

线粒体脑病 乳酸酸中毒 卒中样发作

MELAS综合征的基本概念，临床表型和治疗措施

Mitochondrial Encephalopathy, Lactic
Acidosis, and Strokelike Episodes
Basic Concepts, Clinical Phenotype, and Therapeutic
Management of MELAS Syndrome

Douglas M. Sproule and Petra Kaufmann

逯 军◎译

南方出版社

线粒体脑病，乳酸酸中毒，卒中样发作

——MELAS 综合征的基本概念，临床表型和治疗措施

**Mitochondrial Encephalopathy, Lactic
Acidosis, and Strokelike Episodes
Basic Concepts, Clinical Phenotype, and Therapeutic
Management of MELAS Syndrome**

Douglas M. Sproule and Petra Kaufmann

逯 军◎译

南方出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

线粒体脑病, 乳酸酸中毒, 卒中样发作:
MELAS 综合征的基本概念, 临床表现和治疗措施/逯军译.
—海口: 南方出版社, 2010. 7
ISBN 978 - 7 - 80760 - 851 - 6

I. 线… II. ①逯… III. ①小儿疾病: 脑病—诊疗
IV. ①R748

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 146269 号

原文《Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes》之
版权由英国 Wiley 环球版权公司所拥有, 经 Wiley 同意并授权, 由南方出版社
出版其简体中文版。此书之中文简体版权归南方出版社所有。

线粒体脑病, 乳酸酸中毒, 卒中样发作 MELAS 综合征的基本概念, 临床表现和治疗措施

逯军 译

责任编辑	古 莉
出版发行	南方出版社
邮政编码	570208
社 址	海南省海口市和平大道 70 号
电 话	(0898)66160822 传 真 (0898)66160830
经 销	全国新华书店
印 刷	海口景达鑫彩色印刷有限公司
开 本	889mm × 1194mm 1/32
印 张	3.75
字 数	100 千字
印 数	2000 册
版 次	2010 年 7 月第 1 版 2010 年 7 月第 1 次印刷
定 价	18.00 元

如发现印刷质量问题, 请与承印厂联系调换。

翻译及诊疗小组成员： 逯 军 王丹虹
 何 波 厉广栩
 周君霞 文国强
 谢瑶芸 李天炼

学术秘书： 王丹虹

序

随着社会的进步和医学科学的发展，儿科感染性疾病逐渐减少，而遗传性疾病越来越显得突出，该类疾病不仅对患儿、家庭和社会造成了严重不良影响，而且也对医学工作者提出了激烈挑战。线粒体病是人类认识较晚的一类遗传病，到目前为止已经发现线粒体病的线粒体基因存在约 100 个点突变和 200 个缺失，并且还发现了与线粒体病有关的异常核基因。线粒体病的种类呈现爆炸式增加，仅线粒体脑肌病就有 30 余种，其中 MELAS（线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作）是临床最常见的病种之一。

逯军博士，多年来一直关注线粒体脑肌病的诊断和治疗，并在该病的诊治方面积累了一定的临床经验。为了提高对线粒体脑肌病的诊疗水平，他翻译了此文《线粒体脑病，乳酸酸中毒，卒中样发作》。本书适于实习医师、进修医师和儿科临床工作者阅读和使用。

山东大学齐鲁医院儿科学教授、博士生导师

孙若鹏

二〇一〇年七月八日

译者的话

随着诊断技术的进步，罕见病的诊断成功率迅速提高，越来越多的罕见病正在或即将被确诊。

对于罕见病的认识和处理能力，不仅反映着一个社会对罕见病的应急处理能力，也反映了一所医院和一名医生的医疗技术水平的高低。

目前 WHO（世界卫生组织）确诊的罕见病共 5000 多种，约占人类疾病种类的 10%，美国把约 6000 ~ 10000 种疾病列为罕见病。罕见病种类繁多，包括先天性、遗传性、肿瘤性、损伤性、药物性、医源性、中毒性等等。

在儿科，某些遗传代谢病是构成儿科罕见病的一个重要类型，线粒体脑肌病就是一个很好的例证。该病是线粒体基因突变所导致的个体单一或多系统的损害，其中以脑、肌肉损害为主要特征。由于该病临床表现复杂多样，有抽搐、肌无力、眼肌麻痹、心律失常、糖尿病等特点，以至于长期甚至终生被误诊为某单一系统的疾病，如脑炎、癫痫、肌营养不良、重症肌无力、心脏病、房室传导阻滞、糖尿病等等，从而影响该病的正确治疗。

线粒体脑肌病有多种类型，虽然目前世界范围内已



在 DNA 水平发现了许多突变位点（如仅 MELAS 就有 30 种突变点之多），但仍有大量的 DNA 突变点尚在探索中，而且对该病的治疗，至今仍无重大突破。目前仍以鸡尾酒（cocktail）疗法为主，但报道成功者实属罕见。国内有个别干细胞移植成功的案例，尚无法得到国际权威认可。

本译文为美国哥伦比亚大学儿科神经专业的 Douglas M. Sproule 2008 年发表在《纽约科学院年刊》关于线粒体脑肌病中的一个多发类型，即线粒体脑病，乳酸酸中毒和卒中样发作（MELAS）。该文（尤其是原文）图文并茂，详细阐述了线粒体脑肌病（尤其是 MELAS）的概念、细胞分子生物学特征、临床表现、实验室和影像学诊断及最新治疗情况。目前尚未发现国内有如此详细的论述。

希望该译文对儿科临床医务工作者有所帮助。

附录一为该译文的原文，读者可参考对照。

附录二为到目前为止译者所查询到并进行翻译和整理的线粒体疾病的种类（中英文对照）。

此外，在附录三与附录四还附有海口市人民医院儿科与海南省人民医院神经内科近年来诊治的多例线粒体脑肌病患者，其中包括译者异地会诊的线粒体疾病患儿。

对译文中的不妥之处请读者批评指正。

逯 军

二〇一〇年五月二十三日于海口

目 录

CONTENTS

- 1 线粒体脑病，乳酸酸中毒，卒中样发作
- 35 附录一：原文
- 91 附录二：有关线粒体病 (mitochondrial disease) 的种类
- 95 附录三：海口市人民医院儿科近年来诊治的线粒体病患者
- 107 附录四：海南省人民医院神经内科近年来诊治的线粒体病患者

线粒体脑病，乳酸酸中毒，卒中样发作

——MELAS 综合征的基本概念，临床表型和治疗措施

Douglas M. Sproule & Petra Kaufmann

自从 25 年前开始对线粒体脑病，乳酸酸中毒和卒中样发作综合征（MELAS）描述以来，该综合征已成为研究构成线粒体疾病的多种因素的复杂的相互关系的一个有用的模型。这一综合征的产生，大多数是由线粒体基因中 3243 位点的 A→G 突变引起，其临床表现以神经系统症状为主，包括惊厥、脑病和卒中样发作，同时也可出现其他继发性临床表现，如矮小身材、认知障碍、偏头痛、抑郁症、心肌病、心脏传导功能缺陷，以及糖尿病。我们将在本文中讨论一般的线粒体疾病，尤其是 MELAS 的病史、病因、临床特征以及诊断和治疗策略。我们还探索了线粒体基因的特征，包括异质体的概念，细胞有丝分裂的分离，阈值效应，以此来理解这组疾病的复杂性和多样性的遗传特征。我们也阐述了其它与 MELAS 相关的基因突变的全身系统性临床症状，包括心脏，肾脏，内分泌，胃肠以及内皮功能异常及病变，同时对由细胞色素氧化酶功能紊乱导致的 MELAS 这一独特病理和临床表现这一假说也做了详细说明。尽管对 MELAS 和其它线粒体疾病的可供选择的治疗是有限的，而且近期的试验性治疗令人悲观，但是我们仍然对当前的和具有潜力的治疗方法给予关注和重视。

关键词：MELAS；线粒体疾病；m. 3243A > G；卒中样发作；乳酸酸中毒；代谢性疾病



由线粒体基因突变导致的线粒体疾病复杂的基因学和多样的临床表现已成为一个诱人的和迅速发展的知识和研究领域。虽然早在 40 年前对线粒体 DNA (mtDNA) 的结构已有所描述, 甚至更早时期就有关于氧化磷酸化路径的破坏导致的疾病的报道, 但是直到 1988 年才描述了线粒体基因的致病性的突变。在以后的 20 年中, 对这一组疾病的临床认识有了突破。然而, 线粒体 DNA (mtDNA) 相关疾病的分子病理学与不同基因突变导致的多样但常常是特殊的表型之间的关系仍是复杂的。

自从 25 年前开始对线粒体脑病, 乳酸酸中毒和卒中样发作综合征 (MELAS) 描述以来, 该综合征已成为研究构成线粒体疾病的多种因素的复杂相互关系的一个有用的模型。我们将在本文中讨论一般线粒体疾病, 尤其是 MELAS 的病史、病因、临床特征以及诊断和治疗策略。尽管对 MELAS 和其它线粒体疾病的可供选择的治疗是有限的, 而且近期的试验性治疗令人悲观, 但是我们仍然对当前的和具有潜力的治疗方法给予密切关注和重视。

历史线索

线粒体功能及其基因学的广泛的讨论不在本文所阐述范围内, 但是如果我们忽略了有关线粒体复杂基因学的几个显著特征, 那么就是过于疏忽大意了。我们将把对这一诱人话题进行更广泛研究的近期文章呈现给感兴趣的读者们。

· 根据广泛接受的内共生假说, 线粒体来自于原核细胞中像原核细菌样的具有原始有效能量摄取和氧解毒功能的原始线粒体。一种共生关系随之产生 (真核细胞的宿主提供了一个安全和营养丰富环境, 细菌对氧分子进行解毒, 并提供能量), 最终成为完全固化的, 损失超过 99% 的线粒体基因组 (其中大部分进入细胞核, 成为整合进入核内的 DNA), 这种基因关系对于我们理解线粒体疾病的功能障碍具有特别重要的涵义。

细胞内线粒体的功能

线粒体一词是由 Benda 于 1898 年在描述细胞内模糊的线样颗粒的细胞器时提出来的。这种细胞器的重要代谢功能是在 20 世纪早期通过一系列实验描述了它在氧化磷酸化中的作用后确定下来。线粒体除了在氧化磷酸化 (OXPHOS) 中的经典作用外,在其它方面也扮演着重要角色,包括铁代谢 (涉及 Friedreich ataxia^①), 柠檬酸循环, 氨基酸合成, 脂肪酸氧化以及细胞凋亡。一般来说, 线粒体疾病一词是用来描述与损伤的氧化磷酸化有关的疾病。本文将重点针对与线粒体基因组突变有关的疾病, 尤其是 MELAS。

氧化磷酸化 (OXPHOS) 是通过多个步骤完成的。NADH (尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸, 维生素 PP 的辅酶——译者) 和 FADH_2 (黄素腺嘌呤二核苷酸, 即核黄素/维生素 B_2 的辅酶——译者) 氧化提供电子到呼吸链复合体 I (NADH) 或复合体 II (FADH_2) 水平, 同时通过复合体 I, III 和 IV (见图 1) 将质子 (H^+) 由线粒体的基质侧泵入线粒体内膜腔。这个过程产生了一种离子梯度, 这一梯度由通过复合体 V 形成的通道所返回的质子运动所抵消, 同时伴有热量和 ATP 的产生。呼吸链复合体由多种亚单位构成, 它们多数是由细胞核的 DNA 编码产生的。复合体 I, III, IV 和 V 由细胞核基因和线粒体基因编码而产生的多肽组成, 而复合体 II 则完全由细胞核 DNA 编码产生。细胞核编码的基因被输入到线粒体, 与线粒体 DNA (mtDNA) 编码基因融合产生各自的酶复合体。

① Friedreich ataxia 即弗里德赖希共济失调: 一种遗传性疾病, 常始于幼年或少年, 脊髓的背侧或外侧硬化, 伴有共济失调, 亦称遗传性共济失调——译者摘自陈维益主编《医学英汉词典》第 2 版, 上海科学技术出版社。

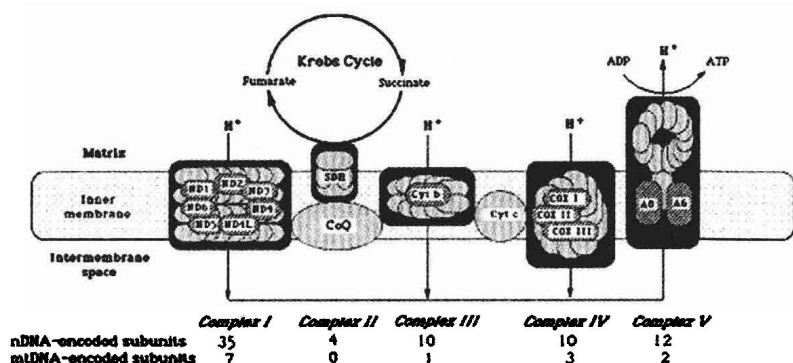


图1: 线粒体呼吸链。涉及呼吸链 (OXPHOS) 的核 DNA 编码的亚单位 (阴影部分) 和 mtDNA 编码的亚单位 (有标记部分, 也可参照图 2)。质子 (H^+) 通过复合体 I, III 和 IV 由基质泵入内膜腔, 然后通过复合体 V 转运回基质, 同时伴随着 ATP 的产生。

线粒体 DNA (mtDNA)

线粒体基因的一个基本特征是它的复杂性。由线粒体基因组突变导致的疾病在遗传上是不符合孟德尔规律的。自从 1967 年开始对 mtDNA 的描述以来, 由 mtDNA 突变所导致的潜在致病性已经迅速成为一个广泛而持续发展的研究领域。在可能构成原始线粒体 DNA 的 4000 个基因中, 大约 850 个是由细胞核 DNA 编码, 在细胞浆中合成, 并输入线粒体中的。同细胞核基因组相比, 人类线粒体基因组是由 16,569 个碱基对构成的双链环, 仅仅组成了 37 个基因 (图 2)。在这些基因中, 2 个基因是针对核糖体 RNAs (12S 和 16S rRNA), 22 个基因编码转运 RNAs (tRNAs)。当 mtRNA 编码的信使 RNA (mRNA) 在线粒体的核糖体上进行翻译时, tRNA 即与氨基酸结合成为逐渐加长的多肽链。剩余的 13 个基因是针对呼吸链/氧化磷酸化系统的多肽成分的, 尤其是复合体 I, III, IV 和 V 的亚单位。mtDNA 不编码产生涉及

线粒体脑病,乳酸酸中毒,卒中样发作

线粒体功能的其它蛋白质。

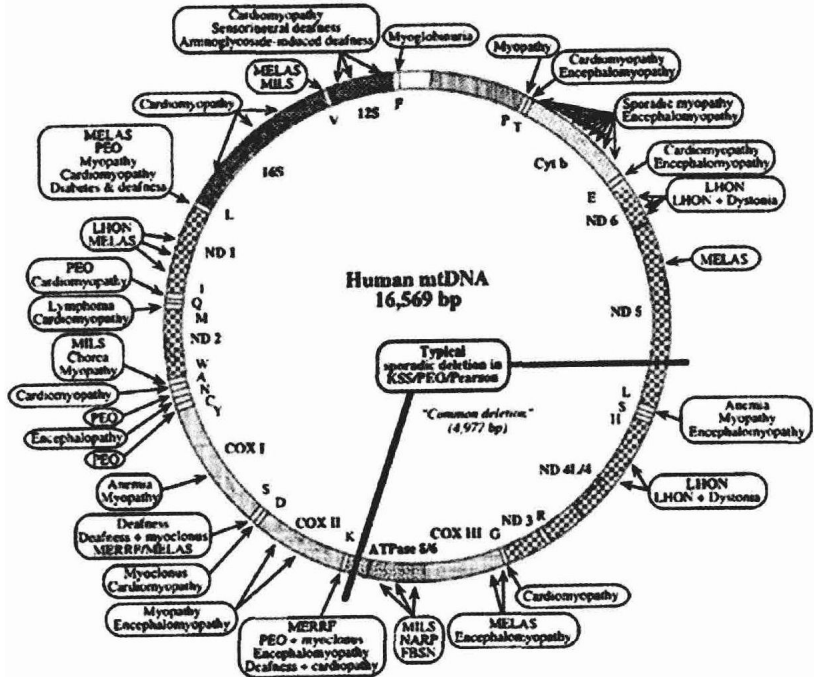


图2: 线粒体基因组图。2002年1月1日线粒体基因组发病率图谱。具有16.5kb mtDNA的图谱显示了不同的阴影部分代表的蛋白编码基因, 包括7个复合体I (ND) 亚单位, 3个细胞色素C氧化 (COX) 亚单位, 细胞色素b (Cyt b), 2个ATP合成 (ATPase 6和8) 亚单位, 12S和16S核糖体RNAs (rRNA) 和对于相应氨基酸由一个字母密码确认的22个转运RNA (tRNA)。FBSN, 家族性双侧纹状体坏死; KSS, Kearns - Sayre综合征; LHON, 勒伯尔遗传性视神经病; MERRF, 具有碎红纤维的肌阵挛性癫痫; MILS, 母系遗传的Leigh综合征; NARP, 神经病变、共济失调、眼底视网膜色素沉着; PEO, 进行性眼外肌麻痹。

尽管多肽终产物微小且量少, 但线粒体基因组是相对较多的致病性突变之所在。自1988年Holt开始描述致病性mtDNA突变以来, 我们对于线粒体疾病的总体情况的理解有了一个显著的扩展。



有报道, 在线粒体图谱 (<http://www.mitomap.org>) 数据库中, 有 200 余种导致疾病的线粒体基因组点突变。这些突变中至少有 30 个与 MELAS 综合征有关 (表 1)。现在我们认识到大多数病人只有线粒体疾病的某些症状, 而具有综合征样的线粒体细胞病的典型的全部表现却是罕见的, 如 MELAS, 伴有碎红纤维的肌阵挛性癫痫 (MERRF), 勒伯尔 (Leber) 遗传性视神经病变 (LHON), 进行性眼外肌麻痹 (PEO), 神经病变、共济失调和眼底视网膜色素沉着 (NARP)。然而当把那些症状轻微或有部分症状 (少许症状的 oligosymptomatic) 表现的病例纳入进来, 线粒体细胞病的普遍性就相对高了。

线粒体疾病的流行病学

继发于线粒体基因组突变的疾病作为一组疾病而言, 也许是最常见的代谢性疾病。虽然有报道线粒体疾病的发病率随方法学、地理学和主观群体的不同而不同, 但已有报道表明, 经研究在英国线粒体疾病的总体发病率为 12.48/10 万。对于与绝大多数 MELAS 相关的 m. 3243A > G 突变 (即在线粒体基因组的 3243 位点的腺嘌呤与鸟嘌呤的互换) 的绝对 (包括携带者) 普遍性 (发病率) 在普通人群中, 估计高达 0.06%, 或 60/10 万。在对芬兰儿童的队列评估研究中发现其发病率为 18.4/10 万, 而且来自澳大利亚的报道表明 m. 3243A > G 突变的普遍性更高。尽管这些研究存在方法学的局限性, 但是线粒体疾病的普遍性可以与更为常见的神经肌肉疾病, 如 Duchenne 肌营养不良 (进行性肌营养不良的一种类型——译者) 相提并论, 该病的发病率为每 10 万个活产婴儿中有 17.8 个。线粒体疾病的普遍性甚至高于众所周知的代谢性疾病, 诸如 Wilson 病 (即肝豆状核变性——译者) (发病率估计为 2-3/10 万) 和肾上腺脑白质营养不良 (发病率大约 6/10 万)。

表 1 MELAS-相关突变

mtDNA碱基替换疾病: 编码和控制区点突变					mtDNA碱基替换疾病: rRNA/tRNA突变				
位点	疾病	等位基因	核苷酸改变	氨基酸改变	位点	疾病	等位基因	RNA	
MT-ND1	MELAS, DEAF modulator	T3308C	T→C	M→T	MT-TF	MELAS/MM & EXIT	G583A	tRNA Phe	
MT-ND1	LHON/MELAS overlap	G3376A	G→A	E→K	MT-TV	MELAS	G1642A	tRNA Val	
MT-ND1	MELAS	G3481A	G→A	E59→K	MT-RNR2	MELAS	C3093G	16S rRNA	
MT-ND1	MELAS	G3697A	G→A	G→S	MT-TL1	MELAS	A3243G	tRNA Leu (UUR)	
MT-ND1	MELAS	G3946A	G→A	E→K	MT-TL1	MELAS	G3244A	tRNA Leu (UUR)	
MT-ND1	MELAS	T3949C	T→C	Y→H	MT-TL1	MELAS	A3252G	tRNA Leu (UUR)	
MT-CO3	PEMF; MELAS, NAION ^a	T9957C	T→C	F→L	MT-TL1	MELAS	C3256T	tRNA Leu (UUR)	
MT-ND4	MELAS	A11084G	A→G	T→A	MT-TL1	MELAS/myopathy	T3258C	tRNA Leu (UUR)	
MT-ND5	MELAS	A12770G	A→G	E→G	MT-TL1	MELAS	T3271C	tRNA Leu (UUR)	
MT-ND5	MELAS/LHON/ Leigh overlap	A13045C	A→C	M→L	MT-TL1	MELAS	T3291C	tRNA Leu (UUR)	
MT-ND5	MELAS/Leigh syndrome	A13084T	A→T	S→C	MT-TQ	Encephalopathy/ MELAS	G4332A	tRNA Gln.	
MT-ND5	MELAS/Leigh disease	G13513A	G→A	D→N	MT-TK	MELAS	T8316C	tRNA Lys	
MT-ND5	MELAS disease	A13514G	A→G	D→G	MT-TH	MERRF-MELAS/ cerebral edema	G12147A	tRNA His	
MT-ND6	MELAS	G14453A	G→A	A→V	MT-TL2	MELAS	A12299C	tRNA Leu (CUU)	
MT-CYB	PD/MELAS	14787del4	TTAA→: 1-frame shift						

PEM, 进行性脑肌病。
NAION, 前部非动脉性缺血性视神经病。



线粒体脑病,乳酸酸中毒,卒中样发作

Xianlitinaobing, Rusaansuanzhongdu, Cuzhongyangfazuo

线粒体基因组的遗传——异质体^①和有丝分裂的分离

除了一个明显的父系遗传的特例以外,由突变导致的线粒体病是母系遗传的。由线粒体基因组突变导致的疾病,其遗传方式更倾向于以种群基因学模式传递,而相对较少的直接以致病性细胞核 DNA 突变的常染色体或 X-连锁染色体的遗传方式传递。每个细胞大约有成百至上千个线粒体,这取决于每个特定组织的特殊能量需求,而每个线粒体则含有几个 mtDNA 拷贝。因此,每个细胞将含有许多、可能成千数量的 mtDNA 拷贝。线粒体的复制似乎是随机发生的,甚至与细胞周期无关。在细胞分裂期间,线粒体(内含 mtDNA)被随机分配到每个子细胞中。这一过程被称为有丝分裂的分离,它是我们所见的这一组疾病的复杂基因学的基础。

另一个反映线粒体遗传特点的重要概念是异质体,即一个细胞内出现两个或更多不同的基因组。与细胞核 DNA 相似的是,线粒体 DNA 突变常常是在 DNA 复制的过程中自发产生的。一旦突变发生,这个细胞就是异质体(即两种不同 mtDNA 基因型同时存在)。如果突变定位于女性起源线索的细胞,则突变可传给下一代。实际上,从母亲传给孩子的 mtDNA 拷贝数量很少(5~200 个拷贝)。这一发现(即正常未突变的 mtDNA 拷贝给下一代数量已很少了——译者)可作为基因学瓶颈的一个例证,因此一旦有突变传给下一代,则突变对孩子体内整个 mtDNA 影响所占的比例远远超过母亲。对同一个母亲而言,她的不同孩子之间突变

^①异质体(Heteroplasmy)是指单一细胞内同时存在含有突变 DNA 和正常 DNA 的线粒体的情况。反义词为同质体(Homoplasmy)。

——译者

型与野生型 mtDNA 比例也会有所不同。

对于正在生长的胚胎, 其中正在发育的组织内由于异质体和后来线粒体 DNA (mtDNA) 随机的有丝分裂的分离, 导致了突变型与野生型 mtDNA 所占比例的不同——不仅组织间不同, 细胞与细胞间也不同。而且, 由于线粒体与细胞的不断分裂, 在个体生命中, 甚至在最终成为不同组织的细胞内, 可以认为相关的突变负荷会进一步发展。因此这一过程造成极端不同的临床表型就不足为怪了, 包括从无症状型到少许症状型 (轻微或孤立症状) 再到完全症状型, 甚至在一个家谱中有许多成员受到影响。可以肯定, 对于每一个突变都有一个阈值水平, 也就是达到整个 mtDNA 一定拷贝百分数的突变负荷。超过这一负荷, 细胞 (和所属的组织) 将会出现病理状态。由于不同组织之间存在着显著的差异性, 以及不同组织之间突变阈值 (水平) 的不同, 而且我们无法对诸如大脑这类重要器官的组织特异性突变负荷进行 (定量的) 测定, 所以对于拥有一种致病性 mtDNA 突变的个体很难判断其预后。

MELAS: 基因学和分子病理生理学

线粒体基因学的复杂性由来自于线粒体基因组 (m. 3243A > G) 在 3243 位点上腺嘌呤与鸟嘌呤的互换突变导致的广泛的病理学所证实。这种编码线粒体转运 RNA (tRNA^(Leu)) 的基因突变是构成 MELAS 的最常见的突变。

然而, 尽管存在与 MELAS (m. 3243A > G, m. 3271T > G) 相关的典型的特异性突变, MELAS 实际上是与至少 29 个特异性点突变相关的多基因异常性疾病。除了至少有 7 个明确的线粒体 tRNA^(Leu) 基因的点突变外, 许多其它的线粒体 tRNA 基因 (His,