

超重/肥胖患者高胰岛素血症与低钾 周期性瘫痪的关系研究

陈冬梅, 余叶蓉[△]

四川大学华西医院 内分泌与代谢科(成都 610041)

【摘要】 目的 研究高胰岛素血症与超重/肥胖患者低钾性周期性瘫痪(低钾周瘫)的关系。方法 以体质量超重或肥胖的散发型低钾周瘫患者作为病例组,测定其基础状态和进食标准餐后1~4 h的血糖、血胰岛素、血钾水平,并与其性别、年龄、体质量指数均匹配的无低钾周瘫的超重/肥胖者(对照组)比较。结果 病例组男性明显多于女性(男性14例、女性2例),初始发病年龄20~50岁不等。两组受试者血清胰岛素水平均在进餐后1 h达峰值,同步血钾达谷值;病例组餐后1 h胰岛素明显高于对照组,差异有统计学意义。病例组胰岛素曲线下面积及胰岛素曲线下面积/血钾曲线下面积明显高于对照组,差异有统计学意义。结论 有高胰岛素血症的男性超重/肥胖者应警惕散发型低钾周性瘫的发生。

【关键词】 超重/肥胖 高胰岛素血症 低钾周期性瘫痪

The Relationship Between Hyperinsulinemia and Hypokalemic Periodic Paralysis in Overweight/Obesity Subjects
CHEN Dong-mei, YU Ye-rong[△]. Division of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: yerongyu@scu.edu.cn

【Abstract】 Objective To study the relationship between hyperinsulinemia and primary periodic paralysis in overweight/obesity people. **Methods** Overweight/obesity people with primary hypokalemic periodic paralysis were administrated as disease group. Serum potassium, insulin and glucose were analyzed at different time (0 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h) after taking 100 g carbohydrates and the results were compared with that of control group matched by gender, age and body mass index (BMI). **Results** ① Males were much more than females in disease group (14 males and 2 females), the onset age ranged from 20 to 50 years old. ② Both the highest insulin level and the lowest potassium level appeared at one hour after taking the carbohydrates. And the highest insulin level of disease group was significant higher than that of control group. ③ The area under the curve of insulin and insulin/potassium of disease group was significant higher than that of control group. **Conclusion** The postprandial hyperinsulinemia was an important factor in overweight/obesity people with hypokalemic periodic paralysis.

【Key words】 Overweight/obesity Hyperinsulinemia Hypokalemic periodic paralysis

低钾周期性瘫痪是一种以反复发作的突发骨骼肌迟缓性瘫痪为特征的疾病,其发病机制尚未完全阐明。国内外学者根据相关研究结果提出了各种假说,如离子通道和钠泵损害,离子膜平衡的干扰、肌纤维的线粒体、肌浆网等结构缺陷、酶和丙酮酸代谢障碍、高级神经元功能完整性受累等学说,这些假说均认为与钾离子进入细胞内过多有关^[1]。近年来随着我国肥胖症患病率的迅猛上升,超重/肥胖者中发作性低钾周期性瘫痪的发生率明显增加。这些患者通常在进食大量碳水化合物后出现发作性四肢肌无力甚至瘫痪,发作时血钾水平多在3.5 mmol/L以

下。我们对这些患者所作的100 g碳水化合物标准餐及胰岛素释放试验结果显示,这些患者多数存在显著的高胰岛素血症。由于胰岛素具有促进钾离子进入细胞内的作用,我们推测这些患者的高胰岛素血症可能在低钾周期性瘫痪发作中扮演了重要角色。本研究旨在证实超重/肥胖患者所伴随的高胰岛素血症在原发性低钾周期性瘫痪中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

病例组:有发作性四肢无力/瘫痪病史,发病前常有大量进食碳水化合物、劳累、应激等诱因。临床表现为发作性双侧对称性肢体无力,不能自行站立

或行走。发作时血钾水平降低 (<3.5 mmol/L) 的超重/肥胖患者。其中超重/肥胖的定义为: 体质量指数 (BMI) ≥ 24 kg/m², 或者男性腰围 >90 cm、女性腰围 <80 cm。排除因甲状腺功能亢进、原发性醛固酮增多症、Cushing 综合症、Liddle 综合症、Batter 综合症等已知疾病所致继发性周期性瘫痪以及正在服用排钾利尿剂患者。对照组: 与病例组性别、年龄、体重指数均匹配的无四肢乏力/瘫痪的超重/肥胖者作为对照组。共收集病例组和对对照组各 16 例, 病例组男性明显多于女性 (男/女比为 14/2)。两组受试者性别、年龄、BMI 差异无统计学意义。

1.2 研究方法

病例组受试者待血钾恢复正常后 1 周内入组。记录两组受试者的一般临床资料, 准确测量受试者的身高与体质量并计算 BMI。试验日前 1 d 晚餐后不再进食含热卡的食物。试验日清晨空腹, 安静休息 30 min 后采血测定基础状态下血糖、胰岛素、血钾水平。进食 100 g 碳水化合物标准餐, 在进食后 1 h、2 h、3 h、4 h 各时间点分别采血测定血糖、胰岛素、血钾水平。按照 100 g 碳水化合物负荷后任一时间点胰岛素水平高于正常参考值上限者定义为高胰岛素血症。血糖及血钾水平采用全自动生化分析仪测定 (奥林巴斯 AU5400), 胰岛素采用化学发光法测定 (罗氏诊断产品有限公司 电化学免疫发光系统 Elecsys 2010)。比较碳水化合物负荷后不同时间点血钾、血糖、胰岛素水平的变化, 并采用梯形法计算血胰岛素及血钾曲线下面积。

1.3 统计学方法

定性资料比较用卡方检验, 定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异的比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究病例组 15 例、对照组 11 例存在高胰岛素血症。

2.1 两组患者血糖、胰岛素和血钾水平

两组受试者基础状态下血糖及胰岛素水平均在正常范围内, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组血清胰岛素水平的高峰及血钾水平的低谷均出现在 100 g 碳水化合物负荷后 1 h, 独立样本 t 检验示餐后 1 h 血清胰岛素水平病例组明显高于对照组, 差异有统计学意义。病例组 15 例、对照组 11 例存在高胰岛素血症。余任一时间点两组患者间血糖、血钾差异均无统计学意义, 见附表。

2.2 两组患者血清胰岛素、血钾曲线下面积

病例组与对照组胰岛素曲线下面积分别为 (258.6 ± 59.7) $\mu\text{U/L} \cdot \text{h}$ 、(159.4 ± 75.4) $\mu\text{U/L} \cdot \text{h}$, 独立样本 t 检验 $P = 0.048$, 差异有统计学意义; 血钾曲线下面积分别为 (15.2 ± 0.93) mmol/L $\cdot \text{h}$ 、(16.1 ± 1.8) mmol/L $\cdot \text{h}$, 独立样本 t 检验 $P = 0.345$, 差异无统计学意义。病例组胰岛素曲线下面积/血钾曲线下面积为 (17.0 ± 3.6) $\mu\text{U}/\text{mmol}$, 明显高于对照组 (10.1 ± 4.9) $\mu\text{U}/\text{mmol}$, 独立样本 t 检验 $P = 0.034$, 差异有统计学意义。

2.3 两组患者血钾和血清胰岛素的时间变化趋势

附表 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table Comparison of blood glucose, serum insulin and serum potassium levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Time	Disease group			Control group		
	Blood glucose (mmol/L)	Serum insulin ($\mu\text{U/L}$)	Serum potassium (mmol/L)	Blood glucose (mmol/L)	Serum insulin ($\mu\text{U/L}$)	Serum potassium (mmol/L)
0 h	5.3 \pm 1.3	12.5 \pm 6.9	3.87 \pm 0.33	5.5 \pm 1.3	9.3 \pm 4.7	3.94 \pm 0.31
1 h	10.5 \pm 3.3	123.8 \pm 55.5*	3.60 \pm 0.31	10.0 \pm 4.6	86.1 \pm 40.4	3.75 \pm 0.26
2 h	8.1 \pm 2.8	87.0 \pm 49.4	3.68 \pm 34.40	9.3 \pm 4.7	58.3 \pm 34.4	3.80 \pm 0.35
3 h	6.0 \pm 2.6	39.5 \pm 36.4	3.72 \pm 0.17	5.7 \pm 3.3	19.4 \pm 13.0	3.94 \pm 0.45
4 h	5.4 \pm 2.6	21.4 \pm 22.2	3.95 \pm 0.21	6.5 \pm 3.2	12.2 \pm 9.8	4.14 \pm 0.30

* $P < 0.05$, vs. control group at the same time

进一步对不同时间点的血钾、血胰岛素水平进行一般线性模型重复度量分析, 两指标间不同时间点测值差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 绘制概要文件图显示其测定值随时间变化趋势 (图 1、图 2)。从图 1 可见两组受试者空腹时血清胰岛素水平接近, 100 g 碳水化合物负荷后病例组胰岛素水平升

高程度高于对照组, 以负荷后 1 h 及 2 h 差异最明显; 从图 2 可见病例组血钾水平在空腹时略低于对照组, 100 g 碳水化合物负荷后这种差异有被放大的趋势。

2.4 两组患者成功诱发低钾血症率

若定义进食 100 g 碳水化合物标准餐后任一

间点血钾 $< 3.5 \text{ mmol/L}$ 者为成功诱发低钾血症, 病例组成功诱发低钾血症 8 例 (8/16), 对照组成功诱发低钾血症 3 例 (3/16), 四格表 Fisher 精确检验单侧值 $P=0.027$, 差异有统计学意义。若将全体研究对象按照有无高胰岛素血症分组, 高胰岛素血症组成功诱发低钾血症 10 例 (10/26), 非高胰岛素血症组成功诱发低钾血症者 1 例 (1/6), 四格表 Fisher 精确检验单侧值 $P=0.373$, 差异无统计学意义。所有成功诱发低钾血症的患者均未出现低钾周瘫典型临床表现。

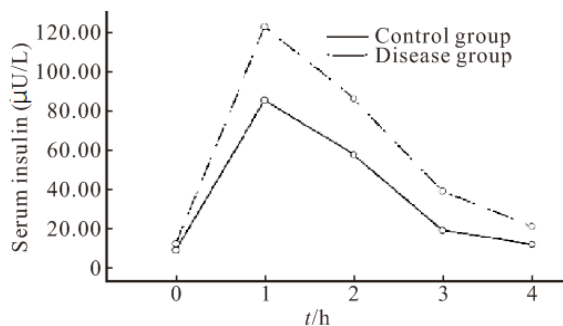


图 1 空腹及 100 g 碳水化合物负荷后各时间点血清胰岛素水平趋势图

Fig 1 Trends of serum insulin levels of two groups before and after taking 100g carbohydrates

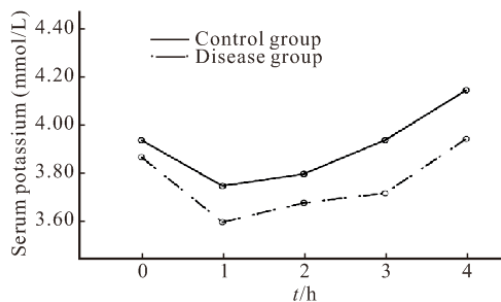


图 2 空腹及 100 g 碳水化合物负荷后各时间点血钾水平趋势图

Fig 2 Trends of serum potassium levels of two groups before and after taking 100 g carbohydrates

3 讨论

低钾周期性瘫痪为一组异质性疾病, 可分为原发性低钾周期性瘫痪和继发性低钾周期性瘫痪。继发性低钾周期性瘫痪指继发于各种药物如噻嗪类利尿剂、泻药或者继发于肾脏疾病、肾上腺疾病所致的失钾性低钾周期性瘫痪; 而原发性低钾周期性瘫痪主要是指因基因缺陷 (离子通道病) 所致的转移性低钾周期性瘫痪, 其常见的亚型有家族型低钾周期性瘫痪、甲亢性低钾周期性瘫痪和散发型周期性瘫痪^[1]。散发型低钾周期性瘫痪在亚裔人群中比较常

见, 据中国台湾、泰国等地区的研究报告, 亚洲人群散发型低钾周期性瘫痪在原发性低钾周期性瘫痪中所占比例可高达 50% 以上^[2,3]。散发型低钾周期性瘫痪的发病机制目前尚不清楚。鉴于低钾血症可能导致心电图心肌 Q-T 间期延长, 增加恶性心律失常如室颤、尖端扭转室速和心源性猝死的风险^[4,5], 部分严重患者可发生呼吸肌瘫痪等危及生命的情况, 故研究散发性低钾周期性瘫痪的病理生理机制并探索早期干预措施具有重要的意义。

本研究病例组中男性 14 例, 女性 2 例, 性别差异明显。据文献报道^[3,6], 低钾周期性瘫痪的三种亚型男女发病率差异均极大。家族型男: 女为 3~12: 1, 甲亢型男: 女为 10~76: 1, 散发型为 13: 2。这种性别差异推测可能与雄激素有关, 雄激素在钾离子稳态的调节中具有重要作用^[7]。Biering 等^[8]学者曾报道了两例高加索种族男性患者, 同时存在高甲状腺素血症和肾上腺源性高雄激素血症 (肾上腺肿瘤), 这两例患者分别在晚餐时饮用中量酒精和进食大量碳水化合物后于次日清晨出现低钾性瘫痪。由于高加索人群中高甲状腺血症所致低钾性瘫痪的发病率被认为是相当低的, 故推测高雄激素血症在这两例高加索患者的低钾性瘫痪的发生中起了重要的促发作用, 作者因此建议低钾性周瘫的患者应该检测雄激素水平。

本研究所纳入的两组受试者均为超重/肥胖者, 两组 BMI 无明显差异, 但病例组血胰岛素水平特别是碳水化合物负荷后 4 h 内胰岛素曲线下面积及胰岛素/血钾曲线下面积高于对照组, 血钾曲线低于对照组, 提示高胰岛素血症可能是散发型低钾周期性瘫痪发生的病理生理机制之一。高胰岛素血症可使细胞膜上内向整流钾离子通道电导性降低, 减少钾离子外流^[9]。胰岛素还能通过增加 Na^+-H^+ 、 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 交换蛋白及 Na^+-K^+ ATP 酶活性使大量钾离子流入细胞内降低血钾水平。有研究发现正常肌细胞在细胞外钾正常时可出现一定频率的去极化电位, 其与肌细胞兴奋性降低有关。而在低钾性周期性瘫痪患者中, 这种去极化电位频率较正常肌细胞明显增多并随细胞外钾离子降低而明显增高。高胰岛素血症通过促进更多的钾离子进入细胞内而降低细胞外钾离子水平, 故去极化电位频率增多而使肌细胞兴奋性降低诱发低钾周期性瘫痪发作^[10]。这可能是肥胖患者发生散发性低钾周期性瘫痪的重要病理生理机制之一。

本研究中还观察到两组受试者在进食 100 g 碳

水化合物标准餐后, 病例组成功诱发低钾血症 8 例 (8/16), 对照仅组成功诱发低钾血症 3 例 (3/16), 差异具有统计学意义。而如果以有无高胰岛素血症分组, 高胰岛素血症组与非高胰岛素血症组在标准餐后发生低钾血症者的比例分别为 3.84% 和 1.67%, 但差异尚无统计学意义。这一现象提示同样在高胰岛素血症的环境下, 是否会促发低钾血症可能与个体的基因易感性有关。既往一些研究发现, 散发型低钾周期性瘫痪和甲亢型低钾周期性瘫痪在种族分布、性别分布以及临床表现上非常相似^[8], 后者低钾周瘫的发生机理目前认为是具有易感基因的个体当罹患甲状腺毒症时, 由于骨骼肌细胞膜上钠钾 ATP 酶的活性对 β -肾上腺能儿茶酚胺的敏感性增高所致。我们推测, 肥胖/超重的散发性低钾周瘫患者可能同样存在某些基因位点的突变或缺陷, 骨骼肌细胞膜上 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATP}$ 酶调节的离子通道或其他钾离子通道活性较高。在某些环境因素如劳累、饱食、应激等影响下, 内环境中血胰岛素水平或儿茶酚胺水平迅速升高, 促使细胞外液的钾离子大量进入细胞内而导致低钾性周期性瘫痪的发生。

特别需要指出的是, 随着现代化生活方式的改变我国目前超重/肥胖患者的患病率日益增高, 2 型糖尿病的发生率亦相应显著增加。伴高胰岛素血症的肥胖/超重患者如果出现糖耐量受损, 胰岛 β 细胞胰岛素的早相分泌缺如而 II 相分泌增高且延迟时, 餐后 3~4 h 可能出现低血糖反应而伴发高儿茶酚胺血症, 而儿茶酚胺具有更强的促使钾离子进入细胞内的作用。因此, 具有易感基因的个体如果餐后内环境中同时出现高胰岛素血症以及高儿茶酚胺血症, 会促使大量钾离子迅速向细胞内转移而诱发严重的低钾血症, 有可能导致心电图心肌 Q-T 间期延长并增加恶性心律失常和心源性猝死的风险, 这是

值得临床医生高度重视的。而生活方式干预、控制体质量以改善胰岛素抵抗是否有助于降低肥胖/超重患者散发性低钾周瘫的风险, 值得临床上进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Finsterer J. Primary periodic paralyses. *Acta Neurol Scand*, 2008;117(3):145-158.
- 2 Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalemia and paralysis. *J Med Sci*, 2002;22(1):1-12.
- 3 Phakdeekitcharoen B, Ruangraksa C, Radinahamed P. Hypokalaemia and paralysis in the Thai population. *Nephrol Dial Transplant*, 2004;19(8):2013-2018.
- 4 Antonello IC, Antonello VS, de Los Santos CA, *et al*. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: a life-threatening syndrome. *Eur J Emerg Med*, 2009;16(1):43-44.
- 5 Fisher J. Thyrotoxic periodic paralysis with ventricular fibrillation. *Arch Intern Med*, 1982;142(7):1362-1364.
- 6 Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine*, 1992;71(3):109-120.
- 7 Kalita J, Goyal G, Bhoi SK, *et al*. Comparative study of thyrotoxic periodic paralysis from idiopathic hypokalemic periodic paralysis: an experience from India. *Ann Indian Acad Neurol*, 2012;15(3):186-190.
- 8 Biering H, Bauditz J, Pirlich M, *et al*. Manifestation of thyrotoxic periodic paralysis in two patients with adrenal adenomas and hyperandrogenaemia. *Horm Res*, 2003;59(6):301-304.
- 9 Ruff RL. Insulin acts in hypokalemic periodic paralysis by reducing inward rectifier K^+ current. *Neurology*, 1999;53(7):1556-1563.
- 10 Boini KM, Graf D, Kuhl D, *et al*. SGK1 dependence of insulin induced hypokalemia. *Pflugers Arch*, 2009;457(4):955-961.

(2013-03-27 收稿, 2013-05-30 修回)

编辑 汤洁