线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作1例

方 武[1,2,3],王晓玲[1,2,3],何 莹[4]
(1. 赣南医科大学第一附属医院检验科;2. 赣南医科大学第一临床医学院;3. 赣南医科大学医学技术学院,江西 赣州 341000;4. 广东省汕头市汕头岳惠正骨医院检验科,广东 汕头 515022)

关键词:线粒体脑肌病;乳酸酸中毒;中风
中图分类号:R394.3 **文献标志码**:B **文章编号**:2097-7174(2026)09-0840-03
DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.09.007

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes,MELAS)综合征是一种罕见的线粒体遗传病,由线粒体DNA(mtDNA)或核DNA缺陷所致[1]。MELAS主要临床特征包括脑病、乳酸酸中毒和卒中样发作,同时可累及神经、肌肉、心血管及内分泌等多系统,导致临床症状复杂多样且缺乏特异性[2]。由于其临床表现高度异质性,且早期症状与其他神经系统疾病(如癫痫、脑炎或代谢性疾病)相似,因此MELAS在儿科临床早期诊断中面临挑战,常导致误诊或漏诊,进而延误治疗,严重影响患儿的远期预后。此外,目前对于卒中样发作的急性期处理及长期照护亦缺乏标准化指南。本文对1例儿童MELAS病例的诊疗过程进行详细分析,并结合相关文献复习,探讨其临床表现、诊断思路及治疗经验。现报告如下。

1 病例资料

患儿,女,6岁,2024年7月13日因"发现身材矮小1年余"入住赣南医科大学第一附属医院。父母代诉患儿平素食欲欠佳、挑食、肉食及蔬菜摄入量少、活动量不足,但日常作息规律,无发热、呕吐、腹泻、气促等症状。体格检查:身高97 cm(<P_3),体重12 kg(<P_3)。颈后、肩部、腰部、双上臂及大腿可见对称性体毛增多。脊柱无侧弯,躯干及四肢比例匀称。外生殖器呈正常女性外观,外阴pH值1,Tanner分期Ⅰ期,其余未见明显异常。入院完善相关检查:左手骨龄片+脊柱全长片提示胸腰段轻度侧弯、骨龄发育延迟;腹部彩超、肾上腺彩超及垂体MRI平扫无异常。实验室检查:生长激素激发试验30 min 1.2 ng/mL、60 min 1.93 ng/mL、90 min 0.71 ng/mL,峰值<10 ng/mL;促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotropic hormone,ACTH)、皮质醇、游离甲功、性激素、胰岛素、胰岛素样生长因子1(Insulin-like growth factor-1,IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白3(Insulin-like growth factor binding protein-3,IGFBP-3)、微量元素、25-羟维生素D、肝肾功能、电解质、乙肝五项、肿瘤标志物等均无明显异常。结合身高、体重均<P_3,诊断生长激素缺乏症,未启动生长激素干预。患儿于2024年7月16日15:00左右无明显诱因突发头痛伴双上肢麻木,16:30出现抽搐发作,表现为左侧肢体抽动、双眼凝视、意识模糊,约1 min后自行缓解,10 min后再次出现类似症状,共发作3次,伴有精神萎靡,呕吐1次,无发热及咳嗽。急诊以"头痛"收入院。转入PICU监护,完善颅脑CT未见颅内出血、占位等异常;血气分析:pH 7.25、离子钙降低、乳酸5.60 mmol/L;血常规:白细胞、中性粒细胞比例升高;心肌酶示乳酸脱氢酶、α-羟丁酸脱氢酶、CK-MB升高,尿酸升高,总二氧化碳下降;尿酮体2+;脑电图提示Ⅱ度异常(图1);呼吸道病原体示肺炎支原体IgM弱阳性,甲乙流核酸、支原体DNA阴性。诊断:不明原因抽搐、代谢性酸中毒、急性支气管炎、矮小症。予碳酸氢钠纠正酸中毒、补液、化痰对症治疗,补碱后患儿肢体抽动症状完全缓解,住院期间无新发抽搐,生命体征平稳后转普通儿科,完善遗传代谢病筛查提示游离肉碱9.53 μmol/L(参考值10~100 μmol/L),外周染色体核型46,XX、17α-OHP 0.38 ng/mL,排除先天性肾上

作者简介:方武,男,本科,主管技师,研究方向:临床生物化学检验及实验室信息化、智能化建设研究。E-mail:1251548898@qq.com
通信作者:何莹,女,本科,主管技师,研究方向:临床生物化学检验及实验室管理的研究。E-mail:814947395@qq.com

腺皮质增生、染色体病，家属要求出院，嘱持续追踪全外显子测序结果。患儿于2024年8月21日午间无明显诱因突发双眼视力下降，自觉视物模糊不清，继而出现喷射性呕吐2次，呕吐物为大量胃内容物，伴有手足抽动、精神差，无腹痛、腹泻、胸闷、心悸等表现。以“双眼失明”收入院。入院后转入PICU抢救，患儿发作后血氧降至70%，予体位摆放、清理气道、吸氧后血氧回升至86%，予无创呼吸机辅助通气、咪达唑仑镇静止抽、多巴胺维持循环、奥美拉唑护胃、甘露醇降颅压、碳酸氢钠持续纠酸、补液支持；入院前已于2024年8月17日收到全外显子测序报告，检出*MT-TL1*基因m. 3243A>G致病变异（表1），结合前2次高乳酸血症、代谢性脑病、生长迟缓、反复抽搐失明病史，确诊MELAS。经治疗患儿酸中毒纠正、乳酸下降、抽搐停止，生命体征平稳后转普通病房，2024年8月26日好转出院，3个月内累计因卒中样发作、抽搐反复入院7次。

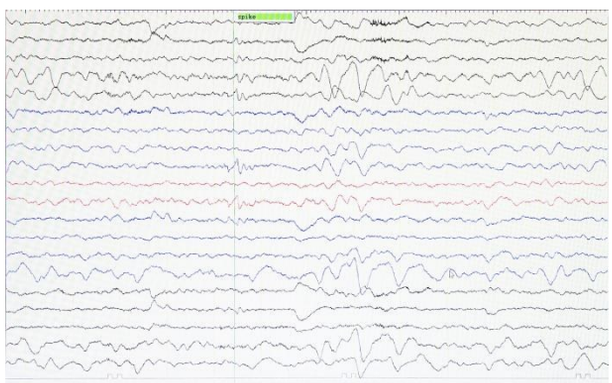


图1　脑电图检查

表1　线粒体基因检测结果

基因	核苷酸改变	突变频率（变异碱基/总碱基）	致病性分类	相关疾病
MT-TL1	m. 3243A>G	0. 68（3 190/4 694）	致病性	MELAS、Leigh综合征、母系遗传性耳聋伴糖尿病及自闭症谱系障碍

注：数据来源于人类线粒体基因组数据库：https://www. mitomap. org，线粒体基因组参考序列：NC_012920。

2　讨论

MELAS是一种主要由mtDNA突变、少数由核基因缺陷所致的线粒体病，其核心病理机制为线粒体呼吸链功能障碍，导致ATP合成不足及乳酸蓄积，进而引起全身多系统损害[3-4]。本病临床表现高度异质，尤其儿科患者常以生长发育迟缓、运动不耐受或反复癫痫等非特异性症状起病，早期识别极为困难[5]。本例患儿以身材矮小为首发表现，后渐次出现癫痫发作、代谢性酸中毒及急性双眼视力障碍，病程演变符合MELAS的典型渐进性特点。然而，该病例最值得关注的临床启示在于：在头颅MRI及CT均未见典型卒中样病灶的情况下，如何依据基因检测与代谢证据确立MELAS的诊断。

本例通过全外显子组测序发现*MT-TL1*基因m. 3243A>G致病性变异，变异等位基因频率（Variant allele frequency，VAF）高达68%。m. 3243A>G是MELAS最常见的突变位点，VAF水平与疾病严重程度及器官受累范围密切相关，高VAF通常预示更早的发病年龄及更严重的多系统损害[6]。本例患儿VAF达68%，处于较高水平，与其同时存在神经系统（癫痫、视力障碍）、内分泌系统（身材矮小、骨龄落后）及代谢系统（严重乳酸酸中毒）多系统受累的临床表型相吻合。实验室检查示血乳酸达5. 60 mmol/L（参考范围0. 70~2. 10 mmol/L）、脑脊液乳酸达5. 70 mmol/L（参考范围1. 10~2. 80 mmol/L），两者均显著升高且脑脊液水平高于血液水平，提示中枢神经系统内存在活跃的无氧代谢与能量危机，即使影像学检查结果尚未显示结构性损害，神经元功能已受到显著影响。脑电图示双侧额颞区慢波，亦支持代谢性脑病的诊断。

本病例最突出的诊断难点与临床警示在于“影像学阴性”问题。文献报道，MELAS卒中样发作的典型头颅MRI表现为颞顶枕叶皮质及皮质下T2/FLAIR高信号，病灶不符合大血管供血区域分布，且可随病程迁移、新旧交替[7]。然而，本例患儿在突发双眼视力下降、视物模糊的急性期，头颅CT及MRI均未见明确异常信号。可能原因有：⑴在卒中样发作的超急性期（数小时内），细胞毒性水肿尚未进展到足以引起MRI信号改变的程度，影像学改变可能滞后于临床症状；⑵部分MELAS患儿的卒中样发作早期可能仅表现为神经元功能障碍（如皮质去极化、线粒体能量衰竭），尚未形成明显的血管源性水肿。提示MELAS的诊断绝不能因影像学检查结果阴性而轻易排除。

目前MELAS尚无特效根治手段，临床管理仍以

对症支持为主，旨在缓解症状、延缓疾病进展及改善生活质量[8]。本例患儿经过积极纠正酸中毒、抗癫痫等对症治疗后部分症状缓解，但反复住院的事实亦凸显了该病管理的长期性与复杂性。目前对于卒中样发作的急性期处理，静脉应用L-精氨酸虽被部分指南推荐，但其疗效尚缺乏高质量随机对照试验的充分验证[9]；抗癫痫发作药物的及时启用对于控制神经元过度兴奋、防止继发性脑损伤至关重要。本文提示，对于合并视力障碍的患儿，即使影像学无枕叶病灶，也应高度警惕永久性视力丧失的风险，需长期随访。近年来，基因编辑（如碱基编辑技术靶向修复m. 3243A>G突变）、线粒体移植及艾地苯醌等抗氧化治疗的探索为MELAS患者带来了新希望[10]。然而，上述手段多处于基础或早期临床试验阶段，其长期安全性与有效性仍有待验证。未来仍需深入开展多中心临床研究，探索更为有效的个体化治疗策略。

综上所述，本病例的核心临床启示在于儿童MELAS的早期诊断不应依赖影像学改变。对于存在身材矮小、癫痫、不明原因乳酸酸中毒及急性神经功能缺损的患儿，即便头颅MRI完全正常，亦应尽早行线粒体基因检测。高VAF的m. 3243A>G突变提示多系统受累风险高，需建立长期多学科随访管理，警惕视力丧失、癫痫进展及反复代谢危象的发生。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献：

[1] 张哲，赵丹华，刘靖，等. 线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作190例的临床特征分析[J]. 中华神经科杂志，2016，49(3)：237-242.

[2] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组，中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经生理学组. 中国神经系统线粒体病的诊治指南[J]. 中华神经科杂志，2015，48(12)：1045-1051.

[3] DiMauro S，Moraes C T. Mitochondrial encephalomyopathies[J]. Arch Neurol，1993，50(11)：1197-1208.

[4] Wallace D C. Mitochondrial DNA in aging and disease[J]. Sci Am，1997，277(2)：40-47.

[5] 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.

[6] 刘莉，邵宇权，张宝荣，等. 6个线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征（MELAS）家系先证者线粒体基因全序列比较分析[J]. 遗传，2014，36(11)：1159-1167.

[7] Bhatia K D，Krishnan P，Kortman H，et al. Acute cortical lesions in MELAS syndrome：anatomic distribution，symmetry，and evolution[J]. AJNR Am J Neuroradiol，2020，41(1)：167-173.

[8] Parikh S，Goldstein A，Koenig M K，et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease：a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society[J]. Genet Med，2015，17(9)：689-701.

[9] 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.

[10] Koene S，Smeitink J. Mitochondrial medicine：entering the era of treatment[J]. J Intern Med，2009，265(2)：193-209.

（收稿：2026-03-18）（修回：2026-07-07）
（责任编辑：尹丹）