

# 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作患者 心脏病变分析

赵旭彤 王洁 卓永杰 王琪 杨颖 刘琳 丁文惠 袁云 王朝霞

**【摘要】目的** 总结线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)患者心脏病变特点。**方法** 纳入2010年1月至2019年12月北京大学第一医院收治的113例MELAS患者,通过心电图和超声心动图判断心脏病变类型和严重程度,纽约心脏协会(NYHA)分级和左心室射血分数评估心功能障碍和心脏收缩功能。**结果** 共113例患者来自112个家系,基因型以m.3243A>G为主(81.42%,92/113)。113例均行心电图检查,心脏传导异常14例(12.38%),包括预激综合征10例(8.85%)、完全右束支传导阻滞2例(1.77%)、不完全右束支传导阻滞1例(0.88%)和I°房室传导阻滞1例(0.88%);70例行超声心动图检查,心肌病变18例(25.71%),包括心肌损害13例(18.57%)、肺动脉高压5例(7.14%);仅1例NYHA分级为II级且伴左心室收缩功能下降。32例心脏病变患者中仅1例病程第7年出现活动后胸闷、憋气等心脏症状。**结论** MELAS患者可伴发各种类型心脏病变,包括心肌病、心力衰竭、心律失常等,应重视心脏相关检查。

**【关键词】** MELAS综合征; 心脏病; 超声心动描记术

## The characteristics of cardiac involvement in 113 patients with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes

ZHAO Xu-tong<sup>1</sup>, WANG Jie<sup>2</sup>, ZHUO Yong-jie<sup>3</sup>, WANG Qi<sup>1</sup>, YANG Ying<sup>2</sup>, LIU Lin<sup>2</sup>, DING Wen-hui<sup>2</sup>, YUAN Yun<sup>1</sup>, WANG Zhao-xia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

<sup>3</sup>Department of Neurology, Xiangfen People's Hospital, Linfen 041500, Shanxi, China

Corresponding author: WANG Zhao-xia (Email: drwangzx@163.com)

**【Abstract】Objective** To report the characteristics of cardiac involvement in a group of patients with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes (MELAS). **Methods** A total of 113 patients with MELAS who were admitted to Peking University First Hospital from January 2010 to December 2019 were included. The type and severity of heart disease were judged by electrocardiogram (ECG) and echocardiography. Cardiac dysfunction and systolic function were assessed by New York Heart Association (NYHA) classification and left ventricular ejection fraction (LVEF). **Results** All 113 patients were from 112 families, and the main genotype was m. 3243 A > G (81.42%, 92/113). ECG was performed in 113 cases, among which 14 (12.38%) had abnormal cardiac conduction, including 10 (8.85%) with pre-excitation syndrome, 3 (2.65%) with complete or incomplete right bundle branch block, and one (0.88%) with I° atrioventricular block. Echocardiography was performed in 70 cases, among which 18 (25.71%) had myocardial lesions, including 13 (18.57%) with myocardial damage and 5 (7.14%) with pulmonary hypertension (PH). Only one case had NYHA II with decreased left ventricular systolic function. In 32 patients with cardiac disease, only one patient presented cardiac symptoms in the 7th year of the course of disease. **Conclusions** MELAS patients may have various manifestations of cardiac

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.05.014

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2016YFC1300605);北京市科技计划项目(项目编号:Z151100003915126)

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科(赵旭彤、王琪、袁云、王朝霞),心内科(王洁、杨颖、刘琳、丁文惠);041500 山西省临汾市襄汾县人民医院神经内科(卓永杰)

通讯作者:王朝霞,Email:drwangzx@163.com

involvement, including cardiomyopathy, heart failure, arrhythmia, and so on. Attention should be paid to cardiac-related examinations.

**【Key words】** MELAS syndrome; Heart diseases; Echocardiography

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFC1300605), and Beijing Science and Technology Project (No. Z151100003915126).

**Conflicts of interest:** none declared

线粒体病是线粒体 DNA (mtDNA) 或核 DNA (nDNA) 变异导致线粒体能量合成障碍、多组织器官受累的一组疾病, 常见线粒体病亚型包括线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作 (MELAS)、Kearns-Sayre 综合征 (KSS)、慢性进行性眼外肌麻痹、Leigh 综合征等<sup>[1]</sup>。线粒体脑肌病以脑和骨骼肌等能量需求较高的组织受累为主, 心脏因能量代谢旺盛也是线粒体病易累及的器官之一<sup>[2]</sup>。线粒体心肌病 (MCM) 系 mtDNA 或 nDNA 变异导致的心肌能量代谢障碍, 但单纯线粒体心肌病少见, 心脏病变为系统性线粒体病的一种表现, 也可某些线粒体病的主要或唯一表现<sup>[1]</sup>。MELAS 作为线粒体脑肌病的最常见类型, 临床症状主要为脑卒中样发作、癫痫发作、乳酸中毒、认知功能障碍、肌肉病、反复头痛、听力下降、糖尿病、身材矮小等<sup>[3]</sup>, 亦可合并心脏病变, 如肥厚性心肌病、心脏传导阻滞等<sup>[4-6]</sup>。截至目前, 国内仅有 MELAS 伴发心脏病变的个案报道<sup>[7-8]</sup>。本研究总结北京大学第一医院诊断与治疗的 113 例 MELAS 患者的心脏病变特点, 以为临床早期识别 MELAS 伴发心脏病变提供参考。

## 资料与方法

### 一、临床资料

1. 纳入与排除标准 (1) MELAS 的诊断符合《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》<sup>[9]</sup>。(2) 排除其他疾病引起的心脏病变, 未行心电图或超声心动图检查。

2. 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2019 年 12 月在北京大学第一医院神经内科住院治疗的 112 个 MELAS 家系计 113 例患者, 男性 61 例, 女性 52 例; 年龄 3~67 岁, 中位年龄 18.00 (12.50, 27.00) 岁; 体重指数 (BMI) 11.06~29.07 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (17.26 ± 3.44) kg/m<sup>2</sup>; 病程 0.80~40.00 年, 中位病程 4.25 (2.00, 7.25) 年; 其中 20 例 (17.70%) 合并 2 型糖尿病。临床表现为癫痫发作占 87.61% (99/113), 认知

功能减退占 74.34% (84/113), 头痛占 73.45% (83/113), 运动不耐受占 59.29% (67/113), 呕吐占 57.52% (65/113), 视力下降和多毛各占 52.21% (59/113), 听力下降占 42.48% (48/113), 胃肠道症状占 23.89% (27/113), 精神行为异常和偏盲各占 20.35% (23/113), 眼外肌瘫痪占 7.96% (9/113), 视神经受累占 5.31% (6/113)。基因型为 m.3243A>G (92 例), m.13042G>A、m.10191T>C 和 m.13513G>A (各 2 例), m.10158T>C、m.3596A>G、m.8344A>G、m.5541C>T、m.10197G>A、m.13046G>A、m.14453G>A、m.3271T>C、m.3291T>C、m.12158A>G 和 m.3902-3908invACCTTGC (各 1 例); 余 4 例未确定基因型但骨骼肌组织活检可见改良 Gomori 三色 (MGT) 染色破碎红纤维, 和 (或) 琥珀酸脱氢酶 (SDH) 染色琥珀酸脱氢酶活性异常肌纤维或深染小血管。

### 二、研究方法

1. 心电图检查 常规十二导联心电图采用荷兰 Philips 公司生产的 PageWriter TC50 心电图仪, 记录患者心率、心律、P 波、QRS 波和 T 波形态, 测量 PR 间期和 QT 间期, 观察有无异常波形等。

2. 超声心动图检查 超声心动图检查采用美国 GE 公司生产的 Vivid E9 型和荷兰 Philips 公司生产的 EPIQ 7C 型心血管超声诊断系统, 患者左侧卧位, 调节 M3S 探头 (2~4 MHz) 或 S5-1 探头 (1~5 MHz), 测量左心房前后径、左心室后壁厚度 (LVPW)、左心室舒张末径 (LVED)、左心室收缩末径、左心室射血分数 (LVEF)、室间隔厚度、左心室重量指数 (LVMI) 等, 通过估测右心室收缩压估测肺动脉收缩压并行心肌病的诊断和分型。

3. 心脏病变判断标准 心脏传导异常的典型心电图改变包括: (1) 预激综合征, ① PR 间期 < 0.12 s, P 波正常。② QRS 时限 > 0.11 s。③ QRS 波群起始部变粗钝, 出现预激波或 δ 波。(2) 右束支传导阻滞, 表现为 V1、V2 导联呈 rsR' 波形, 出现 r 波、S 波和 R 波,

V5、V6导联呈现S波粗钝,时限 $>0.04$  s;其中,完全性右束支传导阻滞的QRS时限 $\geq 0.12$  s,不完全性右束支传导阻滞 $<0.12$  s。(3) I°房室传导阻滞,QRS-T波群形态正常;PR间期 $>0.20$  s(成人)或者 $>0.18$  s(14岁以下儿童)。心律失常包括室性心律失常(室性期前收缩、室性心动过速、室颤)、房性心律失常(房性期前收缩、房性心动过速、房扑、房颤)、窦性心律失常(窦性心动过速、窦性心动过缓、窦性停搏、窦性心律不齐)、室上性阵发性心动过速、QT间期延长等。超声心动图定义心肌病变为<sup>[10-11]</sup>:(1)肥厚型心肌病(HCM),成人定义为左心室室壁最大厚度任一节段 $\geq 15$  mm;儿童为左心室室壁厚度超过同年龄、同性别和同体表面积儿童左心室室壁厚度均值+2个标准差,并排除引起心脏负荷增加的其他疾病。(2)扩张型心肌病(DCM),在排除高血压、冠心病、心脏瓣膜病、先天性心脏病、酒精性心肌病等引起心脏扩大的前提下,①左心室舒张末径 $>$ 正常参考值(35~55 mm)+2个标准差。②左心室射血分数 $<55\%$ 或左心室短轴缩短速度 $<25\%$ 。(3)肺动脉高压(PH),定义为估测肺动脉平均压(PAPm) $\geq 35$  mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。(4)左心室功能障碍,左心室射血分数 $<50\%$ 。(5)左心室肥厚(LVH),成人定义为左心室重量指数 $>115$  g/m<sup>2</sup>(男性)或 $95$  g/m<sup>2</sup>(女性);儿童则根据小儿心脏大血管超声心动图测值<sup>[12]</sup>进行判定。心脏病变定义为心电图和超声心动图检出的心脏传导异常,室性或房性心律失常、窦性停搏以及心肌病变,伴或不伴心脏症状。

4. 心功能评估标准 (1)心功能障碍:参照纽约心脏协会(NYHA)分级,按照诱发心力衰竭的活动程度将心功能障碍分为4级,Ⅰ级,有心脏病,但是日常活动量不受限制,一般体力活动不引起过度疲劳、心悸、气喘或者心绞痛;Ⅱ级,有心脏病,体力活动轻度受限,休息时无自觉症状,一般体力活动可以引起过度疲劳、心悸、气喘或者心绞痛;Ⅲ级,有心脏病,体力活动明显受限,休息时无症状,小于一般体力活动即可引起过度疲劳、心悸、气喘或者心绞痛;Ⅳ级,有心脏病,无法从事任何体力活动,休息状态下也出现心力衰竭症状,体力活动后加重。(2)心脏收缩功能:根据左心室射血分数评估左心室收缩功能,左心室射血分数 $<50\%$ 提示心脏收缩功能降低。

5. 统计分析方法 采用SPSS 14.0统计软件进

行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。正态性检验采用Shapiro-Wilk检验,呈正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两独立样本的 $t$ 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用Mann-Whitney  $U$ 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

本组113例患者均行心电图检查,74例(65.49%)存在明显异常,分别为心脏传导异常14例(12.39%),即预激综合征10例(8.85%)、完全性右束支传导阻滞2例(1.77%)、不完全性右束支传导阻滞1例(0.88%)和I°房室传导阻滞1例(0.88%),ST-T改变29例(25.66%),窦性心动过速10例(8.85%),QT间期延长、窦性心动过缓和窦性心律不齐各3例(2.65%),右心室肥厚1例(0.88%),左心房扩大2例(1.77%),左心室高电压9例(7.96%)。本组有70例患者行超声心动图检查,18例(25.71%)存在心肌病变(表1),男性15例,女性3例;年龄4~67岁,中位年龄23(9,35)岁;体重指数12.10~23.66 kg/m<sup>2</sup>,平均(16.65 $\pm$ 3.35) kg/m<sup>2</sup>;病程1~20年,中位病程2.60(1.00,12.10)年;首发症状为癫痫发作6例,头痛和耳聋各3例,听力下降、认知功能减退、偏盲、发热、视力下降、言语障碍各1例;16例基因型为m.3243A $>$ G,余2例(例5、例11)未明确基因型。超声心动图显示,左心室肥厚12例,但未达到肥厚性心肌病的诊断标准;扩张型心肌病1例(例15),伴中等至大量心包积液(图1);肺动脉高压5例,肺动脉平均压为35.00~52.10 mm Hg、平均为(44.15 $\pm$ 7.59) mm Hg。心功能评估,仅1例(例15)NYHA分级为Ⅱ级且伴左心室收缩功能下降(左心室射血分数为25%),余112例NYHA分级均为Ⅰ级且左心室射血分数 $>50\%$ 。

本组无室性、房性心律失常和窦性停搏患者,故将心脏传导异常和心肌病变患者定义为心脏病变,并根据是否伴发心脏病变分为心脏病变组(32例)和无心脏病变组(81例),心脏病变患者男性比例高于无心脏病变患者( $P=0.016$ ),其余各项临床资料组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ,表2)。32例心脏病变患者随访1~7年,中位时间为2.00(1.25,4.75)年,除1例病程第7年出现活动后胸闷、憋气,余31例均未出现心脏症状。

表1 18例存在心肌病变的MELAS患者临床资料

Table 1. Clinical data of 18 patients with MELAS complicated with cardiomyopathy

序号	性别	年龄(岁)	病程(年)	家族史	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	首发症状	基因型	超声心动图	
								心功能(NYHA分级,LVEF)	心脏受累
1	男性	4	1.50	—	12.45	头痛	m.3243A>G	I级,64%	PH(PASP 49.40 mm Hg)
2	男性	20	2.70	—	17.15	耳聋	m.3243A>G	I级,69%	LVH(LVMI 116.82 g/m <sup>2</sup> )
3	男性	7	1.00	—	12.10	癫痫发作	m.3243A>G	I级,62%	LVH(LVPW 8.00 mm)
4	男性	5	1.00	—	14.00	头痛	m.3243A>G	I级,72%	LVH(LVPW 7.20 mm)
5	男性	38	20.00	—	21.80	听力下降	未明确	I级,70%	LVH(LVMI 128.18 g/m <sup>2</sup> )
6	男性	21	18.00	母亲耳聋、糖尿病	15.34	认知功能减退	m.3243A>G	I级,62%	LVH(LVMI 123.62 g/m <sup>2</sup> )
7	男性	9	1.00	母亲身材矮小	13.15	头痛	m.3243A>G	I级,75%	LVH(LVPW 8.00 mm)
8	男性	27	11.50	母亲糖尿病	23.66	癫痫发作	m.3243A>G	I级,59%	LVH(LVMI 225.38 g/m <sup>2</sup> )
9	男性	16	2.50	—	12.60	偏盲	m.3243A>G	I级,65%	LVH(LVMI 164.64 g/m <sup>2</sup> )
10	女性	23	3.00	—	18.22	耳聋	m.3243A>G	I级,70%	LVH(LVMI 121.48 g/m <sup>2</sup> )
11	男性	61	16.00	—	17.99	癫痫发作	未明确	I级,74%	PH(PASP 47.00 mm Hg)
12	男性	9	2.00	—	18.37	发热	m.3243A>G	I级,72%	LVH(LVMI 121.82 g/m <sup>2</sup> )
13	男性	23	5.00	—	17.30	癫痫发作	m.3243A>G	I级,55%	LVH(LVMI 130.40 g/m <sup>2</sup> )
14	男性	25	10.00	母亲糖尿病	19.36	耳聋	m.3243A>G	I级,58%	LVH(LVMI 118.36 g/m <sup>2</sup> )
15	男性	34	14.00	母亲及兄长糖尿病	15.57	癫痫发作	m.3243A>G	II级,25%	DCM(LVED 55.00 mm)
16	女性	40	1.00	—	17.29	视力减退	m.3243A>G	I级,60%	PH(PASP 37.24 mm Hg)
17	女性	67	0.50	—	—	言语障碍	m.3243A>G	I级,72%	PH(PASP 35.00 mm Hg)
18	男性	24	2.00	—	—	癫痫发作	m.3243A>G	I级,65%	PH(PASP 52.10 mm Hg)

—, not obtain, 未获得。BMI, body mass index, 体重指数; NYHA, New York Heart Association, 纽约心脏协会; LVEF, left ventricular ejection fraction, 左心室射血分数; PH, pulmonary hypertension, 肺动脉高压; PASP, pulmonary artery systolic pressure, 肺动脉收缩压; LVH, left ventricular hypertrophy, 左心室肥厚; LVMI, left ventricular mass index, 左心室重量指数; LVPW, left ventricular posterior wall, 左心室后壁厚度; DCM, dilated cardiomyopathy, 扩张型心肌病; LVED, left ventricular enddiastolic diameter, 左心室舒张末径

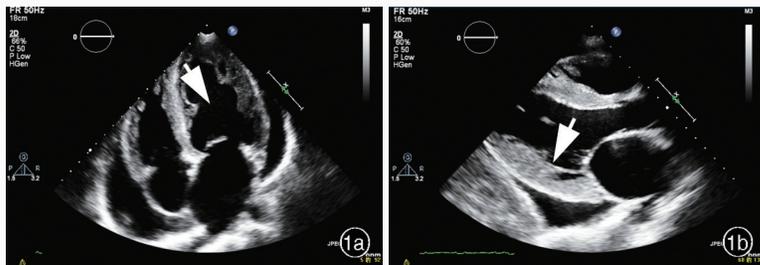


图1 扩张型心肌病患者(例15)超声心动图检查所见 1a 左心房扩大(箭头所示) 1b 左心室肥厚(箭头所示)  
Figure 1 Echocardiography results of Case 15 with MELAS Enlargement of the left atrium (arrow indicates, Panel 1a). Left ventricular hypertrophy (arrow indicates, Panel 1b).

### 讨论

线粒体心肌病最早由 Marin - Garcia 和 Goldenthal<sup>[13]</sup>在1998年提出,但单纯线粒体心肌病少见,心脏病变通常为系统性线粒体病的表现之一,可分为结构异常和传导系统异常。不同类型线粒体病伴发的心脏病变类型不同, Kearns-Sayre 综合征的心脏病变多表现为房室传导阻滞<sup>[14]</sup>,严重者需安装心脏起搏器; MELAS 则常见心律失常<sup>[15]</sup>,典型表现为肥厚型心肌病和扩张型心肌病,尤以肥厚型心肌病最为常见,且随病程进展可演变为扩张型心肌病<sup>[16]</sup>。国外文献报道,心肌病变(主要为肥厚型

和扩张型心肌病)发生率为30%~56%<sup>[3,17-20]</sup>。本组 MELAS 患者心肌病变发生率为18/70(25.71%),稍低于国外报道,可能是由于并非所有患者均完成超声心动图检查。

研究显示, MELAS 的心脏病变主要为左心室肥厚,尤以对称性非梗阻性肥厚型心肌病伴左心室收缩功能降低最为常见<sup>[16]</sup>。左心室肥厚是冠心病、心力衰竭、恶性心律失常等诸多心血管事件的危险因素<sup>[17]</sup>。一项来自法国的回顾性研究显示,左心室肥厚是 m.3243A>G 突变患者心脏恶性事件的危险因素(OR=9.510, 95%CI: 1.100~82.00; P=0.04),可以导致严重的心脏并发症甚至死亡<sup>[21]</sup>。本组有12例

**表 2** 心脏病变组与无心脏病变组患者临床资料的比较  
**Table 2.** Comparison of clinical data between cardiac group and non-cardiac group

观察指标	无心脏病变组 (n=81)	心脏病变组 (n=32)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			5.753	0.016
男性	38(46.91)	23(71.88)		
女性	43(53.09)	9(28.13)		
年龄[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),岁]	15.00 (9.00,32.00)	18.00 (13.50,24.50)	0.053	0.958
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	17.42 ± 3.16	16.84 ± 3.96	-0.789	0.432
病程[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),年]	3.75 (1.58, 7.58)	4.00 (2.01, 7.75)	0.120	0.752
糖尿病[例(%)]	14(17.28)	7(21.88)	0.320	0.572
癫痫发作[例(%)]	73(90.12)	26(81.25)	0.947	0.331
认知功能减退[例(%)]	62(76.54)	22(68.75)	0.730	0.393
头痛[例(%)]	61(75.31)	21(65.63)	1.080	0.299
运动不耐受[例(%)]	49(60.49)	18(56.25)	0.171	0.679
呕吐[例(%)]	51(62.96)	14(43.75)	3.465	0.063
视力下降[例(%)]	45(55.56)	14(43.75)	1.281	0.258
多毛[例(%)]	42(51.85)	17(53.13)	0.015	0.903
听力下降[例(%)]	35(43.21)	13(40.63)	0.063	0.802
胃肠道症状[例(%)]	21(25.93)	6(18.75)	0.650	0.420
精神行为异常[例(%)]	19(23.45)	4(12.50)	1.699	0.192
偏盲[例(%)]	16(19.75)	7(21.88)	0.064	0.801
眼外肌瘫痪[例(%)]	6( 7.41)	3( 9.38)	0.000	1.000
视神经受累[例(%)]	6( 7.41)	0( 0.00)	0.000*	1.000
基因型[例(%)]			0.565	0.572
m.3243A>G	67(82.72)	25(78.13)		
非 m.3243A>G	14(17.28)	7(21.88)		

\*adjusted  $\chi^2$  value, 校正  $\chi^2$  值。Two-independent-sample *t* test for comparison of BMI, Mann-Whitney *U* test for comparison of age and duration, and  $\chi^2$  test for comparison of others, BMI 的比较行两独立样本的 *t* 检验, 年龄和病程的比较行 Mann-Whitney *U* 检验, 其余指标的比较行  $\chi^2$  检验。BMI, body mass index, 体重指数

左心室肥厚患者, 均无高血压病史, 病程 1~20 年。线粒体病致心肌肥厚的作用机制为, 心肌是高度耗氧组织, 90% 的代谢依赖于线粒体 ATP 的产生<sup>[22]</sup>, 由于线粒体功能障碍, 能量代谢趋向于糖酵解, 使乳酸在多个器官中积累; 心肌肥厚可能是心脏病变的早期代偿反应, 后期可伴进展性心功能异常<sup>[10]</sup>, 临床早期表现为心脏舒张功能降低、室壁增厚, 晚期表现为心脏扩大、左心室射血分数降低、慢性心力衰竭。病理改变为间质纤维化、心肌纤维肥大; 光学显微镜下可见粗大异常的线粒体聚集, 呈镶嵌样图形; 透射电子显微镜下可见增生的线粒体结构异常、体积增大及线粒体嵴排列异常等<sup>[20]</sup>。

本研究有 5 例患者超声心动图提示肺动脉平均

压升高, 既往仅有 MELAS 患者并发肺动脉高压的个案报道<sup>[23]</sup>。Sproule 等<sup>[23]</sup>推测, 低水平精氨酸可能是 MELAS 患者发生肺动脉高压和脑卒中样发作的共同病理生理学机制。L-精氨酸是合成一氧化氮(NO)的底物供体, 后者是一种有效的肺血管扩张剂, 低水平 L-精氨酸环境中内皮素-1 表达上调、一氧化氮表达下调, 在肺动脉高压的发生机制中起重要作用<sup>[23]</sup>。对于 MELAS 患者, 一氧化氮缺乏是其发生严重并发症的原因<sup>[24-26]</sup>。业已证实, MELAS 急性期静脉注射 L-精氨酸可改善脑卒中样发作症状, 发作间期服用 L-精氨酸亦可减少脑卒中样发作频率和严重程度<sup>[27-28]</sup>。然而 MELAS 伴发肺动脉高压的确切发病机制尚未阐明, 仍待进一步研究。

本研究有 14 例患者心电图提示心脏传导系统异常, 包括预激综合征、束支传导阻滞和房室传导阻滞, 与文献报道相一致<sup>[6]</sup>。Sproule 等<sup>[6]</sup>报告, MELAS 患者可出现心脏传导阻滞和心律失常, 前者包括房室传导阻滞、沃尔夫-帕金森-怀特(WPW)综合征等, 后者主要包括室性期前收缩、室性心动过速、房性期前收缩、房性心动过速、房颤和窦性停搏等<sup>[4,29]</sup>。WPW 综合征与 MELAS 伴发的心脏受累相关<sup>[6]</sup>, Gollob 等<sup>[30]</sup>在常染色体显性遗传性 WPW 综合征家系中发现 *PRKAG2* 基因变异, 该基因编码磷酸腺苷活化蛋白激酶, 其变异可导致细胞对消耗能量的应激反应改变, MELAS 患者并发 WPW 综合征的机制与此类似, 与线粒体缺陷致能量消耗改变有关。本研究 MELAS 患者不同类型心律失常(窦性心动过速、窦性心动过缓、QT 间期延长、窦性心律不齐)发生率高于既往报道(16.81% 对 2.40%)<sup>[31]</sup>; 此外, 本组有 3 例心电图提示 QT 间期延长, 在 MELAS 患者中较罕见<sup>[32]</sup>。

本研究约 78.13% (25/32) 的心脏病变组患者基因型为 m.3243A>G 突变。该突变是 mtDNA 最常见的致病性突变, 且存在该突变的患者心肌病变发生率较高, 亦有其他 mtDNA 突变与肥厚型心肌病或扩张型心肌病相关<sup>[33]</sup>。在本研究中, 心脏病变与无心脏病变患者基因型相似, 均以 m.3243A>G 突变为主, 因此, MELAS 患者发生心脏病变与心肌细胞内线粒体基因突变负荷较高以及受其他修饰基因影响的关系尚待进一步研究。本研究还发现心脏病变组男性比例高于无心脏病变组, 提示男性 MELAS 患者可能是发生心肌病变的高危人群, 但此现象尚未见诸报道。

本研究心脏病变组仅1例于病程第7年出现心脏症状。Brambilla等<sup>[10]</sup>发现,出现线粒体病典型症状后30年方出现心脏症状,故线粒体病心脏病变需长期随访观察。m.3243A>G突变致单纯线粒体肌病患者也可伴发心脏病变,表现为左心室肥厚或肺源性心脏病,但较为罕见<sup>[34-35]</sup>。线粒体心肌病的心脏MRI多表现为延迟增强,提示心肌纤维化,表明心脏MRI可更早、更准确地识别心脏病变类型和程度<sup>[36]</sup>。伴发心脏病变的线粒体病患者出现多系统受累时,较易诊断,应警惕少数以心脏病变为首发症状的患者<sup>[21]</sup>。Fassone等<sup>[37]</sup>指出,2/3以上的线粒体心肌病患儿即使表现出临床症状仍未能确诊,当线粒体心肌病为唯一临床表现时,早期诊断较困难,应依靠组织病理学、生化酶学和基因检测等。

综上所述,MELAS患者可伴发各种类型心脏病变,包括心肌病变、心力衰竭、心律失常等,因此建议对线粒体病患者常规行心电图、超声心动图等检查,以早期发现高危人群,及时治疗。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Schapira AH. Mitochondrial disease[J]. *Lancet*, 2006, 368:70-82.
- [2] Duran J, Martinez A, Adler E. Cardiovascular manifestations of mitochondrial disease[J]. *Biology (Basel)*, 2019, 8:34.
- [3] El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116:4-12.
- [4] Messinis DE, Melas IN, Hur J, Varshney N, Alexopoulos LG, Bai JPF. Translational systems pharmacology-based predictive assessment of drug-induced cardiomyopathy[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018, 7:166-174.
- [5] Finsterer J, Zarrouk M, Mahjoub S. Arrhythmias in MELAS syndrome[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2016, 7:54.
- [6] Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K, Starc TJ, Hordof AJ, De Vivo DC. Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with MELAS[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64:1625-1627.
- [7] Chen JG, Wu M, Zhang X. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like attack syndrome with arrhythmia: a case report[J]. *Zhongguo Xiao Er Ji Jiu Yi Xue*, 2016, 23:213-216.[陈俊国, 吴鸣, 张旭. 线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒及卒中样发作综合征并阵发性心律失常一例[J]. *中国小儿急救医学*, 2016, 23:213-216.]
- [8] Xie HL, Zhang LL, Yu XE, Sha CP, Shi YG, Chen L, Song B, Zhang J. Clinicopathological analysis of 5 cases of mitochondrial encephalomyopathy with hyperlactic acidemia and stroke-like attack syndrome with preexcitation syndrome[J]. *Lin Chuang Yu Shi Yan Bing Li Xue Za Zhi*, 2019, 35:1099-1101.[谢后林, 张亮亮, 喻绪恩, 沙从波, 石永光, 陈林, 宋彬, 张杰. 伴预激综合征的线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征5例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35:1099-1101.]
- [9] Rare Diseases Branch of Beijing Medical Association; Neuromuscular Group, Neurology Branch, Beijing Medical Association; Chinese Cooperative Group on Mitochondrial Diseases. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2020, 53:171-178.[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. 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[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53:171-178.]
- [10] Brambilla A, Favilli S, Olivetto I, Calabri GB, Porcedda G, De Simone L, Procopio E, Pasquini E, Donati MA. Clinical profile and outcome of cardiac involvement in MELAS syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 276:14-19.
- [11] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28:1-39.e14.
- [12] Woroniecki RP, Kahnauth A, Panesar LE, Supe-Markovina K. Left ventricular hypertrophy in pediatric hypertension: a mini review[J]. *Front Pediatr*, 2017, 5:101.
- [13] Marin-Garcia J, Goldenthal MJ. Mitochondrial DNA defects in cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Pathol*, 1998, 7:205-213.
- [14] Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Mitochondrial disorder: Kearns-Sayre syndrome[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1085:161-162.
- [15] Lev D, Nissenkorn A, Leshinsky-Silver E, Sadeh M, Zeharia A, Garty BZ, Blieden L, Barash V, Lerman-Sagie T. Clinical presentations of mitochondrial cardiomyopathies[J]. *Pediatr Cardiol*, 2004, 25:443-450.
- [16] Majamaa-Voltti K, Peuhkurinen K, Kortelainen ML, Hassinen IE, Majamaa K. Cardiac abnormalities in patients with mitochondrial DNA mutation 3243A>G[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2002, 2:12.
- [17] Stalder N, Yarol N, Tozzi P, Rotman S, Morris M, Fellmann F, Schwitler J, Hullin R. Mitochondrial A3243G mutation with manifestation of acute dilated cardiomyopathy[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5:e1-3.
- [18] Okajima Y, Tanabe Y, Takayanagi M, Aotsuka H. A follow up study of myocardial involvement in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)[J]. *Heart*, 1998, 80:292-295.
- [19] Vydrt TC, de Coe RF, Soliman OI, Ten Cate FJ, van Geuns RJ, Vletter WB, Schoonderwoerd K, van den Bosch BJ, Smeets HJ, Geleijnse ML. Cardiac involvement in adults with m.3243A>G MELAS gene mutation[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99:264-269.
- [20] Holmgren D, Wähländer H, Eriksson BO, Oldfors A, Holme E, Tulinius M. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease: clinical course and cardiological findings[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24:280-288.
- [21] Malfatti E, Laforêt P, Jardel C, Stojkovic T, Behin A, Eymard B, Lombès A, Benmalek A, Bécane HM, Berber N, Meune C, Duboc D, Wahbi K. High risk of severe cardiac adverse events in patients with mitochondrial m. 3243A>G mutation[J]. *Neurology*, 2013, 80:100-105.
- [22] Bohles H, Sewell AC. *Metabolic cardiomyopathy*[M]. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 2004: 67-84.
- [23] Sproule DM, Dyme J, Coku J, de Vinck D, Rosenzweig E, Chung WK, De Vivo DC. Pulmonary artery hypertension in a

- child with MELAS due to a point mutation of the mitochondrial tRNA<sup>(Leu)</sup> gene (m.3243A > G)[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2008, 31 Suppl 3:497-503.
- [24] El-Hattab AW, Hsu JW, Emrick LT, Wong LJ, Craigen WJ, Jahoor F, Scaglia F. Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105:607-614.
- [25] El-Hattab AW, Emrick LT, Craigen WJ, Scaglia F. Citrulline and arginine utility in treating nitric oxide deficiency in mitochondrial disorders[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107:247-252.
- [26] El-Hattab AW, Emrick LT, Chanprasert S, Craigen WJ, Scaglia F. Mitochondria: role of citrulline and arginine supplementation in MELAS syndrome[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 48:85-91.
- [27] Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Tanabe Y, Fujimoto S, Matsuishi T. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS[J]. *Neurology*, 2005, 64:710-712.
- [28] Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, Matsuishi T. MELAS and L-arginine therapy [J]. *Mitochondrion*, 2007, 7:133-139.
- [29] Thomas T, Craigen WJ, Moore R, Czosek R, Jefferies JL. Arrhythmia as a cardiac manifestation in MELAS syndrome[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2015, 4:9-10.
- [30] Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan AS, Ahmad F, Lozado R, Shah G, Fananapazir L, Bachinski LL, Roberts R. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344:1823-1831.
- [31] Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. The heart in m.3243A > G carriers[J]. *Herz*, 2020, 45:356-361.
- [32] Wortmann SB, Rodenburg RJ, Backx AP, Schmitt E, Smeitink JA, Morava E. Early cardiac involvement in children carrying the A3243G mtDNA mutation[J]. *Acta Paediatr*, 2007, 96:450-451.
- [33] Santorelli FM, Tessa A, D'amati G, Casali C. The emerging concept of mitochondrial cardiomyopathies [J]. *Am Heart J*, 2001, 141:E1.
- [34] Mao CG, Nie NN, Guo XQ, Xu M, Yang YL, Li ZP. Mitochondrial diseases with the main manifestations of cardiomyopathy and respiratory muscle damage [J]. *Zhonghua Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi*, 2016, 31:613-615.[毛成刚, 聂娜娜, 郭兴青, 徐敏, 杨艳玲, 李自普. 以心肌病和呼吸肌受累为主要表现的线粒体病[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31:613-615.]
- [35] Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C, Rahman S, Hanna MG, Elliott PM. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12:114-121.
- [36] Dominic EA, Ramezani A, Anker SD, Verma M, Mehta N, Rao M. Mitochondrial cytopathies and cardiovascular disease [J]. *Heart*, 2014, 100:611-618.
- [37] Fassone E, Taanman JW, Hargreaves IP, Sebire NJ, Cleary MA, Burch M, Rahman S. Mutations in the mitochondrial complex I assembly factor NDUFAF1 cause fatal infantile hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Med Genet*, 2011, 48:691-697.

(收稿日期:2022-05-07)

(本文编辑:袁云)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件作者署名、关键词选取、基金项目著录和摘要撰写的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的作者署名、关键词选取、基金项目著录和摘要撰写的具体要求如下:

1. 作者署名 作者应是参与文稿专题研究工作的主要人员,应对全文内容负责,并能根据编辑部的修改意见进行核修,是论文的法定主权人和责任者。作者署名的次序应按参加者对论文的贡献大小排序。排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更改。对仅参与提供资金或收集资料者不能列为作者;仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。集体署名的文章,必须明确该文的主要负责人(执笔者)。作者中若有外籍作者,应征得本人同意,并有证明信。对协助工作或提供资料、材料者,可放在文后致谢,但亦应事先征得被感谢人的同意。作者单位名称(应写全称)及邮政编码脚注于文章首页左下方,同时应注明通讯作者姓名及其Email地址。

2. 关键词选取 论著类稿件均应标引3~5个关键词。关键词请尽量选取美国国立医学图书馆编辑的最新版 *Index Medicus* 中医学主题词表 (*MeSH*) 内所列的词。若最新版 *MeSH* 中尚无相应的词,可根据树状结构表选取最直接的上位主题词,必要时可采用习用的自由词排列于最后。关键词中的缩写词应按 *MeSH* 还原为全称。

3. 基金项目著录 论文所涉及的课题如为国家或部、省级等基金项目或属攻关项目,应脚注于文题页左下方,并在圆括号内注明其项目编号,如:“基金项目:×××(项目编号:×××)”。基金项目名称应按照国家有关部门规定的正式名称书写,多项基金项目应以“;”隔开并逐条列出。并附基金项目证明复印件。由厂商赞助的课题应在资金来源处注明。

4. 摘要撰写 论著类稿件须附中、英文摘要。摘要的内容必须包括研究背景(Background)或目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)及结论(Conclusions)共四部分。一般采用第三人称撰写,不用“本文”、“作者”等主语,不列图、表,不引用文献,不加评论和解释。摘要应客观、如实地反映文章原文,不得添加原文中所没有的内容。中文摘要以不超过800字为宜,英文摘要应与中文摘要相对应。英文摘要中应提供正式对外交流的英文单位名称。其他各类稿件均应附简要的中英文摘要,摘要内容要客观全面地反映文章的中心内容,中英文摘要内容要一致。