

- transfusion for PDA closure in preterm infants; a randomized controlled trial [J]. *Pediatrics*, 2019, 143 (5): e20182565.
- [31] YAVUZCAN Ö D, ERÇİN S, GÜRSOY T, et al. Platelet mass index: is it a hope for reduction of platelet transfusion in NICU? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(12):1926-1929.
- [32] SOLA-VISNER M, BERCOVITZ R S. Neonatal platelet transfusions and future areas of research [J]. *Transfus Med Rev*, 2016, 30(4):183-188.
- (收稿日期:2020-07-20 修回日期:2021-01-23)
- 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.043

甲状腺毒性周期性瘫痪:甲状腺功能亢进症的异常表现

张爱敏 综述, 高 宇[△] 审校

承德医学院附属医院内分泌科, 河北承德 067000

关键词: 甲状腺毒性周期性瘫痪; 低钾血症; 发病机制

中图法分类号: R581.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)08-1171-03

周期性瘫痪在临床上是一种需紧急处理的医疗情况,健康青年人会因血清钾的转移而出现急性无痛性肌肉无力。在西方国家,常染色体显性低钾性周期性瘫痪(HPP)是常见的,这是由骨骼肌膜电压依赖性钙、钠或钾通道的突变引起的,其典型症状始于10~20岁。虽然散发性低钾性瘫痪的临床特征与HPP类似,但在少数患者中却发生了新的突变。在亚洲,获得性周期性瘫痪与甲状腺功能亢进症(简称甲亢)有关,故被称为甲状腺毒性周期性瘫痪(TPP),它通常发生在20岁之后。既往的一些国外文献中仅描述了少数白人患有TPP的病例。相比于主要发生在女性中的原发性自身免疫性甲亢,TPP主要发生在男性(男女比为26:1),其平均发病年龄约为30岁,这与Graves病的平均发病年龄一致^[1]。因为这种情况非常罕见,经常被漏诊,所以与低钾血症相关的轻瘫的鉴别诊断思维中,甲亢应必须想到,且医生对于这种疾病的早期认识和积极治疗可以防止不良结果的发生。随着全球化的发展和人口流动,今后这种疾病在西方国家也会越来越常见。

1 发病机制

TPP是一种神经肌肉疾病,虽然TPP和HPP有共同的临床表现,但SON等^[2]发现TPP患者的肌纤维传导速度与HPP患者有显著差异,表明这两种疾病有不同的致病机制,TPP可能与控制膜传导的因素有关,如神经兴奋性。有研究发现骨骼肌特异性内向整流K⁺(Kir)通道Kir2.6的功能突变与TPP相关,为如何降低骨骼肌外向K⁺的外流提供了新的见解,无论是通道突变,还是激素(肾上腺素或胰岛素)的抑制,都会导致低血钾和反常去极化的恶性循环,进而使Na⁺通道失活导致肌肉不兴奋和瘫痪^[3]。

RYAN等^[4]和他的同事发现了KCNJ18的突变,

它编码钾通道Kir2.6。最近有研究发现Kir2.6(D252N)c端突变可使钾电流减少34%^[5]。然而,KCNJ18突变仅发生在25%~33%的法国、美国、巴西和新加坡的TPP患者中,而在中国和泰国患者中这种现象却没有被发现^[4]。通过对KCNJ18进行直接测序,鉴定了6个具有氨基酸取代的单核苷酸变体(SNV)。东亚人群中主要的KCNJ18单倍型(AAAG)与TPP易感性明显相关^[6]。此项试验研究结果在东亚人群中较为适用,但是否可以广泛适用于全部人群依然需要大量相关试验研究来相互证实,因此,目前大多数TPP患者具有尚未确定的致病基因突变。全基因组关联研究发现,位于下游并可能影响Kir2.1表达的基因突变体rs312729在泰国患者中可作为TPP的一个新的易感位点^[7]。这种关联包括rs312691等在内的其他突变体,在中国和韩国TPP患者中经多项研究得到进一步证实^[8-9]。在中国患者中,SONG等^[10]发现定位于CTD-2379E21.1上的基因突变体rs312736与TPP有关,它编码一种非编码RNA并调节KCNJ2的表达。鉴于这些发现,Kir通道在亚洲TPP的易感性中可能起了关键作用。然而,这些发现并不能解释为什么TPP患者在甲亢期间会发生低血钾症。进一步的多项证据表明,Na⁺/K⁺-ATP酶活性的增加可能与此有关。此外,胰岛素、肾上腺素、雄激素或运动使Na⁺/K⁺-ATP酶活性进一步增加,这也就解释了为什么甲亢患者易发生TPP^[11]。Kir通道突变引起的钾外流受损,以及Na⁺/K⁺-ATP酶活性升高可能会引起反常去极化,导致肌肉失去兴奋性,并最终导致瘫痪。

目前发现,新的lincRNA易感基因被证明在TPP发病机制中起非常重要的作用,可能由三碘甲状腺原氨酸调节机制驱动,lincRNA as-KCNJ2和CDT-

[△] 通信作者, E-mail: yugao815@163.com。

本文引用格式: 张爱敏, 高宇. 甲状腺毒性周期性瘫痪: 甲状腺功能亢进症的异常表现[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(8): 1171-1173.

2378E21.1 表达降低,使甲状腺毒症期间观察到的 Kir2.1 的表达下降^[12]。此外,一项研究亦报道了 lin-cRNA CTD-2378E21.1 作为散发性周期性瘫痪的一个新的疾病相关基因,通过体外异源系统对小鼠 KC-NJ2 (MKCNJ2) 表达产生负性作用^[9]。RASHEED 等^[13]进行遗传分析时在 3 个候选基因中发现了杂合变异:KCNJ18(c. 576 G>;C)、SCN4A(c. 2341G>;A)和 CACNA1S(c. 1817G>;A),这表明获得性环境触发因素或尚未确定的基因突变仍然是 TPP 的主要致病共因。ZHAO 等^[14]为了研究 TPP 的遗传结构,并将其与 Graves 病人区分开来,开展了一项基于中国汉族人群的病例对照研究,进行两阶段全基因组关联研究,结果发现了与 TPP 风险相关的位点和与 Graves 病共有的位点,构建了 TPP 特异性基因座的联合效应预测模型。他们确定了两个新的 TPP 特异性易感位点:4q31.3 上的 DCHS2 (rs1352714) 和 11q14.1 上的 C11orf67 (rs2186564)。同时,Graves 病和 TPP 共有 2 个风险基因座(MHC 和 Xq21.1)。这些发现为证实 TPP 是 Graves 病的一种新的分子亚型提供了证据。新发现的基因座,以及其他先前报道的基因座,显示出 TPP 发病机制的遗传作用复杂。完整的遗传结构有助于了解 TPP 的病理生理学特征,有效的预测模型有助于预防 TPP 的发生。

2 临床特点

TPP 只发生在甲状腺毒症期,在发作之前,大多数患者都经历过较轻的肌肉无力症状,并可以自行消失。发病通常始于下肢近端肌肉无力,并可能进展为四肢瘫痪,肌无力的程度与血清钾水平相对应。HPP 的特征是松弛性肌肉瘫痪发作,属于由肌肉离子通道突变引起的一组罕见的遗传性疾病,因突变和临床表型的不同会有不同的治疗和管理方法,因此如何进行鉴别患者并确认其诊断是很重要的。没有甲状腺疾病史或任何甲亢的症状和体征,处于亚临床甲亢期的 Graves 病患者发生 TPP 亦有报道^[15]。此外有报道称,以 TPP 和脑部神经系统症状作为 Graves 病的最初表现,这强调了在病因不明的急性下肢瘫痪和脑病患者中应怀疑潜在 Graves 病的必要性^[16]。此前有临床相关研究显示,TPP 的患者可表现为急性四肢轻瘫,并未表现出明显的感觉系统和膀胱功能障碍,但近期国外有报道称,一名 32 岁的非洲裔美国男性病例 TPP 表现为双侧下肢和左上肢突然发作无力,此外该患者还具有感觉缺陷,这是一种与 TPP 无关的特征^[17]。这提示 TPP 不仅仅有常见的临床表现,还可能会发生其他无代表性的表现,目前该临床表现的发病机制并未完全明确,需要进一步深入研究探讨。患者在接受地塞米松注射后可出现 HPP 发作,可通过抗甲状腺药物控制及相应的甲状腺切除手术等治疗。硬膜外注射类固醇激素后可能导致瘫痪,但是在其鉴别诊断中应考虑 TPP 的发生,特别是在具有种

族和性别易感因素的个体中,已经有相关病例被报道。此外,值得注意的是,如果患者在就诊时甲亢未被诊断,则 TPP 的诊断可能会延迟或错过,因此需要临床医务工作者提高警惕,防止 TPP 漏诊或误诊的发生^[18]。急性轻瘫,低钾水平,低水平的促甲状腺激素(TSH)和高水平的甲状腺激素,伴随典型心电图表现为 TPP 的诊断提供了依据。约有 34% 的 TPP 患者可确定存在发作诱因,诱因包括摄入高碳水化合物、酒精、感染(主要是呼吸道或泌尿道感染)、过度运动和使用 β_2 -肾上腺素能支气管扩张剂。在实验室检查结果中,发现 TPP 患者血清钾水平非常低(平均 2.0 mmol/L),此外,最关键的是 TSH 抑制与高甲状腺素(T4)和三碘甲状腺原氨酸的 TPP 特点可以与 HPP 相鉴别。大多数 TPP 患者确诊为 Graves 病,这也是甲亢的主要病因,然而,其他原因如毒性甲状腺腺瘤、毒性多结节性甲状腺肿和分泌 TSH 的垂体瘤在 TPP 患者中也有报道^[19]。尤其是 17%~85% 的 TPP 患者在诊断时有轻微的甲亢表现,约 80% 的甲亢患者以 TPP 为甲亢的首发症状^[20-21]。在 TPP 中,甲亢和低钾血症都可能导致心电图上出现明显的心律失常。在发作期间,低血钾减缓复极,延长不应期,故容易导致心律失常,心电图可能会显示室上性或心室异位搏动、延长的 PR 间期和 U 波。一项回顾性研究发现,TPP 组房颤的发生率较低,有 89% 的 TPP 患者表现出 QTc 延长,而只有 19% 的甲状腺毒症患者表现出 QTc 延长。因此,TPP 和复杂的甲状腺毒症在临床表现上存在差异,需要引起临床工作者的重视^[22]。

3 治 疗

为了预防心律失常等主要并发症的发生,TPP 的初始治疗目标是纠正低钾血症。对甲亢(最常见的是 Graves 病引起的)迅速而适当的治疗可以减轻心脏、肾脏和神经后遗症。由于全身钾水平正常,过度治疗会导致 40%~60% 的 TPP 患者发生反跳性高钾血症。有研究报道普萘洛尔(非选择性的 β -受体阻滞剂)在 2 h 内可以使血清钾恢复正常,而不出现反跳性高钾血症。普萘洛尔可持续作用于甲状腺直至其功能恢复到正常状态。然而,在明确诊断期间,也应该开始补钾,并密切监测血清钾水平。延迟非选择性 β -受体阻滞剂的给药可能会导致外源性补充钾对钾的过度校正。在急诊科等科室可以使用小剂量普萘洛尔口服预防钾的过度校正。同时,建议患者避免诱发因素,如酒精、高碳水化合物的摄入和过度运动。首先,甲状腺毒症应该用抗甲状腺药物治疗。其次,为了防止瘫痪复发,需要对甲亢进行明确的治疗,因为约 62% 的甲亢患者在确诊后前 3 个月有可能会再次出现 TPP。抗甲状腺药物治疗与 TPP 的复发有关,大多数发生于停药或减药期间。放射性碘治疗或外科手术治疗是最彻底的治疗方法,可以避免 TPP 复发的

风险。

4 结 论

对于突然出现的瘫痪并伴有低钾血症,尤其是亚洲男性,临床医生应考虑到获得性周期性瘫痪的可能。在许多情况下,TPP 可能是甲亢的首发表现。如果未予以治疗,低钾血症有可能复发,并可能出现危及生命的心律失常。其治疗依赖于补充氯化钾、非选择性 β -受体阻滞剂,并最终治疗潜在性的甲亢。由于低钾只是细胞外缺钾,而全身钾水平正常,补钾的过程中需要密切监测血清钾水平并及时调整剂量,以避免出现反跳性高钾血症。

参考文献

- [1] SMITH T J, HEGEDÜS L. Graves' disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(16):1552-1565.
- [2] SON Y R, KIM N H, KIM D G, et al. Is thyrotoxic periodic paralysis a disease caused by muscle membrane dysfunction? [J]. Muscle Nerve, 2017, 56(4):780-786.
- [3] LIN S H, HUANG C L. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(6):985-988.
- [4] RYAN D P, DA SILVA M R, SOONG T W, et al. Mutations in potassium channel Kir2. 6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis[J]. Cell, 2010, 140(1):88-98.
- [5] PANINKA R M, CARLOS-LIMA E, LINDSEY S C, et al. Down-regulation of Kir2. 6 channel by c-termini mutation D252N and its association with the susceptibility to Thyrotoxic Periodic Paralysis [J]. Neuroscience, 2017, 346:197-202.
- [6] NOSO S, BABAYA N, HIROMINE Y, et al. Contribution of Asian haplotype of KCNJ18 to susceptibility to and ethnic differences in thyrotoxic periodic paralysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(12):6338-6344.
- [7] JONGJAROENPRASERT W, PHUSANTISAMPAN T, MAHASIRIMONGKOL S, et al. A genome-wide association study identifies novel susceptibility genetic variation for thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis[J]. J Hum Genet, 2012, 57(5):301-304.
- [8] PARK S, KIM TY, SIM S, et al. Association of KCNJ2 genetic variants with susceptibility to thyrotoxic periodic paralysis in patients with graves' disease[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2017, 125(2):75-78.
- [9] CHU P Y, CHENG C J, TSENG M H, et al. Genetic variant rs623011 (17q24. 3) associates with non-familial thyrotoxic and sporadic hypokalemic paralysis[J]. Clin Chim Acta, 2012, 414:105-108.
- [10] SONG I W, SUNG C C, CHEN C H, et al. Novel susceptibility gene for nonfamilial hypokalemic periodic paralysis

- is[J]. Neurology, 2016, 86(13):1190-1198.
- [11] BATCH J T, JAHNGIR M U, RODRIGUEZ I. Thyrotoxic periodic paralysis: an incidental diagnosis[J]. Cureus, 2020, 12(2):e7041.
- [12] MARIA C M, JANAÍNA S S, MARINA M K, et al. Novel lincRNA susceptibility gene and its role in etiopathogenesis of thyrotoxic periodic paralysis[J]. J Endocr Soc, 2017, 1(7):809-815.
- [13] RASHEED E, SEHEULT J, GIBNEY J, et al. Does thyrotoxic periodic paralysis have a genetic predisposition? A case report[J]. Ann Clin Biochem, 2018, 55(6):713-716.
- [14] ZHAO S X, LIU W, LIANG J, et al. Assessment of molecular subtypes in thyrotoxic periodic paralysis and graves disease among Chinese han adults: a population-based genome-wide association study[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(5):e193348.
- [15] HEGDE S, SHAIKH M A, GUMMADI T. Hypokalaemic periodic paralysis in a patient with subclinical hyperthyroidism: a rare case[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(1):OD14-OD15.
- [16] TSIRONIS T, TYCHALAS A, KIOURTIDIS D, et al. Periodic paralysis and encephalopathy as initial manifestations of graves' disease: case report and review of the literature[J]. Neurologist, 2017, 22(4):134-137.
- [17] MUNIR I, MEHMOOD T, ISLAM K, et al. Thyrotoxic periodic paralysis with sensory deficits in young African American male: a case report and literature review[J]. Am J Med Case Rep, 2019, 7(7):138-142.
- [18] AFFRAM K O, REDDY T L, OSEI K M. A rare case of thyrotoxic periodic paralysis after epidural steroid injection: a case report and literature review[J]. Am J Case Rep, 2018, 19:1453-1458.
- [19] CHANG K Y, LEE S H, PARK H S, et al. Severe hypokalemia and thyrotoxic paralysis from painless thyroiditis complicated by life-threatening polymorphic ventricular tachycardia and rhabdomyolysis [J]. Intern Med, 2014, 53(16):1805-1808.
- [20] CHANG R Y, LANG B H, CHAN A C, et al. Evaluating the efficacy of primary treatment for graves' disease complicated by thyrotoxic periodic paralysis[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014:949068.
- [21] VERMA V, KUMAR Y, KOTWAL N, et al. Thyrotoxic periodic paralysis: a retrospective, observational study from India[J]. Indian J Med Res, 2020, 151(1):42-46.
- [22] MICKIS M, CASTLEBERRY T, EVANS D D. Thyrotoxic periodic paralysis: a puzzling case of chest pain and weakness[J]. Adv Emerg Nurs J, 2016, 38(1):26-31.

(收稿日期:2020-09-21 修回日期:2021-01-26)