

论著

线粒体脑肌病的临床特征及MRI影像诊断分析

河南省信阳市第四人民医院

(河南 信阳 464006)

李长海

【摘要】 目的 研究线粒体脑肌病(ME)的临床特征和MRI影像诊断分析。方法 选取我院2011年2月~2015年3月神经内科收治确诊的18例ME患者,通过脑电图、肌电图、血液生化检测和影像观察等手段回顾性分析ME患者的临床特征,并进一步探讨MRI的影像特征及诊断价值。结果 该18例ME患者脑电图检测出现16例异常,5例轻度,7例中度,4例重度;肌电图有15例出现肌源性损伤和(或)神经源性损伤;血液生化检测显示14例LA异常较高,部分患者伴有CPK、LDH异常升高表达;肌活检显示12例出现RRF和线粒体异常增多或结构异常。MRI影像显示16例信号呈T1WI低信号、T2WI高信号表达;16例病变部位主要位于大脑皮质和深部脑灰质部,仅少数患者脑干和白质部位可见受累;有15例显示有脑萎缩(大小脑)症状。结论 ME临床症状主要为癫痫、智力障碍和肢体运动受限等,临床常规检测手段中多表现为脑电图异常,肌电图肌源性和(或)神经源性损伤,肌活检RRF核线粒体增多或结构异常、血液生化检测LA异常较高,部分患者CPK、LDH异常升高表达等临床特征;MRI影像具有一定的信号强弱表达特征,且对显示病变部位和脑萎缩等效果较好,临床中可结合ME的MRI影像结果和临床特征进行有效诊断。

【关键词】线粒体脑肌病; 病理特征

【中图分类号】R742

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.07.001

通讯作者: 李长海

Clinical Features and MRI Diagnosis of Mitochondrial Encephalomyopathies

LI Chang-hai. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 464100, Henan Province, China

[Abstract] **Objective** To study the clinical features and MRI diagnosis of mitochondrial encephalomyopathies (ME). **Methods** A total of 18 cases of ME patients admitted to our hospital during February 2011 to March 2015 were enrolled in the study. The clinical features of ME patients were retrospectively analyzed by electroencephalogram (EEG), electromyography (EMG), blood biochemical detection and imaging observation. The MRI findings and diagnosis value were explored. **Results** Among 18 cases of ME patients, there were 16 cases with abnormal EEG detected, the disease was mild in 5 cases, moderate in 7 cases, and severe in 4 cases. EMG showed 15 cases of myogenic injury and (or) neurogenic injury. Blood biochemical detection showed 14 cases of abnormally high LA, some patients with abnormally increased expression of CPK and LDH. Muscle biopsy showed abnormally increased RRF and mitochondria or structural abnormalities in 12 cases. MRI imaging showed low signal on T1WI and high signal on T2WI in 16 cases. 16 cases of lesions were mainly located in cerebral cortex and deep gray matter, there was involvement of white matter and brainstem in only a minority of patients. 15 cases showed symptoms of brain atrophy. **Conclusion** The main clinical symptoms of ME include epilepsy, mental disorder and limb movement restriction. In terms of routine clinical detection means, EEG shows abnormalities, EMG shows myogenic and (or) neurogenic injury, muscle biopsy shows increased RRF nuclear mitochondria or structural abnormalities, blood biochemical detection shows abnormally high LA, abnormally high expression of CPK and LDH in some patients. MRI images show certain signal intensity characteristics. It can well display the location of lesions and brain atrophy. In clinical practice, MRI images of ME can be combined with clinical features for effective diagnosis.

[Key words] Mitochondrial Encephalomyopathies; Pathological Features; MRI

ME是一组由线粒体DNA和(或)核DNA缺陷引起线粒体结构和(或)功能障碍进而导致的以脑和横纹肌受累为主的多系统疾病,多发于青中年群体且具有较高的母系遗传性,患者临床多表现为突发性脑卒中、癫痫、智力发育迟缓或明显衰退、身材矮小等症状^[1-2]。以往由于ME较为少见和症状表现缺乏特异性,使得临床较易误诊为脑梗死、癫痫和脑炎等疾病^[3]。近年来随着实验室检查、MRI和CT影像及病理检查等手段的丰富和改进,引起人们对ME的深入关注,据此我院于2011年2月~2015年3月对收治的18例ME患者进行系统回顾性分析,旨在探讨ME的临床病理特征,并进一步分析MRI的影像诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 该18例ME患者均于2011年2月~2015年3月入我院神经内科住院观察,均经腓肠肌肌肉活检确诊。其中男11例,女7例,年龄23~54岁,平均(33.1±3.6)岁,病程8个月~5年,平均(2.8±0.7)年。入院时临床观察显示14例出现肢体乏力,运动功能受限,8例出现智力障碍(发育迟缓、下降),6例出现癫痫且其中4例出现反复癫痫,6例出现头痛头晕感,3例偏瘫,2例出现视觉听觉轻度障碍。本次研究经院伦理委员会审核批准且所有患者及家属入院时均说

明研究目的并同意签署知情同意书。

1.2 研究方法 患者入院后均接受脑电图、肌电图检查、MRI神经影像检查、血液生化及病理检查等，严格记录检查观察结果。

1.2.1 脑电图检查：脑电图采用脑电综合分析仪按照国际10/20系统放置头皮电极，并以双耳为参考电极，根据脑电波观察分为轻度、中度和重度异常。轻度异常： α 节律很不规则或不稳定，睁眼抑制反应消失或不显著。额区或各区出现高幅 β 波，Q波活动增加，过度换气后出现高幅Q波；中度异常： α 节活动频率减慢消失，有较为明显的不对称。弥散性Q活动占优势，过度换气后成组或成群出现高幅度 δ 波；重度异常：弥散性Q及 δ 活动占优势，在慢波间为高电压 δ 活动， α 节律消失或变缓慢，出现阵发性 δ 波和爆发性抑制活动或平坦活动变化。

1.2.2 肌电图检查：肌电图采用肌电图仪，取患者股四头肌、腓肠肌、三角肌、肱二头肌、小指展肌等处进行检测，观察安静状态下的正相电位、纤颤电位以及轻收缩和大力收缩时肌电图表现。

1.2.3 MRI影像检查：采用GE3.0T核磁共振仪进行颅脑检查，SE序列：横轴面T1WI和T2WI，矢状面T1WI扫描，参数设置：层厚6~8mm，间距1~2mm，增强扫描采用0.2mmol/Kg的钆喷替酸葡甲胺造影剂。

1.2.4 血液生化检测：患者空腹抽血2~3ml，常规抗凝冷却行血清分离，取上层清液采用分光光度法检测血乳酸(LA)，采用Hughes比色法测量肌酸磷酸激酶

(CPK)和乳酸→丙酮酸法检测乳酸脱氢酶(LDH)。正常参考值：LA(全血乳酸测定)0.5~1.7mmol/L；CPK：男28.3~75.0U/L，女14.5~45.0U/L；LDH0.8~1.5 μ mol·s⁻¹/L。

1.2.5 肌活检：取股四头肌组织行病理组织学检测，一部分通过液氮异戊烷速冻处理后切片行HE染色并在光学显微镜观察；另一部分经戊二醛和锇酸固定，树脂包埋后超薄切片，双染后置于电子显微镜观察。

1.3 数据处理 选用统计学软件SPSS19.0对研究数据进行分析和处理，计数资料采取率(%)表示，计量资料($x \pm s$)表示，组内对比进行 χ^2 检验和t值检验，以 $P < 0.05$ 为有显著性差异和统计学意义。

2 结 果

2.1 临床特征分析

2.1.1 脑电图结果：脑电

图显示正常占11.11%(2/18)，异常88.89%(16/18)，其中轻度异常5例，中度异常7例，重度异常4例。可知ME患者中脑电图异常比重明显较高，差异显著($\chi^2=21.778$ ， $P < 0.05$)。

2.1.2 肌电图结果：肌电图显示正常16.67%(3/18)，肌源性损伤33.33%(6/18)，神经源性损伤27.78%(5/18)，合并混合损伤22.22%(4/18)。可知ME患者中出现肌源性和(或)神经源性损伤比较明显较高，差异显著($\chi^2=16.000$ ， $P < 0.05$)。

2.1.3 血液生化检测结果：LA检测正常占22.22%(4/18)，LA异常高表达占77.78%(14/18)，其中有4例患者LA检测甚至 ≥ 3 mmol/L；CPK和LDH检测显示正常占38.89%(7/18)，其余61.11%(11/18)均显示异常较高表达，其中CPK最高可达1545IU/L，LDH最高为4865IU/L。可知ME患者中LA异常高表达比重较高，差异显著($\chi^2=11.11$ ， $P < 0.05$)，部分

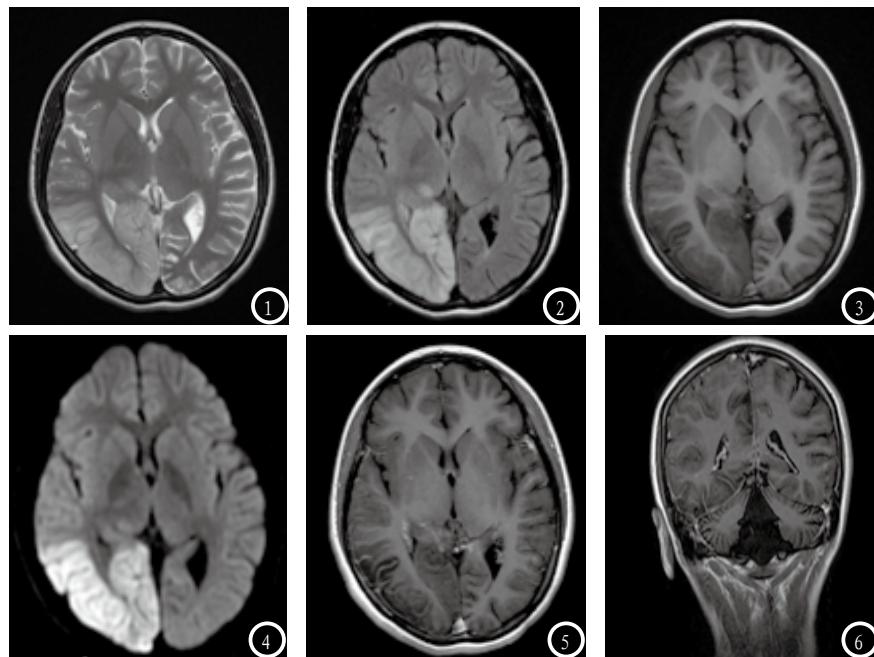


图1-2 双侧大脑半球对称，灰白质对比正常，右侧颞顶枕叶皮层见大片状T1长T2信号，DWI扩散受限呈高信号，四脑室扩散，中线结构居中。图3 垂体、视交叉、双侧听神经干形态、信号未见异常。图4 左侧上颌窦粘膜增厚呈长T2信号。图5 静脉注入Gd-DTPA增强扫描：脑实质内未见异常强化。图6 脑MRA示：双侧大脑前动脉、双侧大脑中动脉、双侧大脑后动脉、双侧颈内动脉颅内段走形自然，管壁光整，管腔未见狭窄或闭塞，基底动脉及双侧椎动脉显影良好，管壁光整，管腔未见狭窄或闭塞。

患者CPK、LDH呈异常表达特征。

2.1.4 肌活检结果：检测结果显示正常33.33% (6/18)，出现破碎红纤维 (RRF) 占27.78% (5/18)，电镜下观察线粒体异常增多和(或)结构异常38.89% (7/18)。可知ME患者中肌活检显示异常比较高，差异显著 ($\chi^2=4.000$, $P<0.05$)。

2.2 MRI影像分析

2.2.1 MRI影像特征：(1)病灶部位：ME患者病变发生部位有16例位于颞叶、枕叶及顶叶皮层，且病变不按血管分布区分布，而是具有一定的对称性，在MRI上观察显示边界欠清。其中有13例病灶呈明显的对称性或对称趋势。有2例患者脑干处发现病灶，有1例可见白质轻度受累。(2)信号：16例ME患者颅内病灶表现为T1WI低信号、T2WI高信号，有2例T1WI、T2WI和DWI上未出现明显异常信号，但通过病理活检确诊存在病变。(3)脑萎缩：有15例影像观察存在大脑和(或)小脑萎缩，其中大脑萎缩5例，小脑萎缩4例，大小脑损伤6例。此外有2例显示正常，有1例显示桥脑处存在脑萎缩表现。

2.2.2 MRI病例分析：图1-6为1例可疑ME患者MRI影像图，后经北京儿童医院确诊为ME，女，14岁。诊断结果：右侧颞顶枕叶异常信号，考虑线粒体脑肌病可能性大；脑MRA未见异常；左侧上颌窦炎。

3 讨 论

3.1 ME的发病机制及诊断

ME的研究起步较晚，其完整发病机制尚未完全明确，也未形成统一的诊断标准和确切疗法，目前医学上大多认为带有遗传物质的

线粒体DNA和壁细胞、DNA代谢过程中受活性氧的影响引起载体酶障碍，进而导致糖原等物质无法进入线粒体，影响三磷酸腺苷的正常合成等是ME发病的重要参与因素，并把骨骼肌活检作为确诊标准^[4-5]。ME早期诊断较为困难，常规检测较易出现误诊和漏诊，因此进一步了解ME的临床特征显得尤为重要。郭章宝^[6]研究认为ME是一组综合征，一般症状外卒中样发作、眼外肌麻痹等非常规症状均提示患有ME的可能，而临床常规手段检测的联合观察对强化诊断具有重要意义。

3.2 ME的临床特征

本次研究中我院观察ME患者主要表现为癫痫、肢体功能障碍、听视觉障碍，部分患者出现身材矮小等非特异性症状。大部分患者在脑电图和肌电图上可见明显的病理特征，脑内波动异常，肌电图可以较好的反应周围神经、神经元、神经肌肉接头和肌肉本身的功能状态，结果提示ME大多伴有神经系统损害或功能障碍症状。实验室血液生化检测可见LA异常升高作为其突出特征，结果显示LA异常升高比高达77.78%，此外也有部分患者出现CPK、LDH异常升高表达，这和高乐虹^[7]等的研究结果基本相吻合，该研究认为受线粒体异常的影响，三磷酸腺苷合成障碍，酵解过程中的含氧量下降，是引起LA等指标上升的主要原因。RRF是由脂肪、糖原与异常线粒体等堆积而成，并进一步影响线粒体的表达及结构变化^[8]。本次观察中出现RRF和线粒体增多和(或)结构异常比重为66.67%，高于肌活检显示正常比重，但肌活检的RRF等异常表达也可存在其他疾病中，而非ME的特异性表达，不能作为独立诊断依据。

3.3 ME的MRI特征

MRI在ME早期诊断中具有较好的敏感性和灵敏度，本次研究中MRI在病灶部位、信号表达及脑萎缩等方面均具有较好的影像特征，ME的病灶部位分布较广，但主要分布于颞叶、枕叶及顶叶皮层部位，刘玥^[9]研究也认为MRI可表示基底节神经核体质沉积、脑皮质信号异常等，其中枕叶、颞叶等部位病变频率最高。脑萎缩是ME较为常见的影像体征，与此对应在T1WI上主要呈低信号、T2WI呈高信号表达，但也有研究^[10]认为部分患者病灶部位受血脑屏障异常、压迫脑室等影响，出现不同程度的病灶部肿胀情况，因此MRI尤其是对急性期ME患者观察时还应仔细观察颅内微小病变和有无肿胀。

综上，尽管ME的临床症状较为复杂且特异性较低，但结合常规检测手段的临床特征和MRI影像结果，可为早期诊断和指导治疗提供重要参考价值。

参考文献

- [1] 刘晓莉, 包新华, 马伟楠等. 儿童线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作临床、病理及分子生物学特点 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51 (2): 130-135.
- [2] Wang YX, Le WD. Progress in Diagnosing Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes [J]. Chinese medical journal, 2015, 128 (13): 1820-1825.
- [3] 康凌, 郑海虎. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和脑卒中样发作综合征5例分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13 (11): 1358-1360.

(下转第 14 页)