

- Ke Za Zhi, 2018, 32(11): 845-849.
- [18] Xu H, Liang FY, Chen L, et al. Evaluation of the utricular and saccular function using oVEMPs and cVEMPs in BPPV patients [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 45: 12.
- [19] Inukai K, Koizuka I, Takahashi S. Head-tilting stabilometry in patients with benign paroxysmal positional vertigo [J]. Auris Nasus Larynx, 2008, 35(1): 31-35.
- [20] Chen W, Shu L, Wang Q, et al. Validation of 5-item and 2-item questionnaires in Chinese version of Dizziness Handicap Inventory for screening objective benign paroxysmal positional vertigo [J]. Neurol Sci, 2016, 37(8): 1241-1246.
- [21] Lee NH, Kwon HJ, Ban JH. Analysis of residual symptoms after treatment in benign paroxysmal positional vertigo using questionnaire [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2009, 141(2): 232-236.
- [22] Toupet M, Ferrary E, Grayeli AB. Visual analog scale to assess vertigo and dizziness after repositioning maneuvers for benign paroxysmal positional vertigo [J]. J Vestib Res, 2011, 21(4): 235-241.
- [23] Wang LY, Peng H, Huang WN, et al. Application of the dizziness handicap inventory in the patients with benign paroxysmal positional vertigo [J]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou
- Jing Wai Ke Za Zhi, 2016, 30(8): 595-597.
- [24] Guneri EA, Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146(1): 104-108.
- [25] Deng W, Yang C, Xiong M, et al. Danhong enhances recovery from residual dizziness after successful repositioning treatment in patients with benign paroxysmal positional vertigo [J]. Am J Otolaryngol, 2014, 35(6): 753-757.
- [26] Jung HJ, Koo JW, Kim CS, et al. Anxiolytics reduce residual dizziness after successful canalith repositioning maneuvers in benign paroxysmal positional vertigo [J]. Acta Otolaryngol, 2012, 132(3): 277-284.
- [27] 李斐, 陈瑛, 高博, 等. 前庭康复训练对原发性良性阵发性位置性眩晕患者复位后残余症状的疗效分析 [J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(11): 1370-1373.
- [28] Sun LB, Zheng ZY, Wang BQ, et al. Curative effect analysis of the vestibular rehabilitation training on residual dizziness after successful canalith repositioning maneuvers in patients with benign paroxysmal positional vertigo [J]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2017, 31(12): 897-900.

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的发病机制、诊断和治疗研究进展

张金灵 综述 石向群 审校

中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 甘肃省兰州市 730050

摘要: 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作 (MELAS) 是线粒体脑肌病 (ME) 中最常见的一种类型。其发病机制尚不明确, 多考虑是基因突变、能量缺乏、血管病变和 NO 缺乏等多种因素相互作用的结果。MELAS 可累及以脑和肌肉组织为主的全身多个系统, 临床表现复杂多样, 其诊断依据尚无统一标准, 且缺乏根治的方法, 极易误诊、漏诊, 预后差。本文就 MELAS 的发病机制、诊断及治疗进展进行综述。

关键词: 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作; 卒中样发作; 影像学; 基因突变; 治疗

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.022

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) 是线粒体脑肌病

(mitochondrial encephalomyopathy, ME) 中最常见的类型, 约占 ME 的 80%。MELAS 最早于 1984 被提出^[1], 是由线粒体/核 DNA 缺陷导致线粒体结构和

收稿日期: 2018-12-12; 修回日期: 2019-05-06

作者简介: 张金灵 (1992-), 女, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管病的基础与临床研究。

通信作者: 石向群 (1964-), 男, 硕士研究生导师, 主任医师, 主任, 主要从事脑血管病与神经退行性疾病的病理生理机制、临床诊断和治疗。
E-mail: shixq_2003@163.com。

功能障碍、能量和一氧化碳 (nitric oxide, NO) 缺乏、血管病变的一组疾病,可累及以脑和肌肉为主的全身多个系统,症状复杂多变,容易出现误诊、漏诊,导致延误治疗、预后欠佳。日本和芬兰的 MELAS 患病率分别为 0.18/10 万和 18.4/10 万^[2],目前国内尚未系统报道其发病率及患病率。本文主要从 MELAS 的发病机制、临床表现和诊治进行文献复习,为该病的早期发现和诊断、减轻患者临床症状及改善预后提供帮助。

1 发病机制

MELAS 的发病机制尚未完全阐明,多考虑是基因突变、能量缺乏、血管病变和 NO 缺乏等多种因素相互作用的结果。

1.1 基因突变、能量缺乏和血管病变

研究显示约有 80% ~ 90% 的 MELAS 患者发生了 tRNA^{Leu} (UUR) 基因的 m.3243 A > G 突变,该突变导致线粒体蛋白质的翻译和合成受阻,影响电子传递链 (electron transport chain, ETC) 复合亚基的合成,进而导致线粒体功能失调、能量合成不足^[3]。各脏器由于没有足够的 ATP 提供能量需求而功能衰竭,甚至同时累及多个脏器,出现相应的临床症状。能量缺乏还可引起小血管平滑肌和内皮细胞线粒体增殖,导致血管病变和微血管血流灌注受损,从而出现多种并发症,尤其是对卒中样发作有显著的影响。

1.2 NO 缺乏

NO 具有维持血管平滑肌舒张的功能,缺乏可导致不同器官微血管灌注受损,出现卒中样发作等多种并发症。瓜氨酸通过精氨酸琥珀酸合成酶和精氨酸琥珀酸裂解酶转化为精氨酸,后者在一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 催化下生成 NO 和瓜氨酸。瓜氨酸和精氨酸都是 NO 的前体物质,肠细胞内线粒体功能障碍可导致血浆瓜氨酸水平低下,进而精氨酸合成减少、可用性降低,最终 NO 生成减少。血管内皮细胞线粒体增殖导致内皮功能障碍,NO 合成、分泌受损。ETC 损伤后活性氧过量产生引发氧化应激反应,导致不对称二甲基精氨酸增加,抑制 NOS 的活性,导致 NO 减少。细胞色素 C 氧化酶可抑制线粒体增殖过程中后期 NO 的产生,氧化应激可诱导 NO 向活性氮转变,均导致 NO 缺乏^[4]。

2 临床表现

MELAS 可见于青少年和成人,好发于 6 ~ 10

岁儿童,以女性多见。MELAS 具有很高的遗传和临床异质性,可有多系统受损,多以线粒体含量丰富的脑和肌肉组织受累为主。

2.1 神经系统症状

神经系统症状主要包括卒中样发作、癫痫、头痛、听力障碍、精神行为异常等。卒中样发作最常见的诱因是劳累和感染,其他还包括情绪激动、饱餐、饥饿、酗酒、惊吓、外伤、不合理停用抗癫痫药物等。

卒中样发作是 MELAS 的核心症状,表现为部分可逆性失语、皮质视野缺损、肌无力、头痛、精神状态改变和癫痫发作,最终致神经功能缺陷进行性加重。MELAS 可出现明显的认知功能障碍^[5],可能与卒中样事件导致皮质损伤相关。癫痫发作可为全面性发作和癫痫持续状态,也可局灶性发作继发全面发作,且癫痫和卒中样发作可互为因果^[6]。头痛以反复发作的剧烈搏动性头痛伴呕吐为主,可诱发卒中样发作,发作期间头痛往往更严重^[7]。运动不耐受、肌无力等肌病症状也是 MELAS 的常见临床表现,其中 23% 的儿童患者运动发育延迟^[2]。MELAS 患者早期即可出现听力下降,并呈进行性加重,与线粒体功能紊乱的严重程度有关^[8]。其他神经系统表现还包括智能障碍、视神经萎缩、眼肌麻痹、共济失调及精神行为异常等。

2.2 其他系统症状

约 1/3 的 MELAS 患者心脏受累,通常成年发病,主要为心脏结构和传导异常,如扩张型心肌病、肥厚型心肌病、Wolff-Parkinson-White 综合征等,儿童心肌病发作是疾病严重性的标志^[9]。MELAS 并发胃肠道症状时表现为反复呕吐、腹泻、便秘、胃动力障碍、肠梗阻和复发性胰腺炎也有报道^[10]。MELAS 累及内分泌系统以糖尿病多见,其次可出现甲状腺功能减退、生长激素缺乏^[11]。MELAS 患儿生长发育受限,可有体质弱、身材矮小、多毛等^[4]。肾脏表现包括 Fanconi 近端肾小管病变、肾小管性酸中毒和肾小管间质肾炎^[12]。并发的皮肤损害可有白癜风和弥漫性红斑、网状色素沉着^[13]。

3 诊断方法

目前对 MELAS 尚无统一的诊断标准,临床上多采用的诊断依据为:①临床有至少 1 次卒中样发作;②急性期在 CT 或 MRI 上可见与临床表现相关的责任病灶;③脑脊液乳酸升高;④肌肉活检使用改良 Gomori 三原色 (modified Gomori trichrome,

MGT) 染色可见破碎红纤维 (ragged red fibers, RRFs), 琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 染色可见琥珀酸脱氢酶强阳性血管 (strongly succinyl dehydrogenase positive blood vessels, SSVs)。符合前 3 条为临床诊断, 4 条均符合可确诊^[14]。MELAS 的初步筛查通常需要实验室检查和神经影像学检查提供线索, 病理活检是其重要的诊断依据, 基因检测是诊断 MELAS 的金标准。

3.1 实验室检查

线粒体代谢障碍导致乳酸堆积, 血液及脑脊液中的乳酸水平均可升高。高乳酸血症在 MELAS 中缺乏特异性, 它也可出现在其他线粒体疾病、代谢性疾病和全身性疾病中, 并且少数 MELAS 患者中乳酸水平是正常。乳酸堆积试验可反映细胞的氧化还原代谢水平, 是一种敏感的筛查试验, 但缺乏统一的量化标准。血和脑脊液乳酸水平检测对于临床怀疑为 MELAS 的患者仍为一项重要的诊断支持依据。

3.2 影像学检查

3.2.1 常规影像技术 MELAS 的典型影像学特征为病灶不按血管供血区分布, 并随时间的变化而波动、迁移, 甚至是消失。头颅 CT 常见的表现为双侧基底节和丘脑钙化。急性期头颅 MRI 表现为大脑皮质和皮质下白质病变的 T2、DWI 高信号, 对应的 ADC 图像上表现为相似或稍低信号。卒中样病灶多位于大脑皮质, 常累及枕、顶叶, 丘脑等深部灰质也可能受到影响^[15]。MELAS 严重脑损伤时在 T2/FLARE 序列上表现为旋转信号抑制, 类似于黑色脚趾甲, 又称为“黑色趾甲征”, 其程度与疾病持续时间相关^[16]。皮质静脉狭窄、充血和缺血是脑损伤的机制, MELAS 患者皮质静脉在 T2/FLAIR 上的信号异常与脑损伤严重程度相关^[17]。

MELAS 脑病变区的磁共振波谱分析 (magnetic resonance, MRS) 表现为天门冬氨酸减少、乳酸升高, 当病变逐渐进展至萎缩时, 乳酸水平不再升高, 甚至下降。监测 MRS 的脑乳酸水平亦可作为疗效的有效标志物^[18]。氢质子磁共振波谱成像 (proton MR spectroscopic imaging, H-MRSI) 上的乳酸峰与疾病严重程度增加和存活率降低有关, 可作为识别 m. 3243 A > G 突变型 MELAS 患者的生物标记物, 并评估病情进展^[19]。磁共振增强扫描多不出现强化或仅见沿病变脑回分布的轻度线样强化。既往的观点认为 MELAS 的磁共振血管成像 (mag-

netic resonance angiography, MRA) 上多无大血管狭窄或闭塞表现, 偶见病灶分布区小血管增多或增粗。近期研究^[20]发现, MELAS 合并大动脉病变并不少见, 可有大脑动脉狭窄、闭塞、动脉粥样硬化、动脉瘤等。动脉自旋标记 (arterial spin labeling, ASL) 灌注图像中的高血流量、正电子断层扫描 (positron emission tomography, PET) 图像中的¹⁸F-FDG 低摄取也有助于 MELAS 的诊断^[21]。

3.2.2 新型评估技术 随着影像技术的发展, 更先进的成像技术, 包括氧摄取分数 (oxygen extraction fraction, OEF)、经颅多普勒 (transcranial Doppler, TCD) 和脑磁图 (magnetoencephalography, MEG) 为 MELAS 的诊断提供了更详尽的功能和代谢信息。

OEF 可反应血液和组织代谢中氧摄取能力、脑缺血发作是血流动力学变化, 急性期卒中样病灶中 OEF 的严重减少提示受影响脑组织线粒体功能受损^[22]。TCD 用于测量 Willis 环动脉的血流速度, MELAS 患者的 CO₂ 反应受损, TCD 是评价其脑血管 CO₂ 反应性的有效方法^[23]。MEG 可检测神经元突触后电位产生的磁场变化, 利用体感诱发电位 (somatosensory evoked potentials, SSEPs) 对初级体感皮质进行脑功能定位, 临床上已广泛应用于源定位。MELAS 患者大脑半球病变后早期和晚期均有 SSEP 反应, 晚期的应答可能是由于突触继电器而被保留^[24]。

3.3 病理活检

肌肉病理组织活检是可疑 MELAS 患者确诊的重要依据。运用吸力改良 Bergström 针的新技术可在保持肌肉样本完整性的同时完成较传统的开放活检创伤更小的肌肉活检^[25]。线粒体疾病的肌肉活检特征包括: MGT 染色下的 RRFs, SDH 染色下的深染蓝纤维 (ragged blue fiber, RBF)、肌纤维内中性脂质染色增强、间质内可见 SSVs 现象和电子显微镜下的类结晶样包涵体^[15]。但上述病理表现并不总是出现在 MELAS 中, 尤其是在儿童发病早期。与其他的线粒体疾病不同, MELAS 患者细胞色素 C 氧化酶 (cytochrome c oxidase, COX) 染色可见氧化酶活性消失或减低, 即 COX 阴性肌纤维, 部分患者同时存在氧化酶增高和减低。

3.4 基因检测

基因突变位点的检测是诊断 MELAS 的金标准。近年来在 tRNA^{Leu} (UUR) 区域发现了近 20 种 MELAS 相关的 mtDNA 点突变, 如 A3243G、

A3252G、T3271C、T3291C、G3959A、A3995G等^[26],其中占80%~90%的mtDNA A3243G突变可用于初步筛查,该突变相关的卒中样发作存在多样性。其次较为常见的是mtDNA T3271C突变,MELAS患者的视网膜营养不良与该突变中的单碱基缺失突变相关^[27]。MELAS的基因突变种类及表现复杂多变,尚未完全阐明,以下简称几种新发现的基因突变类型特征,以协助诊断。mtDNA A8344G突变相关的MERRF/MELAS重叠综合征,其卒中样发作局限于额叶皮质在内的中央前回^[28]。Endres等^[29]发现,MELAS综合征合并多发性腺体自身免疫综合征2型与碱基和氨基酸交换突变(m. 12015 T > C至p. Leu 419 Pro)相关,临床表现以执行功能障碍为主。新发现的tRNA-Val突变(m. 1616 A > G)可诱导多种呼吸链酶缺陷导致MELAS出现,特征性症状是心肌病和严重心力衰竭的快速进展^[30]。microRNA水平升高与中枢听觉通路的损伤有关,可用于检测MELAS患者听力通路的损伤程度及抗氧化剂的治疗效果,尤其在症状出现的早期^[31]。新发现的M. 4450 G > A突变也可导致MELAS^[32]。

同一个体中不同组织和器官的mtDNA突变阈值不同,临床表现也不同,即携带基因突变个体的临床多样性。近年来研究发现,对于mtDNA可疑突变者,血液中线粒体基因组的新一代测序(next generation sequencing, NGS)优于特定点突变基因的检测^[33],有望应用于线粒体疾病的诊断。基因检测标本的选择也是至关重要的,血液样本中的异质性水平随着年龄的增长而降低,成纤维细胞、肌肉、尿沉渣和毛囊样品的异质性高于血液^[34]。

4 治疗

目前仍无MELAS的根治方法,临床上以对症处理为主,并联合新型治疗药物减轻临床症状、改善预后。MELAS病变累及全身多系统,治疗前需进行多器官的综合评估,且需要多学科的合作。

4.1 一般对症处理

卒中样发作、偏头痛、心脏病变均可受益于其标准的常规治疗方案。传统的抗惊厥治疗对癫痫有效,左乙拉西坦是一种对部分性和全面性发作都有效的新型抗癫痫药,当癫痫症状控制不佳时,可单用或合用此类抗癫痫药^[35]。耳蜗植入术可成功地治疗感音性神经性耳聋^[14]。糖尿病可通过控制饮食、口服降糖药物及胰岛素治疗。对于生长受限

和身体康复的儿童,需给予营养支持。有精神症状的患者需进行精神评估和治疗。经常运动可改善MELAS和其他线粒体肌病患者的运动能力。

4.2 新型治疗药物

近年来,包括抗氧化剂和辅助性因子在内的几种补充药物已被用于MELAS治疗中。L-精氨酸对卒中样发作的治疗和预防是有益的。急性卒中样发作期,在症状出现后3 h内静脉注射精氨酸(儿童500 mg/kg、成人每平方米体表面积10 g),然后在24 h内持续滴注相似剂量的精氨酸,持续3~5 d,可迅速减轻发作期卒中样症状的严重程度,减少乳酸积累,改善微循环,减少缺血所致的组织损伤;发作间期建议每日口服L-精氨酸强化治疗3次,总剂量为150~300 mg/kg,可降低卒中样发作的频率和严重程度^[36]。然而,精氨酸过量可能导致血管舒张性低血压、严重的低钠血症,快速纠正低钠血症则会导致脑桥中央/外髓鞘溶解。瓜氨酸治疗MELAS的临床效果尚未得到证实,稳定同位素研究发现,补充瓜氨酸时NO合成率较补充提高更多^[36]。辅酶Q10(Coenzyme Q10, CoQ10)不能跨越血脑屏障,对中枢神经系统的作用可能有限。艾地苯醌是一种CoQ10类似物,可跨越血脑屏障、改善神经系统并发症^[37]。L-肉碱是长链脂肪酸转运到线粒体基质的必需物质,可促进 β -氧化、补充胞内辅酶A^[38]。

近期研究发现,一些MELAS的新治疗方案。一种新的尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenosine denucleotide, NAD)调节剂KL1333可改善线粒体的生成和功能,可用于MELAS的治疗^[39]。口服牛磺酸补充剂可有效降低mtDNA A3243G突变型MELAS卒中样发作的复发、增加线粒体tRNA中牛磺酸的修饰^[40]。细胞穿透肽(penetrating peptide, Pep-1)介导的线粒体递送(PMD)改善了mtDNA A3243G突变型患者cybrid细胞中的线粒体功能和细胞活力,对MELAS具有保护作用^[41]。Perampanel对与MELAS相关的难治性癫痫持续状态的治疗效果显著^[42]。

4.3 避免使用的药物

丙戊酸对线粒体功能有不良影响,可诱发MELAS患者癫痫发作或加重,应避免使用。其他可能影响线粒体代谢的抗癫痫药物包括鲁米那、卡马西平、奥卡西平、苯妥英、苯巴比妥、乙琥胺、加巴喷丁和氨己烯酸等^[43]。二甲双胍易引起乳酸酸

中毒、二氯醋酸可导致周围神经病变及恶化^[36],均不适用于 MLEAS 的治疗。此外,MELAS 患者亦应避免其他线粒体毒性相关的药物和行为,包括氨基糖苷类、利奈唑胺、酒精及吸烟等。

5 总结与展望

MELAS 因其发病机制复杂、临床表现多样及缺乏统一的诊断标准,极易漏诊、误诊。对临床可疑的 MELAS 患者需联合实验室、影像学检查及肌肉活检辅助诊断,特异性的基因突变是其确诊的金标准。MELAS 的治疗仍缺乏特效药,临床上以对症处理为主,联合新型药物进一步改善症状及预后。随着生物技术的快速发展,会有更多的基因突变位点及分型被发现。特异性的基因靶向治疗有望为线粒体肌病的治疗带来新的希望。

参 考 文 献

- [1] Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome [J]. *Ann Neurol*, 1984, 16(4): 481-488.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1142: 133-158.
- [5] Kraya T, Neumann L, Paelecke-Habermann Y, et al. Cognitive impairment, clinical severity and MRI changes in MELAS syndrome [J]. *Mitochondrion*, 2019, 44: 53-57.
- [6] Lee HN, Eom S, Kim SH, et al. Epilepsy Characteristics and Clinical Outcome in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes (MELAS) [J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 64: 59-65.
- [7] Barends M, Verschuren L, Morava E, et al. Causes of Death in Adults with Mitochondrial Disease [J]. *JIMD Rep*, 2016, 26: 103-113.
- [8] Di Stadio A, Pegoraro V, Giarretta L, et al. Hearing impairment in MELAS: new prospective in clinical use of microRNA, a systematic review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 35.
- [9] Brambilla A, Favilli S, Olivetto I, et al. Clinical profile and outcome of cardiac involvement in MELAS syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 276: 14-19.
- [10] Farrar MA, Lin CS, Krishnan AV, et al. Acute, reversible axonal energy failure during stroke-like episodes in MELAS [J]. *Pediatrics*, 2010, 126(3): e734-e739.
- [11] Ge YX, Shang B, Chen WZ, et al. Adult-onset of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome with hypothyroidism and psychiatric disorders [J]. *eNeurologicalSci*, 2016, 6: 16-20.
- [12] Alcubilla-Prats P, Solé M, Botey A, et al. Kidney involvement in MELAS syndrome: Description of 2 cases [J]. *Med Clin (Barc)*, 2017, 148(8): 357-361.
- [13] 李珊珊, 张东菊, 王世民. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症及卒中样发作的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(4): 378-379.
- [14] Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome [J]. *Neurology*, 2002, 59(6): 816-824.
- [15] Goodfellow JA, Dani K, Stewart W, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: an important cause of stroke in young people [J]. *Postgrad Med J*, 2012, 88(1040): 326-334.
- [16] Whitehead MT, Wien M, Lee B, et al. Black Toenail Sign in MELAS Syndrome [J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 75: 61-65.
- [17] Whitehead MT, Wien M, Lee B, et al. Cortical venous disease severity in MELAS syndrome correlates with brain lesion development. [J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(8): 813-818.
- [18] Hovsepian DA, Galati A, Chong RA, et al. MELAS: Monitoring treatment with magnetic resonance spectroscopy [J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(1): 82-85.
- [19] Weiduschat N, Kaufmann P, Mao X, et al. Cerebral metabolic abnormalities in A3243G mitochondrial DNA mutation carriers [J]. *Neurology*, 2014, 82(9): 798-805.
- [20] Sun X, Jiang G, Ju X, et al. MELAS and macroangiopathy: A case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(52): e13866.
- [21] Liu F, Ruan W, Wang Y, et al. Simultaneous 18F-FDG PET/MRI Assists Diagnosis of a Rare Disease, MELAS [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(1): 81-82.
- [22] Xie S. MR OEF imaging in MELAS [J]. *Methods Enzymol*, 2014, 547: 433-444.
- [23] Rodan LH, Poulblanc J, Fisher JA, et al. Cerebral hyperperfusion and decreased cerebrovascular reactivity correlate with neurologic disease severity in MELAS [J]. *Mitochondrion*,

- 2015, 22: 66-74.
- [24] Malhotra K, Liebeskind DS. Imaging of MELAS [J]. Current Pain & Headache Reports, 2016, 20(9): 54.
 - [25] Marin SE, Haas RH. Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes (MELAS) [J]. Neurology, 1990, 61(3): 545-550.
 - [26] Lin J, Zhao CB, Lu JH, et al. Novel mutations m. 3959 G>A and m. 3995 A>G in mitochondrial gene MT-ND1 associated with MELAS [J]. Mitochondrial DNA, 2014, 25(1): 56-62.
 - [27] Ozawa K, Mochizuki K, Manabe Y, et al. Retinal dystrophy associated with a single-base deletion mutation in mitochondrial DNA 3271 in patient with MELAS syndrome. [J]. Doc Ophthalmol, 2019, 138(2): 147-152.
 - [28] Miyahara H, Matsumoto S, Mokuno K, et al. Autopsied case with MERRF/MELAS overlap syndrome accompanied by stroke-like episodes localized to the precentral gyrus [J]. Neuropathology, 2019, 39(3): 212-217.
 - [29] Endres D, Süß P, Maier SJ, et al. New Variant of MELAS Syndrome With Executive Dysfunction, Heteroplasmic Point Mutation in the Gene (m. 12015T>C; p. Leu419Pro) and Comorbid Polyglandular Autoimmune Syndrome Type 2 [J]. Front Immunol, 2019, 10: 412.
 - [30] Toyoshima Y, Tanaka Y, Satomi K. MELAS syndrome associated with a new mitochondrial tRNA-Val gene mutation (m. 1616A>G). [J]. BMJ Case Reports, 2017, 2017.
 - [31] Di Stadio A, Pegoraro V, Giaretta L, et al. Hearing impairment in MELAS: new prospective in clinical use of microRNA, a systematic review [J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 35.
 - [32] Kuwajima M, Goto M, Kurane K, et al. MELAS syndrome with m. 4450 G>A mutation in mitochondrial tRNA gene [J]. Brain Dev, 2019, 41(5): 465-469.
 - [33] Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society [J]. Genet Med, 2015, 17(9): 689-701.
 - [34] Chin J, Marotta R, Chiotis M, et al. Detection rates and phenotypic spectrum of m. 3243A>G in the MT-TL1 gene: A molecular diagnostic laboratory perspective [J]. Mitochondrion, 2014, 17: 34-41.
 - [35] 方琼,陈琅,陈巧彬,等. 以癫痫持续状态起病的线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作患儿临床特点 [J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(2): 160-163.
 - [36] El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, et al. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation [J]. Mol Genet Metab, 2016, 117(4): 407-412.
 - [37] Lekoubou A, Kouame-Assouan AE, Cho TH, et al. Effect of long-term oral treatment with L-arginine and idebenone on the prevention of stroke-like episodes in an adult MELAS patient [J]. Rev Neurol (Paris), 2011, 167(11): 852-855.
 - [38] Scaglia F, Northrop JL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options [M]. 2006: 443-464.
 - [39] Seo KS, Kim JH, Min KN, et al. KL1333, a Novel NAD⁺ Modulator, Improves Energy Metabolism and Mitochondrial Dysfunction in MELAS Fibroblasts [J]. Front Neurol, 2018, 9: 552.
 - [40] Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu SI, et al. Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(5): 3351-3357.
 - [41] Chang JC, Hoel F, Liu KH, et al. Peptide-mediated delivery of donor mitochondria improves mitochondrial function and cell viability in human cybrid cells with the MELAS A3243G mutation [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10710.
 - [42] Santamarina E, Alpuente A, Maisterra O, et al. Perampanel: A therapeutic alternative in refractory status epilepticus associated with MELAS syndrome [J]. Epilepsy Behav Case Rep, 2019, 11: 92-95.
 - [43] Finsterer J, Zarrouk MS. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2012, 8(1): 71-79.