

# 线粒体脑肌病在眼耳鼻咽喉科及神经内科 临床特征分析

龙海珊<sup>1</sup> 黄丽辉<sup>1</sup> 王佳伟<sup>2</sup> 李杨<sup>3</sup> 傅新星<sup>1</sup> 文铖<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨线粒体脑肌病(MEM)的耳鼻咽喉科临床特点,结合眼科及神经内科临床表现,为该病的早期诊治提供依据。方法:2001年9月—2020年1月确诊为MEM的28例患者。采集所有受试者的眼耳鼻咽喉科及神经内科相关的家族史、临床症状。检查:纯音听阈,声导抗,畸变产物耳声发射,听性脑干反应,耳蜗微电位,言语识别率;面肌电图,喉肌电图,四肢肌电图及心电图;颞骨CT,颅脑MRI平扫加增强;肌肉活检;mtDNA基因检测。结果:所有患者经肌肉活检和(或)mtDNA基因检测证实为MEM。半数有母系遗传史。耳鼻咽喉科症状:听力损失15例(53.6%),耳鸣4例(14.3%),听觉失认1例(3.6%),面肌无力4例(14.3%),吞咽困难3例(10.7%)。眼科及神经内科症状:上睑下垂16例(57.1%),视神经萎缩15例(53.6%),运动不耐受16例(57.1%),肌肉萎缩6例(21.4%),卒中样发作5例(17.9%)。听力损失为感音神经性,表现为听阈提高15例(53.6%),声导抗均正常,畸变产物耳声发射未引出18例(64.3%),听性脑干反应阈值提高18例(64.3%),耳蜗微电位均未记录到,言语识别率下降6例(21.4%)。面肌电图异常4例(14.3%),喉肌电图异常3例(10.7%),四肢肌电图异常6例(21.4%),心电图异常8例(28.6%)。颞骨CT均正常,颅脑MRI显示异常改变19例(67.9%),包括中枢神经脱髓鞘8例(28.6%)、脑白质发育不良6例(21.4%)、脑萎缩5例(17.9%)、多发腔隙性脑梗死改变4例(14.3%)、基底节钙化1例(3.6%)。结论:MEM常见上睑下垂、视听功能障碍、运动不耐受、肌肉萎缩及卒中样发作等眼耳鼻咽喉科及神经内科的多系统损害。耳鼻咽喉科特点为青少年期起病的感音神经性听力损失,多数为双侧对称性渐进性,少数为突聋、急性耳鸣、听觉失认。临床许多不明原因、伴有多系统损害的听力损失患者应考虑做mtDNA基因检测。中年以后逐渐加重的面肌无力和吞咽困难者应做肌肉活检。耳声发射和听性脑干反应比主观检查更敏感,听力监测有助于评估病程进展。

**[关键词]** 线粒体脑肌病;听力损失;耳鸣;面肌无力;吞咽困难

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2021.06.010

**[中图分类号]** R764 **[文献标志码]** A

## Mitochondrial encephalomyopathy involves ophthalmology otorhinolaryngology neurology and their clinical features

LONG Haishan<sup>1</sup> HUANG Lihui<sup>1</sup> WANG Jiawei<sup>2</sup> LI Yang<sup>3</sup> FU Xinxing<sup>1</sup> WEN Cheng<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Key Laboratory of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Capital Medical University, Ministry of Education, Beijing, 100730, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, Central Laboratory of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University; <sup>3</sup>Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science)

Corresponding author: HUANG Lihui, E-mail: huangpub@126.com

**Abstract Objective:** This study aimed to provide better understanding of the otolaryngologic features, combined with ophthalmologic and neurologic characteristics in mitochondrial encephalomyopathy(MEM), and to help ENT and auditory practitioner making correct diagnosis as well. **Methods:** Twenty-eight patients with MEM were enrolled between September 2001 and January 2020. Information about family histories and clinical symptoms was retrospectively analyzed. All patients underwent otorhinolaryngological, ophthalmological and neurological examinations, including: pure-tone audiometry, acoustic immittance(AI), distortion-product otoacoustic emissions(DPOAE), auditory brainstem response(ABR), cochlear micropotential(CM), speech discrimination score(SDS), electroneurography(ENoG), computed tomography(CT) of the temporal bone and cranial magnetic resonance weighted imaging scan(MRI), muscle biopsy and mtDNA gene testing. **Results:** ENT subjective manifesta-

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 北京市耳鼻咽喉科研究所 耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室(首都医科大学)(北京,100730)

<sup>2</sup>首都医科大学附属北京同仁医院神经内科 神经内科中心实验室

<sup>3</sup>北京市眼科研究所 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心 眼科学与视觉科学北京市重点实验室

通信作者:黄丽辉,E-mail:huangpub@126.com

tions were present in 15 cases (53.6%) with sensorineural hearing loss (SNHL), 4 (14.3%) with tinnitus, 4 (14.3%) with facial weakness, 3 (10.7%) with dysphagia, 1 (3.6%) with auditory agnosia. Ophthalmological and neurological symptoms included ptosis in 16 cases (57.1%), exercise intolerance in 16 (57.1%), optic atrophy in 15 (53.6%), muscular atrophy in 6 (21.4%), and stroke-like episodes in 5 (17.9%). The results of objective examinations were as follows: DPOAE were not elicited in 18 (64.3%) cases, ABR abnormalities in 18 (64.3%) cases, hearing threshold shift in 15 (53.6%) cases, AI normal and CM was not detected in all cases, SDS decreased in 6 (21.4%) cases, facial ENoG abnormalities in 4 (14.3%) cases, laryngeal ENoG abnormalities in 3 (10.7%) cases, EMG abnormalities in 6 (21.4%) cases, and ECG abnormalities in 8 (28.6%) cases. Temporal CT were normal, but cranial MRI abnormalities were found in 19 cases (67.9%), including central nerve demyelination, white matter hyperintensities, generalized cerebellar and cerebral atrophy, multiple cortical/subcortical infarct-like lesions, basal ganglia calcification. **Conclusion:** Multisystemic syndromes in MEM can present as a variety of otolaryngological, ophthalmological and neurological abnormalities, such as ptosis, audio-visual disturbance, exercise intolerance and stroke-like episodes etc. SNHL, tinnitus, auditory agnosia, facial weakness and dysphagia were ENT specific manifestations. SNHL in MEM is bilateral symmetrical progressive or of sudden onset since teenage. mtDNA testing may be helpful for adolescent patient whose SNHL was associated with neuromuscular symptoms. Muscle biopsy should be considered when middle-aged patients developed facial weakness and dysphagia. DPOAE and ABR are the optimal objective audiometric tests to monitor the progression of MEM associated with SNHL.

**Key words** mitochondrial encephalomyopathy; hearing loss; tinnitus; facial weakness; dysphagia

线粒体脑肌病(mitochondrial encephalomyopathy, MEM)是指因线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 和/或核 DNA 突变造成线粒体呼吸链氧化/磷酸化功能障碍的遗传性疾病,文献报道成人有 1/5000 的 mtDNA 突变率,2.9/10 万的核 DNA 突变率<sup>[1]</sup>。虽然尚无流行病学统计,但 mtDNA 突变是中国遗传性视神经病的最常见病因<sup>[2]</sup>。以视听障碍首诊者占本中心就诊患者的 92.9%。1.69% 的糖尿病患者有 mtDNA 3243 点突变<sup>[3]</sup>,国内有十几、成百、上千例线粒体病的报道,说明该病并不罕见<sup>[4-7]</sup>。本文探讨该病的耳鼻喉科临床特点,并结合眼科和神经内科常见表现,以帮助耳鼻喉科和听力学医生进行及时、准确的诊治。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

收集北京同仁医院 2001 年 9 月—2020 年 1 月确诊的 28 例 MEM 患者的临床资料,分析其临床特征。本研究得到北京同仁医院伦理委员会批准,患者已签署知情同意书。

### 1.2 检查方法

**1.2.1 听力学** ①纯音听阈(pure-tone average, PTA):在北京市耳鼻咽喉科研究所,环境噪声 < 20 dB(A)隔声室,用 Conera 纯音听力器和 TDH39 耳压式耳罩进行测试。采用 WHO 听力损失程度标准<sup>[8]</sup>,500、1000、2000、4000 Hz 4 个频率气导阈值均值 ≤ 25 dB HL 为正常;26~40 dB HL 为轻度;41~60 dB HL 为中度;61~80 dB HL 为重度;≥81 dB HL 为极重度。以骨/气导阈值和骨气导差值确定听力损失性质,即骨导阈值正常、气导阈值 > 25 dB HL 为传导性听力损失;骨气导阈值均异常且骨气导差 ≤ 10 dB HL 为感音神经性听力

损失;骨气导差 > 10 dB HL 为混合性听力损失。5 岁以下儿童以听性脑干反应 (auditory brainstem response, ABR) 和 40 Hz 稳态诱发电位反应阈值平均值评估听力损失,听力损失程度参考 WHO 标准双耳 2 个频率以上有 15 dB 差值或 4 个频率 10 dB 差值为非对称性听力损失,同频率听力差值 < 15 dB 为对称性听力损失。②声导抗:在环境噪声 < 30 dB(A)隔声室,使用 Tymstar II 型中耳分析器,刺激声 226 Hz,起始压力 +200 daPa,终止压力 -400 daPa,由正向负进行测试。鼓室图形采用 Jerger 分型, A 型为正常。声反射测试(acoustic stapedial reflex, ASR):受试耳的峰压点用 1000 Hz, 85 dB SPL 测试声。声反射阈值 > 0.03 mL 且可重复;当测试声达阈值强度后,声反射幅度随刺激强度增加而增大示为声反射引出,正常为 70~95 dB HL。③畸变产物耳声发射(distortion-product otoacoustic emissions, DPOAE):使用 ILO96 耳声发射器, ILO V6 操作系统。序列持续时长 80 μs click, 1~4 kHz 频率平坦分布,刺激方式以 DNLR 抑制刺激伪迹,刺激强度 80 dB SPL。信号采样频率 25.6 kHz,采样时长 20 ms。260 次叠加,0.6~6.0 kHz 带通滤波。2 个初始短纯音, L1=65 dB SPL, L2=55 dB SPL, f2/f1=1.22。记录两次 f1~f2 处记录到的信号强度,信号大于 -10 dB SPL,信噪比大于 3 dB 判断为记录到 DPOAE。④ABR 和耳蜗微电位(cochlear micro-potential, CM):Eclipse 诱发电位测试仪, ABR 常规参数设置。80 dB nHL 为初始刺激声强度,10 dB 一档递减至阈值下。按小儿体重服用 6.5% 水合氯醛溶液,睡眠后进行测试。以 WHO 标准判定 ABR 反应阈 ≤ 30 dB nHL 为听力正常, 31~

40 dB nHL为轻度听力损失,41~60 dB nHL为中度听力损失,61~80 dB nHL为重度听力损失, $\geq$ 81 dB nHL为极重度听力损失<sup>[8]</sup>。⑤言语识别率(speech discrimination score, SDS);在环境噪声 $\leq$ 45 dB(A)隔声室,采用北京同仁医院听力中心张华教授等开发的普通话言语测听材料(Mandarin speech audiometry testing materials),强度70 dB SPL,在单音节和安静条件下测试句子识别率。

**1.2.2 肌电图** ①面肌电图(facial ENoG):使用 Nerve Integrity Monitoring-2XL 肌电诱发电位仪,采用方波,频率1 Hz,波宽0.2 ms,刺激电流强度2.0~3.6 mA,每次刺激持续时间为100  $\mu$ s,刺激频率4次/s,双极同心针电极,刺激电极插入面神经出茎乳孔处,眶上窝处,记录电极插入眼轮匝肌。面神经运动记录口轮匝肌,记录额肌、眼轮匝肌、口轮匝肌、鼻旁肌混合肌肉动作电位(CAMP)波峰值振幅和刺激强度,面神经F波,瞬目反射潜伏期和波幅,面神经刺激相位。②喉肌电图(laryngeal ENoG):使用 Keypoint 肌电诱发电位检测甲杓肌、环杓后肌、环甲肌在不同状态(安静、发声、呼吸)下自发电位、运动单位电位、募集单位、喉返神经诱发电位。③四肢肌电图(electromyography, EMG):在神经内科肌电室检测。④心电图(electrocardiogram, ECG):在心电图室检测。

**1.2.3 影像学** ①颞骨CT:Philip Brilliance 64 全身CT扫描仪,仰卧位螺旋容积扫描,扫描层厚0.625,矩阵512 $\times$ 512,螺距0.625;图像重建,听眶上线为基线,层厚及间距均为1 mm,FOV 15 cm $\times$ 15 cm,骨算法重建,窗位700 HU,窗宽4000 HU。②颅脑MRI平扫加增强:GE SigmaHD $\times$ 3.0T MRI扫描仪,相控阵头线圈。行横断面快速自旋回波T1WI,TE 10 ms,横断面FSE T2WI,TR 3500 ms,TE 120 ms。矩阵384 $\times$ 256,激励次数2次,FOV 18 cm $\times$ 18 cm,层厚5.0 mm,层间距0.5 mm。横断面DWI采用SE平面回波序列,b值为0.1000 s/mm<sup>2</sup>,TR 6000 ms,TE 64~76 ms,激励次数2次,FOV 18 cm $\times$ 18 cm,反转角90°,矩阵128 $\times$ 128,层厚3.0 mm,层间距0.3 mm。增强扫描对比剂采用钆喷替酸葡甲胺,剂量为0.1 mmol/kg,使用高压注射器经手背静脉注射,注射速率3 mL/s,增强后行横断面、矢状面和冠状面T1WI扫描。

**1.2.4 肌肉活检和mtDNA基因检查** 标本送检到北京大学第一医院神经病理室和神经免疫室。

## 2 结果

### 2.1 一般特征

**2.1.1 性别及发病年龄** 28例MEM患者中男15例,女13例,男女比例为1.15:1。发病年龄3~77岁,非正态分布,中位数(四分位数间距)发

病年龄为12.5岁,14例(50%)患者在4~30岁之间发病,发病高峰为7~15岁。患者病程为6 d~20年。首次出现听力损失年龄为3~59岁,出现的高峰年龄为8~16岁,中位数首发年龄为13岁,14例听力损失患者中有12例(85.7%)在30岁之前发病。首次出现面肌无力年龄为35~50岁,中位数发病年龄为43岁。首次出现吞咽困难年龄为35~59岁,中位数发病年龄为45岁。

**2.1.2 家族史** 按照2015年中华医学会神经病学分会发布的《中国神经系统线粒体病的诊治指南》以临床表现和辅助检查的综合判断分为亚型慢性进行性眼外肌瘫痪(chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO)15例, MEM伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS)5例, Kearns-Sayre综合征(Kearns-Sayre syndrome, KSS)5例,母系遗传糖尿病伴耳聋(maternally inherited diabetes and deafness, MIDD)2例, Leber遗传性视神经病(Leber hereditary optic neuropathy, LHON)1例<sup>[9]</sup>。各亚型中有阳性母系遗传史为CPEO 15例中8例(53%), MELAS 5例中2例(40%), KSS 5例中2例(40%), MIDD 2例(100%), LHON 1例中0例。母系中有5例视听障碍,3例糖尿病,3例癫痫,2例运动不耐受,1例身材矮小,1例胃肠型MELAS,1例心肌炎。3例后代发病(1例癫痫,1例运动不耐受,1例身材矮小)。

### 2.2 MEM临床表现

MEM临床表现见表1。

### 2.3 体征

耳部正常,面肌无力者HB分级I~III级,吞咽困难者洼田饮水试验2级<sup>[10]</sup>。眼部受损者双眼遮瞳,眼球活动受限,视力失感,眼底示双眼视盘清色淡,视野同向性偏盲,黄斑回避,水平眼震。神经肌肉受损者走路摇摆,起身费力,肢端肌力降低,肌肉萎缩,心律失常,运动后乳酸升高。发育受损者身材矮小,体型偏瘦,智能障碍,外阴幼稚,无阴毛、腋毛、胡须。

### 2.4 听力学

PTA表现为双侧感音神经性聋,对称性听力曲线。28例中15例听力不同程度损害,发病率为53.6%。听力图表现为下降型7耳,高频下降型4耳,平坦型3耳,低频下降型1耳。听力损失程度见表2。各亚型的平均听阈为CPEO(15例)36 dB HL, MELAS(5例)40 dB HL, KSS(5例)37 dB HL, MIDD(2例)38 dB HL, LHON(1例)20 dB HL,各亚型间PTA差异无统计学意义( $P=0.85$ )。

声导抗鼓室图双侧正常, ASR引出情况取决于听力损失程度, PTA正常和轻度损失ASR可引出16例,中度至极重度听力损失ASR未引出12

例。DPOAE 未引出 18 例(64.3%),PTA 正常而 DPOAE 异常 3 例。ABR 阈值提高 18 例(64.3%),表现为 80 dB nHL I、III 或 V 波潜伏期延长,阈值升高,范围 40~110 dB HL,重度听力损失 ABR 不能引出。13 例 PTA 正常者有 10 例 ABR 能引出,2 例阈值升高,1 例 III 波潜伏期延长。15 例 PTA 异常者中

ABR 均未引出 I、III 波,包括轻度聋 3 例,中度聋 4 例。2 例重度聋和 2 例极重度聋未引出 V 波。CM 均未记录到可重复性电位。SDS 与 PTA 基本一致,仅 1 例 MELAS 患者的 SDS 与 PTA 不成比例下降;声场助听 80 dB SPL 0%,考虑为听觉失认。MEM 各亚型的主客观听力结果见表 3。

表 1 MEM 临床表现

例(%)

首发表现	频率	伴发表现			
		神经肌肉系统		非神经肌肉系统	
		频率	频率	频率	频率
上睑下垂	16(57.1)	眼外肌麻痹	11(39.3)	急性期发热	4(14.3)
运动不耐受	9(32.1)	听力下降	9(32.1)	身材矮小	4(14.3)
视力下降	8(28.6)	运动不耐受	7(25.0)	低体重指数	4(14.3)
听力下降	6(21.4)	心慌	7(25.0)	呕吐	3(10.7)
卒中样发作	5(17.9)	面肌无力	4(14.3)	腹泻或便秘	2(7.1)
耳鸣	4(14.3)	智力障碍	4(14.3)	糖尿病	2(7.1)
智力障碍	4(14.3)	精神行为异常	4(14.3)	抑郁症	2(7.1)
白内障	3(10.7)	偏盲	3(10.7)	肾脏损害	1(3.6)
复视	3(10.7)	青光眼	3(10.7)	性腺功能低下	1(3.6)
眼痛	3(10.7)	头晕	3(10.7)		
头痛	3(10.7)	肢体麻木	2(7.1)		
吞咽困难	2(7.1)	失语	2(7.1)		
糖尿病	2(7.1)	吞咽困难	1(3.6)		
		听觉失认	1(3.6)		
		视幻觉	1(3.6)		
		失眠	1(3.6)		

2.5 肌电图

4 例面肌 ENoG 异常,神经运动患侧额肌、眼轮匝肌、口轮匝肌、鼻旁肌混合肌肉动作电位波幅下降 35%~70%,面神经 F 波未引出,瞬目反射潜伏期延长,波幅减低,面神经示肌群大力收缩呈单混相。3 例喉肌 ENoG 异常,患侧环甲肌、环杓后肌重频刺激 3 Hz 递减 15%。6 例四肢 EMG 异常,骨骼肌肌源或神经源性损害。8 例 ECG 异常,传导阻滞,ST 改变,T 波低平。视频脑电图患侧各导联有较多 4~7 c/s 慢波,中度节律失调,三相波未见,Q 波短程节律出现。视神经诱发电位示患侧图形视网膜电图各波 P100 潜伏期延长,波形振幅

下降。闪光视觉诱发电位各波 P100 潜伏期延长,OzO2 波波幅减低。

表 2 MEM 各亚型 PTA

例

诊断	听力正常	听力损失				合计
		轻度	中度	重度	极重度	
CPEO	10	1	1	2	1	15
MELAS	1	0	1	2	1	5
KSS	1	1	1	2	0	5
MIDD	0	1	1	0	0	2
LHON	1	0	0	0	0	1
合计	13	3	4	6	2	28

表 3 MEM 各亚型听力检查

例

诊断	PTA 正常					PTA 异常				
	声导抗		DPOAE	ABR	SDS	声导抗		DPOAE	ABR	SDS
	鼓室图正常	ASR 正常				正常	正常			
CPEO	10	10	7	8	10	5	4	5	5	5
MELAS	1	1	1	1	0	4	4	4	4	4
KSS	1	1	1	0	1	4	3	4	4	4
MIDD	0	0	0	0	0	2	1	2	2	2
LION	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0

2.6 影像学

颞骨 CT 无异常发现。未侵犯中枢神经的患者可无 MRI 异常表现,伴脑病的各亚型颅脑 MRI

表现不一。发现异常改变 19 例,包括中枢神经脱髓鞘 8 例(28.6%)、脑白质发育不良 6 例(21.4%)、脑萎缩 5 例(17.9%)、多发腔隙性脑梗

死改变4例(14.3%)、基底节钙化1例(3.6%)。MELAS病灶范围可随病情进展而游走、变化,颞叶、海马区、枕顶叶、扣带回肿胀,伴相应软脑膜和皮层强化,双侧基底节、放射冠区、半卵圆中心、双侧颞叶皮层下白质多发缺血灶,双侧侧脑室旁白质缺血性脱髓鞘改变<sup>[11]</sup>。KSS表现为脑萎缩,皮质下白质以及丘脑、基底节和脑干的长T2信号,两侧脑室周围多发斑片状异常信号影。

### 2.7 肌肉活检和基因学

肌肉活检用于伴肌肉损害的亚型。28例中有16例送检,11例可见受累骨骼肌有破碎红纤维、琥珀酸脱氢酶深染肌纤维和血管、细胞色素氧化酶C阴性肌纤维<sup>[12]</sup>。肌肉活检未见明确肌肉损害,但是可以在血管周围看到线粒体特异性酶明显升高,亦支持MEM。基因检查各种亚型mtDNA或核基因突变的类型不同,具有独特突变规律。CPEO和KSS多为核DNA的 $\gamma$ -聚合酶基因或mtDNA片段缺失<sup>[12-13]</sup>。MELAS和MIDD常见mtDNA的A3243G点突变<sup>[14-15]</sup>。LHON多为mtDNA点突变<sup>[16]</sup>。

### 2.8 诊断

当出现以下情况,应考虑MEM的可能性:

①肌病,合并2个系统(其中之一可为中枢神经系统)的损害;②中枢神经系统病,合并2个系统(其中之一可为肌肉);③多系统疾病(至少3个系统),包括肌肉和(或)中枢神经系统。耳鼻喉科和听力学医生发现听力障碍患者伴有其他系统损害如上睑下垂、视力下降、肌无力、面瘫、吞咽困难、智力障碍、身材矮小等,需追问家族史,完善神经电位、肌电图、颅脑MRI,进一步肌肉活检和基因检查有助于确诊及分型、评估预后。

## 3 讨论

### 3.1 发病年龄和常见症状

耳鼻喉科的发病年龄多晚于眼科(10~30岁)和神经内科(2~31岁)的发病年龄<sup>[2,16-17]</sup>。MEM的感音神经性聋为双侧、同时或先后发生、呈渐进性。急性发作为双侧耳鸣、突发性聋和听觉失认,双侧耳鸣可作为MELAS卒中样发作前兆,随之可能出现听力下降。

### 3.2 听力学特点

表3显示中度及以上听力损失者DPOAE均未引出,与其他报道听力损失 $>40$  dB普遍不能引出DPOAE一致,OAE可早于PTA发现听力损失。LHON的听力损失不明显,ABR只是轻微改变,不如DPOAE具有评估意义<sup>[18]</sup>。客观检查中DPOAE最敏感,其次是ABR,声导抗和CM均无特异性改变<sup>[19]</sup>。当PTA和SDS不一致时需要除外听觉失认。目前为止国内外学者报道了3例急性听觉失认作为MELAS首发症状,听力学和颅脑MRI有助于区别于听神经病谱系障碍症<sup>[20]</sup>。ABR

定位听力损失多数位于耳蜗,少数蜗后病变。表现为I~III波间峰延迟或引不出波形,OAE及镫骨反射正常,耳蜗橄榄反射正常,可以排除毛细胞及耳蜗橄榄束的病损。MEM主要病变在耳蜗,但不排除合并中枢听觉传导通路的病变。有报道发现2例轻度听力损失的声反射及ABR均未引出,3例MELAS中2例合并蜗后病变,推测病变部位在耳蜗和蜗后<sup>[21]</sup>。本研究中神经受损外显率为视听障碍53.6%,卒中样发作17.9%,各亚型的耳聋外显率不同在于突变发生在mtDNA的不同基因上。报道中导致MEM综合征性聋的mtDNA突变的听力损失发生率为42%~74%<sup>[22]</sup>。MELAS、CPEO等临床常见的MEM听力损失总发生率为73.9%<sup>[23]</sup>。LHON患者听力损失不常见<sup>[7,24]</sup>。视听感觉神经无溶酶体,自噬现象低,因此很难清除mtDNA突变型。耳蜗底转的外毛细胞对缺氧极为敏感,导致高频听力损失。线粒体氧化磷酸化功能障碍使ATP水平下降,加重细胞损伤。MELAS突聋可能是血管纹急性代谢障碍,造成毛细胞的不可逆凋亡;缓慢进展的听力损失可能是血管纹和毛细胞的慢性损伤。听觉传导通路和听皮质异常的病理机制为神经脱髓鞘,导致神经细胞膜电位传导不同步;或是酶缺陷,导致神经细胞减少而星形细胞和微小血管增多<sup>[25]</sup>。病理机制提示有必要动态监测听力,DPOAE作为国内基层医院普遍开展的客观检查,比PTA和ABR操作简便。MELAS患者几乎100%发生脑卒中,发作前可有OAE、ABR异常,通过监测可早期干预。已知MEM胃肠型中ABR的异常与中枢损伤有关,因此ABR也可作为MEM胃肠型中枢受侵的间接证据<sup>[26]</sup>。

### 3.3 面肌无力和吞咽困难的特点

常见于mtDNA片段缺失的CPEO(90%)和KSS(40.7%),为上睑下垂、运动不耐受后多年出现<sup>[13]</sup>。视听障碍外显率(53.6%)与肌肉受损外显率(57.1%)相关,与患者的年龄、性别和病程没有明显相关性<sup>[27]</sup>。报道显示超过45岁患者吞咽困难的症状逐渐进展,可伴有四肢骨骼肌、心肌等肌群损害<sup>[10]</sup>。医生告知患者需要高能量饮食和有氧耐力锻炼,但有发热、肌肉疼痛、饥饿时不宜锻炼,防止诱发代谢危象,如果突发耳鸣、耳聋需及时就医。验配助听器 and 手术有助于避免出现社交障碍、营养不良和吸入性肺炎。推荐每年复查听力和心电图,避免早期发生心衰<sup>[9-10]</sup>。

总之,MEM的多系统临床表现为单独/重叠中枢/周围神经病、视/听神经病、心肌/胃肠肌/骨骼肌病、糖尿病/肾病、肝病及血液病等。尽管目前仍不清楚mtDNA突变如何导致临床上起决定作用的外显率特征及组织特异性出现,但是临床表型的严重异质性提示我们:mtDNA突变是突发性聋、迟发进展性聋<sup>[28]</sup>、急性耳鸣、听觉失认的重要

原因之一,临床许多不明原因、青少年起病、伴有多系统损害的双侧感音神经性听力损失应除外 MEM。中年以后逐渐加重的面肌无力和吞咽困难,排除耳鼻喉科常见病之外,需要考虑到做肌电图和肌肉活检。研究该病的耳鼻喉科临床特征,对病因分析、临床诊断具有重要意义,为寻找缓慢进展的迟发性听力损失的病因提供了有价值的线索。

### 参考文献

- [1] Young MJ, Copeland WC. Human mitochondrial DNA replication machinery and disease[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2016, 38(6): 52-62.
- [2] 袁云. 神经系统线粒体病[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(4): 327-333.
- [3] Custers J, de Laat P, Koene S, et al. Fear of disease progression in carriers of the m. 3243A>G mutation[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 203.
- [4] 王琴, 张中宝, 宋志彬, 等. 中国人群线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作的临床基因分型肌肉病理及神经影像学特点分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(7): 557-564.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 朱玉华, 张秋静, 王秋菊. 线粒体 DNA 缺失综合征 1 例及文献回顾[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(9): 808-813.
- [8] 孙喜斌, 刘志敏. 残疾人残疾分类和分级《听力残疾标准》解读[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2015, 23(2): 105-108.
- [9] 杨夏鑫, 赵秀鹤. 线粒体病与癫痫的研究进展[J]. *癫痫杂志*, 2018, 4(3): 224-228.
- [10] Hedermann G, Løkken N, Dahlqvist JR, et al. Dysphagia is prevalent in patients with CPEO and single, large-scale deletions in mtDNA[J]. *Mitochondrion*, 2017, 32(1): 27-30.
- [11] 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.
- [12] Saldaña-Martínez A, Muñoz ML, Pérez-Ramírez G, et al. Whole sequence of the mitochondrial DNA genome of Kearns Sayre Syndrome patients: Identification of deletions and variants[J]. *Gene*, 2019, 688: 171-181.
- [13] Heighton JN, Brady LI, Newman MC, et al. Clinical and demographic features of chronic progressive external ophthalmoplegia in a large adult-onset cohort[J]. *Mitochondrion*, 2019, 44(1): 15-19.
- [14] 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.
- [15] Tsang SH, Aycinena A, Sharma T. Mitochondrial Disorder: Maternally Inherited Diabetes and Deafness[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1085: 163-165.
- [16] 王佳伟, 赵娟. Leber 遗传性视神经病变诊断和治疗专家共识[J]. *眼科*, 2019, 28(5): 328-335.
- [17] 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.
- [18] Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Leber's hereditary optic neuropathy is multiorgan not mono-organ[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 2187-2190.
- [19] Jing W, Zongjie H, Denggang F, et al. Mitochondrial mutations associated with aminoglycoside ototoxicity and hearing loss susceptibility identified by meta-analysis[J]. *J Med Genet*, 2015, 52(2): 95-103.
- [20] 张志坚, 朱明万, 谢宝君, 等. 急性听觉失认症与线粒体脑肌病[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2017, 25(6): 571-574.
- [21] Balali M, Kamalidehghan B, Farhadi M, et al. Association of nuclear and mitochondrial genes with audiological examinations in Iranian patients with nonaminoglycoside antibiotics-induced hearing loss[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 117-128.
- [22] Kullar P, Alston CL, Ball S, et al. The frequency of the m. 1555A>G(MTRNR1) variant in UK patients with suspected mitochondrial deafness[J]. *Hearing Balance Commun*, 2016, 14(2): 101-102.
- [23] Xia CY, Liu Y, Liu H, et al. Clinical and Molecular Characteristics in 100 Chinese Pediatric Patients with m. 3243A>G Mutation in Mitochondrial DNA[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2016, 129(16): 1945-1949.
- [24] Rodríguez-López C, García-Cárdaba LM, Blázquez A, et al. Clinical, pathological and genetic spectrum in 89 cases of mitochondrial progressive external ophthalmoplegia[J]. *J Med Genet*, 2020, 57(9): 643-646.
- [25] Sagers JE, Landegger LD, Worthington S, et al. Human Cochlear Histopathology Reflects Clinical Signatures of Primary Neural Degeneration[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4884.
- [26] Davison JE, Rahman S. Recognition, investigation and management of mitochondrial disease[J]. *Arch Dis Child*, 2017, 102(11): 1082-1090.
- [27] Ost M, Doerrier C, Gama-Perez P, et al. Analysis of mitochondrial respiratory function in tissue biopsies and blood cells[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21(5): 336-342.
- [28] 黄丽辉. 隐性听力损失及早期识别[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(7): 668-671.

(收稿日期: 2020-10-14)