

甲狀腺毒性週期性麻痺的機轉及 離子通道基因突變的新發現

王志強 林和正 陳逸鴻 蔡明凱 項正川

國軍高雄總醫院 腎臟科

摘要

甲狀腺毒性週期性麻痺(TPP)好發於亞洲的成年男性，特徵為甲狀腺功能亢進的患者發生因鉀離子轉移入細胞內而引起的低血鉀與肌肉無力。TPP病患的甲狀腺功能亢進症狀通常不明顯，不容易第一時間診斷，不正確而過多的鉀離子補充容易造成危及生命的反彈性高血鉀，所以我們必須更了解TPP的病生理機轉來幫助我們診斷。TPP的發病機制一直被認為與 Na^+/K^+ -ATPase的活性增加有關，最近，一項研究發現高達33%的TPP患者有內向整流鉀離子通道(Kir2.6)的基因(KCNJ18)突變，Kir2.6鉀離子通道在調節骨骼肌休息膜電位中扮演了重要的角色，這個結果提供了進一步檢視TPP發病機制的重要方向。然而在台灣只有1.6% (2/120) TPP患者有Kir2.6突變，其他影響Kir2.6通道的因素如：胰島素與交感神經興奮，胰島素與交感神經興奮不只會增加 Na^+/K^+ -ATPase活性，也會抑制Kir2.6通道的功能。不管任何原因造成Kir2.6通道功能下降，減少外向鉀電流，會誘發低血鉀引起的逆理性去極化，進一步導致 Na^+ 通道失活和肌肉無法收縮。TPP的發病機制現在知道與 Na^+/K^+ -ATPase的活性增加和Kir2.6通道功能下降有關，但是機制尚不完全清楚，仍有待進一步的研究。

關鍵詞：甲狀腺毒性週期性麻痺 (Thyrotoxic periodic paralysis, TPP)
低血鉀 (Hypokalemia)
內向整流鉀離子通道 (Inward rectifying K^+ channels, Kir)
逆理性去極化 (Paradoxical depolarization)

引言

人體內鉀離子(K^+)靠細胞內外快速的轉移與腎臟調節每日鉀離子的排泄來維持恆定，低血鉀症的定義是血清鉀離子濃度低於 3.5mmol/L ，為一常見的電解質異常，主要為鉀離子大量快速往細胞內移動或腎臟及非腎臟因素的鉀離子流失過多所導致。嚴重低鉀血症(血鉀 $<2.5\text{mmol/L}$)

對神經肌肉的影響如感覺異常、肌腱反射(deep tendon reflex)減少、腸胃道蠕動減少、膀胱收縮力減少、橫紋肌溶解及肌肉無力。肌肉無力可從輕微的虛弱到嚴重癱瘓，嚴重時呼吸肌肉亦可能受影響而導致危及生命的呼吸衰竭¹。低鉀性麻痺(hypokalemic paralysis)的表現為急性發作的肌肉無力與低血鉀²⁻⁷，它可以簡單地分為低鉀性週期性麻痺(hypokalemic periodic paralysis,

HPP)及非低鉀性週期性麻痺(non-HPP)，HPP為一群特殊的疾病，常常反覆發生肌肉麻痺，低血鉀是由於鉀離子快速轉移至細胞內造成^{2,8}，兩者治療方式迥異，例如non-HPP常需要大量的鉀離子補充，但相反的，HPP不能補充過多的鉀離子，否則會引起反彈性高血鉀，又例如甲狀腺毒性週期性麻痺(thyrotoxic periodic paralysis, TPP)可以使用非選擇性的乙型交感神經阻斷劑(non-selective β -blockers)矯正低血鉀與麻痺⁹，所以快速、正確的診斷HPP是非常重要的。其中HPP的病因包括家族週期性麻痺(familial periodic paralysis, FPP)、TPP及偶發性週期性麻痺(sporadic periodic paralysis, SPP)，不同的病因在流行病學上存在顯著的人種差異，FPP是一個染色體顯性遺傳的骨骼肌肉疾病，它是西方國家最常見的HPP病因³，相反的在亞洲則是以TPP佔了大多數⁸⁻¹⁷，本文主要介紹有關TPP的近期發現。

靜止膜電位

從低血鉀造成的嚴重肌肉癱瘓，我們了解鉀離子在神經肌肉傳導中佔了重要的角色¹⁸，要了解HPP，我們首先必須了解靜止膜電位(resting membrane potential)及動作電位(action potential)的產生。不同離子在細胞內外有不同的濃度、不同的通透度，各離子在細胞內外的分布及平衡時的電位差如表一，所有離子動態平衡時細胞膜內、外電位差的總合值就是所謂的靜止膜電位¹⁹。以鉀離子為例，細胞內鉀離子的濃度大約是細胞外的30倍，細胞內、外的鉀離子濃度梯度，會試圖將鉀離子由細胞內轉移至細胞外，但帶正電的鉀離子離開細胞會造成細胞內比細胞外的電位為負，細胞內較為負電的環境會吸引鉀離子留在細胞內，濃度梯度力與正負電荷吸引力這兩個作用力相互拉扯鉀離子，最後會處於一個動態平衡的狀態，此時的細胞內外電位差就是所謂的鉀離子平衡電位(equilibrium potential of K^+ , E_K)²⁰，鉀離子的平衡電位為-95毫伏特(mV)。另一個例子為鈉離子，細胞外鈉離子的濃度約12倍高於細胞內，濃度梯度會將鈉離子往細胞內移動，由於鉀離

子的細胞內、外濃度差高於鈉離子，離子的梯度力(gradient forces)是鈉離子的兩倍，且各種離子無法直接穿過細胞膜，離子要經由細胞膜上特殊的離子通道(ion channels)才能移動，在休息狀態下細胞膜對鉀離子的傳導較鈉離子高，結果較多的鉀離子由細胞內轉移至細胞外，造成細胞內、外的電位差，鉀離子的動態平衡成為靜止膜電位最主要的決定者。一般神經細胞的靜止膜電位約-70mV，也就是說細胞內的電壓要比細胞外的低70mV，骨骼肌細胞的靜止膜電位約-95mV。

動作電位與肌肉收縮

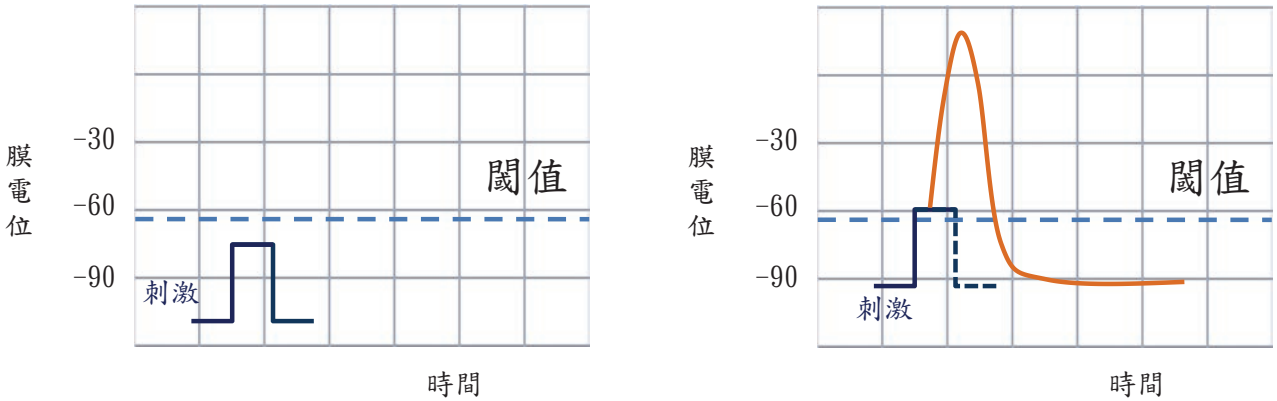
靜止電位代表了細胞在休息狀態下離子分布的情形，而所謂的動作電位則為細胞在傳遞訊息時期離子移動的情形。動作電位是由去極化電流(depolarizing current)將原本細胞的靜止膜電位往正提昇而引發的一連串膜電位的改變。當此去極化的動作造成細胞膜電位提昇至約-55mV時，一個動作電位就會產生，而-55mV就是所謂的閾值(threshold)電壓(如圖一)。不像平滑肌有自發的收縮，骨骼肌的收縮是透過神經支配控制，當肌肉收縮的指令到達突觸前的神經元末梢(圖二)，會釋放儲存於囊泡中的乙醯膽鹼(acetylcholine)，乙醯膽鹼結合到其配體調控的鈉離子通道(ligand-gated Na^+ channel)，打開通道允許 Na^+ 流入肌肉細胞²¹，當 Na^+ 流入肌肉細胞使得膜電位去極化達到閾值時接著打開的電壓閾鈉通道(voltage-gated Na^+ channel)，大量鈉離子進入細胞後產生動作電位，動作電位由肌纖維膜(sarcolemma)傳遍整

表一：各離子在細胞內與細胞外的濃度與平衡電位

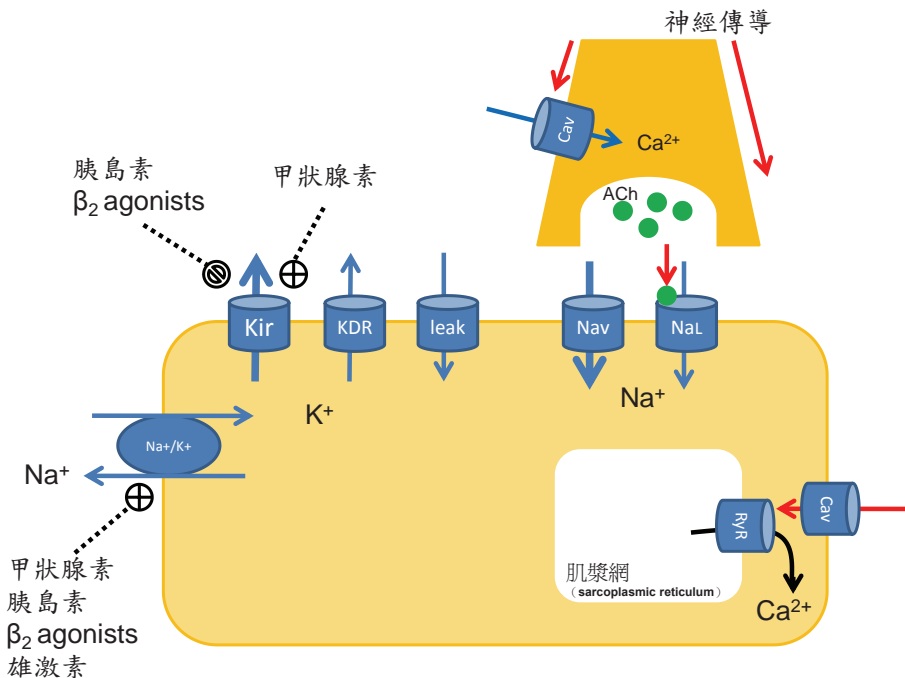
	細胞外濃度 (mM)	細胞內濃度 (mM)	平衡電位 (mV)
Na^+	145	12	+67
K^+	4	140	-95
Ca^{2+}	1.2	10^{-4}	+125
Mg^{2+}	1.5	0.8	+8
Cl^-	115	4	-90

個肌肉細胞，打開位於骨骼肌橫小管(T-tubules)的電壓閥鈣通道(voltage-gated Ca^{2+} channel)，使鈣離子從肌漿網(sarcoplasmic reticulum)流動進入細胞質，細胞質中的鈣增加導致肌肉收縮(圖二)。最後鉀離子透過鉀離子通道外流出肌肉細胞造成再極化(re-polarization)，在此同時鈉離子通道開始關閉，細胞膜電位會短暫低於-95 mV

(過極化; hyperpolarization)，這是由於鉀離子開啟的時間較長，因此鉀離子流出細胞外的量較多²²，最後細胞再利用 Na^+/K^+ -ATPase幫浦將細胞內外兩種離子濃度調回休息狀態，因而細胞膜電位又回復到靜止膜電位，等待下一次的動作電位的信號。



圖一：閾值與動作電位。



圖二：骨骼肌收縮的過程示意圖。當肌肉收縮的指令(動作電位)到達突觸前的神經元末梢會開啟電壓閥鈣通道(Cav)，釋放乙酰膽鹼(acetylcholine; ACh)顆粒，ACh開啟配體調控的鈉離子通道(NaL)，膜電位達到閾值時接著打開電壓閥鈉通道(Nav)，產生動作電位，動作電位開啟電壓閥鈣通道(Cav)，使鈣離子從肌漿網流動進入細胞質導致肌肉收縮。鉀離子向外通道包括了內向整流鉀離子通道(inwardly rectifying potassium channel, Kir)，延遲整流性鉀離子通道(delayed rectifying K+ channels, KDR)。leak-陽離子細胞膜滲漏，RyR-Ryanodine receptors。⊕：刺激，⊖：抑制，雄激素透過雄激素受體間接刺激 Na^+-K^+ ATPase的活性。

表二：離子通道基因突變與週期性麻痺

疾病	突變基因	突變離子通道
高血鉀週期性麻痺 (hyperPP)		
第二型低鉀性週期性麻痺 (hypoPP type 2)*	SCN4A	鈉離子通道 (Nav1.4)
第一型低鉀性週期性麻痺 (hypoPP type 1)*	CACNA1S	鈣離子通道 (Cav1.1)
甲亢週期性麻痺 (TPP)	KCNJ18	鉀離子通道 (Kir2.6)

*即家族性週期性麻痺(FPP)。

電解質異常與肌肉無力

由上可知，與骨骼肌收縮有密切相關的離子包括了鈉、鉀及鈣離子，不難理解當鈉、鉀及鈣離子的通道基因發生突變時，肌肉出現無力甚至癱瘓(表二)。當這些離子濃度出現問題時，肌肉也會出現無力、痙攣、抽搐及感覺異常等等表現(表三)，顯示這些離子在神經肌肉傳導的重要性。其中最常見也是重要的即是低鉀性肌肉麻痺，根據能斯特方程式(Nernst equation)： $EK = -61.54mV \times \log \{ [K^+]_{in} / [K^+]_{out} \}$ (鉀離子平衡電位 = $-61.54mV \times \log \{ \text{細胞內}K^+ \text{濃度} / \text{細胞外}K^+ \text{濃度} \}$ ；假設溫度為37°C)，當細胞外鉀離子濃度下降時，靜止膜電位會過極化²³，使得膜電位不易達到閾值(如圖一所示)，如果細胞的去極化動作無法使膜電位達到閾值就不會有動作電位的產生，造成肌肉無力。

許多原因都可以造成的嚴重低血鉀，做鑑別診斷時我們建議使用單次尿液(spot urine)的尿液鉀離子與肌酸酐分率(urine K^+ /creatinine ratio)做為分辨低血鉀成因的依據，當低血鉀是因腎臟流失鉀離子所造成時，此數值應大於2 mmol/mmol (或0.17 mEq/mg)。值得注意的是尿液檢體需要在還沒開始補充鉀離子前收集，開始補充鉀離子後會影響這個數值造成誤判。另外，如果有影響腎臟對肌酸酐排泄的情況存在時，如腎衰竭、惡體質、嚴重的體液不足或橫紋肌溶解時，會影響此數值的準確性²⁴。其中低鉀性週期性麻痺(HPP)的特徵為身體並無大量流失鉀離子(urine K^+ /Cr <2 mmol/mmol)，低血鉀是鉀離子在細胞內、外的轉移所致，病患的氣體分析的結果不會出現嚴重酸或鹼中毒(圖三)，如未經診斷並

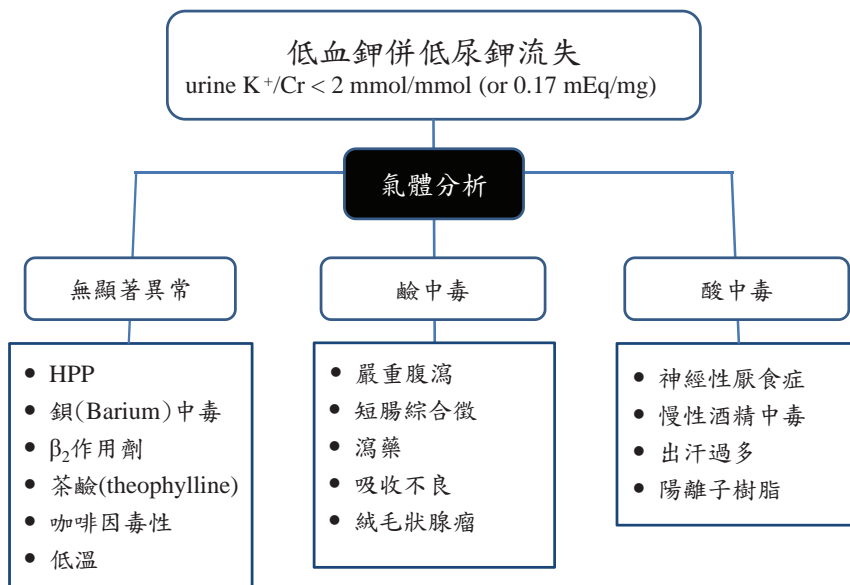
表三：各種離子異常在神經肌肉系統(neuromuscular system)的表現

低血鈉	肌肉無力，痙攣或抽筋，深腱反射減弱
高血鈉	肌肉無力
低血鈣	神經肌肉興奮，感覺異常，手足抽搐，驚厥
高血鈣	肌張力低下，深腱反射減弱
低血鉀	肌肉無力、麻痺，胃腸蠕動減緩，橫紋肌溶解
高血鉀	肌肉無力、麻痺

接受治療，病患會有反覆的低鉀性麻痺發作。HPP包括顯性遺傳的家族週期性麻痺(FPP)、與甲狀腺亢進有關的TPP及偶發性週期性麻痺(SPP)。FPP是一個染色體顯性遺傳的骨骼肌肉疾病，它是西方國家最常見的HPP病因²⁵⁻²⁷，主要是電壓閥式鈣離子通道(voltage-gate calcium channel; Cav1.1)的基因(CACNA1S)與鈉離子通道(Nav1.4)基因(SCN4A)突變有關。FPP在女性會發生不完全的遺傳，所以發生FPP比率為男性>女性(3:1)，常發病於兒童晚期或是成人期。此症臨床特徵會呈現突然發作的肌肉麻痺，血清鉀離子濃度降低(經常低於2.5 mmol/L)，發病因子可能是因為攝取了大量的碳水化合物或運動而被誘發，但在24小時內會自然消退。而TPP是亞洲人種最常見HPP的原因^{2,15,28,29}，也是本文的重點。

TPP的診斷與治療

TPP最早的病例由德國學者於1902年發表，TPP常見於亞洲人，約2%甲狀腺機能亢進的病患發生TPP，而在美國甲狀腺機能亢進病患的TPP發生率約為0.1-0.2%^{14,15,17,30}，種族上



圖三、低血鉀併低尿鉀流失的鑑別診斷。

表四：診斷TPP的線索

種族/年齡/性別	東方/20-40歲/男性
遺傳	無HPP家族史；有甲狀腺機能亢進家族史
誘發因子	高碳水化合物飲食、劇烈運動後
理學檢查	甲狀腺機能亢進的症狀、高收縮壓(SBP)、高脈壓差(SBP-DBP)
心電圖發現	竇性心搏過速、第一級房室阻斷、左心室肥大
檢驗數據	低血鉀合併低尿鉀(urine K ⁺ /Cr <2 mmol/mmol)與正常酸鹼值， 低血磷合併尿鈣/尿磷 (spot urine calcium to phosphate ratio) >1.7 mg/mg*

*Lin SH, et al. Crit Care Med. 2006;34(12):2984-9.

的差異可能與人類白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)的subtype有關，但機轉仍不明。雖然臨床上甲狀腺機能亢進以女性較多，但TPP患者卻是男性佔絕大多數為主，男性的發生率為女性的22-76倍^{31,32}，臨床表現為甲狀腺功能亢進、低血鉀症及突發性之下肢肌肉無力(尤以下肢近端接近軀幹部位肌肉最為嚴重)。TPP患者的甲狀腺功能亢進通常沒有明顯症狀¹⁵，增加診斷困難度，由於身體並非真正流失大量鉀離子，根據我們的統計：矯正TPP患者低血鉀需要補充的鉀離子總量為63±32 mmol⁹，過多而不適當的鉀離子補充反而會造成反彈性高血鉀症(rebound hyperkalemia)，造成生命危險。TPP還有一個特點－使用非選擇性

乙型交感神經阻斷劑(β-blockers)有助於矯正低血鉀與麻痺，也可以減少反彈性高血鉀症的發生³³。所以能夠快速診斷TPP，進而提供正確治療是非常重要的，表四是診斷TPP的線索¹¹。

TPP的機轉

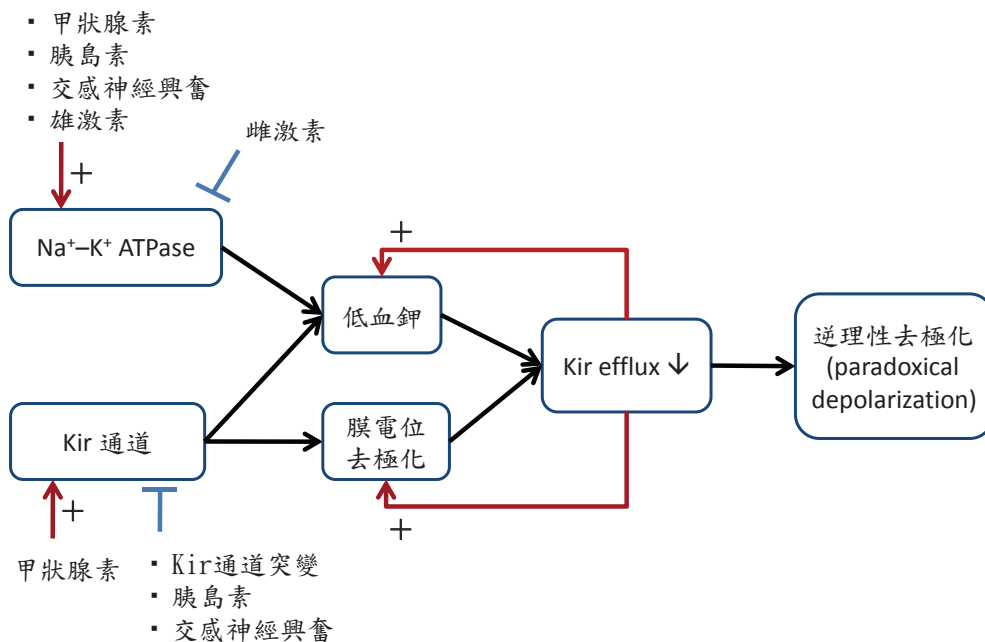
鉀離子可以透過不同的離子通道在細胞內、外轉移(如圖二)，血中鉀離子的恆定，有賴細胞內、外鉀離子的動態平衡。各種因素造成Na⁺-K⁺ ATPase活性增加，使得K⁺轉移入細胞內(influx)增加，會造成低血鉀；另外一方面，如果K⁺轉移出細胞(efflux)的過程受阻，也可能造成低血鉀。Na⁺-K⁺ ATPase活性增加被認為是TPP的重要機轉，經研究TPP患者的

骨骼肌細胞上的 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase活性是明顯增加的³⁴， $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase幫浦活化的結果使得鉀離子轉移到細胞內，惡化低血鉀。綜整 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase活性增加的可能機轉包括了：(1)甲狀腺素；(2)交感神經刺激；(3)高胰島素濃度；(4)雄激素(androgen)的影響。甲狀腺素對 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase的影響包括：(1)可以作用於細胞核內的甲狀腺素反應元件(thyroid hormone responsive element, TRE)上，增加 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase基因的轉錄，增加 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase幫浦的製造，(2)甲狀腺素也可以促進細胞內的 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase幫浦表現在細胞膜上³⁵，(3)甲狀腺素可直接增加 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase幫浦的活性^{36,37}，(4)甲狀腺素亦可透過增加細胞內cAMP的產生，增強乙型交感神經作用劑(β 2-adrenergic agonists)對 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase的刺激。另外胰島素也可能扮演重要的角色，TPP的誘發因子就包括了進食大量碳水化合物，研究發現OGTT (oral glucose tolerance test)時，TPP患者比起非TPP患者，不論是空腹或服用葡萄糖後都有較高的胰島素濃度³⁸，胰島素可以增加 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase幫浦的活性，也可以促進 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase幫浦表現在細胞膜

上。乙型交感神經作用劑可以直接刺激 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase活性，也會促進胰島細胞分泌胰島素，進而促發TPP，交感神經刺激也是TPP的重要機轉的佐證包括(1)劇烈運動為TPP誘發因子之一，(2)使用乙型交感神經阻斷劑可以治療TPP發作^{9,39}。最後，因為TPP好發於男性，雄激素亦被認為參與了TPP的致病機轉，在雄性大鼠的研究發現雄激素可以透過雄激素受體刺激 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase的活性，相反的在動物實驗雌激素和黃體激素(estrogen and progesterone)降低 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase的活性^{40,41}。

內向整流鉀離子通道

然而並非所有的甲狀腺機能亢進患者都會發生低血鉀，事實上大部份患者 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase活化造成鉀離子轉移進細胞內的同時，鉀離子也同時透過鉀離子通道離開細胞，所以並不會造成嚴重的低血鉀。鉀離子離開細胞的通道主要有內向整流鉀離子通道(inward rectifying K^+ channels, Kir)和延遲整流性鉀離子通道(delayed rectifying K^+ channels, KDR)，有學者研究發現TPP患者鉀離子經Kir通道轉移至細胞外的機制



圖四：TPP的可能機轉。 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase活化造成鉀離子轉移進細胞內(influx)，Kir通道因為突變或胰島素/交感神經興奮的影響降低對鉀離子的通透，減少鉀離子的離開細胞(efflux)，兩者共同造成低血鉀。膜電位輕微去極化及低血鉀會進一步抑制Kir通道，降低efflux (惡性循環)，最終造成逆理性去極化。

是受到抑制的⁴²，除了胰島素和交感神經興奮可以降低Kir通道對鉀離子的傳導度外⁴³，最近也在TPP患者身上發現Kir通道基因失去功能的突變⁴⁴，降低鉀離子經Kir通道移動至細胞外。如果 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase活化造成鉀離子轉移進細胞內增加同時加上鉀離子轉移出細胞減少(如圖四)，就可能造成嚴重的低血鉀⁴⁵。

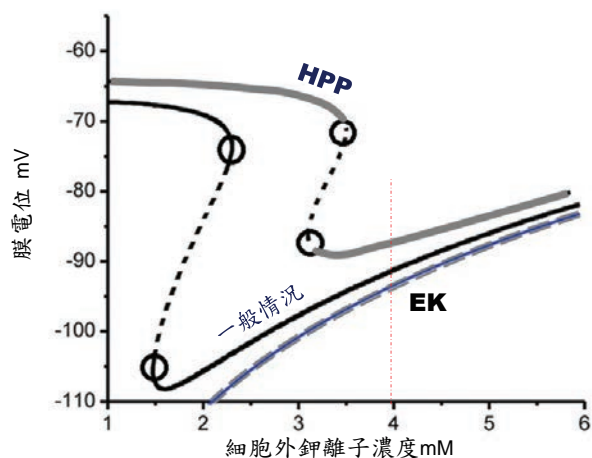
內向整流鉀離子通道(Kir)的種類非常多，從Kir1.X到Kir7.X共分為7個Kir通道亞科，其中我們已經知道Kir1.1 (gene: KCNJ1)與巴特氏症候群(Bartter's syndrome type II)有關，而安德森心律不整陣發性麻痺(Andersen syndrome)與Kir 2.1 (gene:KCNJ2)基因突變有關，屬於體染色體顯性遺傳模式⁴⁶。內向整流鉀離子通道2.6 (Kir2.6)是一個表現在骨骼肌上的鉀離子通道，編碼Kir2.6的基因為KCNJ18，在KCNJ18基因的啟動子區(promoter region)有四個甲狀腺素反應區，因此甲狀腺素可以增加Kir2.6通道的表現⁴⁴。甲狀腺機能亢進造成 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase活化，增加鉀離子轉移進細胞內，但同時甲狀腺素增加Kir2.6通道的表現，鉀離子經Kir通道轉移至細胞外也增加，在進出平衡下，絕大多數的甲狀腺機能亢進患者並不會發生TPP。最近Ryan等人發現KCNJ18基因失去功能的突變可能與TPP有關，針對西方人的研究，33% (10/30)的TPP患者有KCNJ18的基因突變⁴⁴，而在台灣，根據三總的研究³²，TPP患者有KCNJ18基因突變的比例只有1.6% (2/120)，這個結果跟香港的1.2% (1/83)是類似的⁴⁴，這個結果再次反應TPP在東西方人種上的巨大差異。另外，檢驗上述120個台灣TPP患者的CACNA1S (鈣離子通道；Cav1.1的基因)、SCN4A (鈉離子通道；Nav1.4的基因)及KCNJ2 (Kir 2.1的基因)，發現全數沒有突變³²。

逆理性去極化

當細胞外鉀離子濃度下降時，根據能斯特方程式，休息膜電位會過極化，但鉀離子降低至某一程度時膜電位會由原本的過極化變成去極化，此現象稱為逆理性去極化(paradoxical depolarization)^{42,47,48}。如圖五，在一般情況，

隨著鉀離子濃度下降，膜電位變得過極化，這反應符合能斯特方程式的預測，但在鉀離子濃度下降至1.5mM左右時，膜電位突然去極化至-70mV左右，此現象即為逆理性去極化。在HPP患者身上，Kir通道對鉀離子的通透性較低，較少的鉀離子轉移至細胞外，留在細胞內的正電荷變多，因此膜電位較一般情況為去極化。HPP患者在鉀離子濃度下降至2.5 nM左右時就會發生逆理性去極化⁴⁸，這個逆理性去極化會後續造成肌肉麻痺。

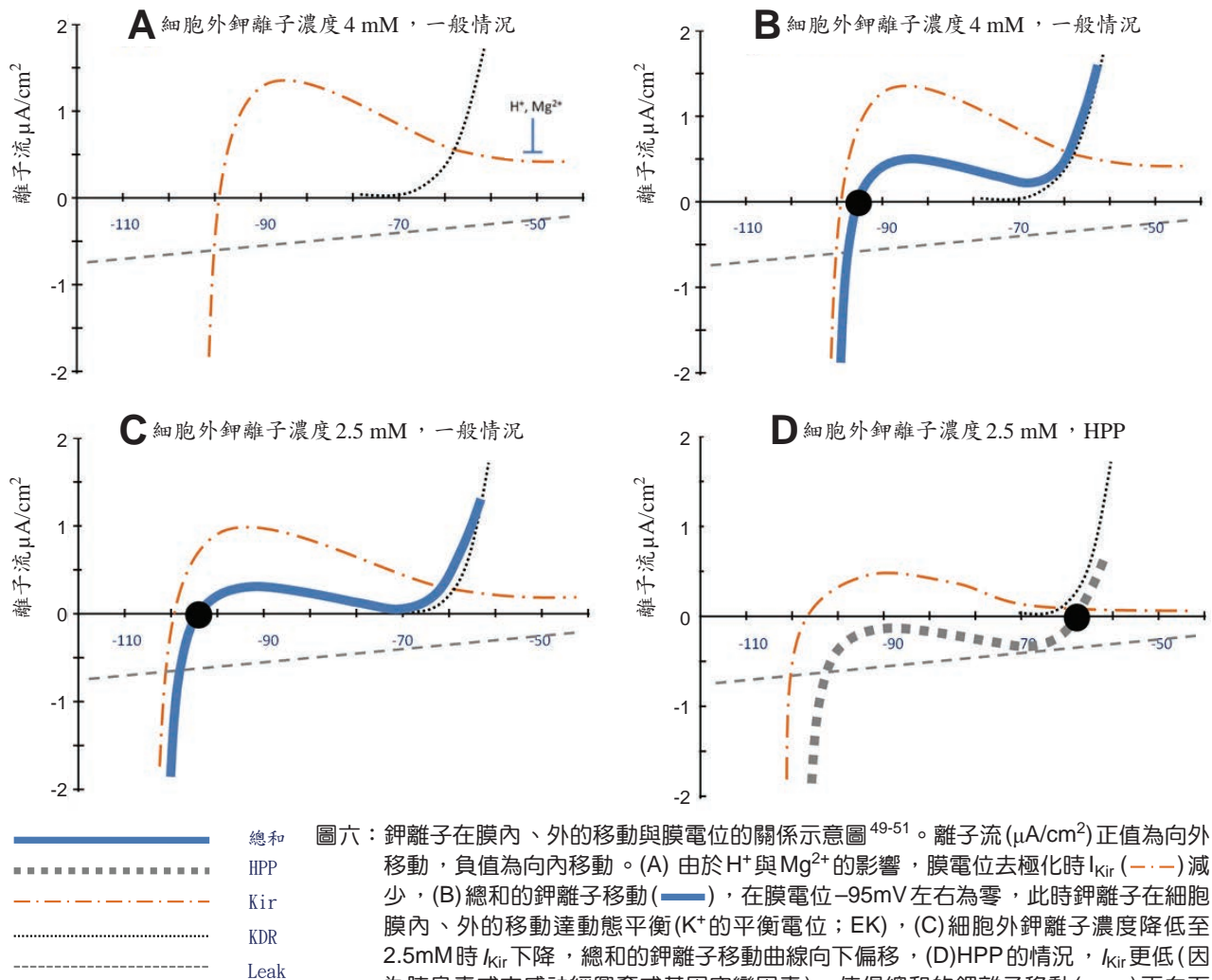
原本逆理性去極化的原因並不完全清楚，因為Kir 2.6通道與TPP有關的新發現，逆理性去極化的原因有了新的檢視，由於鉀離子扮演決定膜電位的重要角色，要了解逆理性去極化的原理須從鉀離子在膜內、外移動的機制探討起。細胞膜上的鉀離子通道包括內向整流鉀離子通道，延遲整流性鉀離子通道，如圖二所



圖五、細胞外鉀離子濃度與膜電位的關係圖示意圖⁴⁸。一般情況線條，血鉀濃度由4.0 mM下降至2.0 mM，膜電位由-95mV左右過極化至-105mV，但極度低血鉀時Kir通道對鉀離子的通透性極低，這使得主要由鉀離子通透而決定的膜電位變得不穩定，膜電位去極化至-70mV左右重新得到平衡。HPP線條為使用胰島素降低Kir通道對鉀離子的通透性來模擬低鉀性週期性麻痺(HPP)的狀況，由於Kir對鉀離子的通透性較低，因此膜電位較一般情況為去極化，以血鉀濃度4.0 mM為例，一般情況的膜電位為-95mV左右，但HPP的膜電位為-90mV左右，較為去極化。HPP在鉀離子濃度下降至2.5 mM左右時就會發生逆理性去極化。EK - 鉀離子平衡電位，可以發現EK跟一般情況時的膜電位曲線非常相近，這印證鉀離子對膜電位的決定性角色。

示。細胞膜上的鉀離子移動包括：Kir 通道的鉀離子流 (I_{Kir})， K_{DR} 通道的鉀離子流 (I_{KDR}) 及小量的細胞膜帶正電離子向細胞內滲漏 (I_{leak})，總合的結果靜止膜電位約 $-95mV$ ，如圖六所示。當 HPP 的情況， I_{Kir} 降低 (因為胰島素或交感神經興奮或通道基因突變)，使得總和的鉀離子移動向下偏移，在膜電位 $-60mV$ 左右取得新的平衡，造成逆理性去極化⁴⁹⁻⁵¹。其中最重要的是 Kir 通道，Kir 通道對鉀離子通透度最主要取決於 2 個因素：(1) 膜電位及 (2) 細胞外鉀離子濃度。Kir 通道上有鎂離子及氫離子的結合部位，當膜電位去極化時，細胞內帶正電的鎂離子、氫會結合至 Kir 通道上的專屬結合位置，抑制鉀離子透過 Kir 通道轉移至細胞外⁵¹，這個抑制的

動作是受膜電位變化所調控的，當膜電位去極化時鎂離子、氫抑制 Kir 通道，當再極化時這些帶正電的離子會離開 Kir 通道，鉀離子能正常進出 Kir 通道，這個現象能解釋圖六膜電位去極化時向外鉀離子流 (I_{Kir}) 減少的原因。極度低血鉀時，鎂離子及氫離子也會抑制 Kir 通道對鉀離子的通透，另外低血鉀也會降減 (down-regulation) 細胞膜上鉀離子通道的數量^{50,52}，上述原因使得極度低血鉀時 Kir 通道對鉀離子的通透性極低，如圖六所示在細胞外鉀離子濃度 $2.5mM$ 時，Kir 通道的鉀離子向外流動及總和鉀離子流 (total current) 是向下偏移的，當 Kir 通道不管因為突變或胰島素/交感神經作用劑的抑制效果，使得 I_{Kir} 更減少，總和鉀離子流會如圖六所示更向下



圖六：鉀離子在膜內、外的移動與膜電位的關係示意圖⁴⁹⁻⁵¹。離子流 ($\mu A/cm^2$) 正值為向外移動，負值為向內移動。(A) 由於 H^+ 與 Mg^{2+} 的影響，膜電位去極化時 I_{Kir} (— · —) 減少，(B) 總和的鉀離子移動 (—)，在膜電位 $-95mV$ 左右為零，此時鉀離子在細胞膜內、外的移動達動態平衡 (K^+ 的平衡電位； E_K)，(C) 細胞外鉀離子濃度降低至 $2.5mM$ 時 I_{Kir} 下降，總和的鉀離子移動曲線向下偏移，(D) HPP 的情況， I_{Kir} 更低 (因為胰島素或交感神經興奮或基因突變因素)，使得總和的鉀離子移動 (· · · ·) 更向下偏移，在膜電位 $-60mV$ 左右取得新的平衡 (總和鉀離子移動為零)。

偏移，這使得主要由鉀離子通透而決定的膜電位變得不穩定，膜電位去極化至 -60mV 左右重新得到平衡，新的膜電位為 -60mV 的原因可能與帶正電的陽離子由突變的離子通道滲漏進入細胞內(leak current; ω -current)有關，原本不重要的小量陽離子細胞膜滲漏，在低血鉀造成Kir通道對鉀離子的通透極低時，扮演了影響膜電位的角色^{48,52}，另外一個可能的原因為在 -60mV 左右，其他鉀離子通道會打開，例如KDR會打開，使得膜電位在 -60mV 左右重新得到平衡。TPP患者不管是因為胰島素/交感神經興奮/基因突變使得Kir通道對鉀離子的通透度降低，造成膜電位去極化及細胞外鉀離子降低，使得Kir通道對鉀離子的通透度降更低，造成一個惡性循環(圖四)⁴⁸。

從以上得知TPP患者身上因 Na^+-K^+ ATPase活化及Kir通道的抑制，造成了低血鉀，低血鉀與Kir通道的抑制誘發了逆理性去極化。在靜止膜電位 -95mV 時電壓閥式鈉離子通道是關閉的，當膜電位去極化至 -55mV 時，這個鈉離子通道變成打開，產生動作電位，當動作電位結束，膜電位回到 -95mV 時鈉離子通道再次關閉，等待下次動作電位的產生，鈉離子通道能夠正常運作有賴於打開/關閉/打開...的循環，但是逆理性去極化破壞了這個循環，造成電壓閥式鈉離子通道失活(inactivation)，造成肌肉麻痺⁵³。

結論

先前對於TPP的機轉多以 Na^+-K^+ ATPase活化為主，現在我們知道除了 Na^+-K^+ ATPase活化造成鉀離子流入外，TPP的發生還要同時有鉀離子經由Kir通道外移的機制受阻。對於Kir通道的調控，甲狀腺素是增加Kir通道的表現以代償 Na^+-K^+ ATPase活化對鉀離子的影響，而胰島素及交感神經作用劑則會抑制Kir通道，當Kir通道不管任何原因受到抑制，使得向外的鉀離子移動受阻，造成膜電位逆理性去極化，進而誘發肌肉麻痺。最近學者在歐美TPP患者發現三分之一有Kir2.6通道基因的突變，凸顯Kir通道在TPP發生機轉上的重要性，但是在台灣及

香港並沒有同樣的發現，TPP在種族上的差異仍需要進一步研究。

參考文獻

1. Tsai WS, Chiu JS, Yen CH, Lin SH. Profound hypokalemia in acute respiratory failure: a diagnostic dilemma. *Respiration* 2003; 70: 672.
2. Lin SH, Lin YF, Chen DT, et al. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1561-6.
3. Lin SH LY, Halperin ML. Hypokalemia and paralysis. *QJM* 2001; 94: 133-9.
4. Norris KC, Levine B, Ganesan K. Thyrotoxic periodic paralysis associated with hypokalemia and hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 270-3.
5. Stedwell RE, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralyses: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 143-8.
6. Lin SH, Halperin ML. Hypokalemia and paralysis. *QJM* 2003; 96: 161-9.
7. Wang CC, Shiang JC, Huang WT, et al. Hypokalemic paralysis as primary presentation of Fanconi syndrome associated with Sjogren syndrome. *J Clin Rheumatol* 2012; 16: 178-80.
8. Hsieh MJ, Lyu RK, Chang WN, et al. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: clinical characteristics and predictors of recurrent paralytic attacks. *Eur J Neurol* 2008; 15: 559-64.
9. Shiang JC, Cheng CJ, Tsai MK, et al. Therapeutic analysis in Chinese patients with thyrotoxic periodic paralysis over 6 years. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 911-6.
10. Lin YF, Wu CC, Pei D, et al. Diagnosing thyrotoxic periodic paralysis in the ED. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 339-42.
11. Lin SH, Chu P, Cheng CJ, et al. Early diagnosis of thyrotoxic periodic paralysis: spot urine calcium to phosphate ratio. *Crit Care Med* 2006; 34: 2984-9.
12. Antonello IC, Antonello VS, de Los Santos CA, et al. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: a life-threatening syndrome. *Eur J Emerg Med* 2009; 16: 43-4.
13. Scarniere D, Vallotton MB. Thyrotoxic periodic paralysis. *Ann Endocrinol* 1991; 52: 293-7.
14. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 109-20.
15. Lin SH. Thyrotoxic periodic paralysis. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 99-105.
16. Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2490-5.
17. Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP, et al. Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2597-600.
18. Maurya PK, Kalita J, Misra UK. Spectrum of hypokalaemic periodic paralysis in a tertiary care centre in India. *Postgrad Med J* 2010; 86: 692-5.
19. Forsberg AM, Bergstrom J, Lindholm B, et al. Resting

- membrane potential of skeletal muscle calculated from plasma and muscle electrolyte and water contents. *Clin Sci (Lond)* 1997; 92: 391-6.
20. McCullough JR, Baumgarten CM, Singer DH. Intra- and extracellular potassium activities and the potassium equilibrium potential in partially depolarized human atrial cells. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 477-86.
 21. Abramochkin DV, Sukhova GS, Rozenshtaukh LV. Effect of acetylcholine on the action potential in the bat atrium and ventricle. *Dokl Biol Sci* 2006; 407: 121-2.
 22. Maughan DW. Potassium movement during hyperpolarization of cardiac muscle. *J Membr Biol* 1976; 28: 241-62.
 23. Gjelstad A, Rasmussen KE, Pedersen-Bjergaard S. Simulation of flux during electro-membrane extraction based on the Nernst-Planck equation. *J Chromatogr A* 2007; 1174: 104-11.
 24. Welle S, Thornton C, Totterman S, et al. Utility of creatinine excretion in body-composition studies of healthy men and women older than 60 y. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 151-6.
 25. Links TP, Smit AJ, Molenaar WM, et al. Familial hypokalemic periodic paralysis. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *J Neurol Sci* 1994; 122: 33-43.
 26. Buruma OJ, Bots GT, Went LN. Familial hypokalemic periodic paralysis. 50-year follow-up of a large family. *Arch Neurol* 1985; 42: 28-31.
 27. Umeki S, Ohga R, Ono S, et al. Angiotensin I level and sporadic hypokalemic periodic paralysis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1956-60.
 28. Ko GT, Chow CC, Yeung VT, et al. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *QJM* 1996; 89: 463-8.
 29. 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: 66-70.
 30. Falhammar H, Thoren M, Calissendorff J. Thyrotoxic periodic paralysis: clinical and molecular aspects. *Endocrine* 2013; 43: 274-84.
 31. Okinaka S, Shizume K, Iino S, et al. The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1957; 17: 1454-9.
 32. 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: 27425-35.
 33. Lin SH, Lin YF. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 620-3.
 34. Chan A, Shinde R, Chow CC, et al. In vivo and in vitro sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis. *BMJ* 1991; 303: 1096-9.
 35. Lin HY, Tang HY, Davis FB, et al. Nongenomic regulation by thyroid hormone of plasma membrane ion and small molecule pumps. *Discov Med* 2012; 14: 199-206.
 36. Bhargava M, Lei J, Mariash CN, et al. Thyroid hormone rapidly stimulates alveolar Na,K-ATPase by activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 416-20.
 37. Lei J, Mariash CN, Bhargava M, et al. T3 increases Na-K-ATPase activity via a MAPK/ERK1/2-dependent pathway in rat adult alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294: L749-54.
 38. Lee KO, Taylor EA, Oh VM, et al. Hyperinsulinaemia in thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis. *Lancet* 1991; 337: 1063-4.
 39. Maciel RM, Lindsey SC, Dias da Silva MR. Novel etiopathophysiological aspects of thyrotoxic periodic paralysis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 657-67.
 40. Guerra M, Rodriguez del Castillo A, Battaner E, et al. Androgens stimulate preoptic area Na⁺,K⁺-ATPase activity in male rats. *Neurosci Lett* 1987; 78: 97-100.
 41. Azzarolo AM, Mircheff AK, Kaswan RL, et al. Androgen support of lacrimal gland function. *Endocrine* 1997; 6: 39-45.
 42. Puwanant A, Ruff RL. INa and IKir are reduced in Type 1 hypokalemic and thyrotoxic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 2010; 42: 315-27.
 43. Ruff RL. Insulin acts in hypokalemic periodic paralysis by reducing inward rectifier K⁺ current. *Neurology* 1999; 53: 1556-63.
 44. 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: 88-98.
 45. Lin SH, Huang CL. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 985-8.
 46. Kang MH. 'Kir'-ing thyrotoxic periodic paralysis. *Clin Genet* 2010; 78: 136-8.
 47. Matthews E, Labrum R, Sweeney MG, et al. Voltage sensor charge loss accounts for most cases of hypokalemic periodic paralysis. *Neurology* 2009; 72: 1544-7.
 48. Jurkat-Rott K, Holzherr B, Fauler M, et al. Sodium channelopathies of skeletal muscle result from gain or loss of function. *Pflugers Arch* 2010; 460: 239-48.
 49. Struyk AF, Cannon SC. Paradoxical depolarization of BA2⁺-treated muscle exposed to low extracellular K⁺: insights into resting potential abnormalities in hypokalemic paralysis. *Muscle Nerve* 2008; 37: 326-37.
 50. Cannon SC. Voltage-sensor mutations in channelopathies of skeletal muscle. *J Physiol* 2010; 588: 1887-95.
 51. Hibino H, Inanobe A, Furutani K, et al. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev* 2010; 90: 291-366.
 52. Tricarico D, Servidei S, Tonali P, et al. Impairment of skeletal muscle adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channels in patients with hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Invest* 1999; 103: 675-82.
 53. Ulbricht W. Sodium channel inactivation: molecular determinants and modulation. *Physiol Rev* 2005; 85: 1271-301.

Recent Advances in the Pathogenesis and Potassium Channel Mutations in Thyrotoxic Periodic Paralysis

Chih-Chiang Wang, He-Cheng Lin, I-Hung Chen, Ming-Kai Tsai, and Jeng-Chuan Shiang

Division of Nephrology, Kaohsiung Armed Forces General Hospital

Thyrotoxic periodic paralysis (TPP), a hyperthyroidism-related hypokalemia and muscle-weakening condition resulting from a sudden shift of potassium into cells, was prevalent in young East Asian males. Failure to recognize TPP may lead to improper management and life-threatening rebound hyperkalemia. However, signs and symptoms of hyperthyroidism may not be obvious. The pathogenesis of thyrotoxic periodic paralysis has long been thought related to increased Na^+/K^+ ATPase activity stimulated by thyroid hormone, hyperadrenergic activity and hyperinsulinemia. Recently, KCNJ18 gene mutations which alter the function of an inwardly rectifying potassium channel named Kir2.6 have been detected in up to 33 % of cases. All disease Kir2.6 mutants exert dominant negative mutations on wild type Kir2.6 which play an important role in regulating resting membrane potentials of skeletal muscle. These results provide important insights into the mechanism of pathogenesis of TPP. However, only 1.6% (2/120) patient of TPP in Taiwan was found with Kir2.6 mutation. Insulin and catecholamines not only stimulate Na^+/K^+ -ATPase activity but can also inhibit Kir channels. Decreased outward K^+ current from hypofunction of Kir2.6 predisposes the sarcolemma to hypokalemia-induced paradoxical depolarization during attacks, which in turn leads to Na^+ channel inactivation and inexcitability of muscles. The underlying mechanisms of TPP remain, however, incompletely understood awaiting further studies. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 388-398)