线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的 诊断与治疗策略

林岩 纪坤乾 赵玉英 山东大学齐鲁医院神经内科,山东济南 250012

摘要 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)是线粒体病最常见的临床亚型。MELAS 的临床表现包括卒中样发作、头痛、癫痫、肌无力等,同时还可伴有多系统受累的表现,从而呈现出高度异质性。诊断需结合详细准确的病史、家族史,以及病理、生化和基因检测的结果。治疗需要多学科综合管理,包括药物治疗和营养运动干预。本文总结了 MELAS 的诊断和治疗方法,旨在帮助临床医生更全面地理解 MELAS,从而做到早期诊断并规范化治疗以改善患者长期预后。

关键词 线粒体脑肌病;高乳酸血症;卒中样发作;诊断;治疗

中图分类号 R746 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240302

Diagnostic and therapeutic strategies for mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes LIN Yan, JI Kun-qian, ZHAO Yu-ying. Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Shandong Jinan 250012, China

Corresponding author: ZHAO Yu-ying, E-mail: zyy72@126.com

Abstract Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) represent the most common clinical subtype of mitochondrial disorders. The clinical manifestations of MELAS include stroke-like episodes, headaches, epilepsy, and muscle weakness while also exhibiting significant heterogeneity through multi-system presentations. Diagnosis necessitates a comprehensive approach involving detailed medical history, accurate family history assessment, and pathological, biochemical, and genetic testing results. Treatment requires a multidisciplinary approach, encompassing pharmacotherapy and nutritional and exercise interventions. This article provides an overview of the diagnostic and therapeutic strategies for MELAS to aid clinicians in gaining a comprehensive understanding of this condition and facilitating early diagnosis and standardized treatment to improve the long-term prognosis of patients.

Key words Mitochondrial encephalomyopathy; Lactic acidosis; Stroke-like episodes; Diagnosis; Treatment

线粒体病(mitochondrial disease)是一组由线粒体 DNA 和/或核 DNA 突变导致的线粒体氧化磷酸化功能障碍、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成不足所致的遗传代谢性疾病^[1],其中线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS)是最常见的临床亚型,主要表现为高乳酸血症、反复的卒中样发作、头痛、癫痫和肌无力等。在众多与 MELAS 相关的致病变异中,线粒体 DNA 第 3243 位核苷酸 A 到 G 的变异(mt. 3243A > G)最为常见,约占 80%,其次为 mt. 13513A > G及 mt. 3271T > C 变异,约占 10% ^[2],只有极少部分由核基因变异所致,如 POLG、SLC25 A4、TWIN-KLE、RRM2B、TK2 及 OPA1 等基因变异等,约占

5%,其中又以 POLG 最为常见^[3,4]。

由于 MELAS 的临床表现具有高度的异质性、 且可累及多个系统和器官,当出现卒中样发作、癫痫 持续状态、代谢性酸中毒、II 型呼吸衰竭、麻痹性肠 梗阻或心力衰竭时往往首先就诊于内科急诊或重症 监护病房,所以在内科危重症领域对该病的普及显 得尤为重要。本文旨在对 MELAS 的诊断流程和治 疗策略进行梳理,重点关注其急性发作控制与管理, 以及如何通过一体化的治疗策略改善患者的远期预 后,以帮助临床医生更好地理解这一疾病。

一、MELAS 的临床特征

MELAS 的发病年龄跨度大,任何年龄均可发病,发病年龄越早、预后越差。最新研究表明 POLG 突变较 mt. 3243A > G 突变的患者起病年龄更早、预

基金项目:山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH170)

通信作者:赵玉英,E-mail: zyy72@126. com,山东省济南市历下区文化西路107号

后更差,且多合并难治性癫痫[5]。

卒中样发作是 MELAS 的核心症状,多急性起病,其具体症状取决于卒中样病灶所在功能区,主要表现为头痛、意识障碍、癫痫发作、皮质盲,失语、轻偏瘫等,若及时正确干预,多数患者可平稳度过急性发作期,仅留有少许功能残疾,后期随着发作次数增加,患者神经系统的残疾程度也逐渐增加,最终卧床、植物状态,多因肺部感染、恶液质或癫痫持续状态死亡^[6],有研究表明,首次发作后的生存时间平均约17年^[7]。

MELAS 患者大多身材矮小、体表多毛,往往在 首次卒中样发作前即有感音神经性耳聋、糖尿病、运 动不耐受、肌无力、胃肠道功能障碍或心肌病等表 现.需详细询问病史。

二、MELAS 的诊断标准[8]

MELAS 的诊断标准最早由 Hirano 等^[9]在 1992年制定,包括:①40 岁之前首次发作;②癫痫及认知障碍等脑病的表现;③高乳酸血症和/或肌活检发现不整红边纤维(ragged-red fiber, RRF);④以下特点至少满足 2 条:首次发作前精神运动发育正常;发作性头痛;发作性呕吐。2012年, Yatsuga等^[10]又添加了遗传学和神经影像的证据加以限定。但随着诊断技术进步,发现超过 1/3 的 MELAS 患者在 40 岁之

后起病,同时发现编码线粒体复合体 1 的线粒体基因及 POLG 基因变异导致的 MELAS 患者肌活检病理很少发现特征性的线粒体病病理改变。2020 年由北京大学第一医院王朝霞教授执笔,中国线粒体病协作组多家成员单位参与共同制定了《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》^[8],其中 MELAS 的诊断标准见表 1。

三、MELAS 的评估与诊断

- 1. 病史与家族史: MELAS 的临床表型和基因型复杂多样,准确、完整的病史(特别是家族史)和全面的体格检查对诊断至关重要。对于呈现 mtD-NA 突变的 MELAS,通常会观察到母系遗传的特点;而对于 nDNA 突变的 MELAS 则遵循孟德尔遗传规律[11]。需要注意的是,部分患者在初次就医时可能仅显示出单一的症状,在这种情况下,细致的体格检查尤为重要,除关注身材体貌特征、有无糖尿病家族史外,还要关注听力、视力、语言、肌力及认知等方面的评估,为 MELAS 的诊断提供关键的线索。
- 2. 生化检查:在 MELAS 的诊断过程中,建议首先采用无创性的实验室检查进行筛查,包括血清乳酸(正常静息空腹状态下 < 2 mmol/L 或 180 mg/L)、丙酮酸、乳酸/丙酮酸比值、肌酸激酶及脑脊液乳酸水平[12],这些检查方法简便、经济并且无创,但它

表 1 MELAS 诊断标准^[8]

A. 核心证据

- a. 卒中样发作: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
- b. 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

- a. 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、心肌病/心脏传导异常、肾病等
- b. 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
- c. ≥2 次卒中样发作
- d. 家系成员临床表现为 1 种或 3 种 B(支持证据)下第 1 项,且符合母系遗传

C. 确诊证据

- a. 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 > 2% 不整红边纤维,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
- b. 基因检测检出明确的 MELAS 相关的线粒体 DNA 或核 DNA 致病变异

诊断条件

确诊 MELAS: A(至少1项)+C(至少1项)

很可能 MELAS: A(至少1项)+B(至少2项)

可能 MELAS: A(至少1项)+B(至少1项)

疑诊 MELAS: A(2 项均符合)

们的敏感度和特异性较低,且易受检测条件的影响。 MELAS 患者常见血乳酸及乳酸与丙酮酸比值的升高,但也需警惕假阳性的情况,例如采血时的肢体挤压或标本送检延迟导致的血液缺氧都可能引起乳酸假性升高,影响结果判断,应避免在采血过程中对患者的肢体进行不必要的挤压,及时送检。通常情况,MELAS 患者的血清肌酸激酶水平表现正常或轻微升高,但若患者并发严重的肌病,肌酸激酶的水平可能会显著增高,甚至可能出现横纹肌溶解^[13]。

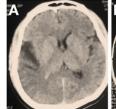
近年来,两种新的极具潜力的线粒体病生化诊断标志物被发现并广泛研究,分别是血成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 和生长分化因子 15 (growth differentiation factor, GDF15),两者在线粒体疾病,特别是 MELAS 卒中样发作期表现出很高的灵敏度和特异性^[7],但尚未在临床常规开展。

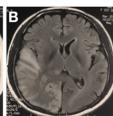
3. 颅脑影像学检查: MELAS 患者的急性卒中样发作,颅脑影像学检查可显示一系列特征性的变化。颅脑 CT 平扫可见包括颞叶、枕叶和顶叶的皮质及皮质下白质出现边界模糊的低密度区,通常不伴有明显的占位效应,颅脑 CT 还可观察到以双侧基底节为主的颅内钙化,其在 MELAS 中的发生率约 13% [14]。而颅脑 MRI 检查则会更精准地显示主要局限于皮质及皮质下区域的卒中样病灶及层样坏死,尤其以枕叶和颞叶的受累最为常见,额叶及小脑较少受累,丘脑及深部白质偶可受累[15]。

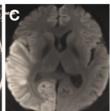
这些所谓"卒中样"病变的特别之处在于,它们通常不符合单一血管的分布,具有游走性及可逆性的特点,见图1,急性期卒中样病灶在弥散加权成像(DWI)呈高信号,但其信号演变速度通常比一般的缺血性脑卒中要更迅速^[16]。此外,MELAS 中表观弥散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)的信号变化更为多样化,既可降低、升高,也可呈现混合型,而在缺血性卒中急性期 ADC 普遍降低。另外,MELAS 急性期会因为一氧化氮合酶活性的下降而

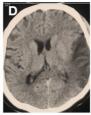
出现大、中血管的局限性可逆性的收缩,远端小动脉会因为病灶局部的乳酸蓄积而扩张,这些脑动脉的动态改变会给诊断带来一定的困扰^[17]。

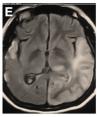
- 4. 基因检测:对于临床上高度疑似 MELAS 的患者,需进行基因检测。在中国,约80%的 MELAS 患者为 mt. A3243A > G 变异所致,对于有明确母系遗传家族史的患者,可首先采用 Sanger 测序技术对这一特定突变进行筛查。对于散发型病例,建议采用二代测序(next generation sequence, NGS)或全外显子检测对线粒体基因及相关核基因进行检测「18,19」。由于线粒体遗传的异质性,虽然大多数情况下通过外周血样本可以检测到变异,但如果该变异在外周血中突变率极低或该变异为大片段的缺失,则可能存在假阴性,因此建议若考虑患者为线粒体基因变异所致,尽可能选取肌肉、口腔黏膜、毛囊或尿沉渣等组织标本送检,以提高阳性率。近年来,由于 NGS 的广泛应用,越来越多新的线粒体致病位点被发现[20-25]。
- 5. 肌肉活检:尽管近年来基因检测技术取得了 巨大的进步,但仍不能完全取代肌肉活检组织病理 学检测的地位, 肌活检快速冰冻 H. E 染色可以迅速 获得线粒体病的诊断线索并及时给予相应处理。对 于那些基因检测未发现致病变异但临床仍高度怀疑 MELAS 的患者, 肌肉活检也是重要的确诊手段。 MELAS 患者肌肉活检的典型病理学特征是在改良 的 Gomori 三色染色(MGT)下可以看到 RRF, 琥珀酸 脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH)染色看到 SDH 深染血管及不整蓝边纤维(ragged blue fibers, RBF),细胞色素 C 氧化酶(cytochrome c oxidase, COX)染色看到 COX 阴性肌纤维,部分阴性纤维在 COX/SDH 复染呈蓝色深染,见图 2。通过电子显微 镜检查肌肉样本,可以观察到线粒体超微结构的改 变,如线粒体变圆、变大、畸形,线粒体嵴同心圆样或 停车场样改变或变短甚至消失,线粒体基质的变淡 甚至完全空泡化[26]。











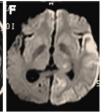


图 1 1 例 mt. 3243A > G 突变的 MELAS 患者颅脑 CT 及 MRI(A~C 为患者首次发作; D~F 为患者 2 个月后再次发作)

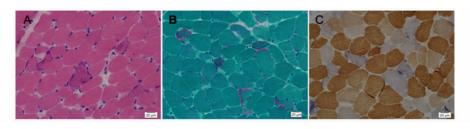


图 2 MELAS 典型的肌肉病理表现(A 为 H. E 染色可见边缘嗜碱的纤维;B 为 MGT 染色显示边缘红染的 RRF;C 为 COX/SDH 复染,显示 COX 阴性肌纤维及蓝色深染的 RBF)

- 6. 电生理检查: 脑电图可显示癫痫发作期及 发作间期背景活动减慢或痫样放电, 并可能捕捉到 亚临床痫性放电及脑病的证据。针极肌电图可以出 现肌源性损害或神经源性损害, 也可正常; 神经传导 速度检测在少数患者出现感觉或感觉运动神经病。 电测听及脑干听觉诱发电位检查可以发现患者的听 力损伤。心电图检查在部分患者中发现心脏传导阻 滞或预激综合征、左室高电压。
- 7. 其他辅助检查:对于 MELAS 的患者,甲状腺及甲状旁腺功能需要评估;心脏超声可显示合并肥厚性或扩张性心肌病;患者如有明显运动不耐受或肌无力时,肺功能、睡眠呼吸监测及血气分析需要评估,看有无合并夜间低通气或二氧化碳潴留。

四、MELAS 的治疗与管理

- 1. 综合管理:目前,MELAS 的治疗主要侧重于多学科综合管理,通过补充线粒体营养剂、自由基清除剂,还有对症治疗药物并避免使用线粒体毒性药物,再结合饮食和合理的运动在最大程度改善线粒体功能,提高患者生活质量并改善预后。饮食和运动治疗策略包括避免长时间空腹、推荐低碳水化合物和高脂肪的生酮饮食,特别是对于癫痫发作或三羧酸循环功能严重障碍的患者^[27]。此外,建议患者多摄入蔬菜、水果和坚果等食物。运动方面,包括抗阻训练、有氧耐力训练以及其他维持能量平衡的训练项目,不鼓励高强度长时间运动^[28,29]。
- 2. 基础治疗药物: MELAS 的基础药物治疗主要通过多种线粒体营养剂及自由基清除剂来改善线粒体的功能、减少线粒体的损伤。虽然现有的循证医学证据尚不充分,但目前推荐的治疗方案包括核黄素、辅酶 Q10、艾地苯醌、维生素 E、硫辛酸、维生素 C、维生素 B1、维生素 B2、生物素、左旋肉碱、天冬氨酸、亚叶酸、牛磺酸、乙酰半胱氨酸等^[30]。
- 3. L-精氨酸:在 MELAS 治疗中, L-精氨酸的应用基于其潜在的扩张血管的功效, 但其具体疗效尚缺乏真实世界的大样本临床研究证据。在卒中样发

作期,推荐尽早使用,通过静脉给药,初始剂量可达500 mg/(kg·d),后可改为每6h1次或持续静脉滴注,治疗周期通常为3~7d。在急性期过后,可以转为口服给药,剂量为150~300 mg/(kg·d),分3次服用,这种治疗方法可能有助于延长发作间期和减少发作^[31~33]。需要注意的是,口服 L-精氨酸可能会引起胃肠道不适,如恶心和呕吐,而静脉给药可能导致低血压和头痛^[34]。

- 4. 抗癫痫药物:当 MELAS 患者出现痫性发作时,建议即可开始抗癫痫治疗,特别是对那些既往曾有卒中样发作病史的患者。通常推荐的抗癫痫药物包括左乙拉西坦、拉莫三嗪和苯二氮卓类药物^[35]。对于院内患者,应紧急静脉给予抗癫痫药物,不应缺少脑电图结果而延迟使用。若患者发生癫痫持续状态或难治性癫痫,应将患者转入重症监护室,并遵循癫痫持续状态的治疗指南^[36],但特别强调的是,丙戊酸钠因为可抑制线粒体功能而尽量避免使用,特别是对于 POLG 突变的患者因其潜在的肝毒性而禁止使用。如患者由于意识障碍无法口服抗癫痫药物,应考虑早期通过鼻胃管给药^[37]。
- 5. 避免使用的药物:在 MELAS 患者的药物治疗中,应注意避免使用可能会加剧症状或抑制线粒体功能的药物。包括可能抑制线粒体呼吸链酶活性的他汀类药物^[38];以及可能导致乳酸酸中毒的二甲双胍^[39]。此外,需要谨慎使用某些心血管用药,包括胺碘酮和奎尼丁^[40]。抗生素类药物,尤其是利奈唑胺及氨基糖苷类药物,由于其升高血乳酸及耳毒性,应尽量避免使用^[41]。对于其他可能影响线粒体DNA 复制或线粒体呼吸链功能的药物,如丙戊酸钠、苯巴比妥、替比夫定等,也应避免使用^[42-44]。
- 6. 优生优育: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,男性患者一般不会遗传给下一代,而对于携带致病突变的妊娠期女性,产前诊断

仍面临很大挑战。

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正常的捐赠者卵细胞内,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,这种方法又称三亲婴儿技术,对 mtDNA 突变引起的线粒体病的预防有良好的应用前景^[45]。该项技术早在 2015 年已经在英国获批应用于临床,但由于其生物学安全性、伦理和法律问题存在诸多争议,至今未在世界范围内推广。

五、总结与展望

认识 MELAS 这一疾病实体,在卒中样发作期 尽早识别并迅速启动针对性治疗可以显著改善患者 预后, MELAS 患者的长程管理应基于患者的基因 型及临床表型进行个体化精准干预。随着对 MELAS 病理生理机制研究的更加深入,未来将会有 更多快捷、精准的诊断工具以及包括基因修正治疗 在内的更有效的治疗方法出现。

参考文献

- 1 Wang YX, Le WD. Progress in diagnosing mitochondrial myopathy encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128 (13); 1820-1825.
- 2 Finsterer J, Wakil SM. Stroke-like episodes peri-episodic seizures and MELAS mutations [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2016, 20(6):824-829.
- 3 Scaglia F. Nuclear gene defects in mitochondrial disorders [J]. Methods Mol Biol, 2012, 837:17-34.
- 4 Gorman G, Schaefer A, Ng Y, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease [J]. Ann Neurol, 2015, 77(5):753-759.
- 5 Lopriore P, Gomes F, Montano V, et al. Mitochondrial epilepsy a challenge for neurologists [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21):13216.
- 6 Finsterer J, Mehri S. Seizure phenomenology in MELAS [J]. Seizure, 2023,111:223-224.
- 7 Ng YS, Lax NZ, Blain AP, et al. Forecasting stroke-like episodes and outcomes in mitochondrial disease [J]. Brain, 2022, 145(2):542-554.
- 8 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(3):171-178.
- 9 Hirano M, Ricci E, Koenigsberger M, et al. Melas; an original case and clinical criteria for diagnosis [J]. Neuromuscul Disord, 1992, 2(2); 125-135.
- 10 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.
- 11 Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Diagnosing MELAS requires clinical and genetic information [J]. J Clin Neurosci, 2019, 61:325-326.
- 12 Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Suspicious MELAS requires genetic and biochemical confirmation [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019,

- 29(8):792-793.
- 13 Okamoto Y, Higuchi I, Sakiyama Y, et al. A new mitochondria-related disease showing myopathy with episodic hyper-creatine kinase-emia [J]. Ann Neurol, 2011, 70(3):486-492.
- 14 Zheng H, Zhang X, Tian L, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes with an MT-TL1 m. 3243A > G point mutation: Neuroradiological features and their implications for underlying pathogenesis [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 1028762.
- 15 Malhotra K, Liebeskind DS. Imaging of MELAS [J]. Curr Pain Headache Rep, 2016, 20(9):54.
- 16 Landis TM, Hannah WB, Powers WJ. "Disappearing Infarct" is lateonset MELAS [J]. Ann Neurol, 2021, 90(6):1001-1002.
- 17 Zhao Y, Yu X, Ji K, et al. Reversible cerebral artery constriction accompanied with stroke-like episode in MELAS: A case series [J]. J Neurol Sci, 2022, 441:120345.
- 18 Finsterer J. MELAS requires broad clinical and genetic work-up [J]. Acta Diabetol, 2019, 56(9):1087-1088.
- 19 Raymond FL, Horvath R, Chinnery PF. First-line genomic diagnosis of mitochondrial disorders [J]. Nat Rev Genet, 2018, 19(7):399-400.
- 20 Stenton SL, Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases; Identifying mutations to help diagnosis [J]. EBio Medicine, 2020, 56:102784.
- 21 Lin Y, Xu X, Wang W, et al. A mitochondrial myopathy-associated tRNA 7453G > A mutation alters tRNA metabolism and mitochondrial function [J]. Mitochondrion, 2021, 57:1-8.
- 22 Ji K, Lin Y, Xu X, et al. MELAS-associated m. 5541C > T mutation caused instability of mitochondrial tRNA and remarkable mitochondrial dysfunction [J]. J Med Genet, 2022, 59(1):79-87.
- 23 Wang W, Sun Y, Lin Y, et al. A novel nonsense variant in MT-CO3 causes MELAS syndrome [J]. Neuromuscul Disorder, 2021, 31(6): 558-565.
- 24 Ji K, Wang W, Lin Y, et al. Mitochondrial encephalopathy Due to a Novel Pathogenic Mitochondrial tRNA m. 4349C > T Variant [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7(6):980-991.
- 25 Lin Y, Xu X, Zhao D, et al. A novel m. 11406 T > A mutation in mitochondrial ND4 gene causes MELAS syndrome [J]. Mitochondrion, 2020.54:57-64.
- 26 Hardy SA, Blakely EL, Purvis AI, et al. Pathogenic mtDNA mutations causing mitochondrial myopathy; The need for muscle biopsy [J]. Neurol Genet, 2016, 2(4):e82.
- 27 He F, Ye L, Miao P, et al. Long-term ketogenic diet therapy improves mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS); A case report [J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29 (9):2717-2720.
- 28 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.
- 29 De Luca R, Russo M, Leonardi S, et al. Advances in the treatment of MELAS syndrome; could cognitive rehabilitation have a role? [J]. Appl Neuropsychol Adult, 2016, 23(1):61-64.
- 30 Fang F. Diagnosis and treatment of mitochondrial diseases [J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2023, 61(4);381-383.

- 31 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.
- 32 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.
- 33 Kitamura M, Yatsuga S, Abe T, et al. L-arginine intervention at hyperacute phase protects the prolonged MRI abnormality in MELAS [J]. J Neurol, 2016, 263(8):1666-1668.
- 34 Stefanetti RJ, Ng YS, Errington L, et al. l-Arginine in mitochondrial encephalopathy lactic Acidosis and Stroke-like episodes; a systematic review [J]. Neurology, 2022, 98 (23); e2318-e2328.
- 35 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.
- 36 中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会. 终止癫痫持续状态发作的专家共识[J]. 解放军医学杂志,2022,7(8),639-646.
- 37 Koenig MK, Emrick L, Karaa A, et al. Recommendations for the management of strokelike episodes in patients with mitochondrial encephalomy-opathy lactic acidosis and strokelike episodes [J]. JAMA Neurol, 2016,

- 73(5):591-594.
- 38 Ramachandran R, Wierzbicki AS. Statins muscle disease and mitochondria [J]. J Clin Med, 2017, 6(8):75.
- 39 Martín-Rodríguez S, De Pablos-Velasco P, Calbet JAL. Mitochondrial complex I inhibition by metformin; drug-exercise interactions [J]. Trends Endocrinol Metab. 2020, 31 (4):269-271.
- 40 Gelfman DM. Side effects of amiodarone [J]. JACC Clin Electrophysiol, 2022, 8(8):1048.
- 41 Guan MX. Mitochondrial 12S rRNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity [J]. Mitochondrion, 2011, 11(2):237-245.
- 42 Gröber U. Mitochondrial toxicity of drugs [J]. Med Monatsschr Pharm, 2012, 35(12):445-456.
- 43 Lim SS, Liao HT, Tsai CY. Telbivudine associated mitochondrial myopathy [J]. Liver Int, 2018, 38(6):1139.
- 44 Park SH, Park KS, Kim NH, et al. Clevudine induced mitochondrial myopathy [J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(11):1857-1860.
- 45 Farnezi HCM, Goulart ACX, Santos AD, et al. Three-parent babies: mitochondrial replacement therapies [J]. JBRA Assist Reprod, 2020, 24(2):189-196.

(2024-03-25 收稿)

欢迎订阅 2024 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于1995年由国家科委批准,中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,同济医院承办。1997年被清华全文期刊数据库收录,2001年被中国科技信息研究所万方数据库收录,2002年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升势态,表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结,以及紧密结合临床的基础研究,国内外重症监护(ICU)新进展等。设有:专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从2014年6月起,开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊,大16开,96页。国际刊号: ISSN1007-1042,国内统一刊号: CN42-1394/R。每册12元,全年6期72元,热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式:全国各地邮局,邮发代号38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码:430030 电话:027-69378378

E-mail: nkjwzzzz@ 163. com 网址: http://nkjwzzzz. chmed. net