line [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18(2): 203-210.
[2] HarmarA J, Sheward W J, Morrison C F, *et al*. Distribution of the VPAC2 receptor in peripheral tissues of the mouse [J]. Endocrinology, 2004, 145(3): 1203-1210.
[3] Katz R J, Roth K A, Carroll B J. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression [J]. Neurosci Biobehav Rev, 1981, 5(2): 247-251.
[4] Williams C L, Villar G R, Peterson J M, *et al*. Stress-induced changes in intestinal transit in the rat: a model for irritable bowel syndrome [J]. Gastroenterology, 1988, 94(3): 611-621.
[5] 王艳杰, 王德山, 关洪全, 等. 眼针对肠易激综合征大鼠血清和结肠组织中P物质及血管活性肠肽含量的影响[J]. 针刺研究, 2010, 35(1): 8-11, 26.
[6] Ramirez-Lorca R, Vizuete M L, Venero J L, *et al*. Localization of aquaporin-3 mRNA and protein along the gastrointestinal tract of Wistar rats [J]. Pflugers Arch, 1999, 438(1): 94-100.
[7] Silberstein C, Kierbel A, Amodeo G, *et al*. Functional characterization and localization of AQP3 in the human colon [J]. Braz J Med Biol Res, 1999, 32(10): 1303-1313.
[8] Guttman J A, Samji F N, Li Y, , *et al*. Aquaporins contribute to diarrhoea caused by attaching and effacing bacterial pathogens [J]. Cell Microbiol, 2007, 9(1): 131- 141.
[9] Van DerVeek P P, Biemond I, Masclee A A. Proximal and distal gut hormone secretion in irritable bowel syndrome [J]. Scand J Gastroenterol, 2006, 41(2): 170-177.
[10] Morise K, Furusawa A, Yamamoto H, *et al*. Role of gut hormones in irritable bowel syndrome [J]. Nippon Rinsho, 1992, 50 (11): 2697-2702.
[11] 李兆申, 董文珠, 邹多武, 等. 肠易激综合征肠黏膜SP、VIP、CGRP变化的研究[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(2): 147-151.

(收稿: 2010-09-14 修回: 2010-11-02)
(编辑 汪勤俭)

个案与短篇

文章编号: 1000-5404(2011)03-0236-01

MELAS型线粒体脑肌病1例

陈晓燕[1], 李 啸[2], 戢福云[3] (400037 重庆, 第三军医大学新桥医院神经内科[1]; 402316 重庆, 重庆市九龙坡区中西医结合医院内科[2]; 400037 重庆, 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所[3])

【关键词】 MELAS; 磁共振成像; 基因检测
【中图法分类号】 R741.04 【文献标志码】 B

线粒体脑肌病(mitochondrial encephalomyopathy, ME)是mtDNA发生突变导致线粒体结构和功能障碍、ATP合成不足所致的多系统疾病, 多数为母系遗传[1]。其临床表现取决于正常mtDNA和突变mtDNA的比例, mtDNA突变的数目越多, 临床症状越重。可分为不同的临床综合征, 部分类型表现可以重叠。常见有: ①线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes, MELAS), ②慢性进行性眼外肌瘫痪(chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO), ③Kearns-Sayre综合征(Kss), ④肌阵挛性癫痫伴肌肉破碎红纤维综合征(myoclonus epilepsy with ragged-red fiber, MERRF)。新桥医院收治1例MELAS型线粒体脑肌病, 报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者, 男性, 28岁, 因"耳聋, 反复发作性肢体抽搐、意识丧失, 偏瘫10年"于2009年10月入我院。患者10年前无明显诱因突发双耳失聪, 当地医院诊断神经性耳聋, 经高压氧、营养神经等治疗略有恢复。9年半前出现发热, 反复双上肢屈曲、双下肢伸直样抽搐, 伴意识丧失, 当地医院头颅MRI检查发现双侧额、颞、顶叶长T_1长T_2异常信号, 诊断"单纯疱疹病毒性脑炎"。经抗病毒、抗癫痫治疗, 患者意识清醒, 未再出现肢体抽搐出院。6年前患者因腹泻、发热再次出现发作性意识丧失、四肢抽搐, 在当地医院复查MRI发现左侧枕叶病变, 与9年半前相比右侧颞叶病变明显缩小, 左侧颞叶病变消失。诊断"症状性癫痫"。口服丙戊酸钠片0.25 g, 3次/d, 治疗, 四肢抽搐、意识丧失仍反复发作, 智能进行性下降。3年前改服"藏药"治疗, 意识丧失、肢体抽搐发作频率明显减少。1年前突发左侧上下肢瘫痪(上肢持物不稳、下肢行走拖行), 经静滴胞二磷胆碱、针灸治疗, 5 d后肢体瘫痪完全缓解。入院前1个月再次出现左侧肢体瘫痪, 伴精神症状(易激惹、言语增多、幻视), 当地医院再次复查MRI发现双侧额叶、颞叶长T1长T2异常信号。转入我院。出生情况好, 自幼发育无明显异常。无头部外伤史。其外祖母、母亲均在40余岁出现耳聋或听力下降, 其小姨有"反复肢体抽搐"病史。入院查体: 生命体征正常, 意识清楚, 主被动接触可, 反应力、记忆力、理解力减退, 双耳听力下降, 左侧中枢性面瘫, 左侧上、下肢肌力Ⅳ$^+$级, 左上下肢腱反射较右侧活跃, 双下肢Babinski's阳性。脑电图: 中度异常。TCD未见明显异常。腰穿脑脊液压力正常, 蛋白0.78 g/L, 余正常。血乳酸: 静息3.59 mmol/L, 活动10 min后5.71 mmol/L(正常值0.7~2.1 mmol/L)。血常规、肝肾功、血脂、心肌酶谱均正常。

1.2 影像学表现

1999年10月头颅MRI文字报告(片子丢失)左侧颞、顶、枕叶, 右侧颞顶叶长T1长T2异常信号。2003年2月头颅CT(文字报告)见左侧顶叶低密度灶; 4月头颅MRI见左侧枕叶长T_1长T_2异常信号(图1A), 与1999年MRI相比右侧颞叶病变明显缩小, 左侧颞叶病变消失。2008年6月头颅MRI见双侧颞叶皮质病灶, 与2003年4月头颅MRI相比左侧枕叶病灶消失。2009年10月头颅MRI见双侧颞、顶叶皮质及皮质下白质长T_1

(下转240页)

【通信作者】 陈晓燕, E-mail: cq1997@163.com

可溶性的培养液上清表达。Ply 作为天然的溶血素，可以破坏细胞的脂质双分子层从而发挥生物学作用。我们采用了溶血实验以验证其溶细胞活性。结果表明，我们表达的 Ply 重组蛋白具有极高的溶血活性，在 100 ng/ml 时就可以完全溶解红细胞。

血管内皮细胞是肺炎链球菌及其分泌的毒力蛋白入血的重要屏障之一，故本实验采用了人脐静脉内皮细胞作为切入点，应用 MTT 法初步观察了经不同浓度 Ply 重组蛋白作用后 HUVEC 增殖的变化。结果显示 Ply 重组蛋白的加入明显抑制了 HUVEC 的生长，并呈明显的时间和剂量依赖性，IC_{50}（24 h）为 1.525 μg/ml。

综上所述，Ply 在肺炎链球菌的致病过程中发挥着重要作用。因此，本研究中我们成功表达的有活性的 Ply 重组蛋白将为进一步阐明宿主对 Ply 的防御应答，及以 ply 为靶点的疫苗和抗菌药物开发提供一定的研究基础。

参考文献：

[1] Bogaert D, de-Groot R, Hermans P W. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease[J]. Lancet Infect Dis, 2004, 4(3): 144-154.

[2] Kanclerski K, Mollby R. Production and purification of Streptococcus pneumoniae hemolysin (pneumolysin)[J]. J Clin Microbiol, 1987, 25(2): 222-225.

[3] Rubins J B, Charboneau D, Fasching C, *et al*. Distinct roles for pneumolysin's cytotoxic and complement activities in the pathogenesis of pneumococcal pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(4 Pt 1): 1339-1346.

[4] Kadioglu A, Weiser J N, Paton J C, *et al*. The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2008, 6(4): 288-301.

[5] Shoma S, Tsuchiya K, Kawamura I, *et al*. Critical involvement of pneumolysin in production of interleukin-1alpha and caspase-1-dependent cytokines in infection with Streptococcus pneumoniae *in vitro*: a novel function of pneumolysin in caspase-1 activation[J]. Infect Immun, 2008, 76(4): 1547-1557.

[6] 袁军，陈曜，曹炬，等. 肺炎链球菌毒力因子 ClpP 蛋白酶的体外表达及纯化[J]. 第三军医大学学报，2008，30(18)：1753-1755.

[7] 龚艺，崔亚利，何於娟，等. 肺炎链球菌假想蛋白 SPD0414 的表达纯化及保守性分析[J]. 中国免疫学杂志，2010，26(9)：824-827.

[8] Mary E M, Kathryn S M, Clare C M, *et al*. Cholesterol as treatment for pneumococcal keratitis: cholesterol-specific inhibition of pneumolysin in the cornea[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(6): 2661-2666.

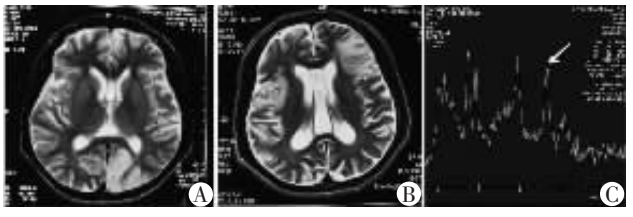
[9] Braun J S, Hoffmann O, Schickhaus M, *et al*. Pneumolysin causes neuronal cell death through mitochondrial damage[J]. Infect Immun, 2007, 75(9): 4245-4254.

[10] Beurg M, Hafidi A, Skinner L, *et al*. The mechanism of pneumolysin-induced cochlear hair cell death in the rat[J]. J Physiol, 2005, 568(Pt 1): 211-227.

（收稿 2010-09-09 修回 2010-10-30）
（编辑 张 维）

（上接 236 页）

长 T_2 异常改变（图 1B）；2009 年 10 月 MRS 发现病变部位（图 1B 中颞顶叶）N-乙酰天冬氨酸（NAA 峰）下降，出现增高的乳酸（Lac）双峰（图 1C 中箭头所示）。



A：2003 年 4 月 MRI 表现；B：2009 年 10 月 MRI 表现；C：2009 年 10 月 MRS 表现 ↑：增高的乳酸（Lac）双峰

图 1 MELAS 型线粒体脑肌病患者影像学表现

1.3 基因检测

经对患者肝素抗凝静脉血进行线粒体 DNA3243 位点和 11084 位点序列测定，发现患者线粒体 DNA3243 位点发生突变（该位点为杂合子）。故在基因水平上确诊患者为线粒体 DNA3243 位点发生突变所致的 MELAS 型线粒体脑肌病。

2 讨论

线粒体脑病中 80% 为 MELAS，多在 40 岁前起病，儿童期更多，临床表现复杂多样，可为突发卒中、偏瘫、偏盲、皮质盲、反复癫痫发作、神经性耳聋、智能低下和偏侧头痛等，极易误诊为脑炎、脑梗死、癫痫、重症肌无力、多发性硬化和周期性麻痹等。MELAS 的头颅 MRI 表现具有部位多变、不对称性和游走性等特点。病灶分布以颞顶叶、额叶及枕叶多见，表现为皮质及皮质下白质片状异常信号。典型特征为大脑半球皮质层状坏死[2]。病灶范围与脑血管供血区分布不一致，随着病情好转，病灶可自行消失，此与受损局部脑组织的 ATP 减少有关，而非血管缺血所致。脑功能磁共振检查可发现病变区域 N-乙酰天冬氨酸降低，出现增高的乳酸双峰，可以作为一种早期发现本病的有效手段[3]。但确诊需肌肉活检见到破碎红纤维或基因检测发现 mt DNA A3243G 突变。本病例反复出现癫痫、卒中样发作、耳聋等 MELAS 的典型症状，且多次影像学检查发现颅内具有游走性及不对称性病灶，有母系家族史。临床表现和 MRI、MRS 均符合典型 MELAS 表现，然而病程长达 10 年却一直被误诊为症状性癫痫、脑炎后遗症，主要是对本病缺乏认识。目前对该病尚无根治方法，但若早期诊断，予大剂量的 B 族维生素、辅酶 Q10、ATP、CoA 等治疗，病情可以得到一定程度的控制，对改善预后，延长生存期能起到重要作用。故临床上遇到患者出现反复癫痫、卒中发作、耳聋、视力障碍等不同寻常的症状时，应当考虑存在 MELAS 的可能性，可选择血乳酸、神经影像（MRI、MRS）及基因测定。

参考文献：

[1] 白亚辉，任传成. 线粒体 DNA 突变与线粒体脑肌病[J]. 临床神经病学杂志，2008，21(6)：471-472.

[2] 李国雄，阳昱恒，王凤鸣. MELAS 型线粒体脑肌病的 MRI 诊断[J]. 中国临床神经外科杂志，2009，14(3)：144-147.

[3] 冯逢，有慧，高晶，等. 质子磁共振波谱对 MELAS 诊断的初步评价[J]. 中国医学影像技术，2006，22(6)：822-825.

（收稿 2010-08-24 修回 2010-09-17）
（编辑 吴培红）