

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作

阎晓玲 张学斌 金树梅 唐帆 韩竹语

【摘要】 目的 报道 1 例线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)患者的组织学形态、免疫表型、基因型、诊断与鉴别诊断、治疗与预后,总结其临床病理学特征及诊断与鉴别诊断要点。**方法与结果** 女性患者,55 岁,临床表现为语言表达障碍伴记忆障碍 2 月余;头部 MRI 显示左侧颞叶占位性病变;遂行开颅病变组织活检术。组织学形态观察,片状灰白质结构,散在出血性坏死,部分区域小血管明显增生,管腔扩张、充血,散在淋巴细胞浸润;免疫组织化学染色,淋巴细胞胞膜散在表达 CD3 和 CD20,神经元表达神经元核抗原;高碘酸-雪夫染色呈散在阳性;进一步行肌肉组织活检术,改良 Gomori 三色染色可见较多散在破碎红纤维,考虑线粒体脑肌病肌肉病理改变。线粒体相关基因检测存在 m.3243A>G 突变(约 9%),为致病性突变。最终明确诊断为 MELAS。术后予以抗癫痫、降糖和营养神经治疗。**结论** MELAS 临床少见,临床表现多样,明确诊断依靠临床表现、组织学形态、免疫表型和基因检测。

【关键词】 MELAS 综合征; 免疫组织化学; 病理学

Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes

YAN Xiao-ling, ZHANG Xue-bin, JIN Shu-mei, TANG Fan, HAN Zhu-yu

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

Corresponding author: YAN Xiao-ling (Email: ll934065@126.com)

【Abstract】 Objective To study histological features, immunophenotype, genotype, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prognosis of one case of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes (MELAS), and to summarize the clinicopathological features and key points of diagnosis and differential diagnosis. **Methods and Results** A 55-year-old female presented language disorder with memory disorders for 2 months, and her head MRI showed space-occupying lesion of left temporal lobe. An exploratory craniotomy was performed. Histological morphology showed patchy grey and white matter structure, scattered hemorrhagic necrosis, small vascular hyperplasia, luminal hyperemia and vasodilatation, and scattered lymphocytic infiltration. By using immunohistochemical staining, the membrane of lymphocytes was focally positive for CD3 and CD20, and neurons were positive for neuronal nuclei (NeuN). Periodic acid-Schiff (PAS) staining was focally positive. In further muscle biopsy, modified Gomori trichrome (MGT) staining showed a lot of scattered ragged-red fibers (RRF), suggesting myopathologic change of mitochondrial encephalomyopathy. A m.3243A>G mutation (about 9%) was found in the direct sequencing genetic testing. The final diagnosis was MELAS. After operation, the patient received antiepileptic, hypoglycemic and neurotrophic treatment. **Conclusions** Adult-onset MELAS is a rare disease with various clinical manifestations. A definite diagnosis depends on clinical manifestations, histopathological characteristics, immunophenotype and genetic testing.

【Key words】 MELAS syndrome; Immunohistochemistry; Pathology

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)在线粒体病中的发病率仅次于慢性进行性眼外肌麻痹(CPEO),好发于儿童。Goto 等^[1]的研

究显示,基因突变是发生于线粒体 DNA(mtDNA)第 3243 位编码 tRNA^{Leu(UUR)} 的碱基置换——腺嘌呤(A)→鸟嘌呤(G),即 m.3243A>G 突变。有研究显示,约 80% 的 MELAS 患者存在上述基因突变^[1],仅 5%~8% 的患者临床症状出现于 2 岁前,1%~6% 的患者出现于 40 岁后^[2],而发生于成年期者多为个案报道^[3-5]。本文报道 1 例成年 MELAS 患者,结合相关

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.11.011

作者单位:300350 天津市环湖医院病理科

通讯作者:阎晓玲 (Email:ll934065@126.com)

文献,总结其组织学形态、免疫表型、基因型、诊断与鉴别诊断、治疗与预后等临床病理学特征。

病历摘要

患者 女性,55 岁,主因言语障碍伴有记忆障碍 2 月余,于 2016 年 4 月 18 日入院。患者 2 个月前自觉语言表达障碍,能理解文字语言,但不能正常口头表达,伴明显记忆障碍,以顺行性遗忘为主,偶伴头痛,以左侧颞叶显著,阵发性发作,无恶心、呕吐,无明显意识障碍,无双眼视物模糊、视物变形,无耳鸣、听力下降,无肢体抽搐,无大小便失禁,当地医院行头部 MRI 检查显示左侧颞叶占位性病变,为求进一步诊断与治疗,遂至我院就诊。患者自发病以来,精神、饮食尚可,睡眠较差,大小便正常,体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 既往体力较差,否认高血压、冠心病、糖尿病病史,否认肝炎、结核等传染性疾病病史,否认外伤史、手术史和输血史,否认食物和药物过敏史。

入院后体格检查 身高 150 cm,体重 41 kg,体温 36.5 °C,脉搏 75 次/min,呼吸 16 次/min,血压为 110/69 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa);神志清楚,语言流利,对答切题,高级神经功能正常;头部无畸形,双侧瞳孔等大、等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏,伸舌居中,无口角歪斜,无颈项强直,余脑神经检查未见明显异常。四肢肌力 5 级、肌张力正常,感觉和共济运动未见明显异常,四肢腱反射强阳性,病理反射未引出。

辅助检查 实验室检查:血常规和凝血功能均于正常值范围;白蛋白 83.60 g/L(65~83 g/L),球蛋白 40.30 g/L(20~30 g/L), γ -谷氨酰转氨酶(GGT)为 56 U/L(7~45 U/L),丙氨酸转氨酶(ALT)为 49 U/L(7~40 U/L),天冬氨酸转氨酶(AST)为 37 U/L(13~35 U/L)。影像学检查:胸部 X 线显示,双侧上肺和双侧肺门陈旧性结核纤维化、钙化;腹部彩色多普勒超声(CDVS)显示,轻度脂肪肝,脾周积液;头部 MRI 显示,左侧颞叶占位性病变(图 1)。

诊断与治疗经过 临床诊断为左侧颞叶占位性病变,考虑胶质瘤可能性大。于 2016 年 4 月 21 日在全身麻醉下行开颅病变组织活检术。术中可见左侧颞叶皮质呈灰黄色,尤以颞极显著,质地软碎,切取左侧颞极多处病变脑组织行术中冰冻病理学检查,显示少许淋巴细胞浸润,可疑异形细胞;再参

照术前头部 MRI 图像选取颞极后部颅中窝病变最可疑处,可见脑组织呈灰黄色,质地较韧,切取多处病变脑组织行术中冰冻病理学检查,未见明显肿瘤细胞。切除标本行组织病理学检查。(1)大体标本观察:手术切除标本为不整形组织数块,呈灰白、灰黄色,总体积约 3 cm × 3 cm × 2 cm 大小,切面呈灰白色,实性,质地柔软。经体积分数为 3.70% 的中性甲醛溶液固定,常规脱水、石蜡包埋,制备 4 μ m 连续切片,分别行 HE 染色和免疫组织化学染色。(2)HE 染色:光学显微镜观察可见片状灰白质结构轻度水肿,散在嗜碱性小体和灶性出血性坏死,部分区域小血管明显增生,部分小血管扩张、充血,周围胶质细胞轻度增生,可见较多泡沫细胞沉积,散在淋巴细胞浸润,局部血管管壁嗜中性粒细胞浸润(图 2)。(3)免疫组织化学染色:采用 EnVision 二步法,检测用试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司;检测用抗体包括 CD3(即用型)、CD20(即用型)和神经元核抗原(NeuN,即用型),均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。结果显示,部分淋巴细胞胞膜散在表达 CD3、CD20,神经元表达 NeuN。(4)特殊染色:刚果红染色呈阴性,高碘酸-雪夫(PAS)染色呈散在阳性。术后再进一步追问病史,患者自述其妹和外甥均罹患线粒体脑肌病(ME)。遂检测患者血清乳酸为 5.25 mmol/L(0.40~2.00 mmol/L);行肱二头肌肌肉组织活检术,光学显微镜观察,肌纤维轻度大小不等,直径 20~80 μ m,可见少量萎缩纤维,未见肥大和坏死纤维,可见少量再生纤维、大量嗜碱性变性纤维,结缔组织无明显增生,无炎性细胞浸润,核内移增加(约占 3%,图 3a);改良 Gomori 三色(MGT)染色可见较多散在破碎红纤维,约占 10%(图 3b),未见镶边空泡和杆状体;还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)染色可见部分肌纤维和肌原纤维网紊乱;琥珀酸脱氢酶(SDH)染色可见散在破碎蓝纤维和可疑略深染小血管;细胞色素氧化酶(COX)染色可见散在 COX 高活性纤维和阴性纤维共存(图 3c);油红 O(ORO)染色可见部分纤维脂肪滴中至重度增多;PAS 染色可见部分破碎红纤维中糖原增多。ATPase 染色(pH 值为 10.4、10.5、4.3 和 4.6)显示, I 型和 II 型纤维各占 40% 和 60%,未见明显群组化现象。符合线粒体脑肌病肌肉病理改变。采集患者外周静脉血 3 ml,行线粒体相关基因测序,结果显示,存在 m.3243A > G 突变(约 9%),为致病性突变(图 4)。结合临床表现、组织病理学和

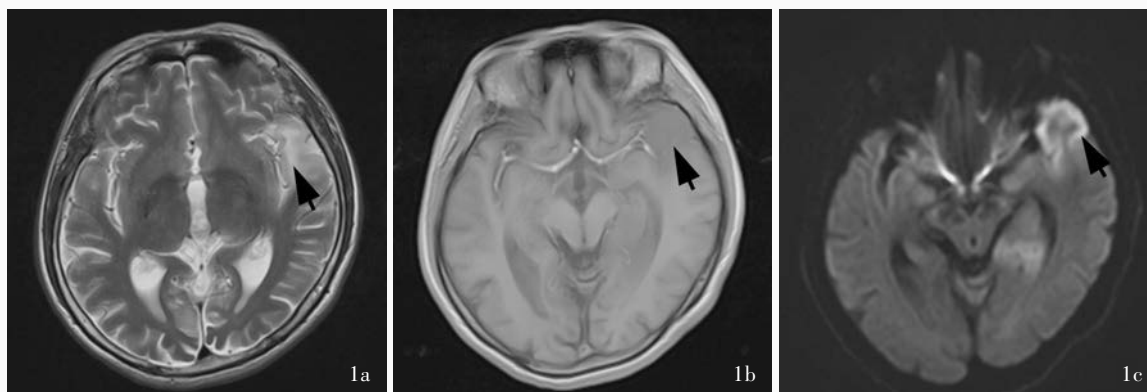


图 1 头部 MRI 检查所见 1a 横断面 T₂WI 显示,左侧颞叶内侧面多发异常高信号影(箭头所示) 1b 横断面 T₁WI 显示,左侧颞叶内侧面多发异常低信号影(箭头所示) 1c 横断面 DWI 显示,病变呈高信号(箭头所示)

Figure 1 Head MRI findings Axial T₂WI showed multiple hyperintensity signals in left medial temporal lobe (arrow indicates, Panel 1a). Axial T₁WI showed multiple hypointensity signals in left medial temporal lobe (arrow indicates, Panel 1b). Axial DWI showed hyperintensity signal of the lesion (arrow indicates, Panel 1c).

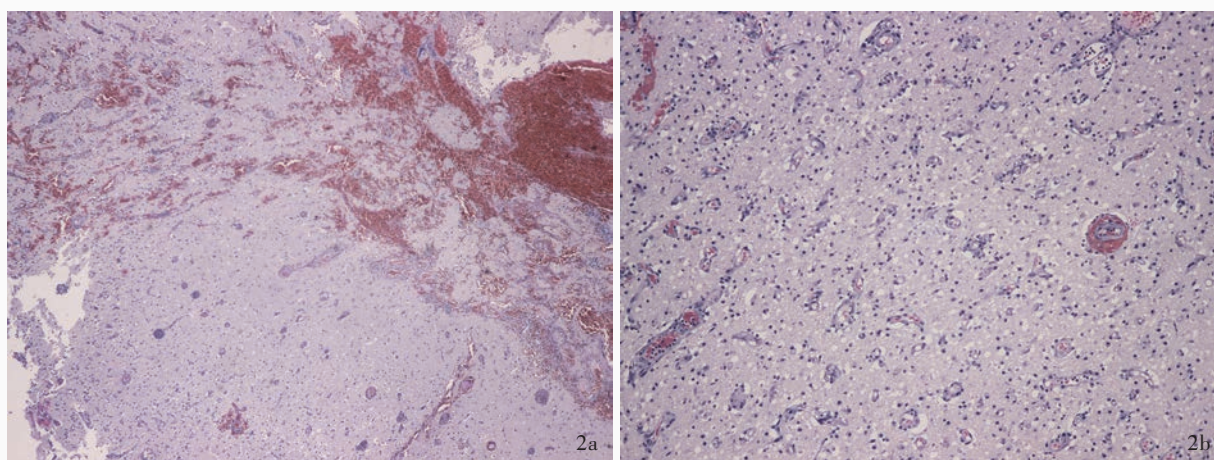


图 2 脑组织活检光学显微镜观察所见 HE 染色 2a 可见片状灰白质结构,散在和灶性出血性坏死,小血管增生 ×40 2b 可见间质水肿,小血管扩张,散在淋巴细胞浸润 ×100

Figure 2 Optical microscopy findings of brain tissue biopsy HE staining Patchy grey and white matter structure, scattered and focal hemorrhagic necrosis, and small vascular hyperplasia could be seen (Panel 2a). ×40 Interstitial edema, small vasodilation and scattered lymphocytic infiltration could be seen (Panel 2b). ×100

基因检测结果,最终明确诊断为 MELAS。予左乙拉西坦 0.25 g/次、2 次/d 口服抗癫痫和营养神经治疗。患者共住院 30 d,出院后随访 2 年,除记忆力稍减退外未见其他症状。

讨 论

MELAS 最早由 Shapira 等^[6]于 1975 年首次描述,由 Pavlakis 等^[7]于 1984 年正式定义。临床表现为智力减退、癫痫发作、肌阵挛、眼肌麻痹、视网膜色素变性、失明、基底节区钙化和脑卒中后偏瘫。2005 年, Iizuka 等^[8]根据头痛、癫痫发作、局灶性充血、血管源性水肿、脑卒中样发作和神经元缺失后病变进展等临床表现,提出神经元和血管功能障碍

均是脑卒中样发作的发病机制。Henry 等^[9]提出 MELAS 的 3 种潜在病理学机制:(1)缺血性血管理论,微血管中功能失调的线粒体破坏血管内皮细胞循环和一氧化氮生成,诱发脑组织低灌注,最终导致广泛性脑缺血发作。(2)细胞病变理论,基因突变改变细胞水平的氧化磷酸化,细胞内能量生成减少而引起相应临床症状。(3)非缺血性神经血管理论,将脑卒中样发作归因于离子稳态和血管通透性改变,从而导致细胞兴奋性增高和脑血流量改变。MELAS 的发病年龄和临床表现多样^[2,7,9-11],其中,癫痫常为难治性癫痫且程度与病情严重程度相关^[11]。MELAS 的诊断通常基于特征性临床表现,如乳酸酸中毒、耳聋、糖尿病、身材矮小、肌肉病和认知功能

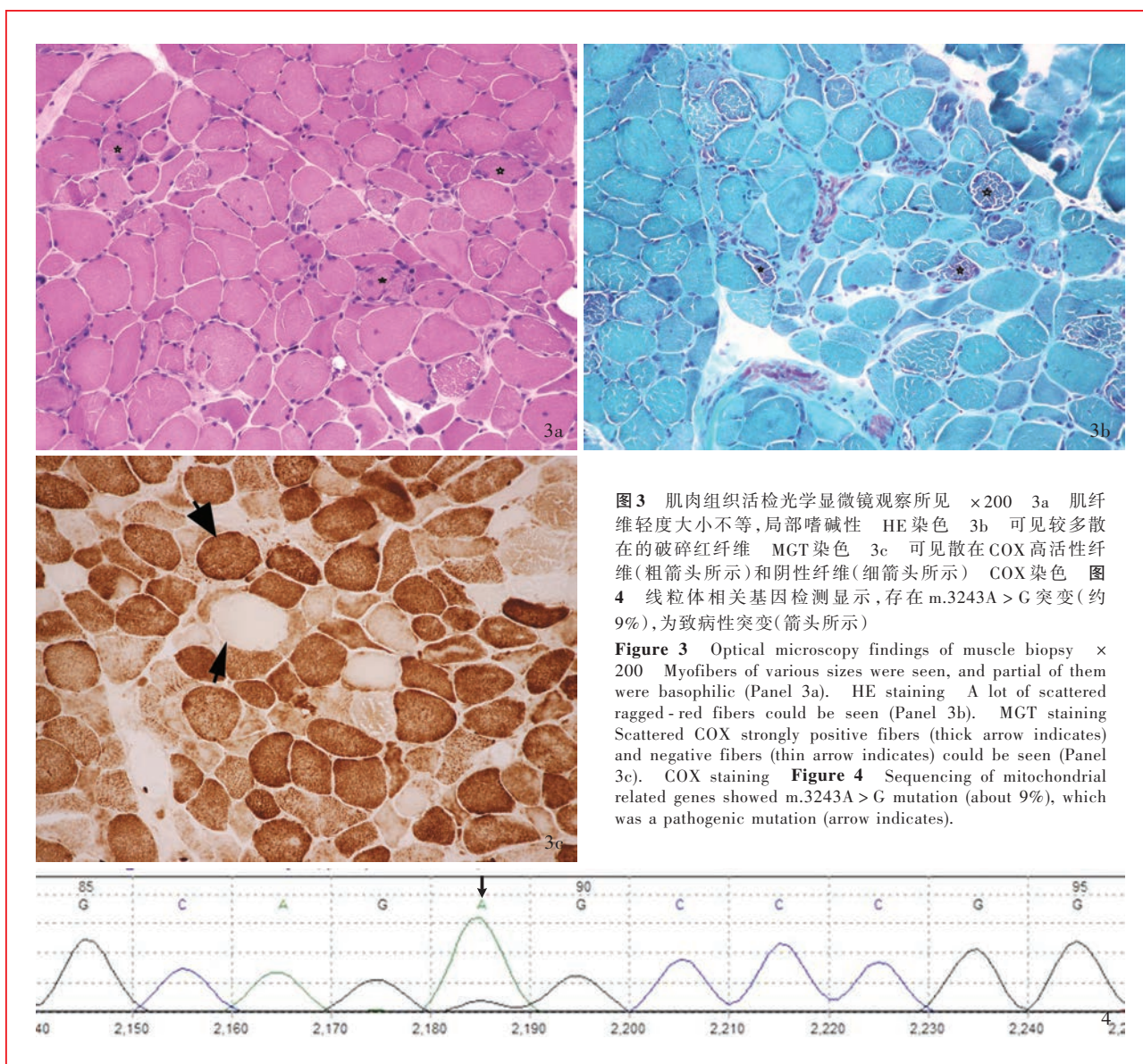


图3 肌肉组织活检光学显微镜观察所见 ×200 3a 肌纤维轻度大小不等,局部嗜碱性 HE 染色 3b 可见较多散在的破碎红纤维 MGT 染色 3c 可见散在 COX 高活性纤维(粗箭头所示)和阴性纤维(细箭头所示) COX 染色 图4 线粒体相关基因检测显示,存在 m.3243A>G 突变(约 9%),为致病性突变(箭头所示)

Figure 3 Optical microscopy findings of muscle biopsy × 200 Myofibers of various sizes were seen, and partial of them were basophilic (Panel 3a). HE staining A lot of scattered ragged-red fibers could be seen (Panel 3b). MGT staining Scattered COX strongly positive fibers (thick arrow indicates) and negative fibers (thin arrow indicates) could be seen (Panel 3c). COX staining Figure 4 Sequencing of mitochondrial related genes showed m.3243A>G mutation (about 9%), which was a pathogenic mutation (arrow indicates).

障碍等^[5]。本文患者成年期发病,进行性头痛、言语障碍、记忆障碍、身材矮小,临床特征基本符合。

常规影像学检查如头部 CT 和(或)MRI 显示的灰质改变多于白质,以枕叶、顶叶和颞叶为主,大多数损害发生于大脑半球皮质区,少数发生于小脑或基底节区,可以呈单侧亦可以呈双侧,但是这些改变与脑血管分布区域并不完全一致。有的患者急性期 MRI 显示病变呈局灶性始于颞叶,2~3 周后进展至顶叶和枕叶,即脑卒中样发作后疾病仍进展。光谱学研究显示,急性期血清乳酸水平升高,而 MRI 显示表观扩散系数(ADC)增加。多灶性皮质坏死伴大脑半球和小脑弥漫性皮质萎缩是 MELAS 最常见的病理改变,而脑干较少累及。亦有文献报道,部分患者存在基底节区皮质萎缩和钙化^[3]。Cai 等^[12]

也观察到类似表现,并认为这种迁移的、起伏不定的脑卒中样病变的影像学表现是脑卒中的主要特征之一,而 MRI 是一种潜在的诊断工具。

典型 MELAS 的肌肉组织活检显示, MGT 染色可见肌纤维内破碎红纤维, SDH 染色上述改变更明显。组织异质性程度(正常组织与病变组织的 mtDNA 比例)是影响肌肉组织活检结果的重要因素。SDH 和 COX 染色有助于辨别 MELAS 与其他线粒体病, MELAS 可见破碎红纤维伴肌纤维 COX 染色阴性、血管 SDH 染色阳性。研究显示, 80%~90% 的肌纤维含较多的 mtDNA (包括正常体和突变体), 伴破碎红纤维的 MELAS 患者 mtDNA 突变率显著高于不伴破碎红纤维的患者^[3,5]。MELAS 患者亦可见 COX 染色阴性纤维, 但比例低于肌阵挛性癫痫伴破

碎红纤维(MERRF)患者。小动脉SDH染色阳性常见于MELAS和MERRF,但较少见于慢性进行性眼外肌麻痹,亦可能见其他组织如脑、胃肠道^[3,13-15]等。电子显微镜观察显示,SDH染色呈强阳性的血管mtDNA突变率极高,表明MELAS是一种全身性血管病变^[3,15]。因此,即使肌肉组织活检未见破碎红纤维,当血管SDH染色呈强阳性时,组织学亦支持诊断为MELAS。由此可见,MELAS患者尤其是m.3243A>G突变患者行肌肉组织活检术时,通常可见SDH染色强阳性血管、破碎红纤维和COX染色阴性纤维^[3,16]。

疾病初期病史不典型时易出现诊断困难或误诊,应注意与以下疾病相鉴别。(1)其他原因导致的脑卒中:出血性病变更可见脑实质出血,血肿周围水肿,变性;缺血性病变更可见脑实质水肿,神经元水肿,变性,甚至坏死,伴泡沫细胞聚集,毛细血管增生等;影像学可见相应特征性改变。(2)MERRF:是一种罕见的异质性线粒体脑肌病,有明显的母系遗传特点,严重者可见大脑卵圆核和齿状核神经元缺失,小脑、脑干和脊髓等部位也可见上述现象;肌肉组织活检术可见破碎红纤维,小动脉SDH染色呈阳性。(3)进行性眼外肌麻痹:肌肉组织活检术可见破碎红纤维,小动脉SDH染色呈阴性。(4)其他肌肉病:临床表现、组织学形态和免疫组织化学染色有助于诊断与鉴别诊断。

临床一旦明确诊断为MELAS,患者及其家庭应进行遗传咨询和必要的基因检测^[3,5,10,16-18]。研究显示,约80% MELAS患者存在m.3243A>G突变^[1]。同样存在m.3243A>G突变的单卵双生子可能由于核基因调控不同而发病年龄和临床表型不同^[17]。来自意大利的研究显示,携带m.3243A>G突变的男性是脑卒中样发作的危险因素^[18]。此外,约有7.5%的MELAS患者存在m.3271T>C突变,约有10%的患者无法明确突变基因^[3]。近年来,m.1616A>G突变^[16]、FASTKD2基因突变等多个导致MELAS的突变位点相继报道^[19]。检测组织涵盖血液、肌肉和尿路上皮细胞等。

目前尚无针对MELAS的特异性治疗。治疗方法主要包括ATP酶、辅酶A、辅酶Q₁₀、维生素B和对症支持治疗。研究显示,有癫痫发作史和脑卒中样发作史的携带m.3243A>G突变的MELAS患者预后较差^[20]。早期发现、正确诊断和及时治疗与预后密切相关^[3,21]。

年龄>50岁的MELAS患者临床罕见,迄今仅为个案报道,应注意诊断与鉴别诊断。由于MELAS的临床表现、组织学形态、免疫表型和基因型均存在异质性,其治疗与预后尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Goto YI, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA (Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies[J]. *Nature*, 1990, 348:651-653.
- [2] El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(1/2):4-12.
- [3] Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CS, Silvano CE, Scola RH. When should MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) be the diagnosis[J]? *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, 73:959-967.
- [4] Caldarazzo Ienco E, Orsucci D, Simoncini C, Montano V, LoGerfo A, Siciliano G, Bonuccelli U, Mancuso M. Acute encephalopathy of the temporal lobes leading to m.3243A>G: when MELAS is not always MELAS[J]. *Mitochondrion*, 2016, 30:148-150.
- [5] Mukai M, Nagata E, Mizuma A, Yamano M, Sugaya K, Nishino I, Goto YI, Takizawa S. 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, 56:95-99.
- [6] Shapira Y, Cederbaum SD, Cancilla PA, Nielsen D, Lippe BM. Familial poliodystrophy, mitochondrial myopathy, and lactate acidemia[J]. *Neurology*, 1975, 25:614-621.
- [7] Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome[J]. *Ann Neurol*, 1984, 16:481-488.
- [8] Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2005, 2:29-45.
- [9] Henry C, Patel N, Shaffer W, Murphy L, Park J, Spieler B. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes: MELAS syndrome[J]. *Ochsner J*, 2017, 17:296-301.
- [10] Aurangzeb S, Vale T, Tofaris G, Poulton J, Turner MR. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) in the older adult[J]. *Pract Neurol*, 2014, 14:432-436.
- [11] Lee HN, Eom S, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Kim HD, Lee YM. Epilepsy characteristics and clinical outcome in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 64:59-65.
- [12] Cai SS, von Coelln R, Kouo TJ. Migratory stroke-like lesions in a case of adult-onset mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome and a review of imaging findings[J]. *Radiol Case Rep*, 2016, 11:425-429.
- [13] Fukuyama K, Ishikawa Y, Ogino T, Inoue H, Yamaoka R, Hirose T, Nishihira T. Mucosal necrosis of the small intestine in myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18:5986-5989.
- [14] Suzuki J, Iwata M, Moriyoshi H, Nishida S, Yasuda T, Ito Y. Gastro-intestinal involvement in m.3243A>G-associated

- Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes[J]. Intern Med, 2018, 57:771.
- [15] Felczak P, Lewandowska E, Stępień I, Oldak M, Pollak A, Lechowicz U, Pasennik E, Stępień T, Wierzba - Bobrowicz T. Pathology of mitochondria in MELAS syndrome: an ultrastructural study[J]. Pol J Pathol, 2017, 68:173-181.
- [16] Toyoshima Y, Tanaka Y, Satomi K. MELAS syndrome associated with a new mitochondrial tRNA - Val gene mutation (m.1616A>G)[J]. BMJ Case Rep, 2017;ID220934.
- [17] Maeda K, Kawai H, Sanada M, Terashima T, Ogawa N, Idehara R, Makiishi T, Yasuda H, Sato S, Hoshi K, Yahikozawa H, Nishi K, Itoh Y, Ogasawara K, Tomita K, Indo HP, Majima HJ. Clinical phenotype and segregation of mitochondrial 3243A>G mutation in 2 pairs of monozygotic twins [J]. JAMA Neurol, 2016, 73:990-993.
- [18] Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Donati A, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Servidei S, Tonin P, Toscano A, Uziel G, Bruno C, Ienco EC, Filosto M, Lamperti C, Catteruccia M, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Ronchi D, Santorelli FM, Sauchelli D, Scarpelli M, Sciacco M, Valentino ML, Vercelli L, Zeviani M, Siciliano G. The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes: a matter of gender[J]? J Neurol, 2014, 261:504-510.
- [19] Yoo DH, Choi YC, Nam DE, Choi SS, Kim JW, Choi BO, Chung KW. Identification of FASTKD2 compound heterozygous mutations as the underlying cause of autosomal recessive MELAS-like syndrome[J]. Mitochondrion, 2017, 35:54-58.
- [20] Pinto WB, Souza PV, Oliveira AS. Prognostication in MELAS syndrome and other m.3243A>G mutation-associated disorders [J]. Eur J Neurol, 2017, 24:231-232.
- [21] Wang YX, Le WD. Progress in diagnosing mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke - like episodes[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128:1820-1825.
(收稿日期:2018-09-26)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件参考文献的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿的参考文献一律按照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。尽量避免引用摘要作为参考文献。内部刊物、未发表资料、个人通信等请勿作为文献引用。每条参考文献著录项目应齐全,不得用“同上”或“ibid”表示。参考文献中的主要责任者(专著作者、论文集主编、学位申报人、专利申请人、报告撰写人、期刊文章作者、析出文章作者)均全部列出。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准,中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。中英文双语形式著录时,文献序号后先列出完整的中文文献英译文,再列出中文文献。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示,姓大写,名用缩写形式,取每个字的首字母,大写。期刊名称以汉语拼音注录。

(1) 期刊著录格式:主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 刊名, 年, 卷:起页-止页.

举例:[1] Gao S. Ten-year advance of transcranial Doppler ultrasonography[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2010, 10:127-136.[高山. 经颅多普勒超声十年进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:127-136.]

(2) 著作或编著著录格式:主要责任者. 题名: 其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(第1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页.

举例:[2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system[M]. 4th ed. Li Q, Xu QZ, Trans. Beijing: Editorial Office of Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2011: 249-252.[Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. 中枢神经系统肿瘤 WHO 分类[M]. 4 版. 李青, 徐庆中, 译. 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 249-252.]

(3) 电子文献著录格式:必须于题名后著录[文献类型标志/文献载体标志],一般同时于起页-止页后著录[引用日期]以及获取和访问路径.

举例:[3] Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer[M/OL]. Washington: National Academy Press, 2001 [2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.