

家族性低钾型周期性麻痹基因型和表型分析

张惠丽 孙毅明 郑民纓 朱瑜龄 操基清 张誉 李亚勤 邓琅辉 张成

【摘要】 研究背景 分析一中国汉族家族性低钾型周期性麻痹家系的致病基因和相关临床资料。
方法 采用 DNA 序列技术对先证者(Ⅲ 3)进行 *CACNA1S*、*SCN4A*、*KCNE3* 全基因组筛查,针对检测到的变异进一步检测家系中其他患者和无症状家系成员是否存在相同基因突变,经对临床资料分析以确定相关基因突变是否为致病性突变基因。**结果** 先证者(Ⅲ 3)及家系中其他患者(Ⅱ 1、Ⅲ 4、Ⅳ 3)均检测到 *CACNA1S* 基因 IVS25-194C/T 突变,而无症状家系成员(Ⅲ 1)未检测到该突变;该家系成员(除 I 1)均检测到 *SCN4A* 基因 IVS18-130G/A 突变,该位点位于内含子区域且有症状和无症状家系成员同时出现;先证者(Ⅲ 3)和无症状家系成员(Ⅲ 1)同时检测到 *SCN4A* 基因外显子 12 区域 c.1984G>A 突变,系错义突变(V662I),但家系中其他患者(Ⅱ 1、Ⅲ 4、Ⅳ 3)均未发现该位点突变。**结论** 结合临床资料和生物信息学预测,推测 *CACNA1S*、*SCN4A*、*KCNE3* 基因突变均非该家系致病性突变基因。但该家系资料丰富了我国原发性低钾型周期性麻痹家系的临床和基因数据库。除 *KCNE3*、*CACNA1S* 和 *SCN4A* 基因外,中国低钾型周期性麻痹家系可能存在新的致病基因突变,尚待进一步研究。

【关键词】 低钾性周期性麻痹; 基因; 突变; 系谱

Genetic analysis and clinical features of familial hypokalemic periodic paralysis

ZHANG Hui-li¹, SUN Yi-ming², ZHENG Min-ying¹, ZHU Yu-ling³, CAO Ji-qing¹, ZHANG Yu¹, LI Ya-qin¹, DENG Lang-hui⁴, ZHANG Cheng¹

¹Department of Neurology, ²Department of Health, ⁴Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

³Department of Anatomy and Neurobiology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: ZHANG Cheng (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 Background To investigate the gene mutation and clinical features of hypokalemic periodic paralysis (HypoPP) in a Han family. **Methods** Mutation analyses of *CACNA1S*, *SCN4A* and *KCNE3* gene were screened by DNA direct sequencing in the proband (Ⅲ 3). Then, other patients and one asymptomatic relative were tested for the mutation detected in the proband before. Besides, clinical information was collected and analyzed carefully so as to detect whether the mutations were responsible for HypoPP. **Results** *KCNE3* gene was not detected in the proband (Ⅲ 3). Mutations of IVS25-194C/T in *CACNA1S* gene were detected in the proband (Ⅲ 3) and other patients (Ⅱ 1, Ⅲ 4, Ⅳ 3), while it was not detected in the asymptomatic relative (Ⅲ 1). Given that it was an intron mutation, we presumed that it was not responsible for HypoPP in this family. In addition, mutations of IVS18-130G/A in *SCN4A* gene were detected in all patients (except for I 1) and asymptomatic relative (Ⅲ 1). Since it was an intron mutation and it was detected in symptomatic or asymptomatic members simultaneously, we also presumed that it was not responsible for HypoPP in this family. Interestingly, a missense mutation (V662I) of c.1984G > A in exon 12 of *SCN4A* gene was detected in the proband (Ⅲ 3) and asymptomatic relative (Ⅲ 1). However, it

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.06.006

基金项目:国家自然科学基金-广东省联合基金重点资助项目(项目编号:U1032004);国家自然科学基金资助项目(项目编号:30870851);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271401);国家科技支撑计划项目(项目编号:2012BAI09B04);国家科技重大专项课题-重大新药创制(项目编号:2011ZX09307-001);广东省科技计划项目(项目编号:2011A030400006);广东省人口和计划生育委员会科技项目(项目编号:2009208);广东省人口和计划生育委员会重点项目(项目编号:2010102)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科(张惠丽、郑民纓、操基清、张誉、李亚勤、张成),保健科(孙毅明),医学检验部(邓琅辉);510080 广州,中山大学中山医学院解剖教研室(朱瑜龄)

通讯作者:张成(Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

was not detected in other symptomatic members (Ⅱ 1, Ⅲ 4, Ⅳ 3). Based on clinical information and bioinformatics, we presumed that it was not causative mutation for the disease in this pedigree.

Conclusions This pedigree research enriched the data of gene mutation and clinical features of HypoPP in China. Besides for gene *KCNE3*, *CACNAIS* and *SCN4A*, other gene mutations accounted for HypoPP in the Han family should be further studied.

【Key words】 Hypokalemic periodic paralysis; Genes; Mutation; Pedigree

This study was supported by Joint Fund of National Natural Science Foundation of China and Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (No. U1032004), National Natural Science Foundation of China (No. 30870851, 81271401), Supporting Program for Science and Technology Research of China (No. 2012BAI09B04), Major New Drugs Innovation and Development of Important National Science & Technology Specific Projects (No. 2011ZX09307-001), Technology Plan Project of Guangdong Province (No. 2011A030400006), Science and Technology Project of Population and Family Planning Commission of Guangdong Province (No. 2009208), and Key Project of Population and Family Planning Commission of Guangdong Province (No. 2010102).

原发性低钾型周期性麻痹(HypoPP)是常染色体显性遗传性肌病,以反复弛缓性肌无力或麻痹发作为临床特点,发作时伴血钾水平降低,发作间期可完全或基本正常。多数研究证实,其与离子通道基因突变有关,所涉及的离子通道基因包括 *CACNAIS*^[1]、*SCN4A*^[2]、*KCNE3* 基因^[3]。在本研究中,我们对一连续 4 代发病的中国汉族原发性低钾型周期性麻痹家系进行相关候选基因筛查,旨在明确中国原发性低钾型周期性麻痹致病基因位点和临床表型。

对象与方法

一、研究对象

选择 2012 年 3 月-2013 年 10 月在中山大学附属第一医院神经科就诊的原发性低钾型周期性麻痹患者 4 例及其直系亲属 1 名,共 5 例,均来自祖籍湖南省的同一家系,男性 1 例,女性 4 例;发病年龄 9 个月至 40 岁;均表现为发作性四肢无力。

二、研究方法

1. 资料收集 收集并分析患者及其家属的临床资料,包括性别、年龄、首次发病时间、发作形式、持续时间、发作频率、诱发因素、缓解加重因素及治疗情况等。先证者(Ⅲ 3)、Ⅲ 4 和 Ⅱ 1 均行甲状腺功能检测、甲状腺和肾上腺 B 超、尿常规及血气分析,以排除甲状腺功能亢进、肾上腺疾病和肾小管酸中毒等继发性低钾型周期性麻痹;同时行血液化合物和心电图检查。所有患者均随访 18 个月。

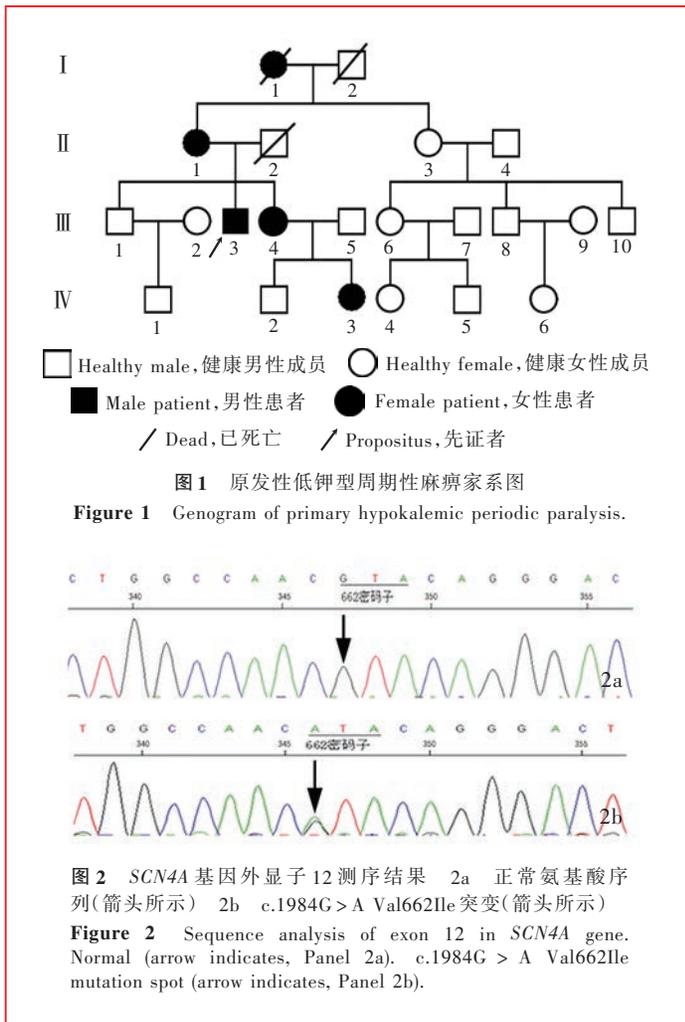
2. 基因学检测 所有就诊家系成员均签署知情同意书,患者 Ⅳ 3(18 个月)由其母代签知情同意书。采集外周静脉血 3 ml,采用 Sigma DNA

purification kit 试剂盒提取基因组 DNA,由空军航空医学研究所附属医院分子病理中心进行基因学检测。对先证者(Ⅲ 3)行 *KCNE3*、*SCN4A* 和 *CACNAIS* 基因全基因组筛查,其他 3 例患者(Ⅱ 1、Ⅲ 4、Ⅳ 3)和 1 例无症状家系成员(Ⅲ 1)仅针对其变异行相关区域的基因检测。测序结果与美国国家生物技术信息中心数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>)进行对比分析,明确是否发生氨基酸序列改变或可能的功能改变。

结 果

一、临床特征

先证者(Ⅲ 3) 男性,39 岁。小学时期开始发病,主要表现为发作性四肢无力,严重时四肢完全不能动弹,需他人帮助翻身,多于夜间睡眠时出现症状,持续数小时至数天,肌力恢复正常,恢复期无肌肉疼痛、肌强直;一般由疲劳、寒冷、饱食、精神紧张、饮酒等因素诱发。自 15 岁后发作频率明显增加,3~10 次/d,发作期未及时进行实验室和心电图等项检查;发作间期血钾水平于正常值范围。心电图提示窦性心动过速。头部 MRI 或 MRA 检查未见明显异常。予 10%氯化钾溶液 15 ml(3 次/d)口服,治疗 1 周后自觉全身轻松,发作时四肢无力程度有所减轻,但发作频率无明显改变;遂将 10%氯化钾溶液剂量增至 20 ml(3 次/d)并辅助服用螺内酯 20 mg(3 次/d),1 周后发作程度和频率均有所下降,治疗 3 个月后症状明显好转,发作次数减至 1~2 次/d,每次发作时间不超过 2~3 h。在此期间患者曾停用 10%氯化钾溶液和螺内酯 1 周,自觉症状加重,全身沉重、四肢无力发作频率增加且持续时间延长,恢



复并坚持服药;1年后症状进一步改善,白天不发作,夜间偶有四肢无力但程度轻微,仅持续1~3 h。目前仍联合服用10%氯化钾溶液10 ml(3次/d)和螺内酯20 mg(3次/d),仍在随访中(图1)。

先证者之母(II 1) 女性,60岁。青年期发病,症状与先证者相似,发作频率4~7次/月,每次持续1~6 h,近2年发作时仅感轻度肌力减弱伴肌肉僵硬感,诱发因素与疲劳或寒冷等有关,发作间期无异常。发作时未行血钾检测,发作后血钾水平正常。心电图提示,顺钟转向心电位,P波高尖、轻度ST段改变。联合服用10%氯化钾溶液10 ml(3次/d)和螺内酯20 mg(3次/d),治疗3个月后自觉全身轻松,发作次数略有减少(2~3次/月),每次持续1~3 h,目前仍在随访中。

先证者之妹(III 4) 女性,32岁。6岁发病,症状与先证者相似,发作频率为5~10次/月,每次持续3~10 h;妊娠期曾出现发作且症状略有加重,此后逐渐减轻,诱发因素为疲劳、剧烈活动后休息和寒

冷等,发作间期正常。发作时未行血钾检测,发作后血钾水平正常。心电图无明显异常。联合服用10%氯化钾溶液10 ml(3次/d)和螺内酯20 mg(3次/d),治疗3个月后自觉症状减轻,四肢无力程度缓解,发作2~3次/月,每次持续3~5 h,目前仍在随访中。

先证者之侄女(IV 3) 女性,18个月。足月剖腹产。9个月时首次发病,表现为发作性头颈部肌无力、无法抬头,全身发软,每次发作可持续数小时。迄今共发作4次,发作时全身无力、哭闹、四肢活动明显减少,发作间期可行走、跑步快,四肢活动良好;诱发因素主要为发热或腹泻。发作时未行血钾水平检测,发作后血钾水平正常。服用10%氯化钾溶液1 ml(3次/d)治疗6个月,未再发作。随着年龄的增长,患儿经常拒绝服药,至2岁时再次出现症状与体征,发作时全身无力、哭闹、平卧位、头颈部几乎不能活动、四肢活动明显减少,服用10%氯化钾溶液1 ml,约3 h后症状与体征即可缓解。目前继续服用10%氯化钾溶液1 ml(3次/d),仍在定期随访中(间隔3个月)。

先证者之外祖母(I 1) 女性,约40岁发病,症状与先证者相似,发作频率较少,平均3~5年发作2~3次,每次持续3~10 h,诱发因素至今不明,发作间期无异常,一直未接受任何治疗。78岁去世,始终未行血清酶学和相关基因检测。

二、基因学检测

先证者(III 3)行KCNE3全基因组测序未发现具有临床诊断意义的突变位点;增生SCN4A全基因组测序,发现2个区域氨基酸序列异常,分别为外显子12和内含子18区域(图2);行CACNA1S全基因组测序,发现1个区域氨基酸序列异常,为内含子25区域。其他患者(II 1、III 4、IV 3)和1例无症状家系成员(III 1)仅针对检测到的变异行相关区域基因检测。该家系成员临床表型和基因检测结果见表1。

讨 论

原发性低钾型周期性麻痹可以分为家族性和散发性,我国以散发性为主^[4],少数有阳性家族史。越来越多的证据表明,家族性低钾型周期性麻痹是与离子通道功能异常有关的疾病,涉及的离子通道

表 1 原发性低钾型周期性麻痹家系成员临床表型及基因型分析**Table 1.** The clinical phenotype and genotype of primary HypoPP pedigree members

Case	Phenotype	Genotype		
		SCN4A (exon 12)	SCN4A (intron 18)	CACNA1S
Ⅲ 3	Abnormal	AA	AG	CT
Ⅱ 1	Abnormal	GG	AG	CT
Ⅲ 4	Abnormal	GG	AG	CT
Ⅳ 3	Abnormal	GG	AG	CT
I 1	Abnormal	—	—	—
Ⅲ 1	Normal	AA	AG	CC

—, not done, 未检测

基因主要有 *CACNA1S*、*SCN4A* 和 *KCNE3*。目前发现, *CACNA1S* 基因存在 R1239G、R528H、R1086C、R1239H 和 R1239H/G 突变^[1,5-6]; *SCN4A* 基因存在 R669H、R672H/G/S、R672C 和 P1158S 突变^[7-9]; *KCNE3* 基因存在 R83H 突变^[3]。我国原发性低钾型周期性麻痹家系有 2 种基因突变, *CACNA1S* 基因 R528H^[10], R528G^[11]、R1239H 突变^[12], 以及 *SCN4A* 基因 R672C^[13]、R672H^[14]、R672S 突变^[15]。

在本研究中, 先证者未检测到 *KCNE3* 基因突变, *SCN4A* 基因外显子 12 区域存在 1 个杂合错义突变(c.1984G > A), 导致 *SCN4A* 基因第 662 位缬氨酸突变为异亮氨酸(V662I), 该突变类型在人类基因突变及相关疾病数据库(<http://www.hgmd.org/>)中未见报道。既往研究发现, *SCN4A* 基因 R669H^[2] 和 R672H/G/S/C^[16] 突变均位于其外显子 12 区域, 可见第 12 外显子是该基因致病突变的热点。然而, 经生物信息学软件预测发现, *SCN4A* 基因 V662I 突变对其蛋白质结构稳定性影响极小^[17], 推测该基因位点突变并非该家系的致病突变位点, 而且临床资料亦进一步提示 *SCN4A* 基因 V662I 突变无临床意义。由于本研究其他 3 例患者(Ⅱ 1、Ⅲ 4、Ⅳ 3)并无该位点突变; 相反, 与先证者同样存在 V662I 突变的另一家系成员(Ⅲ 1)的临床表型则完全正常。提示虽然基因学检测可以在临床常规开展, 但对检测结果须具体分析。例如: 基因突变是否可以解释患者临床表现、家族中其他病例是否也存在相同基因突变、家族中正常成员有无相同的基因突变、是否呈现基因多态性? 正确回答上述问题对临床医师至关重要。同样, 本研究所检测的受试者均存在 *SCN4A* 基

因内含子 18 区域一个位点突变, 经人类基因突变及相关疾病数据库检索分析, 提示该位点为多态性位点, 并非该家系的致病突变位点。与此同时, 我们还发现该家系中所有患者均存在 *CACNA1S* 基因内含子 25 区域突变, 而无症状家系成员则未发现该位点突变, 有理由怀疑该位点是该家系的致病突变位点。虽然, 越来越多研究显示内含子突变并非完全无临床意义, 某些内含子如邻近外显子区域的内含子突变, 可能产生剪切作用, 导致邻近外显子转录受损, 最终引起蛋白质结构和功能改变。但本研究家系的基因突变位点位于第 25 内含子的第 194 位碱基, 远离 *CACNA1S* 基因外显子毗邻区域, 推测不会影响目标基因的转录, 而且经人类基因突变及相关疾病数据库检索分析, 提示此为多态性位点。当然, 该位点突变在该家系中能否真正致病尚待进一步研究。因此, 本研究虽然检测到一家系存在 *SCN4A* 和 *CACNA1S* 基因突变, 但综合考虑, 我们推测该家系致病原因不是上述两个位点的突变。已有文献报道, 西方国家约有 22.40% 的家族性低钾型周期性麻痹病例尚未找到相关突变基因, 约 69% 与 *CACNA1S* 基因突变相关, 约 8.60% 与 *SCN4A* 基因突变相关^[15]; 而我国家族性低钾型周期性麻痹基因突变阳性检出率远低于西方国家。柯青等^[18]对 14 个家系的先证者进行 *CACNA1S*、*SCN4A* 基因突变热点筛查, 仅发现 1 例 *CACNA1S* 基因 R1239H 突变和 2 例 *SCN4A* 基因 R672H 突变, 其基因突变阳性检出率为 21.43%, 推测除目前报道的突变基因外, 家族性低钾型周期性麻痹还存在其他致病基因。

除基因学检测, 我们还总结了该家系的一些临床表现: 连续 4 代均有发病, 且后代发病年龄较前代提前、临床症状加重, 如先证者症状较其母(Ⅱ 1)、外祖母(I 1)严重, 其中先证者侄女(Ⅳ 3)9 个月时即发病, 提示可能存在遗传早现现象, 此与国内相关研究结果相一致^[19]。本研究家系中连续 4 代均有发病者, 符合常染色体显性遗传特点。突变基因携带者发病无性别差异, 但是 4 例患者中男性 1 例、女性 3 例, 与文献报道的西方人群原发性低钾型周期性麻痹家系男性多于女性, 男性约占 62%、女性占 38% 不符^[20]。原发性低钾型周期性麻痹具有临床表型异质性, 不同类型基因突变产生不同的临床表型, 包括性别外显率、首次发病年龄、发作时血钾水平、发作频率、持续时间、对药物反应及预后等^[21]。我们推测可能由于种族差异导致该家系性别外显

率不同于西方人群,尚待大样本临床试验的证实。此外,本研究家系中 2 例女性患者(Ⅲ4、Ⅳ3)发病年龄较男性提前,进一步证实低钾型周期性麻痹临床症状可能存在性别表型的异质性^[20],且女性患者可能受体内雌激素和孕激素水平的影响,这可以解释Ⅲ4 患者妊娠期曾出现发作症状有所加重的现象,与文献报道的妊娠可加重症状与体征,甚至出现呼吸肌受累相一致^[22]。低钾型周期性麻痹与其他两种类型周期性麻痹在临床表现、电生理学、生化和病理学表现上相互重叠,从而增加了临床诊断与治疗的困难,且部分患者伴甲状腺功能亢进^[23]、干燥综合征^[24]等内分泌系统疾病,亦增加了诊断与治疗的难度。遗憾的是,该家系为门诊患者,每次发作时均未能及时行血钾水平检测和心电图检查,但根据其临床症状与体征,我们尝试进行补钾治疗,所有患者临床症状均有所改善,符合低钾型周期性麻痹之诊断。而且,我们对先证者随访观察近 18 个月,患者肌无力发作频率、严重程度、持续时间均逐渐减少,进一步证实低钾型周期性麻痹的诊断。

综上所述,本研究所报告的原发性低钾型周期性麻痹家系是一个值得探讨、具有临床意义的家系。虽然未能发现其发病与 *CACNA1S* 和 *SCN4A* 基因突变有关,但该家系资料丰富了我国原发性低钾型周期性麻痹家系临床和基因资料库。我们目前正在采用新的临床诊断思路对该家系作进一步分析,希望为今后寻找新的致病基因提供帮助。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Wu F, Mi W, Burns DK, Fu Y, Gray HF, Struyk AF, Cannon SC. A sodium channel knockin mutant (NaV1.4-R669H) mouse model of hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Invest*, 2011, 121:4082-4094.
- [3] Jongjaroenprasert W, Phusantisampan T, Mahasirimongkol S, Mushiroda T, Hirankarn N, Snaboon T, Chanprasertyotin S, Tantiwong P, Soonthornpun S, Rattanapichart P, Mamasasiri S, Himathongkam T, Ongphiphadhanakul B, Takahashi A, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y. A genome-wide association study identifies novel susceptibility genetic variation for thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Hum Genet*, 2012, 57:301-304.
- [4] 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.]
- [5] 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, 309:9-11.
- [6] 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.
- [7] Ke Q, Luo B, Qi M, Du Y, Wu W. Gender differences in penetrance and phenotype in hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve*, 2013, 47:41-45.
- [8] Sung CC, Cheng CJ, Lo YF, Lin MS, Yang SS, Hsu YC, Lin SH. Genotype and phenotype analysis of patients with sporadic periodic paralysis. *Am J Med Sci*, 2012, 343:281-285.
- [9] Raja RD, Hanna MG. Skeletal muscle channelopathies: nondystrophic myotonias and periodic paralysis. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23:466-476.
- [10] Lin SH, Hsu YD, Cheng NL, Kao MC. Skeletal muscle dihydropyridine - sensitive calcium channel (*CACNA1S*) gene mutations in Chinese patients with hypokalemic periodic paralysis. *Am J Med Sci*, 2005, 329:66-70.
- [11] Wang Q, Liu M, Xu C, Tang Z, Liao Y, Du R, Li W, Wu X, Wang X, Liu P, Zhang X, Zhu J, Ren X, Ke T, Wang Q, Yang J. Novel *CACNA1S* mutation causes autosomal dominant hypokalemic periodic paralysis in a Chinese family. *J Mol Med (Berl)*, 2005, 83:203-208.
- [12] Ke Q, Wu WP, Guo XH, Xu QG, Huang DH, Mao YL, Huo CN. R1239H mutation of *CACNA1S* gene in a Chinese family with hypokalaemic periodic paralysis. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2006, 23:272-274. [柯青, 吴卫平, 郭秀海, 徐全刚, 黄德晖, 毛燕玲, 霍春暖. 一个中国家族性低钾型周期性麻痹家系中的 *CACNA1S* 基因 R1239H 突变. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23:272-274.]
- [13] Wang WQ, Jiang L, Zhu N, Ye L, Sun TW, Yu F, Zhao YJ, Li XY, Ning G. Hypokalaemic periodic paralysis: report of a Chinese pedigree with a novel mutation in *SCN4A* gene. *Zhonghua Nei Fen Mi Dai Xie Za Zhi*, 2004, 20:523-526. [王卫庆, 姜蕾, 朱娜, 叶蕾, 苏颀为, 俞放, 赵咏桔, 李小英, 宁光. 中国人低血钾性周期性麻痹家系: *SCN4A* 新突变位点. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20:523-526.]
- [14] Ke Q, Xu QG, Huang DH, Yuan HJ, Zhao YL, Wu WP. The mutation R672H in *SCN4A* gene exists in Chinese patients with hypokalaemic periodic paralysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006, 86:724-727. [柯青, 徐全刚, 黄德晖, 袁慧军, 赵亚力, 吴卫平. 家族性低钾性周期性麻痹存在 *SCN4A* 基因 R672H 突变. 中华医学杂志, 2006, 86:724-727.]
- [15] Zhu HY, Wang WJ, Zhu XY, Zhu RF. The mutation analysis and prenatal diagnosis research in patients with familial hypokalaemic periodic paralysis. *Xian Dai Fu Chan Ke Jin Zhan*, 2013, 22:54-56. [朱海燕, 王皖骏, 朱湘玉, 朱瑞芳. 家族性低钾性周期性麻痹家系突变分析及产前诊断研究. 现代妇产科进展, 2013, 22:54-56.]
- [16] Sternberg D, Maisonobe T, Jurkat-Rott K, Nicole S, Launay E, Chauveau D, Tabti N, Lehmann-Horn F, Hainque B, Fontaine B. Hypokalaemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene *SCN4A*. *Brain*, 2001, 124(Pt 6):1091-1099.
- [17] Cheng J, Randall A, Baldi P. Prediction of protein stability changes for single-site mutations using support vector machines. *Proteins*, 2006, 62:1125-1132.
- [18] 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.]
- [19] Chang MZ, Tian Y, Huang Y, Wang XL, Di ZL, Zhang WP, Zhang L, Mao J, Qin AJ, Chen HL. Both hypokalemic and normokalemic periodic paralysis in different members of a single family with novel G515R mutation in *SCN4A* gene. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2013, 20:411-414.[常明则, 田晔, 黄昱, 王新来, 狄政莉, 张卫萍, 张琳, 毛佳, 秦爱菊, 陈惠玲. *SCN4A* 基因 G515R 新突变致正常钾和低钾性周期性瘫痪一家系报告. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20:411-414.]
- [20] 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, Ptacek LJ. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology*, 2004, 63:1647-1655.
- [21] Burge JA, Hanna MG. Novel insights into the pathomechanisms of skeletal muscle channelopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12:62-69.
- [22] Hernández Pacheco JA, Estrada Altamirano A, Pérez Borbón GM, Torres Torres C. Hypokalemic paralysis during pregnancy: a report of two cases. *Ginecol Obstet Mex*, 2009, 77:589-596.
- [23] 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.]
- [24] 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.]

(收稿日期: 2014-04-04)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 甘油醛-3-磷酸脱氢酶
glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase(GAPDH)
- 甘油三酯 triglycerides(TG)
- 高碘酸-雪夫 periodic acid-Schiff(PAS)
- 高钾型周期性麻痹
hyperkalemic periodic paralysis(HyperPP)
- 功能独立性评价 Function Independent Measure(FIM)
- 寡克隆区带 oligoclonal bands(OB)
- 横贯性脊髓炎联盟工作组
Transverse Myelitis Consortium Working Group(TMCWG)
- 呼气末二氧化碳分压
end-tidal pressure of carbon dioxide(PetCO₂)
- 琥珀酸脱氢酶 succinodhydrogenase(SDH)
- 还原型辅酶 I 四氮唑还原酶
NADH-tetrazolium reductase(NADH-TR)
- 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸-reduced
nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-reduced
(NADPH)
- Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 肌纤维传导速度 muscle fiber conduction velocity(MFCV)
- 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)
- 急性横贯性脊髓炎 acute transverse myelitis(ATM)
- 急性运动轴索性神经病
acute motor axonal neuropathy(AMAN)
- 间质性肺疾病 interstitial lung disease(ILD)
- 经内镜逆行胰胆管造影术
endoscopic retrograde cholangiopancreatography(ERCP)
- 颈静脉球血氧饱和度
jugular bulb venous oxygen saturation(SjvO₂)
- 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)
- 聚偏二氟乙烯 polyvinylidene fluoride(PVDF)
- 抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)
- 抗溶血性链球菌素 O anti-streptolysin O(ASO)
- 抗双链 DNA 抗体
anti-double stranded DNA antibody(dsDNA)
- 抗原呈递细胞 antigen-presenting cell(APC)
- 抗中性粒细胞胞质抗体
anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)
- 空腹血清胰岛素 fasting serum insulin(FSI)
- 空腹血糖 fasting blood glucose(FBG)
- 扩展残疾状态量表 Expanded Disability Status Scale(EDSS)
- 辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)
- 类风湿因子 rheumatoid factor(RF)
- 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子
granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)
- 脉搏血氧饱和度 pulse oxygen saturation(SpO₂)
- 慢性脑低灌注 chronic cerebral hypoperfusion(CCH)
- 酶联免疫吸附试验
enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)
- 美国国家生物技术信息中心
National Center for Biotechnology Information(NCBI)
- 美国麻醉医师协会
American Society of Anesthesiologists(ASA)
- 脑电双频指数 bispectral index(BIS)
- 脑血流自动调节 cerebral autoregulation(CA)
- 脑氧饱和度 cerebral oxygen saturation(ScO₂)
- 脑氧代谢率 cerebral metabolic rate of oxygen(CMRO₂)
- 脑氧摄取率 cerebral extraction of oxygen(CEO₂)
- 脑组织氧分压 brain tissue partial pressure of oxygen(PbtO₂)
- 平均动脉压 mean arterial pressure(MAP)
- 前向角散射光 forward scatter(FSC)