

# 低钾型周期性麻痹基因型与临床表型相关性的研究进展

宫利平 综述 汤颖,李国忠 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科,黑龙江省哈尔滨市 150001

**摘要:**原发性低钾型周期性麻痹和甲状腺毒性周期性麻痹是由于编码某些离子通道的基因发生突变,导致反复发作为肌无力伴血清钾降低,为离子通道相关周期性麻痹,突变位点不同,临床表型亦不相同,且存在种族差异性。近年来对低钾型周期性麻痹基因型-临床表型相关性的研究日益受到重视,并取得一定进展。

**关键词:**周期性麻痹;基因型;临床表型;离子通道;基因突变

低钾型周期性麻痹(hypokalemic periodic paralysis, HypoPP)以发作性肌无力伴血清钾降低、补钾后肌无力迅速缓解为特征,为周期性麻痹(periodic paralysis, PP)中最常见类型。

## 1 概述

HypoPP按病因可分为原发性和继发性两大类。原发性HypoPP包括家族遗传性(familial hypokalemic periodic paralysis, FHypoPP)和散发性(sporadic hypokalemic periodic paralysis, SHypoPP)两型,我国以散发性多见。甲状腺毒性周期性麻痹(thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis, TPP)在亚洲人群继发性HypoPP中最为多见,临床表现与原发性HypoPP极为相似,约占全部继发性HypoPP的90%以上,是SHypoPP的2倍,2%的亚裔甲亢患者出现TPP,但在西方人种中罕见<sup>[1]</sup>,具有显著的人种分布特征。近年来随着经济全球化进展,亚裔人广泛分布于西方国家,HypoPP和TPP在西方国家越来越常见,引起了更多的关注。两者虽均为离子通道相关性HypoPP,但基因突变类型不同,临床表型不同且存在种族差异。本文就此进行综述如下,旨在提高临床医生的认识,推动基因研究的进展,更好地指导临床治疗。

## 2 流行病学

### 2.1 原发性HypoPP的流行病学

原发性HypoPP为常染色体显性遗传,发病率约为1/10万,男性约占62%,女性占38%,男性致病基因外显率高于女性,故男性患者多于女性<sup>[2]</sup>。西方人群中FHypoPP多见,我国SHypoPP远多于FHypoPP。

### 2.2 TPP的流行病学

TPP在亚洲人和高加索人种中高发。90%的报道病例来自中国和日本。在中国和日本的甲亢人群中TPP患病率分别为1.8%和1.9%,而在北美甲亢人群中仅为0.1%~0.2%<sup>[3]</sup>。1967年调查显示,中国男性甲亢患者中TPP患病率为13%~14%<sup>[4]</sup>,女性仅为0.17%<sup>[3]</sup>。1991年,日本男性甲亢患者TPP患病率为4.3%,女性甲亢患者为0.4%<sup>[5]</sup>。高加索裔甲亢患者TPP患病率约0.1%~0.2%<sup>[6]</sup>。泰国、菲律宾、越南、韩国和马来西亚也有TPP的报道<sup>[7]</sup>。TPP在西方白种人中少见。造成此种族差异性的原因尚不清楚。TPP以散发多见,95%以上的TPP病例为散发。我国以SHypoPP多见。柯青等<sup>[8]</sup>认为,其原因可能为由于种族差异,亚洲女性HypoPP基因突变的外显率低。不同种族HypoPP基因外显率不同的原因尚不清楚,有人提出HypoPP受多基因影响,并非单基因病;也有人认为,HypoPP可能是X-连锁隐性遗传<sup>[8]</sup>。

## 3 基因型与临床表型的相关性

### 3.1 FHypoPP

FHypoPP的相关基因研究较多,但仍有20%~30%的FHypoPP患者未能确定致病基因。

**3.1.1 CACNA1S基因** 60%的FHypoPP患者致病基因为CACNA1S基因,即HypoPP1型。CACNA1S基因位于1号染色体长臂(1q31-32),包含44个外显子,编码骨骼肌细胞二氢吡啶受体敏感的L型钙离子通道(calcium channel of skeletal muscle)蛋白,该离子通道蛋白位于横管系统,通过调控肌质网钙离子的释放而影响肌肉的兴奋-收缩

收稿日期:2011-11-28;修回日期:2012-04-10

作者简介:宫利平(1984-),女,在读硕士研究生,主要从事低钾型周期性麻痹的相关研究。

通讯作者:汤颖(1973-),女,副主任医师,硕士生导师。E-mail:hydtangying@hotmail.com。

偶联。该通道是由5个亚基组成的多聚体,即 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ 。 $\alpha 1$ 亚基是主要的功能单位,由二氢吡啶受体及其配体的结合位点和钙离子通道阻滞剂的结合位点<sup>[9]</sup>组成。 $\alpha 1$ 亚基由4个同源结构域(D I-D IV)组成,这4个结构域围成一个离子孔道,每个结构域包括6个跨膜 $\alpha$ 螺旋结构(S1-S6),这6个跨膜螺旋结构含2个不同的功能区域,其中S5和S6为孔道区域,S1-S4为电压传感区域<sup>[10]</sup>。S4片段是电压感受器的关键部位,大部分CACNA1S突变影响S4片段,少数影响S3片段<sup>[11]</sup>。

FHypoPP相关的CACNA1S基因突变位点分别位于11、21和30号外显子上,至今发现的突变类型包括:Arg528His、Arg528Gly、Arg1239His、Arg1239Gly、Arg897Ser、Arg174Trp、Val876Glu<sup>[12]</sup>及His916Gln<sup>[10]</sup>。HypoPP1型患者男性多于女性,男女比例约为1.2:1~2.3:1。韩国和日本报道的个别家系中也有女性患者居多的情况<sup>[13]</sup>。HypoPP1型患者较HypoPP2型(见后文)患者发病年龄早(平均年龄分别为10岁,16.5岁),瘫痪持续时间长(平均时间分别为20h,1h)<sup>[14]</sup>。HypoPP1型中CACNA1S Arg528His和Arg1239His突变最为常见。

不同CACNA1S基因突变类型的HypoPP患者除具有HypoPP的典型表现外,又各具特点。CACNA1S Arg528His和Arg1239His患者发病年龄早,男性外显率高,症状较重,多有HypoPP家族史<sup>[15]</sup>。国内CACNA1S Arg528His和Arg1239His患者表现为儿童期发病,青春期加重,30岁以后病情减轻,碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺治疗有效<sup>[16]</sup>,无持久性肌无力表现。2001年日本报道了一个Arg1239His突变家系,首发年龄更小(3~7岁),部分患者首次发病就有持久性肌无力表现,与国内报道的特征略有差异<sup>[17]</sup>。CACNA1S基因Arg528His突变在女性携带者中外显率低,为0.35%~0.45%,可以没有症状或症状轻;但男性携带者较严重。也有报道,CACNA1S基因Arg528His突变的一些家系中女性外显率高,韩国的一个CACNA1S Arg528His家系中女性外显率为0.88%<sup>[13]</sup>。CACNA1S Arg528His(平均约1h)较CACNA1S Arg1239Gly(平均长达16h)患者瘫痪的持续时间短。此外,CACNA1S Arg1239Gly患者家庭成员有双踝关节跖屈畸形。CACNA1S Arg528His者对冷暴露不敏感,

但寒冷常是CACNA1S Arg1239His患者瘫痪发作的诱因,这一特征在非洲家系中发生率最高(达77%)<sup>[18]</sup>。大部分CACNA1S Arg528His和CACNA1S Arg1239His患者对酒精不敏感。Arg1239His突变家系的女性患者易于月经前期发作,妊娠期间无发作,可能与雌、孕激素水平有关;但在非洲Arg1239His突变家系中,80%女性患者妊娠期和围产期瘫痪发作加重<sup>[18]</sup>。Arg528His CACNA1S基因和Arg1239Gly CACNA1S基因突变患者可见呼吸窘迫。CACNA1S His916Gln基因突变在男性中完全外显,而在女性中不外显,故男性基因携带者发病,女性不发病<sup>[10]</sup>。国内一CACNA1S Arg528Gly家系,男性完全外显,女性外显率为83%,补钾治疗有效<sup>[19]</sup>。CACNA1S基因Arg1239Gly突变患者乙酰唑胺治疗无效。有学者认为,乙酰唑胺为碳酸酐酶抑制剂,有酸化血液的作用。突变基因中偏酸的组氨酸(His)替代突变氨基酸,pH值在一定程度上有所下降,骨骼肌细胞的此种pH值降低可能是对缺陷的自身代偿,突变造成的通道失活相应减轻,此时乙酰唑胺治疗有效。反之,甘氨酸(Gly)替代的基因突变对pH无影响,故甘氨酸替代的突变患者不能从乙酰唑胺治疗中受益。同理,CACNA1S基因Arg528Gly突变患者也无法从乙酰唑胺治疗中受益<sup>[20]</sup>。有报道显示,CACNA1S基因Arg1239Gly突变患者安体舒通治疗有效<sup>[21]</sup>。

3.1.2 SCN4A基因 FHypoPP相关基因10%为SCN4A基因,即HypoPP2型。SCN4A基因位于17号染色体长臂(17q22-23),包含24个外显子,编码电压门控钠通道 $\alpha$ 亚基,SCN4A基因编码产生的骨骼肌电压门控钠离子通道由 $\alpha$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 三个亚基组成, $\alpha$ 亚基是主要的功能单位。该 $\alpha$ 亚基的结构与CACNA1S基因编码的L型钙通道 $\alpha 1$ 亚基相似,由4个同源结构域(D I-D IV)组成,每个结构域含有6个跨膜 $\alpha$ 螺旋(S1-S6)。S4富含正电荷残基,是通道的电压感受器,对膜电位敏感,当膜电位去极化时,S4片段跨膜移动引起S5-S6通道的构象变化,激活通道。SCN4A基因突变导致骨骼肌钠通道的慢失活增强,膜上的功能性钠离子通道数目减少,不足以启动和传播动作电位,肌纤维的兴奋性减低甚至丧失,出现发作性肌无力<sup>[8]</sup>。

与HypoPP有关的SCN4A基因突变位点位于12和19号外显子上,至今发现的突变类型包括:

Arg669His、Arg672Ser、Arg672His、Arg672Gly、Arg672Cys<sup>[1]</sup>、Arg1132Gln 和 Pro1158Ser。Park 等<sup>[22]</sup>首次在亚洲人群中发现 SCN4A 基因的 Arg222Trp 突变。柯青等<sup>[23]</sup>还报道了 SCN4A 基因的 Val781Ile 突变,现认为此突变与 HypoPP 关系不大,可能是正常基因多态性。SCN4A 基因突变位点常见于 669 和 672。

SCN4A 基因突变家系具有一些共同的临床特征,包括男性和女性多为完全外显率、发病年龄早、发作后有肌痛、肌肉活检可见管状聚集物。2001 年 Sternberg 等<sup>[24]</sup>对 58 例法国 HypoPP 患者进行研究,发现乙酰唑胺治疗 SCN4A 基因突变患者无效。法国 SCN4A Arg672Gly 患者临床特点为发病年龄早,男性和女性中均为完全外显。SCN4A Arg672His 患者的临床特点为青春期发病,25 岁以后病情减轻<sup>[24]</sup>。柯青等<sup>[16]</sup>报道的一个中国 SCN4A Arg672His 突变家系男性患者不完全外显,女性杂合子不发病,补钾治疗有效,乙酰唑胺治疗无效,与国外报道的 SCN4A 基因突变类型不同。韩国 SCN4A Arg669His 女性患者临床症状缺失或症状轻微<sup>[26]</sup>。王卫庆等<sup>[25]</sup>报道中国 SCN4A Arg672Gly 患者临床特点为突变发病早,在女性中表现为不完全外显,发作后肌痛重,病理表现为管性聚集,乙酰唑胺治疗会致肌无力加重。可见,同样的基因突变类型在不同种族间临床表型存在差异。部分 SCN4A Arg672Gly 和 Arg672Ser 患者乙酰唑胺治疗后麻痹发作加重<sup>[24, 27]</sup>。SCN4A Arg672Gly 和 Arg672Cys 患者可有呼吸窘迫。Arg672Cys 基因在韩国女性中不完全外显。2003 年, Sugiura 等<sup>[28]</sup>提出, Pro1158Ser 位点突变时钠通道功能受温度变化的影响很大,低温时钠通道表现超极化状态,诱发麻痹发生。有文献报道, SCN4A 基因突变与高钾型周期性麻痹 (HyperPP), 正常血钾型周期性麻痹 (NormoKPP), 先天性副肌强直 (PC) 和钾加重的肌强直 (PAM) 等有关<sup>[29]</sup>。

**3.1.3 KCNE3 基因** 约 1% 的 FHypoPP 患者存在编码电压门控钾通道的 KCNE3 基因缺陷,即 HypoPP3 型<sup>[30]</sup>。KCNE3 基因位于 11 号染色体长臂 (11q13-14), 编码多肽 MiRP2 (MinK-related peptide 2), MiRP2 与亚单位 Kv3.4 共同形成 MiRP2-Kv3.4 复合体,即骨骼肌 A-型通道。Kung 等<sup>[9]</sup>认为该复合体将减少动作电位的外向电流,削减维持静息电位的能力,使静息电位易于转为异常的去极电压,是肌无力

发生的机制。至今为止, KCNE3 基因只被发现存在一处错义突变位点即 Arg83His。另一些研究显示, KCNE3 基因突变在正常人和 HypoPP 患者中差异无统计学意义,与 PP 的相关性存在争议。

### 3.2 SHypoPP

我国 SHypoPP 远多于 FHypoPP,但关于 SHypoPP 的遗传学研究较少。仅少数 SHypoPP 患者中发现了 FHypoPP 的致病基因,推测多数 SHypoPP 患者可能由个体发生的新基因突变所致<sup>[31]</sup>。SHypoPP 多见的原因可能是因为 FHypoPP 基因在女性中外显率下降,一些不外显的女性基因携带者将突变传递给子代,导致子代发病,也是我国 SHypoPP 患者居多的原因之一<sup>[16]</sup>。Lin 等<sup>[31]</sup>在 12 例 SHypoPP 患者中仅发现一例 CACNA1S Arg528His 患者, Sung 等<sup>[32]</sup>在 60 例 SHypoPP 患者中发现了 4 例患者分别具有 CACNA1S Arg1239His、SCN4A Arg669His 和 Arg1135His 突变。Cheng 等<sup>[6]</sup>报道, KCNJ18 基因编码的钾电流通道的 Kir2.6 突变与 SHypoPP 相关,突变位点包括 R43C、V168M、A200P (即 Arg43Cys、Val168Met、Ala200Pro)。

### 3.3 TPP

近年来, TPP 相关基因是临床研究热点。迄今,人们尚未在 TPP 患者中找到与 FHypoPP 相同的钙离子通道基因突变。2002 年 Cerutti 等<sup>[33]</sup>首次在一个 44 岁高加索 TPP 男患中发现了 KCNE3 Arg83His 突变基因。基于 TPP 的临床表现与 FHypoPP 极为相似, Cerutti 等认为 TPP 的发病机制可能与 HypoPP3 相同。但是, Tang 等<sup>[34]</sup>在 79 名我国 TPP 患者中未发现 KCNE3 基因突变。随后, Lane 等<sup>[35]</sup>发现在西方白种人 TPP 患者中存在 SCN4A 基因 Arg672Ser 突变,先证者及其父亲和弟弟均存在该基因缺陷,弟弟表现 HypoPP 但无甲状腺功能亢进,提示 TPP 和 FHypoPP 突变基因具有重叠性,同样的突变基因既可引起 HypoPP,也可导致 TPP。Rolim 等<sup>[36]</sup>在我国 TPP 患者未发现 FHypoPP 的致病基因 CACNA1S 和 SCN4A 突变,推测 TPP 的致病基因存在种族差异。近期, Ryan 等<sup>[37]</sup>发现了一个新的钾电流通道的 Kir2.6,其异常与 TPP 相关。Kir2.6 由 KCNJ18 基因 (17p11.1-2) 编码,骨骼肌中有表达,其转录受甲状腺激素 T3 调节。现已发现 9 个 Kir2.6 突变位点与 TPP 发病相关,即 R43C、V168M、A200P、R205H、T354M、K366R、R399X、Q407X 和 I144fs。其中, R399X 和

Q407X 突变位点最常见,该位点位于 Kir2.6 通道的 C-末端,Kir 通道功能缺失致钾外流减少,膜去极化,肌肉兴奋性降低,导致 TPP 患者的麻痹发作<sup>[36]</sup>。研究表明,钾通道 Kir2.6 的变异在拉美及欧洲 TPP 患者中高达 33%,亚洲人种中则较低,存在种族差异性。

还有研究认为,电压依赖性钙通道基因的单核苷酸多态性与 TPP 发病相关,基因多态性的改变将影响甲状腺素对钙通道的作用,导致患者发病<sup>[27]</sup>。肖竹等<sup>[38]</sup>发现四川地区汉族男性人群 CACNA1S 基因 11 号外显子 C1491T、T1551C 和 C1564T 存在单核苷酸多态性,但可能与 TPP 发病无关。Silva 等<sup>[39]</sup>报道,CACNA1S 基因 11 号外显子 1551 位点 C/T 和 1564 位点 C/T 多态性可能为 TPP 的易患基因。胡建霞等<sup>[40]</sup>在我国北方汉族男性 TPP 患者中也发现了 CACNA1S 基因 11 号外显子 1551 位点 C/T 的单核苷酸多态性,推测是 TPP 的易感基因;同时也发现 CACNA1S 基因 26 号内含子 67A/G 多态性与男性 TPP 相关。此外,骨骼肌存在  $\beta$ -肾上腺素能受体 (ADRB2),甲状腺素可使 ADRB2 上调,ADRB2 基因多态性与肾上腺素能系统的活性调节相关<sup>[41]</sup>,ADRB2 受体又是钠钾泵的重要调节因子,ADRB2 基因多态性影响钠钾泵的活性。TPP 患者白细胞和血小板  $\text{Na}^+/\text{k}^+$ -ATP 酶的数量和活性均有增强<sup>[26]</sup>,高甲状腺素和高胰岛素水平是  $\text{Na}^+/\text{k}^+$ -ATP 酶活性上升的诱因。ADRB2 基因位于染色体 5q32,存在三种单核苷酸多态 47T/C、Arg16Gly (46A/G) 和 Gln27Glu (79C/G),与 TPP 的易感性相关。韩国 TPP 患者中未发现 ADRB2 基因多态性,可见该基因的多态性存在种族差异<sup>[42]</sup>。

#### 4 展望

综上所述,HypoPP 是离子通道病,不仅具有基因异质性,还具有表型异质性。不同突变的临床表现,相同突变不同种族的临床表现均存在差异。目前我们对国内神经科患病人数众多的 SHypoPP 和 TPP 的致病基因及发病机制仍所知甚少,相信会是今后的研究方向。

#### 参 考 文 献

[1] Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HA, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology*, 2004, 63(9): 1647-1655.

[2] Fontaine B, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, et al. Mapping of the Hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to

chromosome 1q31-32 in three European families. *Nat Genet*, 1994, 6(3): 267-272.

- [3] McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J*, 1967, 1(5538): 451-455.
- [4] Sternberg D, Tabti N, Hainque B, et al. Hypokalemic periodic paralysis. *Gene Reviews*, April 28, 2009, Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=hpp>
- [5] Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(7): 2490-2495.
- [6] Cheng CJ, Lin SH, Lo YF, et al. Identification and Functional Characterization of Kir2.6 Mutations Associated with Non-familial Hypokalemic Periodic Paralysis. *J Biol Chem*, 2011, 286(41): 27425-27435.
- [7] Goh SH. Thyrotoxic periodic paralysis: reports of seven patients presenting with weakness in an Asian emergency department. *Emerg Med J*, 2002, 19(1): 78-79.
- [8] 柯青,吴卫平.原发性低钾型周期性麻痹相关离子通道基因突变研究进展. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2006, 13(1): 49-52.
- [9] Kung AW, Lau KS, Fong GC, et al. Association of novel single nucleotide polymorphisms in the calcium channel alpha 1 subunit gene (Ca(v)1.1) and thyrotoxic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(3): 1340-1345.
- [10] Li FF, Li QQ, Tan ZX, et al. A Novel Mutation in CACNA1S Gene Associated with Hypokalemic Periodic Paralysis Which has a Gender Difference in the Penetrance. *J Mol Neurosci*, 2012, 46(2): 378-383.
- [11] Finsterer J. Primary periodic paralyses. *Acta Neurol Scand*, 2008, 117(3): 145-158.
- [12] Ke T, Gomez CR, Mateus HE, et al. Novel CACNA1S mutation causes autosomal dominant hypokalemic periodic paralysis in a South American family. *J Hum Genet*, 2009, 54(11): 660-664.
- [13] Kim MK, Lee SH, Park MS, et al. Mutation screening in Korean hypokalemic periodic paralysis patients: a novel SCN4A Arg672Cys mutation. *Neuromuscul Disord*, 2004, 14(11): 727-731.
- [14] Venance SL, Cannon SC, Fialho D, et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain*, 2006, 129(1): 8-17.
- [15] Ikeda Y, Watanabe M, Shoji M. Mutation analysis of the CACNL1A3 gene in Japanese hypokalemic periodic paralysis families. *Nihon Rinsho*, 1997, 55(12): 3247-3252.
- [16] 柯青,吴卫平,徐全刚,等.家族性低钾性周期性麻痹的基因突变与临床特征. *中华神经科杂志*, 2006, 39(5): 323-327.

- [17] Kusumi M, Kumada H, Adachi Y, et al. Muscle weakness in a Japanese family of Arg1239His mutation hypokalemic periodic paralysis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2001, 55(5):539-541.
- [18] Dias da Silva MR, Cerutti JM, Tengan CH, et al. Mutation linked to familial hypokalaemic periodic paralysis in the calcium channel alpha subunit gene (Car1.1) are not associated with thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 56(3):367-375.
- [19] Wang Q, Liu M, Xu C, et al. Novel CACNA1S mutation causes autosomal dominant hypokalemic periodic paralysis in a Chinese family. *J Mol Med (Berl)*, 2005, 83(3):203-208.
- [20] Matthews E, Hanna MG. Muscle channelopathies: does the predicted channel gating pore offer new treatment insights for hypokalaemic periodic paralysis? *J Physiol*, 2010, 588(11):1879-1886.
- [21] Kim JB, Lee KY, Hur JK. A Korean family of hypokalemic periodic paralysis with mutation in a voltage-gated calcium channel (R1239G). *J Korean Med Sci*, 2005, 20(1):162-165.
- [22] Park YH, Kim JB. An atypical phenotype of hypokalemic periodic paralysis caused by a mutation in the sodium channel gene SCN4A. *Korean J Pediatr*, 2010, 53(10):909-912.
- [23] 柯青, 罗本燕, 吴卫平, 等. SCN4A 基因 V7811 突变与原发性低钾性周期性麻痹. *中华神经科杂志*, 2007, 40(9):595-599.
- [24] Sternberg D, Maisonneuve T, Jurkat-Rott K, et al. Hypoalaemic periodic paralysis type2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. *Brain*, 2001, 124(6):1091-1099.
- [25] 王卫庆, 姜蕾, 朱娜, 等. 中国人低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(6):523-526.
- [26] Kim JB, Kim MH, Lee SJ, et al. The Genotype and Clinical Phenotype of Korean Patients with Familial Hypokalemic Periodic Paralysis. *J Korean Med Sci*, 2007, 22(6):946-951.
- [27] 李里, 朱雨岚, 王维治. 低钾性周期性麻痹与离子通道病. *中华神经医学杂志*, 2006, 5(2):210-212.
- [28] Sugiura Y, Makita N, Li L, et al. Cold induces shifts of voltage dependence in mutant SCN4A, causing hypokalemic periodic paralysis. *Neurology*, 2003, 61(7):914-918.
- [29] 郭秀海, 吴卫平, 朱克. 骨骼肌钠通道病. *国外医学神经病学神经外科学分册*, 2003, 30(5):499-501.
- [30] Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Periodic paralysis mutation MiRP2-R83H in controls: interpretations and general recommendation. *Neurology*, 2004, 62(6):1012-1015.
- [31] Lin SH, Hsu YD, Cheng NL, et al. Skeletal muscle dihydropyridine-sensitive calcium channel (CACNA1S) gene mutations in Chinese patients with hypokalemic periodic paralysis. *Am J Med Sci*, 2005, 329(2):66-70.
- [32] Sung CC, Cheng CJ, Lo YF, et al. Genotype and Phenotype Analysis of Patients With Sporadic Periodic Paralysis. *Am J Med Sci*, 2011, [Epub ahead of print].
- [33] Dias Da Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LA, et al. A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(11):4881-4884.
- [34] Tang NL, Chow CC, Ko GT, et al. No mutation in the KCNE3 potassium channel gene in Chinese thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 61(1):109-112.
- [35] Lane AH, Markarian K, Brazziunene L. Thyrotoxic Periodic Paralysis Associated with a Mutation in the Sodium Channel Gene SCN4A. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004, 17(12):1679-1682.
- [36] Rolim AL, Lindsey SC, Kunii IS, et al. Ion channelopathies in endocrinology: recent genetic findings and pathophysiological insights. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2010, 54(8):673-681.
- [37] Ryan DP, da Silva MR, Soong TW, et al. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell*, 2010, 140(1):88-98.
- [38] 肖竹, 黎黎, 李舍予, 等. 中国四川地区汉族人 CACNA1S 基因 11 号外显子单核苷酸多态性与甲状腺毒性低钾周期性麻痹的关系. *生物医学工程学杂志*, 2011, 28(3):547-558.
- [39] Dias da Silva MR, Cerutti JM, Tengan CH, et al. Mutation linked to familial hypokalaemic periodic paralysis in the calcium channel alpha subunit gene (Car1.1) are not associated with thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 56(3):367-375.
- [40] 胡建霞, 阎胜利. 钙通道  $\alpha 1$  亚基基因 11 外显子 1551 位点 T/C 多态性与甲亢性周期性麻痹的相关性研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(6):576-577.
- [41] Leineweber K, Brodde OE.  $\beta 2$ -Adrenoceptor polymorphisms: relation between in vitro and in vivo phenotypes. *Life Sci*, 2004, 74(23):2803-2814.
- [42] Kim TY, Song JY, Kim WB, et al. Arg16Gly polymorphism in  $\beta 2$ -adrenergic receptor gene is not associated with thyrotoxic periodic paralysis in Korean male patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62(5):585-589.