

# 中国线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的诊治专家共识

北京医学会罕见病分会 北京医学会神经内科分会神经肌肉病学组 中国线粒体病协作组

通信作者:袁云,北京大学第一医院神经内科 100034, Email: yuanyun2002@126.com; 焉传祝,山东大学齐鲁医院神经内科,济南 250012, Email: chuanzhuyan@163.com; 蒲传强,解放军总医院神经内科,北京 100853, Email: pucq30128@sina.cn; 崔丽英,中国医学科学院北京协和医院神经科 100730, Email: pumchcuily@sina.com

**【摘要】** 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)是一种由线粒体基因或核基因突变导致的,以卒中样发作、癫痫发作、认知与精神障碍、高乳酸血症、肌肉疲劳无力为主要临床特点的多系统代谢性疾病,其临床、病理特点和治疗策略具有一定的特殊性。为规范该病的诊治,结合国内外对该病的研究进展,专家组经反复讨论、修订,撰写了中国 MELAS 的诊治专家共识,从临床表现、家族史、辅助检查、诊断和鉴别诊断、治疗和护理、遗传咨询几大方面总结了该病的特点,供广大临床和科研工作者参考。

**【关键词】** MELAS 综合征; 诊断; 治疗学; 共识

**基金项目:** 北京市科技计划(Z151100003915126)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2020.03.003

## Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes

Rare Diseases Branch of Beijing Medical Association, Neuromuscular Division of Neurology Branch of Beijing Medical Association, China National Research Collaborative Group on Mitochondrial Disease

Corresponding authors: Yuan Yun, Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: yuanyun2002@126.com; Yan Chuanzhu, Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China, Email: chuanzhuyan@163.com; Pu Chuanqiang, Department of Neurology, People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China, Email: pucq30128@sina.cn; Cui Liying, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumchcuily@sina.com

**【Abstract】** Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) is one of the most commonly recognized mitochondrial disorders with multisystem involvement, associated with genetic defect in mitochondrial genes or nuclear genes. The main clinical manifestations of MELAS include stroke-like episodes, seizures, cognitive and mental impairment, lactic acidosis and exercise intolerance. MELAS has its own specialty in the clinical and pathological features, and treatment strategies. To provide recommendations for optimal management of MELAS, the experts panel achieved the Chinese experts consensus on diagnosis and treatment of MELAS through in-depth and detailed discussion and revision. This consensus summarizes the characteristics of MELAS, covering clinical manifestations, inheritance, diagnosis approaches, medical treatment and nursing, and genetic counseling, based on comprehensive review of literature. The consensus is intended for the clinical and scientific research workers who are engaged in mitochondrial diseases.

**【Key words】** MELAS syndrome; Diagnosis; Therapeutics; Consensus

**Fund program:** Beijing Science and Technology Plan (Z151100003915126)

**Conflicts of interest:** None declared

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2020.03.003

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作  
(mitochondrial encephalomyopathy with lactic

acidosis and stroke-like episodes, MELAS)是一种由  
线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)或核

DNA(nuclear DNA, nDNA)突变导致的多系统代谢性疾病<sup>[1-2]</sup>,以卒中样发作、癫痫发作、认知与精神障碍、高乳酸血症、肌肉疲劳无力为主要临床特点。约 80% 的 MELAS 患者由 mtDNA3243A>G 突变引起<sup>[3-4]</sup>,其次是 mtDNA13513G>A 突变<sup>[5-6]</sup>,其他 mtDNA 或 nDNA 突变所致相对少见。基因突变导致线粒体呼吸链酶复合体蛋白功能缺陷,尤其是酶复合体 I 和 IV 的活性下降,进而引发线粒体功能障碍,导致三磷酸腺苷生成减少、氧自由基增多和乳酸堆积。在能量需求高的器官或组织(脑、心肌、骨骼肌)更易出现损害。脑的主要病理改变为受累大脑皮质出现假分层样坏死,伴随微小血管增生。肌肉活体组织检查(简称活检)在改良 Gomori 三色染色可见不整红边肌纤维,在琥珀色脱氢酶染色可见破碎蓝染肌纤维和深染的小血管。

2015 年中华医学会神经病学分会制定了《中国神经系统线粒体病诊治指南》<sup>[7]</sup>,对多种线粒体病进行了综合介绍。MELAS 作为最常见的线粒体病类型之一,其临床、病理特点和治疗策略具有一定的特殊性。近年来随着国内同行对该病认识程度的提高,我国也发表了许多 MELAS 的相关研究结果<sup>[1,8-12]</sup>。为规范该病的诊治,结合国内外对该病的研究进展,我们特此撰写中国 MELAS 的诊治专家共识。

## 一、临床表现

MELAS 患者发病年龄跨度很大,从幼年到老年的任何年龄均可发病,发病高峰年龄在 10~30 岁,40 岁以后首次发病的晚发成年型 MELAS 偶有报道<sup>[1,13-15]</sup>。

1. 卒中样发作:为该病核心症状,可出现在所有患者的任何病程阶段。急性起病,发病越早,病情越严重<sup>[1]</sup>。主要表现为偏盲或皮质盲、癫痫发作、头痛、精神症状、失语和轻偏瘫等<sup>[1,9]</sup>,上述症状可以相继或同时出现,卒中样发作数天后症状逐渐缓解,部分患者可以完全恢复。但随着发作次数增加,神经系统功能障碍逐次叠加而出现不同程度的残疾。

2. 癫痫:是该病主要症状之一,出现在 90% 的患者<sup>[9,12,16]</sup>,在卒中样发作期或发作间期均可以出现。同一个患者可有多种癫痫发作形式,其中单纯部分性发作伴或不伴继发全面性发作最常见<sup>[12,16]</sup>。部分患者出现多种类型的癫痫持续状态<sup>[1]</sup>。

3. 认知与精神障碍:是该病常见症状之一,出现在 70%~90% 的患者。认知障碍以记忆和理解力减退为主,记忆力以工作记忆下降更明显,伴随词

语流畅性下降以及视空间障碍。精神症状主要表现为幻听、幻视、偏执和躁狂等。认知与精神障碍随卒中样发作出现阶梯性加重,在发作缓解期也缓慢进行性发展<sup>[17-18]</sup>。

4. 头痛:是该病常见症状之一,出现在 54%~91% 的患者,也可以是该病的首发症状,常出现在卒中样发作期,以典型偏头痛或无视觉先兆的普通型偏头痛为主<sup>[13,19]</sup>。

5. 运动不耐受和(或)肌无力:是该病常见症状之一。出现在 73%~89% 的患者<sup>[1,13]</sup>。运动不耐受可以是 MELAS 的首发症状,尤其是儿童患者,常伴随心率加快和呼吸急促。少数患者出现四肢近端无力,个别患者出现眼睑下垂、眼外肌瘫痪,偶见呼吸肌受累<sup>[20]</sup>。

6. 感音神经性耳聋:是该病常见症状,出现在 75% 的患者<sup>[21]</sup>,常起病隐袭,可以是 MELAS 的首发症状,多为双侧,主要影响高频听力<sup>[22-23]</sup>,随着年龄的增长呈进行性加重。

7. 周围神经病:是该病较为常见症状之一,出现在 20%~50% 的患者<sup>[24-26]</sup>,年长以及男性患者更易出现,表现为长度依赖性感觉或感觉运动性神经病,肢体远端的感觉异常以深感觉受累为主,出现感觉性共济失调,伴随腱反射消失。

8. 胃肠功能障碍:是较为常见症状之一,出现在 60% 的患者,主要表现为纳差、腹胀及便秘<sup>[27-28]</sup>,严重患者合并假性肠梗阻,出现反复发作的呕吐和腹痛症状。

9. 其他表现:部分患者身材矮小/生长发育迟滞<sup>[1,29]</sup>。部分患者伴随 1 型或 2 型糖尿病<sup>[30]</sup>。少数患者伴随甲状腺激素、甲状旁腺激素、生长激素等激素水平下降等内分泌异常。许多儿童或青少年患者出现体毛增多,也偶见其他皮肤损害<sup>[31-32]</sup>。少数患者出现扩张性或肥厚性心肌病、Wolff-Parkinson-White 综合征和心脏传导阻滞<sup>[5,29,33]</sup>。少数患者出现局灶性节段性肾小球硬化<sup>[34]</sup>以及 Toni-Debre-Fanconi 综合征等<sup>[35]</sup>。少数患者出现视网膜色素变性和视神经萎缩。

10. 叠加综合征:个别患者合并出现其他类型的线粒体病综合征<sup>[36-37]</sup>,如 MELAS-肌阵挛癫痫不整红边纤维、MELAS-Kearns-Sayre 综合征、MELAS-Leigh 病叠加综合征等。

## 二、家族史

MELAS 患者多为母系遗传,散发患者也不少。但在母系遗传的同一家系中,不同患者的临床

表现可以有显著的异质性,如部分患者的母亲仅表现为糖尿病、耳聋或身材矮小。

### 三、辅助检查

出现上述临床表现的患者,特别是脑病患者叠加脑外损害症状,或者存在家族史,应当考虑进行下列检查,以确定诊断。

1. 头颅影像学: MELAS影像学有其特征性改变。卒中样发作期头颅CT显示大脑的颞、顶、枕叶皮质和临近皮质下低密度病灶,少数患者累及双侧大脑半球。可以合并双侧基底节钙化<sup>[38]</sup>。头颅MRI显示病灶位于皮质和皮质下,呈长 $T_1$ 、长 $T_2$ 异常信号,枕叶和颞叶最容易受累,病灶不符合颅内单支大动脉流域分布。卒中样发作急性期病灶弥散加权成像(DWI)多弥散受限,皮质受累尤为明显,呈现类花边征样改变(图1)。病灶具有进展性、可逆性、多发性以及呈现“此消彼长”的“游走性”特点<sup>[39-40]</sup>,卒中样发作之后常遗留局部脑萎缩、局部脑室扩大及皮质下白质异常信号。头颅MRI

波谱分析显示病灶部位和脑室内脑脊液出现高乳酸峰。

2. 基因检测: 拟诊MELAS的患者可行基因检测进一步确诊,阳性率可达95%以上。可以先筛查中国MELAS患者的热点突变,如mtDNA3243A>G、13513G>A及3271T>C等变异位点<sup>[4]</sup>,或者进行mtDNA全长测序和(或)相关核基因检查。mtDNA变异率在不同组织存在显著差异,尤其在成人中,肌肉组织、尿沉渣细胞和毛囊较外周血细胞具有更高的阳性率<sup>[36,41]</sup>。少数临床病理确诊的典型MELAS患者,行线粒体基因和核基因分析仍然找不到致病性突变。

3. 肌肉活检: 基因检查未发现致病变异者或为明确是否存在肌肉病时需要做该检查,阳性率可达95%以上,个别患者亦可能并无明显肌肉病理改变<sup>[42]</sup>。骨骼肌活检冰冻切片的典型病理改变是改良Gomori三色染色可见不整红边纤维,琥珀酸脱氢酶染色可见破碎蓝染肌纤维和(或)深染的小血管。

在细胞色素C氧化酶染色显示酶活性缺乏或增加(图2)。电镜下可见肌纤维内或小血管内皮细胞/平滑肌细胞内异常线粒体增多或聚集,线粒体内可见类结晶包涵体<sup>[43]</sup>。

4. 生化测定: 可以支持诊断。患者血清肌酸激酶正常或增高,肌酸激酶/乳酸脱氢酶比例倒置<sup>[44]</sup>,血和脑脊液乳酸升高(静息空腹状态下 $\geq 2$  mmol/L或180 mg/L)。用新鲜活检组织或培养的皮肤成纤维细胞测定线粒体酶复合体活性,可见发现多数为复合体I活性降低,特别对肌肉活检阴性患者具有诊断提示价值。

5. 电生理检查: 可协助确定是否存在多系统损害。脑电图可显示癫痫发作期以及发作间期背景活动减慢或痫样放电<sup>[45-46]</sup>。针极肌电图在少数患者出现肌源性损害或神经源性损害;神经传导速度检测在少数患者出现感觉或感觉运动神经轴索性损害<sup>[26]</sup>。电测听和脑干听觉诱发电位检查发现多数患者存在听力受损,以高频损害为主<sup>[22]</sup>。心电图检查在部分患者发现心脏传导阻滞

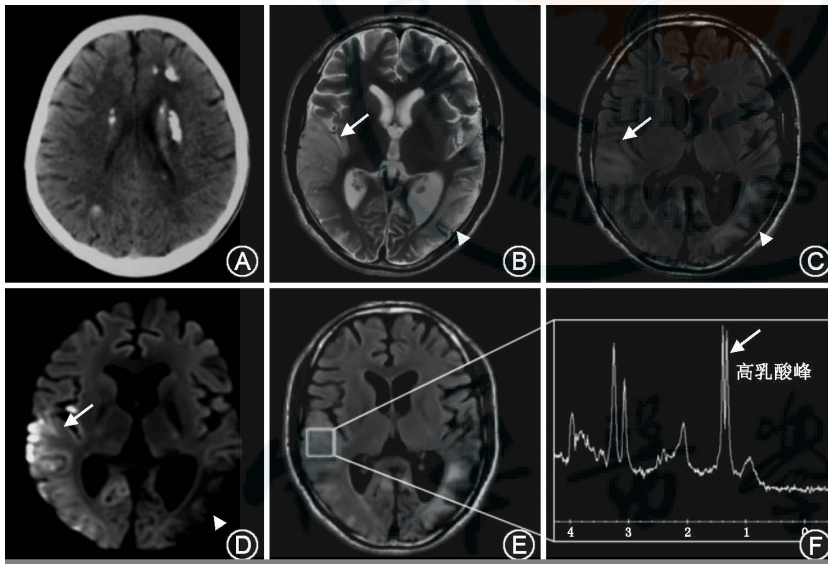


图1 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)患者影像学改变。A: 1例患者头颅CT见基底节为主的钙化;B~D: 另一例患者头颅磁共振成像显示MELAS卒中样发作的脑病变:右侧颞枕叶皮质和皮质下病变为发作急性期病灶,呈长 $T_2$ 信号、弥散加权成像高信号(长箭头),左侧颞枕叶病变伴随萎缩(短箭头);E~F: 与B~D同一例患者磁共振波谱成像可见病灶区高乳酸峰(箭头)

**Figure 1** Imagings of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes patient. A: Cranial CT showed calcification predominantly in basal ganglia in one patient; B~D: Cranial magnetic resonance imaging showed brain lesions in another patient with stroke-like episodes. The cortex and subcortical lesions in right temporal and occipital lobes in acute stage were found with high  $T_2$  signal and diffusion weighted imaging signal (long arrows), and the left temporal and occipital lobe lesions with focal atrophy (short arrows); E~F: Magnetic resonance spectroscopy showed high lactic acid peak in the focal area in the same patient of B~D (arrow)

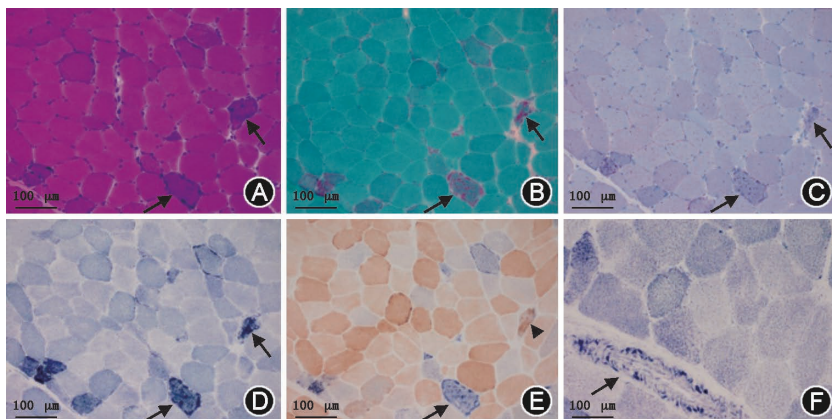


图2 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)患者肌肉活体组织检查病理结果。A: HE染色可见嗜碱性颗粒沉积肌纤维(箭头);B: 改良 Gomori 染色见不整红边纤维(箭头);C: 油红 O 染色可见不整红边纤维内脂肪滴轻度增多(箭头);D: 琥珀酸脱氢酶(SDH)染色见破碎蓝纤维(箭头);E: SDH-环氧化酶双染色见部分大多数不整红边纤维呈环氧化酶阴性(长箭头),个别不整红边纤维呈环氧化酶深染(短箭头);F: SDH 染色见深染小血管(箭头)

**Figure 2** Myopathology in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes patient. A: Basophilic granule in muscle fibers (arrows); B: Modified Gomori staining showed ragged red fibers (arrows); C: Oil red O staining showed mild increase of fat droplets in ragged red fiber (arrows); D: Succinate dehydrogenase staining showed ragged blue fiber (arrows); E: Succinate dehydrogenase-cyclooxygenase double staining showed that most of the ragged red fiber was cyclooxygenase negative (long arrow), and others were cyclooxygenase deep stained (short arrow); F: Succinate dehydrogenase staining showed stark staining of small vessels (arrow)

或预激综合征、左室高血压<sup>[47-48]</sup>。

#### 四、诊断和鉴别诊断

根据 MELAS 的临床特点和影像学特征可以提出临床拟诊,发现 mtDNA 或 nDNA 基因致病变异和肌肉活检发现线粒体肌病的典型病理改变是诊断 MELAS 的“金标准”(表 1)<sup>[15,33,49-50]</sup>。仅出现相关基因变异而无任何临床表现者,为基因变异无症状携带者<sup>[51]</sup>;MELAS 患者初期可仅表现为癫痫、糖尿病、耳聋、心肌病、肾脏病、肌病等单一器官受累的症状和体征,需要随访观察是否发展为 MELAS。

MELAS 的鉴别诊断主要包括具有类似临床和影像学改变的疾病,在没有进行基因检查和肌肉活检前需要排除脑小血管炎、心源性脑栓塞、大脑皮质静脉血栓形成、病毒性脑炎、自身免疫性脑炎、甲基丙二酸血症、高氨血症、癫痫后脑部 MRI 可逆性信号改变、可逆性后部脑病综合征等。在鉴别诊断中应当依据医疗经济学原则结合疾病危重程度安排针对性辅助检查。

#### 五、治疗和护理

该病需要多学科的联合管理。治疗原则为通过药物、饮食调节和运动管理等改善或纠正不正常

的病理和生理过程,及时治疗各个系统的损害以及预防各种并发症。其中饮食调节、运动管理预防和并发症最为重要,需要培训患者的亲属/照料者掌握如何护理。由于主要死亡原因是卒中样发作和癫痫持续状态<sup>[1]</sup>,这两个症状的管理是重点。

1. 综合管理:在日常生活中保持能量代谢的均衡和连续,防止能量代谢危象的发生,既要避免饥饿导致能量的缺乏,也要避免精神刺激、过度劳累、熬夜、感染导致能量消耗增加。在消化功能异常、腹泻或感冒不能正常进食时需及时静脉补充能量。保证充足的睡眠。在一日三餐之间适当增加蛋白的摄入,在非饥饿状态进行轻到中量的有氧锻炼可以增加肌肉力量。生酮饮食对难治性癫痫可能有效。及时治疗影响生活质量的其他系统损害。发生糖尿病的患者需要及时加用降糖药物和胰岛素,耳聋的患者及时植入人工耳蜗或佩戴助听器可以改善听力。

2. 基础药物治疗:药物治疗是否有效目前缺乏循证医学证据。长期选择服用下列药物可能有益,包括核黄素、辅酶 Q<sub>10</sub>、艾地苯醌、维生素 E、硫辛酸、维生素 C、谷胱甘肽、左旋肉碱、天冬氨酸、维生素 B<sub>1</sub>、亚叶酸、牛磺酸<sup>[50,52-53]</sup>。其中辅酶 Q<sub>10</sub> 和艾地苯醌的最大剂量均为 10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、L-精氨酸的剂量为 0.15~0.50 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup><sup>[54-55]</sup>、牛磺酸为 9 g/d<sup>[52]</sup>。

3. 主要症状的处理:(1)卒中样发作:静脉注射 L-精氨酸的最大剂量为 0.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,可维持滴注 3~7 d 后改为口服<sup>[54-59]</sup>,使用时需要检测患者的生命体征及肝、肾功能,在 40 岁以上患者还应密切监测血气和血压。病灶大、水肿重可短期使用糖皮质激素及甘油果糖等脱水药物<sup>[60]</sup>。也可短期使用依达拉奉、α-硫辛酸等自由基清除剂<sup>[60-61]</sup>。(2)癫痫发作:首选左乙拉西坦、拉莫三嗪和苯二氮草类药物<sup>[16,62]</sup>,在卒中样发作期尤应注意癫痫的控制。早发病患者常难治而需要两种抗癫痫药物<sup>[16]</sup>。对有明显呼吸肌受累的患者尽量避免使用苯二氮草类药物。(3)认知与精神障碍:多奈哌齐、加兰他敏及

表 1 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作诊断标准<sup>[15, 33, 49-50]</sup>Table 1 Diagnostic criteria for mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes<sup>[15, 33, 49-50]</sup>

A: 核心证据
1. 有卒中样发作 <sup>a</sup>
2. 颅脑影像学显示局限于皮质和(或)皮质下、不符合单一血管支配的病灶, 随访复查病灶可完全或部分可逆
B: 支持证据
1. 以下临床表现至少满足 1 条: 认知/精神障碍、癫痫发作、感觉神经性耳聋、糖尿病、身材矮小、毛发异常、运动不耐受、胃肠功能障碍、心脏病/心脏传导异常、肾病等
2. 血/脑脊液乳酸显著增高或磁共振波谱成像显示病灶/脑脊液乳酸峰
3. ≥2 次卒中样发作
4. 家系成员临床表现为 1 种或多种 B(支持证据)下第 1 项, 且符合母系遗传
C: 确诊证据
1. 骨骼肌活体组织检查病理发现线粒体异常的证据: 即改良 Gomori 三色染色发现不整红边纤维 <sup>b</sup> , 和(或)琥珀酸脱氢酶染色发现琥珀酸脱氢酶活性异常肌纤维和(或)琥珀酸脱氢酶深染的小血管, 或电镜发现异常线粒体
2. 基因检测检出明确的线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作相关的线粒体 DNA 或核 DNA 致病突变

注:<sup>a</sup>包括头痛伴或不伴呕吐、癫痫发作、偏盲或皮质盲、失语、偏身感觉障碍或偏瘫;<sup>b</sup>不整红边纤维>2%; 确诊线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作: A(至少 1 项)+C(至少 1 项); 很可能线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作: A(至少 1 项)+B(至少 2 项); 可能线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作: A(至少 1 项)+B(至少 1 项); 疑诊线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作: A(2 项均符合)

美金刚对部分患者有效。精神异常可以使用奥氮平。焦虑抑郁障碍可使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂或三环类抗抑郁药。严重精神障碍患者请专科医师协助治疗。(4)偏头痛: 辅酶 Q<sub>10</sub>、艾地苯醌有效。钙离子拮抗剂, 如氟桂利嗪在大多数患者可有效预防偏头痛发作。避免使用曲普坦类药物<sup>[63]</sup>。

4. 避免使用的药物: 许多药物可能影响线粒体功能, 使用中应当慎重<sup>[64]</sup>, 包括导致影响 mtDNA 复制的异环磷酸胺、卡铂、拉米夫定、替比夫定和齐多夫定、干扰素、卡维地洛、布比卡因、阿替卡因、吩噻嗪等; 抑制非竞争性三磷酸腺苷酶的 β 阻滞剂; 抑制呼吸链电子传递的乙酰水杨酸、七氟醚; 抑制内源性辅酶 Q 合成的他汀类药物; 抑制脂肪酸 β 氧化的四环素、胺碘酮; 降低线粒体蛋白合成及减少线粒体的数量的苯巴比妥、氯霉素; 降低肉碱水平及降低呼吸链酶复合体活性的阿霉素、丙戊酸钠; 导致乳酸酸中毒的双胍类药物及利奈唑胺。但上述药物并非对所有线粒体病患者都有害, 在临床使用时应综合权衡药物的药效、不良反应和性价比, 并结合患者的具体病情个体化治疗, 可以在综合评判的前提下谨慎地使用这些药物, 一旦发生不良反应, 立即停用。

#### 六、遗传咨询

当 MELAS 的基因变异位于核 DNA 时, 遵从孟德尔遗传规律, 其遗传咨询同其他单基因病相同。当 MELAS 的基因变异位于 mtDNA 时, 遵从母系遗传规律。由于含有不同突变负荷的 mt 在女性生殖

细胞内分布是随机的, 对携带致病突变的妊娠女性, 胎儿携带变异 mtDNA 的比率难以确定, 产前诊断仍存在很大难度<sup>[51]</sup>。

一般认为, 对于母亲携带突变比例较低者, 可以通过母孕中早期的产前诊断评估胎儿的突变比例并结合突变比例与疾病的相关性, 给予一定的咨询建议作为参考, 也可以通过植入前诊断挑选未见突变或突变比例很低的胚胎植入; 对于母亲携带率较高或纯质性突变者, 可以通过供卵的方式进行生育或线粒体移植(mitochondrial donation)的体外生殖方式防止突变的线粒体传递<sup>[65]</sup>。线粒体移植是将携带 mtDNA 突变的卵细胞或受精卵的细胞核, 移植到去除细胞核的捐赠卵细胞内, 从而保留了来自双亲的细胞核遗传物质, 而突变的线粒体基因被去除。这种方法对 mtDNA 突变引起的线粒体病预防有良好的应用前景, 但是该方法还有伦理学上的限制, 而且对于胎儿远期的健康问题还没有研究。

执笔 王朝霞(北京大学第一医院)

专家委员会成员(按姓名字母顺序排列) 崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、笕宇威(首都医科大学宣武医院)、方方(首都医科大学附属北京儿童医院)、洪道俊(北京大学人民医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、林洁(复旦大学附属华山医院)、马祎楠(北京大学第一医院)、蒲传强(解放军总医院)、王佳伟(首都医科大学附属同仁医院)、王朝霞(北京大学第一医院)、魏妍平(中国医学科学院北京协和医院)、吴士文(武警总医院)、熊晖(北京大学第一医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨艳玲(北京大学第一医院)、姚生

(海军总医院)、袁云(北京大学第一医院)、张成(中山大学附属第一医院)、张在强(首都医科大学附属北京天坛医院)、赵玉英(山东大学齐鲁医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Zhang Z, Zhao D, Zhang X, et al. Survival analysis of a cohort of Chinese patients with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) based on clinical features[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 385: 151-155. DOI: 10.1016/j.jns.2017.12.033.
- [2] Deschauer M, Tennant S, Rokicka A, et al. MELAS associated with mutations in the POLG1 gene[J]. *Neurology*, 2007, 68(20): 1741-1742. DOI: 10.1212/01.wnl.0000261929.92478.3e.
- [3] Goto Y, Horai S, Matsuoka T, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation[J]. *Neurology*, 1992, 42(3 Pt 1): 545-550. DOI: 10.1212/wnl.42.3.545.
- [4] 张哲, 赵丹华, 刘靖, 等. 线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作 190 例的临床特征分析[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(3): 237-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.03.011.  
Zhang Z, Zhao DH, Liu J, et al. Clinical features of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: an analysis of 190 cases[J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(3): 237-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.03.011.
- [5] Zhao D, Hong D, Zhang W, et al. Mutations in mitochondrially encoded complex I enzyme as the second common cause in a cohort of Chinese patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes[J]. *J Hum Genet*, 2011, 56(11): 759-764. DOI: 10.1038/jhp.2011.96.
- [6] 王朝霞, 赵丹华, 戚晓昆, 等. 线粒体基因 G13513A 突变导致的线粒体脑肌病六例临床表型分析[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(5): 322-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.05.007.  
Wang ZX, Zhao DH, Qi XK, et al. Phenotype in 6 patients with mitochondrial DNA G13513A mutation[J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44(5): 322-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.05.007.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经生理学组. 中国神经系统线粒体病诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(6): 1045-1049. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.12.003.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neuromuscular Disease, Chinese Society of Electromyography and Clinical Neurophysiology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of mitochondrial diseases of the nervous system[J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(6): 1045-1049. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.12.003.
- [8] Wang Z, Liu S, Yang Y, et al. Detection of A3243G point mutation in mitochondrial DNA from 10 cases of MELAS[J]. *Chin Med J*, 2002, 115(7): 995-997. DOI: 10.3760/j.issn.0366-6999.2002.07.008.
- [9] 魏妍平, 郭玉璞, 陈琳, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的诊断[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 43(11): 765-769. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.11.007.  
Wei YP, Guo YP, Chen L, et al. Diagnosis of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes[J]. *Chin J Neurol*, 2011, 43(11): 765-769. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.11.007.
- [10] 林洁, 朱雯华, 汪寅, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作 22 例神经影像学特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40: 728-731. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2007.11.003.  
Lin J, Zhe WH, Wang Y, et al. Neuroimaging features in mitochondrial encephalomyopathies with lactic acidosis and stroke-like episodes in 22 patients[J]. *Chin J Neurol*, 2007, 40: 728-731. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2007.11.003.
- [11] 赵玉英, 焉传祝, 刘淑萍, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作 31 例临床、神经影像及肌肉病理分析[J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40(11): 723-727. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2007.11.002.  
Zhao YY, Yan CZ, Liu SP, et al. Clinical, neuroimaging and myopathological features of MELAS: a retrospective analysis of 31 patients[J]. *Chin J Neurol*, 2007, 40(11): 723-727. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2007.11.002.
- [12] 张晓, 王朝霞, 刘凤君, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的癫痫发作及脑电图特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(5): 336-349. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.05.011.  
Zhang X, Wang ZX, Liu FJ, et al. Epileptic seizures and electroencephalographic findings in patients with mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes[J]. *Chin J Neurol*, 2014, 47(5): 336-349. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.05.011.
- [13] Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1142: 133-158. DOI: 10.1196/annals.1444.011.
- [14] Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m. 3243A>G genotype[J]. *Neurology*, 2011, 77(22): 1965-1971. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823a0c7f.
- [15] Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(5): 619-624. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.03.015.
- [16] Lee HN, Eom S, Kim SH, et al. Epilepsy characteristics and clinical outcome in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 64: 59-65. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.016.
- [17] Kaufmann P, Shungu DC, Sano MC, et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS[J]. *Neurology*, 2004, 62: 1297-1302.
- [18] Sartor H, Loose R, Tucha O, et al. MELAS: a neuropsychological and radiological follow-up study. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke [J]. *Acta Neurol Scand*, 2002, 106(5): 309-313. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2002.01089.x.
- [19] Kraya T, Deschauer M, Joshi PR, et al. Prevalence of headache in patients with mitochondrial disease: a cross-sectional study[J]. *Headache*, 2018, 58(1): 45-52. DOI: 10.1111/head.13219.

- [20] Kärppä M, Herva R, Moslemi AR, et al. Spectrum of myopathic findings in 50 patients with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 8): 1861-1869. DOI: 10.1093/brain/awh515.
- [21] Deschauer M, Müller T, Wieser T, et al. Hearing impairment is common in various phenotypes of the mitochondrial DNA A3243G mutation[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(11): 1885-1888. DOI: 10.1001/archneur.58.11.1885.
- [22] Vandana VP, Bindu PS, Sonam K, et al. Audiological manifestations in mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS) syndrome[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 148: 17-21. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.04.024.
- [23] Liu Y, Xue J, Zhao D, et al. Audiological evaluation in Chinese patients with mitochondrial encephalomyopathies[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(12): 2304-2309.
- [24] Kärppä M, Syrjälä P, Tolonen U, et al. Peripheral neuropathy in patients with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA [J]. *J Neurol*, 2003, 250(2): 216-221. DOI: 10.1007/s00415-003-0981-8.
- [25] Kaufmann P, Pascual JM, Anziska Y, et al. Nerve conduction abnormalities in patients with MELAS and the A3243G mutation[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(5): 746-748. DOI: 10.1001/archneur.63.5.746.
- [26] Luigetti M, Sauchelli D, Primiano G, et al. Peripheral neuropathy is a common manifestation of mitochondrial diseases: a single-centre experience[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(6): 1020-1027. DOI: 10.1111/ene.12954.
- [27] Parsons T, Weimer L, Engelstad K, et al. Autonomic symptoms in carriers of the m.3243A>G mitochondrial DNA mutation[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(8): 976-979. DOI: 10.1001/archneur.2010.174.
- [28] de Laat P, Zweers HE, Knuijt S, et al. Dysphagia, malnutrition and gastrointestinal problems in patients with mitochondrial disease caused by the m3243A>G mutation[J]. *Neth J Med*, 2015, 73(1): 30-36.
- [29] Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with MELAS[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(11): 1625-1627. DOI: 10.1001/archneur.64.11.1625.
- [30] Maassen JA, 'T Hart LM, Van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation[J]. *Diabetes*, 2004, 53 Suppl: S103-109. DOI: 10.2337/diabetes.53.2007.s103.
- [31] Karvonen SL, Haapasaari KM, Kalliainen M, et al. Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS) [J]. *Br J Dermatol*, 1999, 140(4): 634-639. DOI: 10.1046 / j. 1365-2133. 1999. 02761.x.
- [32] Liu F, Zhang D, Yan C. Expanding the clinical spectrum of myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like (MELAS) episode: a case with A3243G mitochondrial DNA mutation presenting as MELAS and congenital melanocytic naevi overlap[J]. *Neurol India*, 2016, 64: 336-338. DOI: 10.4103/0028-3886.177607.
- [33] Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts[J]. *J Child Neurol*, 1994, 9(1): 4-13.
- [34] Alcubilla-Prats P, Solé M, Botey A, et al. Kidney involvement in MELAS syndrome: description of 2 cases[J]. *Med Clin (Barc)*, 2017, 148(8): 357-361. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.01.029.
- [35] Piccoli GB, Bonino LD, Campisi P, et al. Chronic kidney disease, severe arterial and arteriolar sclerosis and kidney neoplasia: on the spectrum of kidney involvement in MELAS syndrome[J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13:19. DOI: 10.1186/1471-2369-13-9.
- [36] Wang Z, Qi XK, Yao S, et al. Phenotypic patterns of MELAS/LS overlap syndrome associated with m.13513G>A mutation, and neuropathological findings in one autopsy case[J]. *Neuropathology*, 2010, 30(6): 606-614. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2010.01115.x.
- [37] Liu K, Zhao H, Ji K, et al. MERRF/MELAS overlap syndrome due to the m.3291T>C mutation[J]. *Metab Brain Dis*, 2014, 29(1): 139-144. DOI: 10.1007/s11011-013-9464-5.
- [38] Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(4): 283-288. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.06.010.
- [39] Xu W, Wen J, Sun C, et al. Conventional and diffusional magnetic resonance imaging features of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes in Chinese patients: a study of 40 cases[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2018, 42(4): 510-516. DOI: 10.1097 / RCT. 00000 0000000712.
- [40] 赵丹华, 王朝霞, 于磊, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征患者的脑磁共振成像改变动态演变规律[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(4): 229-231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.04.004.
- Zhao DH, Wang ZX, Yu L, et al. Dynamic evolution of brain magnetic resonance imaging findings in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome[J]. *Chin J Neurol*, 2014, 47(4): 229-231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.04.004.
- [41] Ma Y, Fang F, Yang Y, et al. The study of mitochondrial A3243G mutation in different samples[J]. *Mitochondrion*, 2009, 9(2): 139-143. DOI: 10.1016/j.mito.2009.01.004.
- [42] Mukai M, Nagata E, Mizuma A, et al. Adult-onset mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke (MELAS)-like encephalopathy diagnosed based on the complete sequencing of mitochondrial DNA extracted from biopsied muscle without any myopathic changes[J]. *Intern Med*, 2017, 56(1): 95-99. DOI: 10.2169 / internalmedicine. 56.7301.
- [43] Hasegawa H, Matsuoka T, Goto Y, et al. Strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessels in muscles from patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes[J]. *Ann Neurol*, 1991, 29(6): 601-605. DOI: 10.1002/ana.410290606.
- [44] 孙翀, 林洁, 蔡爽, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的临床特点和生存分析[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(2): 118-123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.02.007.
- Sun C, Lin J, Cai S, et al. A clinical and natural history research on mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes[J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(2): 118-123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.02.007.
- [45] Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders[J]. *Neurology*, 2001, 56(10): 1340-1346. DOI: 10.1212/wnl.56.

- 10.1340.
- [46] Majamaa-Voltti KA, Winqvist S, Remes AM, et al. A 3-year clinical follow-up of adult patients with 3243A>G in mitochondrial DNA[J]. *Neurology*, 2006, 66(10): 1470-1475. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216136.61640.79.
- [47] Hsu YR, Yogasundaram H, Parajuli N, et al. MELAS syndrome and cardiomyopathy: linking mitochondrial function to heart failure pathogenesis[J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 21(1): 103-116. DOI: 10.1007/s10741-015-9524-5.
- [48] Fayssoil A. Heart diseases in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke syndrome. *Congest Heart Fail*, 2009, 15(6): 284-287. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2009.00108.x
- [49] Bernier FP, Boneh A, Dennett X, et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children[J]. *Neurology*, 2002, 59(9): 1406-1411. DOI: 10.1212/01.wnl.0000033795.17156.00.
- [50] Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society[J]. *Genet Med*, 2015, 17(9): 689-701. DOI:10.1038/gim.2014.177.
- [51] Zhang J, Guo J, Fang W, et al. Clinical features of MELAS and its relation with A3243G gene point mutation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 13411-13415.
- [52] Schaffer S, Kim HW. Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2018, 26(3): 225-241. DOI: 10.4062/biomolther.2017.251.
- [53] Avula S, Parikh S, Demarest S, et al. Treatment of mitochondrial disorders[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2014, 16(6): 292. DOI: 10.1007/s11940-014-0292-7.
- [54] Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. MELAS and L-arginine therapy[J]. *Mitochondrion*, 2007, 7(1-2): 133-139. DOI: 10.1016/j.mito.2006.11.006.
- [55] Koga Y, Povalko N, Inoue E, et al. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research[J]. *J Neurol*, 2018, 265(12): 2861-2874. DOI: 10.1007/s00415-018-9057-7.
- [56] Siddiq I, Widjaja E, Tein I. Clinical and radiologic reversal of stroke-like episodes in MELAS with high-dose L-arginine[J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 197-198. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001726.
- [57] Kitamura M, Yatsuga S, Abe T, et al. L-Arginine intervention at hyper-acute phase protects the prolonged MRI abnormality in MELAS[J]. *J Neurol*, 2016, 263(8): 1666-1668. DOI: 10.1007/s00415-016-8069-4.
- [58] Ganetzky RD, Falk MJ. 8-year retrospective analysis of intravenous arginine therapy for acute metabolic strokes in pediatric mitochondrial disease[J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 123(3): 301-308. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.01.010.
- [59] Hovsepian DA, Galati A, Chong RA, et al. MELAS: Monitoring treatment with magnetic resonance spectroscopy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(1): 82-85. DOI: 10.1111/ane.13027.
- [60] Finsterer J. Treatment of central nervous system manifestations in mitochondrial disorders[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(1): 28-38. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03086.x.
- [61] Katayama Y, Maeda K, Iizuka T, et al. Accumulation of oxidative stress around the stroke-like lesions of MELAS patients[J]. *Mitochondrion*, 2009, 9(5): 306-313. DOI: 10.1016/j.mito.2009.04.002.
- [62] El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, et al. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(1-2): 4-12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004.
- [63] Santa KM. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(11): 1179-1196. DOI: 10.1592/phco.30.11.1179.
- [64] Finsterer J, Segall L. Drugs interfering with mitochondrial disorders[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2010, 33(2): 138-151. DOI: 10.3109/01480540903207076.
- [65] Craven L, Alston CL, Taylor RW, et al. Recent advances in mitochondrial disease[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2017, 18: 257-275. DOI: 10.1146/annurev-genom-091416-035426.

(收稿日期:2019-11-12)

(本文编辑:郑晴)

## ·启事·

## 关于学术论文申请“快速通道”发表的规定

为了尽快地反映我国神经科学的创新性科研成果和临床经验,本刊开辟了发表优秀学术论文的“快速通道”,简化了论文从审查到正式发表的程序,缩短了发表周期,以使具有创新性内容的学术论文尽早、尽快发表。

申请学术论文进入“快速通道”的要求:(1)凡内容涉及重大创新和国内首创,达到或超过国内或国际先进水平的基础和临床方面的论文,均可申请进入“快速通道”;(2)作者本人提出进入“快速通道”的创新性书面说明;(3)作者提供国内外数据库的查新报告;(4)作者提供两位同行知名专家(作者所在单位的专家和作者的导师应回避)的推荐信,推荐信内容应包括学术论文为“最新”“首创”及申请快速发

表的理由;(5)作者提供申请快速发表论文的作者署名无争议、发明权(即首创权)无争议的证明;(6)作者提供论文和相关图片1份;(7)作者提供中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(在投稿网站下载)并支付“快速通道”审稿费400元。

凡符合上述规定和要求,且获准进入“快速通道”的论文,将由本刊编委会总编辑、相关专业编委共同审议决定是否刊登,如编委会审查后同意论文发表,本刊承诺该论文于获准进入“快速通道”后4~5个月内刊出。对于未能通过审查的论文,将按照普通稿件进行处理。

中华神经科杂志编辑部