

中国神经系统线粒体病的诊治指南

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心电图与临床神经生理学组

线粒体病是指由于线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 或核 DNA 缺陷引起线粒体呼吸链氧化磷酸化功能障碍为特点的一组遗传性疾病, 不包括其他因素导致的继发性线粒体功能障碍性疾病。成年人 mtDNA 突变率为 1/5 000, 而线粒体病核基因突变率为 2.9/10 万^[1]。我国至今没有线粒体病的流行病学资料, 但 mtDNA 突变是我国遗传性视神经病最常见的原因^[2], mtDNA 的 3243 点突变出现在 1.69% 的糖尿病患者^[3], 国内多个医院几十^[4]、上百^[5] 或上千例^[6] 线粒体病的报道, 提示该病并不十分罕见。线粒体病的临床表现涉及人体许多系统, 单独或重叠出现脑病、听神经病、视神经病、心肌病、糖尿病、肾病、肝病、血液病、胃肠肌病、骨骼肌病及周围神经病等。本指南重点阐述神经系统线粒体病的诊断治疗策略。

临床表现和分型

一、线粒体脑病

1. Leigh 综合征 (Leigh syndrome): 母系或常染色体遗传, 多见于婴幼儿, 偶尔出现在青少年以及成年人^[5]。精神和运动发育延迟、运动功能倒退或肢体无力以及癫痫发作是最常见症状^[7-8], 部分患者出现眼球活动障碍、共济失调、视力下降和听力丧失, 随疾病发展出现呼吸节律异常或呼吸衰竭^[9]。此病可以重叠其他类型线粒体病的表现^[10]。一般在发病后数年死亡, 个别患者呈良性病程^[11]。

2. Alpers 综合征 (Alpers syndrome): 常染色体隐性遗传, 多在出生后数月或 2 岁内发病。表现为进行性发展的脑病, 出现运动和智力发育倒退^[12-13]、难治性肌阵挛或局灶性运动性癫痫发作和共济失调。伴随肝脏功能障碍, 严重者出现致死性

肝性脑病, 多数患者在 11 岁前死亡^[14]。

3. 脊髓小脑共济失调伴癫痫发作综合征 (mitochondrial spinocerebellar ataxia and epilepsy syndrome, MSCAPS): 常染色体隐性遗传, 在儿童和青少年起病。主要表现为共济失调、癫痫发作和智力发育倒退, 部分患者伴随肌张力障碍^[15]。

二、线粒体脑肌病

1. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症及卒中样发作 (mitochondrial encephalomyopathy with lactate acidosis and stroke-like episodes, MELAS): 母系遗传, 男女比例为 1.44:1, 发病多数在 2~31 岁之间, 极少在 40 岁以后^[4]。反复卒中样发作出现在所有患者, 存在多种类型的癫痫发作、智能发育迟滞或痴呆、头痛、皮质盲、多毛、呕吐和发热是最常见症状^[4, 16-18], 部分患者伴随四肢疲乏无力、听力下降和身材矮小等。少数患者伴糖尿病、心肌病、肾病、视网膜病、胃肠病表现^[19-20], 可以重叠 Leigh 综合征^[10]。在发病后 10~15 年死亡。

2. 肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维 (myoclonic epilepsy with ragged red fibers, MERRF): 母系遗传, 多见于儿童, 表现为肌阵挛、全面性癫痫发作、肌无力、共济失调、耳聋、智力低下、视力下降, 偶尔伴发多发性对称性脂肪瘤^[21]。可以叠加 MELAS^[22]。

3. Kearns-Sayre 综合征 (Kearns-Sayre's syndrome, KSS): 母系遗传, 20 岁前发病。先出现持续性眼外肌瘫痪, 而后出现视网膜色素变性导致的视力下降以及心脏传导阻滞导致的心慌胸闷症状^[23-24], 部分患者存在肢体无力、小脑性共济失调、神经性耳聋以及智能减退。易于因心脏病而猝死^[21]。

4. 线粒体神经胃肠脑肌病 (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE): 常染色体隐性遗传, 发病年龄多在青少年期。多先出现胃肠神经病, 表现为腹泻、便秘或周期性的假性肠梗阻或胃瘫, 导致消瘦或恶病质。伴随或随后出现眼外肌瘫痪, 表现为眼睑下垂和眼球活动障碍^[25]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.12.003

通信作者: 崔丽英, 100730 中国医学科学院北京协和医院神经内科, Email: pumcheully@sina.com; 蒲传强, 100853 北京, 解放军总医院神经内科, Email: pucq30128@sina.cn; 袁云, 100034 北京大学第一医院神经内科, Email: yuanyun2002@sohu.com

常存在周围神经病和感音神经性耳聋^[26]。

三、线粒体神经病

1. Leber 遗传性视神经病 (Leber hereditary optic neuropathy, LHON): 母系遗传, 发病年龄 5 ~ 55 岁^[6]。85% 的患者为男性, 急性或亚急性发病, 双侧视力同时或先后出现减退, 体检发现中央视野丧失, 周边视力保存, 瞳孔对光反射保存, 伴色觉障碍。个别患者合并心脏传导阻滞、痉挛性截瘫或肌张力障碍, 也易于合并多发性硬化^[27]。

2. 神经源性肌萎缩-共济失调-色素视网膜病变综合征 (neurogenic weakness, ataxia and retinitis pigmentosa syndrome, NARP): 母系遗传, 儿童到成年发病, 出现四肢远端感觉障碍、肢体无力和腱反射消失以及小脑性共济失调症状。视网膜色素变性导致夜间视力下降。还可以伴随痴呆、癫痫发作、肌张力障碍和感音神经性耳聋^[28]。

3. 感觉性共济失调神经病伴随眼外肌瘫痪 (sensory ataxic neuropathy with ophthalmoparesis, SANDO): 常染色体隐性遗传, 一般成年发病, 出现感觉性共济失调症状, 伴随构音障碍或吞咽困难以及眼外肌瘫痪, 部分患者出现四肢无力^[29]。

四、线粒体肌病

1. 慢性进行性眼外肌瘫痪 (chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO): 母系或常染色体遗传, 多在青少年期缓慢发病, 主要表现为对称性持续性眼睑下垂和眼球活动障碍^[24, 30]。其中隐性遗传性 DNA γ -聚合酶相关性眼外肌瘫痪以眼外肌慢性进行性发展的无力为主, 发病数年后出现其他表现。显性遗传性 DNA γ -聚合酶相关性眼外肌瘫痪出现全身无力, 伴随听力下降、轴索性神经病、共济失调、抑郁、帕金森病、性腺功能低下和白内障^[31]。

2. 线粒体肢带型肌病 (mitochondrial limb girdle myopathy, MLGM): 母系遗传, 多在儿童或青少年发病, 主要表现为四肢近端肌无力、运动不耐受及肌痛^[32-33], 休息后好转, 可以伴随其他系统受累表现。

五、线粒体病的家族史特点

常染色体遗传的线粒体病, 其家族内可以出现类似发病者。母系遗传的线粒体病, 其家族内的发病者在临床表现上具有非常大的差异, 可以出现听神经病、糖尿病^[3]、肝病、心脏病等单器官病^[34]。

辅助检查

因线粒体病的类型以及鉴别诊断的需要而做必要的选择。

一、生化检查

在累及骨骼肌的患者查肌酸激酶, 一般轻度升高。伴肾脏受累查尿常规, 可以发现蛋白尿。伴糖尿病可以发现血糖升高。伴肝脏损害可以发现转氨酶升高。多数患者出现血乳酸升高。乳酸丙酮酸最小运动量试验, 对筛选患者有很高特异度, 但敏感度较差^[35]。纤维母细胞生长因子 21 可以作为线粒体病筛查的敏感标志物^[36], 但不能用于预测特定疾病的发展以及预后^[37], 线粒体呼吸链酶复合体亚单位的活性测定采取新鲜组织标本或培养的患者细胞^[7, 38], 出现下降或缺失为异常, 但仅出现在部分线粒体病亚型。

二、电生理检查

伴肌无力患者进行肌电图检查, 出现肌源性损害提示存在肌肉病, 出现神经源性损害提示伴周围神经损害。伴随周围神经病的患者可以进行周围神经传导速度检查, 可以发现运动或感觉神经的动作电位波幅下降, 提示存在轴索性神经病变^[39]。视觉和听觉诱发电位检查可以发现视神经或听神经损害^[23]。线粒体脑病的患者可以发现脑电图弥漫性或灶性异常, 或癫痫样放电^[40-41]。

CPEO 一般 3 ~ 5 年复查 1 次心电图, KSS 常规进行心电图检查, 可以发现各种类型的传导阻滞等异常改变^[23-24]。

三、影像学检查

用于伴脑病的患者。MELAS 的头 MRI 显示卒中样发作期在颞、顶、枕叶的大脑皮质以及皮质下白质出现长 T₂ 信号, 病灶可以动态变化, 可有局部脑萎缩^[4, 42]。CT 可见双侧基底节钙化。Leigh 综合征的头 MRI 显示双侧基底节、中脑导水管周围、四脑室底部对称长 T₂ 信号, 少数患者存在脑白质弥漫性异常^[7]。KSS 的头 MRI 多表现为脑萎缩, 皮质下白质以及丘脑、基底节和脑干的长 T₂ 信号。MNGIE 的头 MRI 显示脑白质营养不良改变^[43], Alpers 综合征的头 MRI 多表现为脑萎缩以及皮质下白质长 T₂ 信号, 以顶叶和枕叶为主^[13]。MRS 可见乳酸峰。

对伴随心脏损害的患者应当常规进行心肌 MRI 检查^[44], 可以发现亚临床的心肌病改变。

四、病理检查

主要用于伴肌肉损害的疾病类型, 一般取肢体近端肌肉标本进行冰冻切片的组织学和酶组织化学染色。可见破碎红纤维、琥珀酸脱氢酶深染的肌纤维或血管、细胞色素氧化酶 C 阴性肌纤维以及深染的肌纤维^[4, 16-18, 25], 上述改变也出现在其他神经肌

肉病^[45-46]。年龄大于 40 岁的健康人可以出现个别细胞色素氧化酶 C 阳性的破碎红纤维^[47]、琥珀酸脱氢酶深染肌纤维以及细胞色素氧化酶 C 阴性肌纤维,不能单独依靠肌肉活体组织检查(活检)确定是线粒体病,许多核基因突变导致的线粒体病没有骨骼肌的形态学改变。

五、基因检查

mtDNA 突变率在不同组织存在巨大差异,需要依据线粒体病的类型选择不同组织标本进行检查^[48]。因 mtDNA 或核基因突变的类型不同以及各种类型的线粒体病具有独特突变规律,可以选择进行一代或二代基因检查方法,在 MELAS 重点查 mtDNA 的 A3243G 点突变^[20],在 MERRF 重点查 mtDNA A8344G 点突变^[21],母系遗传的 Leigh 综合征和 NARP 主要查 mtDNA T8993C 突变^[9],散发型 CPEO、KSS、SANDO 重点查 mtDNA 片段缺失^[24], LHON 重点查 mtDNA G11778A 及 T14484C 突变^[6]。MSCAPS、Alpers 综合征以及 CPEO 叠加综合征重点查核 DNA 的 γ -聚合酶基因^[31]。老年人可以出现少量 mtDNA 小片段的丢失,属于正常的老化改变^[47]。检测到的突变需要结合临床、其他辅助检查结果以及既往报道确定是否为致病突变,没有典型临床表现特点的 mtDNA 致病突变,可以确定为 mtDNA 突变携带者。

诊断和鉴别诊断

线粒体病具有神经系统易于受累以及多系统损害的临床特点,依据临床表现以及常规的 MRI 或电生理改变,可以考虑到线粒体病的可能性^[49-51]。而后进行线粒体病生物标志物测定、线粒体基因和呼吸链复合体功能检查,如果发现的异常具有致病性,而非老化或继发性改变,即可确定诊断并进行分型。有些伴肌肉损害的患者需要通过肌肉活检加以证实(图 1,表 1)。鉴别诊断因线粒体病不同类型而异。

1. 线粒体脑病:在诊断 Leigh 综合征和 Alpers 综合征过程中临床和影像学检查有所提示,而后依

表 1 不同线粒体病的辅助检查项目

疾病	肌肉	酶复合体	基因
LS	-	-/+	MtDNA 及核基因
AS	-	-	POLG
MSCAPS	-	-	POLG
MELAS	+	+	MtDNA 3243
MERRF	+	+	MtDNA 8344
KSS	+	+	MtDNA 片段丢失
MNGIE	+	+	TYMP
LHON	-	+	MtDNA 3460,11778 和 14484
NARP	-	+	mtDNA 8993
SANDO	+	-/+	POLG, MtDNA 片段丢失
CPEO	+	-/+	MtDNA 及核基因
MLGM	+	+	MtDNA

注:LS:Leigh 综合征;AS: Alpers 综合征;MSCAPS:脊髓小脑共济失调伴癫痫发作综合征;MELAS:线粒体脑肌病伴高乳酸血症及卒中样发作;MERRF:肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维;KSS: Kearns-Sayre 综合征;MNGIE:线粒体神经胃肠脑肌病;LHON: Leber 遗传性视神经病;NARP:神经源性肌萎缩-共济失调-色素视网膜病变综合征;SANDO:感觉性共济失调神经病伴随眼外肌瘫痪;CPEO:慢性进行性眼外肌瘫痪;MLGM:线粒体肢带型肌病

靠基因检查确诊。Leigh 综合征需要和其他 Leigh 样综合征鉴别^[7],包括伴随基底节损害的生物素硫胺素反应性基底节病^[52]、有机酸尿症、病毒感染^[53]以及免疫性疾病^[54]等。Alpers 综合征在临床上主要和高氨血症或其他儿童肝脏功能衰竭伴随脑病进行鉴别^[14];MSCAP 在临床上主要需要排除其他类型的脊髓小脑性共济失调^[55]。

2. 线粒体脑肌病:在诊断 MELAS、MERRF、KSS 和 MNGIE 过程中临床和影像学对诊断最重要,而后进行肌肉活检或基因检查进一步证实诊断。MELAS 需要鉴别的疾病包括病毒性脑炎、糖皮质激素反应性脑病、脑小血管炎、Moyamoya 病、静脉血栓形成、癫痫后可逆性脑病、甲基丙二酸血症、高氨血症。MERRF 要和其他原因导致的共济失调伴随癫痫发作的疾病进行鉴别^[56],特别是伴随癫痫的小脑性共济失调以及其他有机酸尿症。MNGIE 主要和其他慢性胃肠道疾病鉴别^[25]。

3. 线粒体神经病:在诊断 LHON、NARP 和 SANDO 中临床和神经电生理检查对诊断最重要,主要依靠基因检查明确诊断。LHON 需要排除其他急性或亚急性的视神经病,特别是视神经炎^[57]以及其他系统性疾病伴随视神经损害^[58]。NARP 需要排除其他类型的遗传性小脑性共济失调,特别是脊髓小脑性共济失调 7 型^[59];SANDO 主要需要排除其他慢性进行性眼外肌瘫痪叠加综合征以及 Fisher 综合征^[60]。

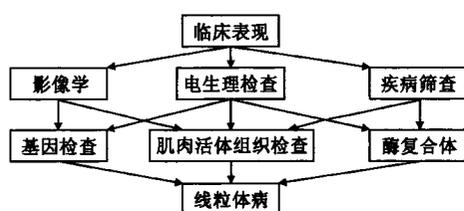


图 1 线粒体病诊断流程

4. 线粒体肌病: 在诊断 CPEO 和 MLGM 过程中临床表现、肌电图最重要, 而后通过肌肉活检和基因检查明确诊断^[30, 61], CPEO 在临床上的鉴别诊断主要包括出现眼外肌瘫痪的重症肌无力^[62]、眶肌炎、眼咽远端型肌营养不良以及 Fisher 综合征。MLGM 在临床上的鉴别诊断主要是脂肪累积性肌肉病^[63]、糖原累积性肌肉病、肢带型肌营养不良^[64]、肌原纤维肌病以及多发性肌炎^[33]。有时肢带型肌营养不良、肌原纤维肌病以及多发性肌炎可以伴随出现肌纤维内的线粒体聚集, 基因检查一般都是多发小片段丢失。

治疗和管理

线粒体病的治疗包括饮食治疗、物理治疗、药物支持治疗和症状治疗以及避免使用导致疾病加重的药物。

一、饮食治疗

应当保持充足的饮食以维持能量代谢的平衡和稳定, 避免饥饿、饮酒、高脂肪低糖饮食。在 MELAS 发作期需要生酮饮食^[65]。

二、运动疗法

有氧耐力锻炼可以提高线粒体肌病患者的肌力以及降低线粒体基因的突变比例, 对线粒体肌病有利^[66]。尽可能不要在空腹或饥饿状态下过度活动或用脑, 其时间控制在 12 h 内^[67], 防止诱发代谢危象。一般从低强度短时间的锻炼开始, 逐渐增加锻炼的强度和持续时间, 有发热、肌肉疼痛、肌肉痉挛者都不宜锻炼^[67]。

三、慎重使用的药物

这些药物包括: (1) 抗病毒药物: 拉米夫定、替比夫定和齐多夫定等^[68]; (2) 干扰素类药物; (3) 心血管药物: 利多卡因、卡维地洛、奎尼丁、异丙肾上腺素、氯吡格雷、阿司匹林和玛多明^[69]; (4) 抗肿瘤药物: 异环磷酰胺、卡铂; (5) 大剂量长时间糖皮质激素^[70]; (6) 抗生素: 利福平^[71]、氨基糖甙抗生素^[72]、氯霉素、阿霉素、四环素; (7) 他汀类药物^[73-75]; (8) 双胍类降糖药物; (9) 抗癫痫药物^[76]: 鲁米娜、苯妥英、卡马西平、奥卡西平、乙琥胺、唑尼沙胺、加巴喷丁、氨己烯酸、丙戊酸钠、苯巴比妥。

患者可以接受全身麻醉。要保持电解质稳定, 避免代谢紊乱及酸中毒。术前禁食期间应静脉点滴含糖液以避免出现分解代谢增强, 加重线粒体功能障碍。

四、针对线粒体功能障碍的药物治疗(表 2)

表 2 线粒体病常用药物

药物	儿童剂量	成人剂量	注意事项
辅酶 Q ₁₀	10 ~ 30 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	300 ~ 2 400 mg/d	失眠、降华法林血药浓度
艾地苯醌		300 mg, 3 次/d	恶心、腹泻和肝功能异常
维生素 E	1 ~ 2 IU · kg ⁻¹ · d ⁻¹	100 ~ 200 IU/d	> 400 IU/d 时有心脏不良事件
硫辛酸	50 ~ 200 mg/d	50 ~ 200 mg/d	静脉滴注过快偶有头痛
维生素 B ₁		500 ~ 900 mg/d	偶尔出现发抖、疱疹
维生素 B ₂	50 ~ 400 mg/d	50 ~ 400 mg/d	厌食和恶心
精氨酸	150 ~ 300 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	同儿童	偶尔低血压、低钠血症、腹泻
左旋肉碱	10 ~ 100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	1 000 mg, 2 次/d	胃肠道不适, 鱼腥臭
亚叶酸	0.5 ~ 1.5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	3 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	皮疹及瘙痒

至今的临床观察研究还没有证明哪种药物对线粒体病有确切的疗效, 但对患者的一些症状能够改善。

1. 抗氧化、清除自由基类: (1) 醌类药物, 辅酶 Q₁₀^[77-78] 和艾地苯醌, 分次随餐服用^[11], 大剂量的艾地苯醌主要用于 LHON 的早期治疗^[79-80]; (2) 维生素 E。

2. 补充代谢辅酶类: (1) 瓜氨酸和精氨酸: 主要用于 MELAS^[81]; (2) 亚叶酸: 主要用于 KSS 治疗^[82]; (3) 维生素 B₁: 对丙酮酸脱氢酶缺陷的患者有较好疗效^[83], 对呼吸链酶复合体 I 缺陷的线粒体病也有治疗效果; (4) 维生素 B₂: 对二氢硫辛酰胺脱氢酶缺陷导致的线粒体肌病有效^[84], 单纯呼吸链复合体 II 缺陷的患儿尤其有效。

五、症状性治疗

1. 癫痫的治疗: 治疗原则与其他病因导致的癫痫的治疗基本一致^[85], 拉莫三嗪、苯二氮草类、托吡酯和左乙拉西坦均可用于线粒体病患者的癫痫治疗, 拉莫三嗪和左乙拉西坦为治疗 MERRF 的一线药物。

2. 心脏病治疗: 行心脏起搏器治疗。患室性心动过速或肥厚性心肌病伴严重低血压的患者, 可安装植入式心脏复律除颤器, 存在冠状动脉病变或外周血管硬化的患者需行血管介入治疗。

3. 手术治疗: 线粒体病患者上睑下垂以及斜视症状^[86-87], 多数患者需行 2 次或 3 次手术以获得长期效果。环咽喉肌失迟缓导致 KSS 出现吞咽困难

者,切除部分肌肉后可改善。线粒体耳聋患者佩戴助听器无效时可植入耳蜗^[88]。线粒体心肌病患者经过评估后可以进行心脏移植^[61]。

执笔 袁云

专家委员会成员(按姓氏拼音顺序排列) 卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、曹秉振(济南军区总医院)、陈琳(中国医学科学院北京协和医院)、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)、樊东升(北京大学第三医院)、丰宏林(哈尔滨医科大学附属第一医院)、管宇宙(中国医学科学院北京协和医院)、郭红军(山西医科大学第一医院)、郝延磊(山东济宁医学院附属医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、黄旭升(解放军总医院)、贾志荣(北京大学第一医院)、李晓裔(贵州省人民医院)、李伟(山东大学齐鲁医院)、刘明生(中国医学科学院北京协和医院)、刘南平(宁夏医科大学总医院心脑血管病医院)、刘兴洲(广东三九脑科医院)、卢家红(复旦大学附属华山医院)、卢祖能(武汉大学人民医院)、潘华(首都医科大学附属北京天坛医院)、潘晓丽(中国医科大学附属盛京医院)、蒲传强(解放军总医院)、乔凯(复旦大学附属华山医院)、邵蓓(温州医科大学附属第一医院)、石强(解放军总医院)、王剑锋(大连医科大学附属大连中心医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王玉平(首都医科大学宣武医院)、王晓明(川北医学院附属医院)、汪谋岳(中华神经科杂志)、许虹(昆明医科大学第一附属医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨欢(中南大学湘雅医院)、姚生(海军总医院)、姚晓黎(中山大学附属第一医院)、于雪凡(吉林大学第一医院)、袁云(北京大学第一医院)、张成(中山大学附属第一医院)、张俊(北京大学第三医院)、张通(中国康复研究中心)、张在强(首都医科大学附属北京天坛医院)、张哲成(天津市第三中心医院)、赵重波(复旦大学附属华山医院)、赵晓萍(北京军区总医院)、周晖(第二军医大学附属长征医院)、周瑞玲(福建省立医院)

参 考 文 献

- [1] Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(5): 753-759.
- [2] Chen J, Xu K, Zhang X, et al. Mutation screening of mitochondrial DNA as well as OPA1 and OPA3 in a Chinese cohort with suspected hereditary optic atrophy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(10): 6987-6995.
- [3] Wang S, Wu S, Zheng T, et al. Mitochondrial DNA mutations in diabetes mellitus patients in Chinese Han population [J]. *Gene*, 2013, 531(2): 472-475.
- [4] 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[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(4): 229-231.
- [5] Zhang Y, Yang YL, Sun F, et al. Clinical and molecular survey in 124 Chinese patients with Leigh or Leigh-like syndrome[J]. *J Inher Metab Dis*, 2007, 30(2): 265.
- [6] Liang M, Jiang P, Li F, et al. Frequency and spectrum of mitochondrial ND6 mutations in 1218 Han Chinese subjects with Leber's hereditary optic neuropathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis*

Sci, 2014, 55(3): 1321-1331.

- [7] Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(3): 257-265.
- [8] Ma YY, Wu TF, Liu YP, et al. Genetic and biochemical findings in Chinese children with Leigh syndrome [J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(11): 1591-1594.
- [9] Ruhoy IS, Saneto RP. The genetics of Leigh syndrome and its implications for clinical practice and risk management [J]. *Appl Clin Genet*, 2014, 7: 221-234.
- [10] 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.
- [11] Chen Z, Zhao Z, Ye Q, et al. Mild clinical manifestation and unusual recovery upon coenzyme Q10 treatment in the first Chinese Leigh syndrome pedigree with mutation m. 10197 G > A [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3): 1956-1962.
- [12] Hunter MF, Peters H, Salemi R, et al. Alpers syndrome with mutations in POLG: clinical and investigative features [J]. *Pediatr Neurol*, 2011, 45(5): 311-318.
- [13] Bao X, Wu Y, Wong LJ, et al. Alpers syndrome with prominent white matter changes [J]. *Brain Dev*, 2008, 30(4): 295-300.
- [14] Saneto RP, Cohen BH, Copeland WC, et al. Alpers-Huttenlocher syndrome [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 48(3): 167-178.
- [15] Hinnell C, Haider S, Delamont S, et al. Dystonia in mitochondrial spinocerebellar ataxia and epilepsy syndrome associated with novel recessive POLG mutations [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(1): 162-163.
- [16] Demarest ST, Whitehead MT, Turnacioglu S, et al. Phenotypic analysis of epilepsy in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes-associated mitochondrial DNA A3243G mutation [J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(9): 1249-1256.
- [17] 刘晓莉,包新华,马祎楠,等. 儿童线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作临床、病理及分子生物学特点 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(2): 130-135.
- [18] 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.
- [19] Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. The m. 3243A > G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender? [J]. *J Neurol*, 2014, 261(3): 504-510.
- [20] 王朝霞,栾兴华,张英,等. 97例线粒体肌病/脑肌病患者的线粒体 DNA 突变分析 [J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(46): 254-256.
- [21] 赵娟,赵丹华,张巍,等. 线粒体 DNA A8344G 点突变的临床异质性表现 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(40): 1981-1985.
- [22] 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.
- [23] Khambatta S, Nguyen DL, Beckman TJ, et al. Kearns-Sayre syndrome: a case series of 35 adults and children [J]. *Int J Gen Med*, 2014; 7: 325-332.
- [24] 王朝霞,袁云,高枫,等. 慢性进行性眼外肌瘫痪和 Kearns-Sayre 综合征的线粒体 DNA 突变分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2003, 20(4): 273-278.
- [25] Perez-Atayde AR. Diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy disease in gastrointestinal biopsies [J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(7): 1440-1446.
- [26] 唐吉刚,李传芬,李靖,等. 线粒体神经胃肠脑肌病一例临床、病理及基因分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(1): 26-29.
- [27] Pfeiffer G, Burke A, Yu-Wai-Man P, et al. Clinical features of MS associated with Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations [J]. *Neurology*, 2013, 81(24): 2073-2081.

- [28] Rawle MJ, Lerner AJ. NARP Syndrome: A 20-Year Follow-Up [J]. *Case Rep Neurol*, 2013, 5(3): 204-207.
- [29] Milone M, Brunetti-Pierri N, Tang LY, et al. Sensory ataxic neuropathy with ophthalmoparesis caused by POLG mutations [J]. *Neuromuscul Disord*, 2008, 18(8): 626-632.
- [30] 刘洪, 刘靖, 冷颖林, 等. 线粒体 DNA 单一大片段缺失患者 61 例临床表型和基因型分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(5): 382-389.
- [31] Brandon BR, Diederich NJ, Soni M, et al. Autosomal dominant mutations in POLG and C10orf2: association with late onset chronic progressive external ophthalmoplegia and Parkinsonism in two patients [J]. *J Neurol*, 2013, 260(7): 1931-1933.
- [32] 赵丹华, 栾兴华, 陈彬, 等. 8 例肢带型线粒体肌病患者的临床、病理特点和线粒体基因突变分析 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2010, 17(5): 334-337.
- [33] Born AP, Duno M, Rafiq J, et al. A mitochondrial tRNA (Met) mutation causing developmental delay, exercise intolerance and limb girdle phenotype with onset in early childhood [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(1): 69-71.
- [34] Finsterer J, Kothari S. Cardiac manifestations of primary mitochondrial disorders [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3): 754-763.
- [35] Hanisch F, Müller T, Muser A, et al. Lactate increase and oxygen desaturation in mitochondrial disorders - evaluation of two diagnostic screening protocols [J]. *J Neurol*, 2006, 253(4): 417-423.
- [36] Davis RL, Liang C, Edema-Hildebrand F, et al. Fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker of mitochondrial disease [J]. *Neurology*, 2013, 81(21): 1819-1826.
- [37] Koene S, de Laat P, van Tienoven DH, et al. Serum FGF21 levels in adult m.3243A > G carriers: clinical implications [J]. *Neurology*, 2014, 83(2): 125-133.
- [38] Frazier AE, Thorburn DR. Biochemical analyses of the electron transport chain complexes by spectrophotometry [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 837: 49-62.
- [39] Mancuso M, Piazza S, Volpi L, et al. Nerve and muscle involvement in mitochondrial disorders: an electrophysiological study [J]. *Neurol Sci*, 2012, 33(2): 449-452.
- [40] Chevallier JA, Von Allmen GK, Koenig MK. Seizure semiology and EEG findings in mitochondrial diseases [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(5): 707-712.
- [41] 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.
- [42] Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS [J]. *Brain Dev*, 2011, 33(4): 283-288.
- [43] Scarpelli M, Ricciardi GK, Beltramello A, et al. The role of brain MRI in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy [J]. *Neuroradiol J*, 2013, 26(5): 520-530.
- [44] Hollingsworth KG, Gorman GS, Trenell MI, et al. Cardiomyopathy is common in patients with the mitochondrial DNA m.3243A > G mutation and correlates with mutation load [J]. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22(7): 592-596.
- [45] Katsetos CD, Koutzaki S, Melvin JJ. Mitochondrial dysfunction in neuromuscular disorders [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2013, 20(3): 202-215.
- [46] Lindgren U, Roos S, Hedberg Oldfors C, et al. Mitochondrial pathology in inclusion body myositis [J]. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25(4): 281-288.
- [47] Pesce V, Cormio A, Fracasso F, et al. Age-related mitochondrial genotypic and phenotypic alterations in human skeletal muscle [J]. *Free Radic Biol Med*, 2001, 30(11): 1223-1233.
- [48] Ma Y, Fang F, Yang Y, et al. The study of mitochondrial A3243G mutation in different samples [J]. *Mitochondrion*, 2009, 9(2): 139-143.
- [49] Chi CS. Diagnostic approach in infants and children with mitochondrial diseases [J]. *Pediatr Neonatol*, 2015, 56(1): 7-18.
- [50] Pitceathly RD, McFarland R. Mitochondrial myopathies in adults and children: management and therapy development [J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(5): 576-582.
- [51] Milone M, Wong LJ. Diagnosis of mitochondrial myopathies [J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 110(1-2): 35-41.
- [52] Fassone E, Wedatilake Y, DeVile CJ, et al. Treatable Leigh-like encephalopathy presenting in adolescence [J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013: 200838.
- [53] Beattie GC, Glaser CA, Sheriff H, et al. Encephalitis with thalamic and basal ganglia abnormalities: etiologies, neuroimaging, and potential role of respiratory viruses [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(6): 825-832.
- [54] Sato S, Nakajima J, Shimura M, et al. Reversible basal ganglia lesions in neuropsychiatric lupus: a report of three pediatric cases [J]. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17(3): 274-279.
- [55] Matilla-Dueas A. Machado-Joseph disease and other rare spinocerebellar ataxias [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 724: 172-188.
- [56] Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. Phenotypic heterogeneity of the 8344A > G mtDNA "MERRF" mutation [J]. *Neurology*, 2013, 80(22): 2049-2054.
- [57] Pérez-Cambrodí RJ, Gómez-Hurtado Cubillana A, Merino-Suárez ML, et al. Optic neuritis in pediatric population: a review in current tendencies of diagnosis and management [J]. *J Optom*, 2014, 7(3): 125-130.
- [58] Mustafa S, Pandit L. Approach to diagnosis and management of optic neuropathy [J]. *Neurol India*, 2014, 62(6): 599-605.
- [59] Gupta SN, Marks HG. Spinocerebellar ataxia type 7 mimicking Kearns-Sayre syndrome: a clinical diagnosis is desirable [J]. *J Neurol Sci*, 2008, 264(1-2): 173-176.
- [60] Shahrazaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(5): 576-583.
- [61] Homan DJ, Niyazov DM, Fisher PW, et al. Heart transplantation for a patient with Kearns-Sayre syndrome and end-stage heart failure [J]. *Congest Heart Fail*, 2011, 17(2): 102-104.
- [62] Sri-udomkajorn S, Panichai P, Liumsuwan S. Childhood myasthenia gravis: clinical features and outcomes [J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94 Suppl 3: S152-157.
- [63] Wen B, Dai T, Li W, et al. Riboflavin-responsive lipid-storage myopathy caused by ETFDH gene mutations [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(8): 231-236.
- [64] Wicklund MP, Kissel JT. The limb-girdle muscular dystrophies [J]. *Neurol Clin*, 2014, 32(3): 729-749.
- [65] Steriade C, Andrade DM, Faghfoury H, et al. Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) may respond to adjunctive ketogenic diet [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(5): 498-502.
- [66] Cejudo P, Bautista J, Montemayor T, et al. Exercise training in mitochondrial myopathy: a randomized controlled trial [J]. *Muscle Nerve*, 2005, 32(3): 342-350.
- [67] Tarnopolsky MA. Exercise as a therapeutic strategy for primary mitochondrial cytopathies [J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(9): 1225-1234.
- [68] Xu H, Wang Z, Zheng L, et al. Lamivudine/telbivudine-associated neuromyopathy: neurogenic damage, mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA depletion [J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(11): 999-1005.
- [69] Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of cardiac drugs and its relevance to mitochondrial disorders [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(1): 15-24.
- [70] Du J, Wang Y, Hunter R, et al. Dynamic regulation of

- mitochondrial function by glucocorticoids[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(9): 3543-3548.
- [71] Guillet V, Chevrollier A, Cassereau J, et al. Ethambutol-induced optic neuropathy linked to OPA1 mutation and mitochondrial toxicity[J]. Mitochondrion, 2010, 10(2): 115-124.
- [72] Guan MX. Mitochondrial 12S rRNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity [J]. Mitochondrion, 2011, 11(2): 237-245.
- [73] Stringer HA, Sohi GK, Maguire JA, et al. Decreased skeletal muscle mitochondrial DNA in patients with statin-induced myopathy[J]. J Neurol Sci, 2013, 325(1-2): 142-147.
- [74] Tay SK, Dimauro S, Pang AY, et al. Myotoxicity of lipid-lowering agents in a teenager with MELAS mutation[J]. Pediatr Neurol, 2008, 39(6): 426-428.
- [75] Fitzgerald K, Redmond E, Harbor C. Statin-induced Myopathy [J]. Glob Adv Health Med, 2012, 1(2): 32-36.
- [76] Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2012, 8(1): 71-79.
- [77] Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M, et al. Coenzyme Q10 therapy[J]. Mol Syndromol, 2014, 5(3-4): 187-197.
- [78] Hargreaves IP. Coenzyme Q10 as a therapy for mitochondrial disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 49: 105-111.
- [79] Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy[J]. Brain, 2011, 134(Pt 9): 2677-2686.
- [80] Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, et al. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy[J]. J Neuroophthalmol, 2013, 33(1): 30-36.
- [81] El-Hattab AW, Emrick LT, Chanprasert S, et al. Mitochondria: role of citrulline and arginine supplementation in MELAS syndrome[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 48: 85-91.
- [82] Quijada-Fraile P, O'Callaghan M, Martín-Hernández E, et al. Follow-up of folinic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9: 217.
- [83] van Dongen S, Brown RM, Brown GK, et al. Thiamine-responsive and non-responsive patients with PDHC-E1 deficiency: a retrospective assessment[J]. JIMD Rep, 2015, 15: 13-27.
- [84] Carrozzo R, Torraco A, Fiermonte G, et al. Riboflavin responsive mitochondrial myopathy is a new phenotype of dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency[J]. The chaperon-like effect of vitamin B2[J]. Mitochondrion, 2014, 18: 49-57.
- [85] Avula S, Parikh S, Demarest S, et al. Treatment of mitochondrial disorders[J]. Curr Treat Options Neurol, 2014, 16(6): 292.
- [86] Tinley C, Dawson E, Lee J. The management of strabismus in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia [J]. Strabismus, 2010, 18(2): 41-47.
- [87] Weitgasser L, Wechselberger G, Ensaf F, et al. Treatment of Eyelid Ptosis due to Kearns-Sayre Syndrome Using Frontalis Suspension[J]. Arch Plast Surg, 2015, 42(2): 214-217.
- [88] Pijl S, Westerberg BD. Cochlear implantation results in patients with Kearns-Sayre syndrome[J]. Ear Hear, 2008, 29(3): 472-475.

(收稿日期: 2015-07-17)

(本文编辑: 汪谋岳)

· 启事 ·

本刊对来稿中统计学处理的要求

1. 统计学符号:按照 GB 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用的有:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数用英文大写 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 s_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊小写 ν ;(9)概率用英文大写 P 。

2. 研究设计:应交代研究设计的名称和主要做法。如调查设计分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究;实验设计应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料。使用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;使用统计图时,统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;使用相对数时,分母不宜 < 20 ,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的

统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)。统计量的具体值应明确给出,如 $t = 3.45$ 、 $\chi^2 = 4.68$ 、 $F = 6.79$ 等。 P 值亦应尽可能给出具体值(如 $P = 0.0238$)。在使用不等式表示 P 值的情况下,一般选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 3 种表达方式即可满足需要,无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间(95% CI)。

中华神经科杂志编辑部