



天线宝贝
线粒体脑疾病关爱中心

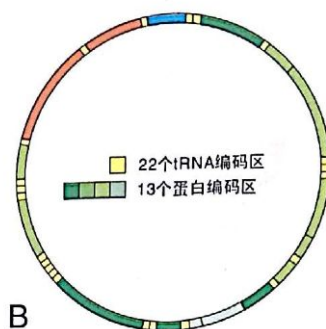
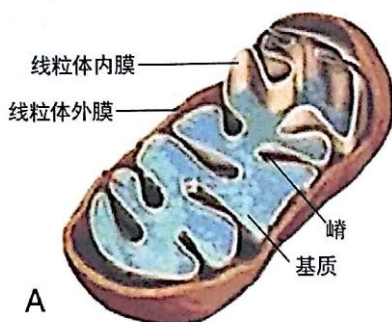
线粒体病宣传册

1、线粒体-人体的“能量工厂”

线粒体是一种由双层膜包裹的微小细胞器（图A），在它的内膜上镶嵌着许多酶类及载体，通过这些酶复合物，线粒体能够利用氧气、糖和脂肪等制造出“化学能量包”——三磷酸腺苷（ATP），为细胞的各项生命活动提供能量，因此被称为人体的“能量工厂”。此外，线粒体还能介导氧化应激、维持钙稳态以及调控细胞凋亡。

线粒体存在于人体内除成熟红细胞以外的所有细胞中，分布广泛但不均衡，能量需求高的组织细胞内，如脑、骨骼肌、心脏和胰腺等，含有成千上万个线粒体，而能量需求较低的细胞内仅有10-100个线粒体。

在线粒体中有一套独立于核DNA（nDNA）的能够自我复制的基因，即线粒体DNA（mtDNA，图B）。人类mtDNA为环状分子，由轻链和重链互补而成，含有16569个碱基，和nDNA一起共同编码氧化呼吸链。



2、线粒体病的定义及常见的临床表现

如果nDNA或mtDNA突变，将导致线粒体功能障碍，能量生成不足，进而出现一组多系统受累的临床症状，称之为线粒体病。因基因缺陷不同，线粒体病的遗传方式也不尽相同。由于人体的mtDNA全部来自于母亲，因此mtDNA突变多表现为母系遗传，即只有母亲携带突变时，其子代才有可能发病，但也有部分散发患者缺乏母系遗传家族史。如果为nDNA突变，则线粒体病表现为常染色体显性或隐性遗传。

同一细胞中可以同时存在突变及正常的mtDNA，但不同细胞中两者的比例不同，只有当组织中突变型mtDNA的比例达到某一阈值时，患者才会出现相应的临床表现，因此造成了同一个体不同组织器官的受累程度不同，即使是携带同一突变，不同个体的临床表型也存在明显差异。

虽然线粒体病的临床表现多样，但也并非无规律可循，脑、骨骼肌及胰腺等能量需求高的组织和器官最常受累，线粒体病的常见临床表现归纳如下：

1	骨骼肌 上睑下垂	眼外肌瘫痪 肌无力 运动不耐受
---	-------------	-----------------------

2	中枢神经系统 癫痫 卒中样发作 共济失调	精神运动倒退 视神经萎缩 视网膜色素变性 感音性耳聋
---	-------------------------------	-------------------------------------

3	肾脏 肾功能不全 肾小管酸中毒	
---	-----------------------	--

4	血液 贫血
---	-------

5	心脏 心肌病 心脏传导阻滞
---	---------------------

6	内分泌 糖尿病 身材矮小	青春期发育迟缓 甲状旁腺功能减退 甲状腺功能异常
---	--------------------	--------------------------------

7	消化系统 腹泻 便秘	假性肠梗阻 肝功能异常
---	------------------	----------------



线粒体病常见的临床表型

①、线粒体脑肌病伴乳酸血症及卒中样发作 (mitochondrial myopathy, encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS)：最常见的一种线粒体病亚型,多在40岁之前发病,主要临床特征为反复发作的头痛、癫痫及卒中样发作,伴随身材矮小、多毛、智能减退、糖尿病、神经性耳聋及运动不耐受等。头CT/MRI显示急性期大脑皮层肿胀伴随皮层下水肿,病灶多累及颞、顶、枕叶,不符合大血管分布,后期可消退,遗留局部脑萎缩及皮层下白质异常信号;双侧基底节钙化也是常见表现。80%的患者存在mtDNA A3243G点突变。

②、肌阵挛性癫痫伴随破碎红纤维 (myoclonus epilepsy with ragged-red fibers, MERRF)：多见于儿童,主要表现为肌阵挛性癫痫、小脑性共济失调、智力低下、听力障碍和四肢近端肌无力,部分伴发多发性对称性脂肪瘤。头MRI无明显异常。多为mtDNA A8344G点突变所致。

③、Leigh综合征 (Leigh's syndrome, LS)：多见于婴幼儿,表现为精神运动发育倒退、肌张力减退、共济失调、视力、听力丧失及呼吸节律异常等。头MRI显示双侧额基底节和脑干的对称异常信号。肌肉活检正常。母系遗传的Leigh综合征主要是由mtDNA T8993C(G)及T9176C突变所致,此外还有许多患者为SURF-1等核基因突变所致。

④、慢性进行性眼外肌麻痹 (chronic progressive external ophthalmology, CPEO)：起病隐袭,缓慢进展,主要表现为眼睑下垂伴眼球活动障碍,症状持续无波动性,少见视物成双。如同时伴随视网膜色素变性及心脏传导阻滞,则为Kearns-Sayre综合征 (KSS)。其它伴随症状包括身材矮小、智能减退、小脑性共济失调及神经性耳聋等。KSS患者常见的MRI表现为脑萎缩、皮层下白质以及丘脑、基底节和脑干的长T2信号。散发型CPEO患者及KSS患者为mtDNA单一大片段缺失所致,常染色体显性或隐性家系的CPEO患者则存在nDNA突变。

⑤、肢带型线粒体肌病：多儿童或青少年发病,主要表现为四肢近端肌无力、运动不耐受及肌痛,休息后好转,无中枢神经系统受累表现。mtDNA的tRNA点突变为该病的热点突变。

⑥、Leber遗传性视神经病 (Leber hereditary optic neuropathy, LHON)：好发年龄18-30岁,85%的患者为男性,多数双侧视力同时减退,少数一眼先发病,数周或数月后另眼也发生视力丧失,其后病情相对稳定。中央视力丧失,周边视力保存,全盲者少见,瞳孔对光反射保存,伴色觉障碍。本病多以视神经受累为主,较少伴有其他症状和体征。致病基因突变为mtDNA G11778A及T14484C突变。

这些不同的线粒体病在少数患者可以重叠存在,如MELAS重叠LS、MERRF重叠CPEO。

3、线粒体病的辅助检查

①、血生化检查：

血乳酸升高及乳酸丙酮酸最小运动量试验异常；线粒体呼吸链酶复合体亚单位的活性下降或缺陷。

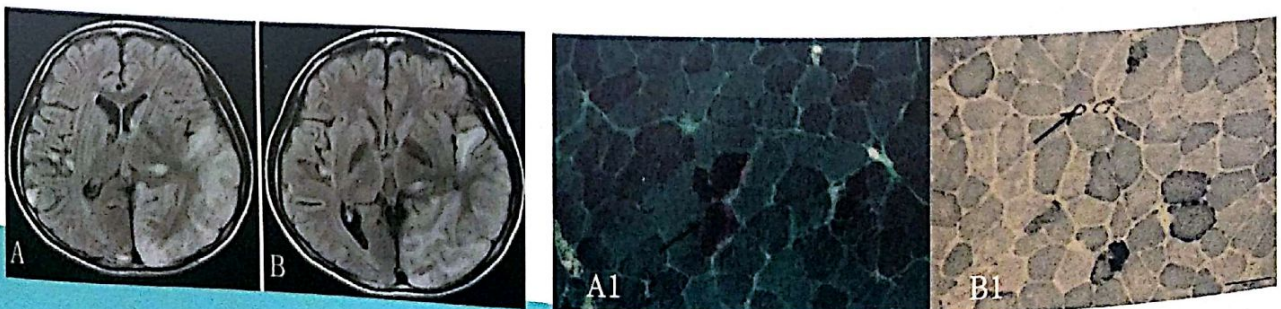
②、电生理检查：

肌电图示肌源性或神经源性损害,少数正常；脑电图示多数患者的脑电图异常,出现 α 节律慢化、弥漫性 δ 或 θ 波及癫痫样放电等。

③、影像学检查：头CT/MRI显示基底节钙化、皮层肿胀 (见下方图A)、皮层下灰质核团对称异常信号、白质病灶 (见下方图B)及脑萎缩。

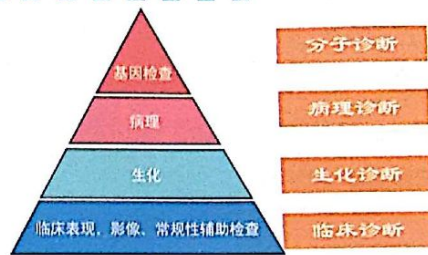
④、肌肉活检：多数患者可见破碎红纤维 (RRF, 见下方图A1箭头所指)及COX阴性肌纤维, MELAS患者尚可见SDH深染的小血管 (SSV, 见下方图B1箭头所指),少数亚型 (如Leigh及LHON)患者的骨骼肌无异常改变。

⑤、基因检查：为诊断线粒体病的金标准。可见致病性mtDNA突变或nDNA突变。



4、线粒体病的诊断

诊断线粒体病首先要进行充分的临床评估，包括临床表现、影像学表现及血乳酸水平，然后结合生化、病理及基因检查的结果，进行综合分析；对于一些临床不典型的病例，病理及基因检查的意义重大。



5、线粒体病的治疗

目前尚缺乏特异性治疗。

①、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，避免饥饿及饮酒。生酮饮食，即饮食中碳水化合物降低而脂肪含量升高，可能对线粒体病相关癫痫的治疗安全有效。

②、运动治疗：有氧耐力锻炼可以提高线粒体肌病患者的肌力，但也会造成mtDNA突变率的增加。阻抗运动可能降低肌纤维内mtDNA突变率，但长期锻炼可能使卫星细胞储备下降，对预后不利。因此，应强调个体化运动治疗。发热、饥饿、肌肉疼痛及肌肉痉挛时都不宜锻炼。

③、针对线粒体功能障碍的药物治疗：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)、清除有毒代谢产物：①抗氧化剂，包括醌类药物、维生素E、硫辛酸、维生素C、依达拉奉等；②降乳酸药物，如二氯乙酸。

(2)、提供电子供体/受体：如核黄素、琥珀酸盐、醌类。

(3)、补充替代能量：肌酸。

(4)、补充代谢辅酶类：瓜氨酸和精氨酸（主要用于MELAS）、左旋肉碱、维生素B1、叶酸。

临床上常联合使用抗氧化剂及能量替代药物及代谢辅酶，以达到互为补充、互相促进的效果，称为鸡尾酒疗法。

表1 常用线粒体病治疗药物汇总

药物	剂量（儿童）	剂量（成人）	监测指标	不良反应	注释
Ubiquinol（泛醇）	2-8mg/kg/d 分2次口服	500-600mg/d	可监测治疗前及治疗过程中CoQ10浓度	胃肠道不适、低血压、低血糖、失眠；可能会降低华法令的血药浓度	应选择可溶性制剂；与餐同服利于吸收
Ubiquinone（CoQ10）	10-30mg/kg/d 分2次口服	300-2400mg/d 分2-3次口服	可监测治疗前及治疗过程中CoQ10浓度	胃肠道不适、低血压、低血糖、失眠；可能会降低华法令的血药浓度	应选择可溶性制剂；与餐同服利于吸收
艾地苯醌		900mg/d			
维生素E	1-2 IU/kg/d	100-200 IU/d	---	>400IU/d时可能出现心脏不良事件	与餐同服可利于吸收
α-硫辛酸	50-200mg/d	50-200mg/d	---	不详	---
维生素C	5mg/kg/d	50-200mg/d	---	促进铁吸收，大剂量可能导致肾功能不全（个案）	易吸收的可溶性维生素
依达拉奉		60mg/d	肾功能		
二氯乙酸	25mg/kg/d	25mg/kg/d	血乳酸	可致周围神经病	
维生素B2	50-400mg/d	50-400mg/d	---	大剂量可能导致厌食及恶心	使尿色发黄；睡前服用可使疗效降低
肌酸	0.1g/kg/d	5g/d，最大可用至10g/d	肾功能	胃肠不适	在消化道转化成肌酸；主要用于线粒体肌病患者
左旋精氨酸	SLE急性期，500mg/kg/d静点1-3天；维持剂量为150-300mg/kg/d静点或分次口服	SLE急性期，500mg/kg/d静点1-3天；维持剂量为150-300mg/kg/d静点或分次口服	血浆精氨酸水平	静点时可能出现低血压；低钠血症；头痛；恶心；腹泻；大剂量时可能出现髓鞘溶解（个案）	用于代谢性卒中，尤其是MELAS或血浆精氨酸水平低于正常的患者；尿素循环障碍时，瓜氨酸可替代精氨酸
左旋肉碱	10-100mg/kg/d静点；或每日分2-3次口服	10-100mg/kg/d静点；或每日分2-3次口服	治疗前游离及总的血浆左旋肉碱水平	胃肠道不适，鱼腥臭（细菌降解所致，应用抗生素可改善）。曾有长链脂肪酸氧化障碍患者出现心律失常的报道	经FDA批准可用于治疗代谢性疾病。仅有10-20%被吸收。乙酰肉碱可替代左旋肉碱
叶酸	0.5-1.5mg/kg/d，分1-2次口服；对于补充叶酸有效的癫痫，可予大剂量口服	2.5-25mg/d口服，分1-2次口服	可评估脑脊液叶酸水平及血浆/尿液2-吡啶酸比值	皮疹及瘙痒	

④、症状性治疗

(1)、癫痫的治疗：治疗原则与其它病因导致的癫痫的治疗基本一致，拉莫三嗪、苯二氮卓类、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：KSS患者如出现心脏传导阻滞，需行心脏起搏器治疗。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。

(3)、手术治疗：对于上睑下垂以及斜视症状，多数患者需行二次或三次手术以获得长期效果。环咽肌失迟缓导致KSS出现吞咽困难，切除部分肌肉后可改善。如果出现吞咽困难，频繁呕吐、腹泻或吸收障碍导致恶液质时，可考虑经皮胃肠造瘘吻合术。线粒体耳聋患者佩戴助听器无效时可植入耳蜗。

⑤、慎重使用的药物

这些药物包括：①抗病毒药物：拉米夫定、齐多夫定等；②干扰素类药物；③心血管药物：利多卡因、卡维地洛、异丙肾上腺素等；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；⑥抗菌素，利福平、氨基糖甙抗菌素；⑦他汀类药物；⑧双胍类降糖药物；⑨抗癫痫药物，苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁、丙戊酸钠。

诊疗医院及医生推荐表

确诊医院	科室	医生	可提供诊疗类型(请在以下可提供类型处打钩)			
			诊断	药物	手术	基因检测
北大第一医院	神经内科	袁云、王朝霞	√	√		√
北京儿童医院		方方	√	√		√
北京宣武医院		王振华	√	√		√
北京协和医院		魏妍平	√	√		√
北大妇儿医院		杨艳玲、吴晔	√	√		√
上海新华医院		邱文娟、韩连书	√	√		√
上海儿童医院		陈育才	√	√		√
深圳儿童医院		廖建湘、陈淑丽	√	√		√
广东中山博爱医院		朱建平	√	√		
沈阳陆军总院			√	√		
湖南湘雅医院		尹飞	√	√		
山东省立医院		高玉兴	√	√		
郑大一附院		陈洪亮	√	√		√



联系人微信号



天线宝贝线病关爱中心

邮箱: 477351640@qq.com