

低钾型周期性麻痹患者的临床及基因特征

崔云英 王 芬 李春艳 童安莉

摘要 **目的** 分析低钾型周期性麻痹患者的临床特征及基因突变特点。**方法** 对 32 例低钾型周期性麻痹患者进行基因筛查,发现 6 例存在基因突变,回顾性分析这 6 例患者的临床及基因特征,并进行家系研究。基因检测应用聚合酶链式反应后直接测序。**结果** 6 例患者均青少年发病,5 例发作有明确诱因,检测血钾低且补钾治疗有效。5 例患者有明确低钾型周期性麻痹家族史。患者基因突变分别为 CACNA1S 基因 c. 1583G > A (p. Arg528His)、c. 2627T > A (p. Val876Glu)、c. 2690G > A (p. Arg897Met) 及 c. 2700G > C (p. Arg900Ser) 突变以及 SCN4A 基因 c. 2015G > A (p. Arg672His) 和 c. 2024G > A (p. Arg675Gln) 突变,其中 CACNA1S 基因 p. Arg528His 和 SCN4A 基因 p. Arg672His 为热点突变,Arg897Met 为新的突变位点。**结论** 6 例低钾型周期性麻痹患者临床表现典型,存在 CACNA1S 或 SCN4A 基因的胚系突变,CACNA1S Arg897Met 为新的突变位点。

关键词 低钾型周期性麻痹 基因突变 临床特点

中图分类号 R58

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.019

Clinical and Genetic Features of Hypokalemic Periodic Paralysis. Cui Yunying, Wang Fen, Li Chunyan, et al. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract **Objective** To analyze clinical features and gene mutations of patients with hypokalemic periodic paralysis. **Methods** Gene sequencing in 32 patients with hypokalemic periodic paralysis revealed gene mutation in six patients. Clinical data of the six cases and their families' profiles were analyzed retrospectively. Gene mutation was determined by polymerase chain reaction and sequencing. **Results** All of the six patients were attacked by periodic paralysis with decreased serum potassium level in adolescence, and five patients had significant inducement before the attacks. Potassium supplements were effective in relieving symptom and raising serum potassium levels. Five patients had a family history of hypokalemic periodic paralysis. The patients had genetic mutations including CACNA1S c. 1583G > A (p. Arg528His), c. 2627T > A (p. Val876Glu), c. 2690G > A (p. Arg897Met), c. 2700G > C (p. Arg900Ser) and SCN4A c. 2015G > A (p. Arg672His), c. 2024G > A (p. Arg675Gln). CACNA1S p. Arg528His and SCN4A p. Arg672His are hotspots, and CACNA1S Arg897Met was novel mutation. **Conclusion** All of the six patients have typical clinical manifestations, as well as germline mutation of CACNA1S gene or SCN4A gene. CACNA1S Arg897Met is novel mutation.

Key words Hypokalemic periodic paralysis; Gene mutation; Clinical feature

低钾型周期性麻痹(hypokalemic periodic paralysis)是以骨骼肌发作性弛缓性麻痹,发作时伴随血清钾降低的疾病,为常染色体显性遗传病,发生率为1/10万。研究证实该病与离子通道基因突变密切相关,涉及的离子通道基因主要有CACNA1S、SCN4A、KCNE3,分别编码骨骼肌电压门控钙通道 $\alpha 1$ 亚单位、钠通道 α 亚单位及钾通道辅助亚单位MRP2。国外报道以家族性聚集多见,80%患者可找到相关基因突变。但目前国内报道家族性低钾型周期性麻痹较

少,以散发病例报道居多,较多病例未发现基因突变。本研究筛查低钾型周期性麻痹相关的基因突变,总结该病临床特征及基因突变特点。

资料与方法

对2013~2015年在北京协和医院就诊的32例低钾型周期性麻痹患者的CACNA1S、SCN4A和KCNE3基因进行检测,发现其中6例患者存在基因突变。回顾性分析这6例患者的临床特征,收集临床资料包括血和尿电解质、肾功能、动脉血气分析、甲状腺功能、立位醛固酮和肾素活性等。这些患者已在临床中除外了肾脏、肾上腺和甲状腺疾病。分析6例患者的基因突变特点,并对其家系成员进行病史采集。

基因检测:获患者知情同意后,抽取其外周血,提取基因组DNA,对CACNA1S、SCN4A和KCNE33个

基金项目:国家临床重点专科基金资助项目(WBYZ2011-873)

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院内分泌科、卫生部内分泌重点实验室

通讯作者:童安莉,电子信箱:tonganli@hotmail.com

基因的突变热点外显子进行聚合酶链式反应(PCR)扩增,包括 CACNA1S 基因第 11、12、21、30 号外显子、SCN4A 基因的第 12、13、18、19、21、24 号外显子及 KCNE3 基因第 3 号外显子。PCR 引物见表 1,PCR 反

应条件为 95℃ 变性 5min,94℃ 变性 30s,60℃ 退火 35s,72℃ 延伸 1min,共 35 个循环,最后 72℃ 延伸 7min。对纯化的 PCR 产物进行正反向测序。查阅 OMIM 和 Gene Tests 相关报道并进行比对。

表 1 引物序列

基因名字	外显子	引物名称	引物序列(5'→3')	条带大小(bp)
CACNA1S	11	CACNA-11F	TCCATGGTGCCTTGGAAA	489
		CACNA-11R	TCAAAGGAGGGAGGGAAGTCT	
	20	CACNA-20F	TTAGGCCACTGCAAGGAGTT	433
		CACNA-20R	CACATTCCAGCTGGTGACAA	
	21	CACNA-21F	GAGCTTCTAGCCACCCACAG	497
		CACNA-21R	CATAGCTACCCAGCCTCAT	
SCN4A	30	CACNA-30F	GATGGTCCCGAACTAGTGGA	500
		CACNA-30R	GAGCAGAGCCACGTAGCGTA	
	12	SCN4A-12F	ATGCCACTCCTGCTCCTCT	440
		SCN4A-12R	AGAGGAGGCCTCGTTTTCAG	
	13	SCN4A-13F	TTAGCAGAAGGGCACACTGA	387
		SCN4A-13R	GACGATGAGGAAGGAGTGGA	
	18	SCN4A-18F	CCCACTAGGGAGGGGATCTA	361
		SCN4A-18R	CTCTCTGCTTCCCTCTGGTG	
	19	SCN4A-19F	CAACCTGCACACACACAGC	354
		SCN4A-19R	GAGGCTCTCGCACTCAGACT	
	21	SCN4A-21F	GAGGGAGACTTGGCAGCA	398
		SCN4A-21R	CCTGAACCAACAACCTGGTA	
KCNE3	24	SCN4A-24F	CATCATCTGCCTGTTCGAGA	365
		SCN4A-24R	GGGTGTCCACGAAGTCTGAG	
	3	KCNE-3F	CCAAACCATATCAGCCATGA	600
		KCNE-3R	ACGACCTCCCTAACCCTGT	

结 果

6 例患者均为男性,青少年起病(表 2)。发作频率每周 1 次到每年 5~6 次不等,其中,患者 2 随年龄增长,发作频率逐渐减少。6 例患者发作时检测到的最低血钾为 1.5~2.4mmol/L。发作时表现为乏力、肢

端麻木、四肢无力、不能翻身等,其中 2 例患者发作时有吞咽及呼吸肌受累。5 例患者发作前有明确诱因,为饱食、进食大量甜食、运动及感冒等。仅患者 2 葡萄糖诱发试验阳性。6 例患者均对补钾治疗效果好。

表 2 患者一般资料

患者	年龄 (岁)	性别	起病年龄 (岁)	发作频率	发作最低 血钾水平 (mmol/L)	伴随 症状	诱发 因素	就诊空腹 血钾水平 (mmol/L)	服糖 75g 后 最低血钾水平 (mmol/L)	补钾 治疗	家族史
患者 1	24	男性	12	2~3 次/月	2.0	四肢麻木无力 偶有吞咽困难	甜食 运动	3.6	4.3	有效	有
患者 2	42	男性	17	1 次/月→ 1 次/年	2.4	乏力、软瘫	感冒运动	4.2	3.4	有效	有
患者 3	32	男性	19	2~3 次/月	1.5	乏力、偶有呼吸 困难	饱食	4.5	4.4	有效	有
患者 4	15	男性	13	5~6 次/年	1.6	软瘫不能翻身	无	4.1	3.6	有效	无
患者 5	13	男性	3	1 次/3 年→ 1 次/3~5 天	1.9	软瘫	运动甜食	3.6	3.1	有效	有
患者 6	16	男性	15	3~4 次/年	1.8	心慌、软瘫	输糖后	3.6	3.8	有效	有

6 例患者中有 5 例有明确的低钾型周期性麻痹家族史(图 1A)。患者 1 母亲 17 岁发病,表现为四肢

麻木及无力,每年发作 4~5 次,29 岁以后未再发病,其母亲经基因检测发现与患者有相同的基因突变。

患者2家族中患病成员16~19岁发病,40岁后发病次数逐渐减少。患者3家族中患病成员均为男性,14~15岁发病,30~40岁后发作频率减少至不再发作。患者5母亲9岁发病,表现为双下肢无力,严重时每日均有发作,30岁后很少发作。患者6母亲及表哥发病,母亲10余岁发病,表现为全身无力,每年发作1~2次,35岁后很少发作。患者6的表哥13岁发病,表现为双下肢麻木及无力,每年发作4~5次。

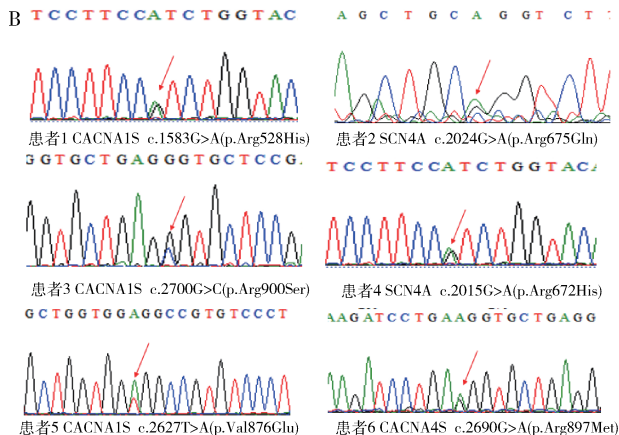
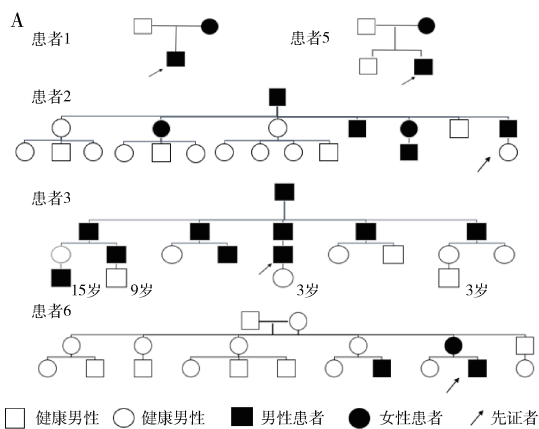


图1 家系图及基因突变

A. 家系图; B. 基因突变结果

讨 论

低钾型周期性麻痹患者多在青少年期起病,随年龄增长发作次数逐渐减少,发作有较明显的诱因,国外总结常见的诱因有剧烈运动(67%),饱餐或过多甜食(45%),寒冷刺激(24%)、压力(12%)及高盐(11%)等。起病年龄从2~30岁不等,多在青春期的起病,女性发病年龄较男性早。该疾病存在不全外显率,男性外显率高于女性,因此临床上男性患者较多见。发作频率从每天1次到多年1次不等。发作时平均血钾水平为1.8~2.3mmol/L。低钾血症引起致命的心律失常、呼吸肌无力及特殊情况时发病(如游泳、开车等)是该疾病的主要致死原因^[1]。本文6例患者均为男性,青少年起病,发作频率约1次/2个月~3次/月,发作时最低血钾1.5~2.4mmol/L,发病诱因为饱食、甜食、感冒和运动。临床表现均与文献报道一致。

国外报道80%低钾型周期性麻痹患者能找到基因突变,CACNA1S基因突变占所有突变的60%,其中以Arg528His、Arg1239His突变最常见,分别占35%和20%。SCN4A基因突变占20%,其中

6例患者均为致病基因错义突变(图1B),均是保守的精氨酸被其他氨基酸取代。患者1、3、5和6存在CACNA1S基因突变,分别为位于外显子11的c.1583G>A(p.Arg528His)、外显子21的c.2700G>C(p.Arg900Ser)、外显子20的c.2627T>A(p.Val876Glu)和外显子21的c.2690G>A(p.Arg897Met)突变。患者2和4存在SCN4A基因突变,分别为外显子13的c.2024G>A(p.Arg675Gln)和外显子12的c.2015G>A(p.Arg672His)突变。

Arg672His占10%。国内报道的突变位点与西方国家基本相同。中国香港地区报道家系突变率为30%(11/36),中国大陆的研究结果提示家系突变率为21%(3/14)^[2,3]。其他更小样本的家系研究大多没有发现致病基因突变^[4~7]。散发病例中基因突变率也非常低:大陆研究报道,71例散发病例中仅发现1例存在基因突变,突变率为1.4%,中国台湾地区报道的散发病例的突变率为6%(4/60例),中国香港地区为0(0/97例)^[8,9]。CACNA1S及SCN4A基因为低钾型周期性麻痹最常见突变基因,分别编码L-型电压门控钙通道 $\alpha 1$ 亚单位及骨骼肌电压门控钠通道 α 亚单位。该钙通道与钠通道结构相似,均为由多个亚单位构成的多聚体,各亚单位均由4个同源结构域(I~IV)组成,4个结构域围成一个离子通道,每个结构域包含6个跨膜 α 螺旋结构(S1~S6),其中S4片段是电压感受器的关键部位,目前发现的突变位点大多发生在各个结构域的S4片段^[10]。

本研究中4例患者为CACNA1S基因突变,为Arg528His、Arg900Ser、Val876Glu、Arg897Met突变,突变分别位于第II结构域及第III结构域的S4片段。

Arg528His 突变是迄今为止报道最多的突变。国外报道该突变约占所有突变的 35%,携带该致病基因的患者起病年龄平均 14~17 岁,女性携带者外显率为 50%,男性携带者为完全外显^[1]。国内目前有多个家系报道。华中科技大学报道的一个中国家系中,男性外显率为 100%(8/8 例),女性外显率为 83%(10/12 例)。男女性间起病年龄、发作频率和疾病严重程度无明显区别^[11]。四川大学华西医院报道的一个中国家系中,男性外显率为 60%(3/5 例),与国外报道的男性完全外显不一致^[12]。Arg900Ser 突变国内仅有一个家系报道,家系中 11 位家族成员中有 8 例患者,基因检测均发现 Arg900Ser 突变,3 例未发病成员中有 1 例携带 Arg900Ser 突变基因^[15]。国外至今尚无 Arg900Ser 突变的报道。Val876Glu 突变方面,Tie Kel 观察 1 家系,该家系 6 代 15 位家系成员中 9 位发病,7 例女性,2 例男性,其中 1 例男性因呼吸肌受累死亡,另外 1 例男性 16 岁患者死亡,原因未明。Tie Kel 总结该基因突变特点如下:发病年龄早(5.2 ± 3.6 岁),具有完全外显率,与严重预后相关^[14]。本研究家系发病年龄早与国外报道相符,发作频率高,目前尚无呼吸肌受累情况,是否具有严重预后需长期随访观察。国内外尚无 Arg897Met 突变的报道,Chabrier 等^[15]报道了一例相似突变,患儿 1 岁发病,表现为下肢软瘫,发作频率为 1 次/日,每次持续 10~30min,经基因检测证实为 c. 2691G > A (p. Arg897Ser) 突变。

本研究中另 2 例患者为 SCN4A 基因突变,分别为 Arg675Gln 和 Arg672His,均位于 α 亚单位第 II 结构域 S4 片段。Arg672His 突变为 SCN4A 基因中最常见突变。中国人民解放军系 301 医院在 14 个家系中发现 2 个家系为 Arg672His 突变,该突变女性外显率为 0(0/4 例),男性外显率接近 100%^[3]。因此本研究中患者 4 不排除其母亲将致病基因遗传给患者,而其母亲未发病的可能。国内外对于 Arg675Gln 突变的报道较少,且患者周期性麻痹是否为低钾型也有待商榷,国内研究发现,在一个正常血钾型周期性麻痹家系中存在该突变。Vicart 等^[16]在一个周期性麻痹家系及 1 例散发病例中发现该突变,该家系患者及散发患者发作时血钾多在正常范围。本研究中患者 2 每次发病时检测血钾均降低,说明该突变患者可以出现低钾型的表型。

本研究报道 6 例低钾型周期性麻痹患者,分别为 CACNA1S 基因 c. 1583G > A (p. Arg528His)、c. 2627T > A (p. Val876Glu)、c. 2690G > A (p. Arg897Met) 及

c. 2700G > C (p. Arg900Ser) 突变以及 SCN4A 基因 c. 2015G > A (p. Arg672His) 和 c. 2024G > A (p. Arg675Gln) 突变,其中 CACNA1S 基因 p. Arg528His 和 SCN4A 基因 p. Arg672His 为热点突变,其余 3 种突变仅有个案报道,Arg897Met 尚无报道。本研究 6 例患者临床表现典型,5 例患者有明确家族史。本研究丰富了我国低钾型周期性麻痹患者的临床及基因资料库。

参考文献

- 1 Vicart S. Hypokalemic periodic paralysis [Z]. Seattle: University of Washington 1993 - 2015
- 2 Davies N P, Eunson L H, Samuel M, *et al.* Sodium channel gene mutations in hypokalemic periodic paralysis: an uncommon cause in the UK [J]. *Neurology*, 2001, 57(7): 1323 - 1325
- 3 柯青, 吴卫平, 徐全刚, 等. 家族性低钾型周期性麻痹的基因突变与临床特征 [J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(5): 323 - 327
- 4 张惠丽, 孙毅明, 郑民纓, 等. 家族性低钾型周期性麻痹基因型和表型分析 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14(6): 490 - 495
- 5 武昆, 王晓英, 姚合斌. 中国人群低钾型周期性麻痹家系 CACNA1S 和 SCN4A 基因突变状态分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2013, 38(4): 302 - 307
- 6 胡飘萍, 周新, 胡晓萍. 一例低钾型周期性麻痹患者的基因分析 [J]. *江西医学院学报*, 2005, 45(3): 7 - 8
- 7 元红花, 高宇, 金银实, 等. 家族性低钾型周期性麻痹家系的基因分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(2): 306 - 309
- 8 Ke Q, Qi M, Wu W, *et al.* Rare disease centers for periodic paralysis: China versus the United States and United Kingdom [J]. *Muscle & Nerve*, 2014, 49(2): 171 - 174
- 9 Sung C C, Cheng C J, Lo Y F, *et al.* Genotype and phenotype analysis of patients with sporadic periodic paralysis [J]. *Am J Med Sci*, 2012, 343(4): 281 - 285
- 10 Matthews E, Labrum R, Sweeney MG, *et al.* Voltage sensor charge loss accounts for most cases of hypokalemic periodic paralysis [J]. *Neurology*, 2009, 72(18): 1544 - 1547
- 11 Wang Q, Liu M, Xu C, *et al.* Novel CACNA1S mutation causes autosomal dominant hypokalemic periodic paralysis in a Chinese family [J]. *Mol Med*, 2005, 83(3): 203 - 208
- 12 Yang B, Yang Y, Tu W, *et al.* A rare case of unilateral adrenal hyperplasia accompanied by hypokalaemic periodic paralysis caused by a novel dominant mutation in CACNA1S: features and prognosis after adrenalectomy [J]. *BMC Urol*, 2014, 14: 96 - 100
- 13 贾白雪, 杨旗, 王涵, 等. 原发性低钾型周期性麻痹患者的基因及影像学分析 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2014, 21(1): 36 - 40
- 14 Ke T, Gomez CR, Mateus HE, *et al.* Novel CACNA1S mutation causes autosomal dominant hypokalemic periodic paralysis in a South American family [J]. *J Hum Genet*, 2009, 54(11): 660 - 664
- 15 Chabrier S, Monnier N, Lunardi J. Early onset of hypokalaemic periodic paralysis caused by a novel mutation of the CACNA1S gene [J]. *J Med Genet*, 2008, 45(10): 686 - 688
- 16 Vicart S, Sternberg D, Fournier E, *et al.* New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis [J]. *Neurology*, 2004, 63(11): 2120 - 2127

(收稿日期: 2016-03-21)

(修回日期: 2016-03-22)