY, Liu J, Zhao EY, Yu GC, Zhou J, Zhang LM, Liu SL. A novel mutation in CACNA1S gene associated with hypokalemic periodic paralysis which has a gender difference in the penetrance. *J Mol Neurosci*, 2012, 46: 378-383.
- [21] Hong D, Luan X, Chen B, Zheng R, Zhang W, Wang Z, Yuan Y. Both hypokalaemic and normokalaemic periodic paralysis in different members of a single family with novel R1129Q mutation in SCN4A gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:703-704.
- [22] Sokolov S, Scheuer T, Catterall WA. Gating pore current in an inherited ion channelopathy. *Nature*, 2007, 446:76-78.
- [23] Francis DG, Rybalchenko V, Struyk A, Cannon SC. Leaky sodium channels from voltage sensor mutations in periodic paralysis, but not paramyotonia. *Neurology*, 2011, 76:1635-1641.
- [24] Jurkat-Rott K, Weber MA, Fauler M, Guo XH, Holzherr BD, Paczulla A, Nordsborg N, Joechle W, Lehmann-Horn F. K⁺-dependent paradoxical membrane depolarization and Na⁺ overload, major and reversible contributors to weakness by ion channel leaks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106:4036-4041.
- [25] Tricarico D, Camerino DC. Recent advances in the pathogenesis and drug action in periodic paralyses and related channelopathies. *Front Pharmacol*, 2011, 2:8.
- [26] Wu F, Mi W, Hernández-Ochoa EO, Burns DK, Fu Y, Gray HF, Struyk AF, Schneider MF, Cannon SC. A calcium channel mutant mouse model of hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Invest*, 2012, 122:4580-4591.
- [27] Cheng CJ, Lin SH, Lo YF, Yang SS, Hsu YJ, Cannon SC, Huang CL. Identification and functional characterization of Kir2.6 mutations associated with non-familial hypokalemic periodic paralysis. *J Biol Chem*, 2011, 286:27425-27435.
- [28] Simkin D, Bendahhou S. Skeletal muscle Na channel disorders. *Front Pharmacol*, 2011, 2:63.
- [29] Poskanzer DC, Kerr DN. A third type of periodic paralysis, with normokalemia and favourable response to sodium chloride. *Am J Med*, 1961, 31:328-342.
- [30] Sokolov S, Scheuer T, Catterall WA. Depolarization-activated gating pore current conducted by mutant sodium channels in potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105:19980-19985.

- [31] Fan C, Lehmann-Horn F, Weber MA, Bednarz M, Groome JR, Jonsson MK, Jurkat - Rott K. Transient compartment - like syndrome and normokalaemic periodic paralysis due to a Ca(v) 1.1 mutation. *Brain*, 2013, 136(Pt 12):3775-3786.
- [32] Auré K, Dubourg O, Jardel C, Clarysse L, Sternberg D, Fournier E, Laforêt P, Streichenberger N, Petiot P, Gervais - Bernard H, Vial C, Bedat - Millet AL, Drouin - Garraud V, Bouillaud F, Vandier C, Fontaine B, Lombès A. Episodic weakness due to mitochondrial DNA MT - ATP6/8 mutations. *Neurology*, 2013, 81:1810-1818.
- [33] Cheng XJ, Wang F, Zhao YW. Sjogren's syndrome combined with hypokalemic periodic paralysis (report of 2 cases with review of literature). *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:171-174. [程晓娟, 王枫, 赵玉武. 干燥综合征伴低钾性周期性麻痹: 二例报告并文献复习. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:171-174.]
- [34] Sun HJ, Tang LR, Yu SB. Clinical analysis of hyperthyroidism with hypokalemic periodic paralysis as the first symptom. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:193-194. [孙慧娟, 唐丽荣, 于善波. 以低钾性周期性麻痹为首发症状的甲状腺功能亢进临床分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:193-194.]
- [35] Shen H, Ding ZY, Cui LY. Periodic quadriplegia. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:315-317. [沈航, 丁则显, 崔丽英. 发作性四肢无力. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:315-317.]
- [36] Matthews E, Hanna MG. Muscle channelopathies: does the predicted channel gating pore offer new treatment insights for hypokalaemic periodic paralysis? *J Physiol*, 2010, 588(Pt 11): 1879-1886.
- [37] Matthews E, Portaro S, Ke Q, Sud R, Haworth A, Davis MB, Griggs RC, Hanna MG. Acetazolamide efficacy in hypokalemic periodic paralysis and the predictive role of genotype. *Neurology*, 2011, 77:1960-1964.
- [38] Vern BA, Danon MJ, Hanlon K. Hypokalemic periodic paralysis with unusual responses to acetazolamide and sympathomimetics. *J Neurol Sci*, 1987, 81(2/3):159-172.
- [39] Wu F, Mi W, Cannon SC. Beneficial effects of bumetanide in a CaV1.1 - R528H mouse model of hypokalaemic periodic paralysis. *Brain*, 2013, 136(Pt 12):3766-3774.
- [40] Wu F, Mi W, Cannon SC. Bumetanide prevents transient decreases in muscle force in murine hypokalemic periodic paralysis. *Neurology*, 2013, 80:1110-1116.
- [41] Dejthevaporn C, Papsing C, Phakdeekitcharoen B, Jaovisidha S, Phudhichareonrat S, Witoonpanich R, Pulkes T. Long - term effectiveness of acetazolamide on permanent weakness in hyperkalemic periodic paralysis. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23: 445-449.

(收稿日期:2014-04-01)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 靶控输注 target-controlled infusion(TCI)
- 变应性肉芽肿性血管炎
allergic granulomatosis with polyangiitis(AGPA)
[Churg-Strauss 综合征 Churg-Strauss syndrome(CSS)]
- 别藻青蛋白 allophycocyanin(APC)
- 侧向角散射光 side scatter(SSC)
- 潮气量 tidal volume(TV)
- 持续气道正压通气
continuous positive airway pressure(CPAP)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- 低钾型周期性麻痹 hypokalemic periodic paralysis(HypoPP)
- 电压门控性钙离子通道
voltage-gated calcium channel(VGCC)
- 电压门控性钾离子通道
voltage-gated potassium channel(VGKC)
- 电压门控性钠离子通道
voltage-gated sodium channel(VGSC)
- 电子转移黄素蛋白 electron transfer flavoprotein(ETF)
- 电子转移黄素蛋白脱氢酶
electron transfer flavoprotein dehydrogenase(ETFHDH)
- β-淀粉样蛋白 amyloid-β protein(Aβ)
- β-淀粉样前体蛋白 amyloid β-protein precursor(APP)
- 淀粉样前体蛋白β位点剪切酶-1
β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1
(BACE-1)
- 动脉血氧饱和度 arterial oxygen saturation(SaO₂)
- 多导睡眠图 polysomnography(PSG)
- 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症
multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency(MADD)
- 二氨基联苯胺 diaminobenzidine(DAB)
- 4',6-二脒基-2-苯基吲哚
4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)
- 二氢嘧啶敏感性钙离子通道α1 亚单位
L-type voltage-dependent calcium channel, α1 subunit
(CACNA1S)
- 二辛可宁酸 bicinchoninic acid(BCA)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
- 非系统性血管炎性周围神经病
nonsystemic vasculitic peripheral neuropathies(NSVPN)
- 辅助T细胞 T help cell(Th)
- 复合肌肉动作电位
compound muscle action potential(CMAP)
- 副肿瘤性脑脊髓炎 paraneoplastic encephalomyelitis(PEM)
- 副肿瘤性小脑变性
paraneoplastic cerebellar degeneration(PCD)
- 副肿瘤性周围神经病
paraneoplastic peripheral neuropathy(PPN)
- 副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome(PNS)
- 改良 Gomori 三色 modified Gomori trichrome(MGT)
- 干燥综合征 Sjogren's syndrome(SS)