

# 线粒体病的治疗进展

王佳音<sup>1,2</sup>, 庄星宇<sup>1,2</sup>, 王佳宁<sup>1,2</sup>, 纪坤乾<sup>1,2</sup>, 焉传祝<sup>1,2</sup>

**摘要:** 线粒体病是指由于线粒体 DNA 或核 DNA 缺陷引起线粒体呼吸链氧化磷酸化功能障碍为特点的遗传性疾病,临床表现复杂多样,常累及多个器官和系统,其中以能量需求较旺盛的神经系统和肌肉的病变为主要表现。目前,大多数线粒体病尚缺乏有效的治疗方法,临床上需要多学科联合管理,综合运用各种治疗手段,为线粒体病患者提供个性化的治疗方案。治疗原则为通过药物、饮食调节和运动管理及时纠正不正常的病理和生理过程,及时治疗各个系统的损害及预防各类并发症。

**关键词:** 线粒体病; 治疗; 临床表现; 诊断

**中图分类号:** R746; R496

**文献标识码:** A

**Advances in the treatment of mitochondrial diseases** WANG Jiayin, ZHUANG Xingyu, WANG Jianing, et al. (Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Qingdao 266035, China)

**Abstract:** Mitochondrial diseases are a group of hereditary disorders characterized by impaired oxidative phosphorylation in the mitochondrial respiratory chain caused by defects in either mitochondrial DNA or nuclear DNA, and such diseases have complex and diverse clinical manifestations and often involve multiple organs and systems, with the main manifestation of lesions in the nervous system and muscles due to their high energy demands. At present, there is still a lack of effective therapies for most mitochondrial diseases, and therefore, multidisciplinary management is essential in clinical practice, integrating various therapeutic approaches to provide personalized treatment regimens for patients with mitochondrial diseases. The primary treatment principle involves the timely correction of pathological and physiological abnormalities through pharmacological interventions, dietary modifications, and exercise management, along with the prompt treatment of system-specific impairments and the prevention of potential complications.

**Key words:** Mitochondrial diseases; Treatment; Clinical manifestations; Diagnosis

线粒体病是一组由于线粒体 DNA (mtDNA) 和 (或) 核 DNA (nDNA) 的遗传缺陷而引起的线粒体氧化磷酸化异常而导致的一组复杂的代谢障碍疾病<sup>[1]</sup>。自 1962 年 Luft 等<sup>[2]</sup>报道首例经生化检查证实存在线粒体氧化磷酸化脱偶联的患者以来,人们对线粒体病的认识有了迅速发展。线粒体病的临床异质性很大,可以发生在任何年龄,可能涉及任何器官、组织和系统,尤其是能量需求旺盛的肌肉和中枢神经组织,一旦线粒体不能提供足够的能量,则可引起细胞退变甚至坏死,导致这些组织和器官功能的减退,出现相应的临床症状<sup>[3]</sup>。16 岁以下青少年期起病的发病率为 5/10 万人~15/10 万人,成年期起病的患者中,由 mtDNA 突变导致的发病率为 9.6/10 万人~10.8/10 万人, nDNA 突变导致的发病率为 2.9/10 万人<sup>[4]</sup>。根据临床表现不同,可大致分为:线粒体脑病(如 Leigh 综合征、Alpers 综合征)、线粒体脑肌病(如线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作综合征、线粒体神经胃肠型脑肌病)、线粒体肌病(如慢性进行性眼外肌麻痹、单纯线粒体肌病)、线粒体神经病(如 Leber 遗传性视神经病变)。

## 1 评估与诊断

线粒体病的诊断方法涵盖了多个方面,包括临床表现、实验室检查、影像学检查、基因检测及病理

学检查。

**1.1 生化检查** 血清乳酸、CK、丙酮酸、酰基肉碱、升高是线粒体病的重要指标,尤其在 MELAS 等疾病中较为常见。血清中的某些氨基酸,特别是分支链氨基酸(如亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸)的浓度可能在某些线粒体病(如 Alpers 病)中发生变化,异常的氨基酸谱有助于诊断特定类型的线粒体病<sup>[5]</sup>。

**1.2 电生理检查** 伴肌无力患者进行肌电图检查,出现肌源性损害提示存在肌肉病,出现神经源性损害提示伴周围神经损害。伴随周围神经病的患者进行周围神经传导速度检查,可以发现运动或感觉神经的动作电位波幅下降,提示存在轴索性神经病变。视觉和听觉诱发电位检查可以发现视神经或听神经损害。线粒体脑病的患者可以发现脑电图弥漫性或灶性异常,或癫痫样放电<sup>[6]</sup>。KSS 行心电图检查可以发现各种类型的传导阻滞等异常改变。

收稿日期:2025-01-01;修订日期:2025-03-30

基金项目:国家自然科学基金(82171394, 82371410)

作者单位:[1. 山东大学齐鲁医院(青岛)神经内科,山东 青岛 266035;

2. 山东省罕见病线粒体医学重点实验室,山东 济南 250012]

通信作者:焉传祝, E-mail:czyan@sdu.edu.cn

1.3 影像学检查 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS) 患者的头部 MRI 往往显示卒中样发作期在颞、顶、枕叶的大脑皮质以及皮质下白质出现长  $T_2$  信号, 病灶可以动态变化, 可有局部脑萎缩, CT 可见双侧基底节钙化<sup>[7]</sup>。Leigh 综合征的头部 MRI 显示双侧基底节、中脑导水管周围、四脑室底部对称长  $T_2$  信号, 少数患者存在脑白质弥漫性异常<sup>[8]</sup>。KSS 的头部 MRI 多表现为脑萎缩, 皮质下白质以及丘脑、基底节和脑干的长  $T_2$  信号。线粒体神经胃肠脑肌病 (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE) 的头部 MRI 显示广泛脑白质病变, Alpers 综合征的头部 MRI 多表现为脑萎缩以及皮质下白质长  $T_2$  信号, 以顶叶和枕叶为主<sup>[9]</sup>。MRI 可见乳酸峰。对伴随心脏损害的患者进行心肌 MRI 检查, 可以发现亚临床的心肌病变<sup>[10]</sup>。

1.4 病理检查 一般取肢体近端肌肉标本进行冰冻切片的组织学和酶组织化学染色。可见破碎样红纤维 (ragged red fibres, RRF)、琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 深染的肌纤维或血管、细胞色素氧化酶 C (cytochrome C oxidase, COX) 阴性肌纤维以及深染的肌纤维, 上述改变也出现在其他神经肌肉疾病中。年龄 >40 岁的健康人可以出现个别肌纤维 COX 阳性的 RRF、SDH 深染肌纤维以及 COX 阴性肌纤维<sup>[11]</sup>。

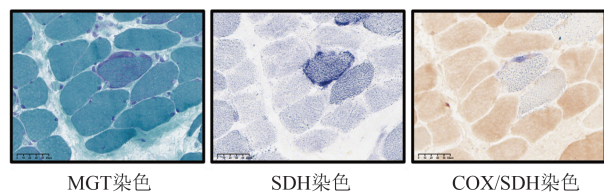


图1 线粒体病患者肌肉活检典型病理表现

1.5 基因检查 mtDNA 突变率在不同组织存在巨大差异, 需要依据线粒体病的类型选择不同组织标本进行检查。因 mtDNA 或 nDNA 突变的类型不同以及各种类型的线粒体病具有独特突变规律, 可以选择进行一代或二代基因检查方法<sup>[12]</sup>。

## 2 线粒体病的治疗

线粒体病的治疗需要多学科联合管理, 综合运用各种治疗手段, 为线粒体病患者提供个性化的治

疗方案。

2.1 饮食治疗 应当保持充足的饮食以维持能量代谢的平衡和稳定, 避免饥饿、饮酒、高脂肪低糖饮食<sup>[13]</sup>。生酮饮食在治疗线粒体病方面具有一定作用, 它能通过增加酮体作为替代能源, 为细胞提供能量, 从而改善线粒体功能障碍导致的能量不足问题。但不良反应发生率高, 需要高度个性化的管理, 在 mtDNA 缺失和线粒体 DNA 耗竭症中是禁忌<sup>[14]</sup>。

2.2 运动疗法 有氧耐力锻炼可以提高线粒体肌病患者的肌力。尽可能不要在空腹或饥饿状态下过度活动或用脑, 防止诱发代谢危象。一般从低强度短时间的锻炼开始, 逐渐增加锻炼的强度和持续时间, 有发热、肌肉疼痛、肌肉痉挛者都不宜锻炼<sup>[15]</sup>。

2.3 针对线粒体功能障碍的药物治疗 “鸡尾酒” 疗法是线粒体病的常见治疗方法<sup>[16]</sup>, 通过抗氧化、清除自由基和补充辅酶/辅基/底物来改善患者症状, 常用药物包括: (1) 电子受体, 如维生素 K、维生素 C 和辅酶 Q10, 帮助改善线粒体的能量代谢; (2) 辅酶/补充和支持健康底物, 如维生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>2</sub>、肉碱、肌酸、硫辛酸、精氨酸、叶酸等, 有助于线粒体功能和能量生成。(3) 自由基清除剂, 如维生素 E、辅酶 Q10、艾地苯醌、谷胱甘肽等, 有助于减少氧化应激, 保护线粒体免受损害。

## 3 症状性治疗

3.1 癫痫的治疗 治疗原则与其他病因导致的癫痫的治疗基本一致, 拉莫三嗪、苯二氮草类、托吡酯和左乙拉西坦均可用于线粒体病患者的癫痫治疗<sup>[17]</sup>, 拉莫三嗪和左乙拉西坦为治疗肌阵挛癫痫伴破碎红纤维 (myoclonic epilepsy with ragged-red fibers, MERRF) 的一线药物<sup>[18]</sup>。

3.2 心脏病治疗 室性心动过速或肥厚型心肌病伴严重低血压的患者, 可安装植入式心脏复律除颤器, 存在冠状动脉病变或外周血管硬化的患者需行血管介入治疗<sup>[19]</sup>。

3.3 手术治疗 线粒体病患者的手术治疗需要多学科协作, 术前全面评估、术中谨慎管理以及术后密切监测是确保手术成功和患者安全的关键。手术应以最小化代谢应激和创伤为目标。麻醉药物选择避免使用可能抑制线粒体功能的药物 (如丙泊酚、挥发性麻醉剂), 优先使用对线粒体影响较小的药物 (如阿片类药物、苯二氮草类药物)<sup>[20,21]</sup>。

#### 4 慎用药物

慎用药物主要包括导致影响 mtDNA 复制的环磷酰胺、卡铂、拉米夫定、替比夫定和齐多夫定、干扰素、卡维地洛、布比卡因、阿替卡因、吩噻嗪等;抑制非竞争性三磷酸腺苷酶的  $\beta$  阻滞剂;抑制呼吸链电子传递的乙酰水杨酸、七氟醚;抑制内源性辅酶 Q 合成的他汀类药物;抑制脂肪酸  $\beta$  氧化的四环素、胺碘酮;降低线粒体蛋白合成及减少线粒体的数量的苯巴比妥、氯霉素;降低肉碱水平及降低呼吸链酶复合体活性的阿霉素、丙戊酸钠;导致乳酸酸中毒的双胍类药物及利奈唑胺<sup>[22]</sup>。临床使用时应综合权衡药物的药效、不良反应和性价比,并结合患者的具体病情个体化治疗,可以在综合评判的前提下谨慎地使用这些药物,一旦发生不良反应,立即停用<sup>[23]</sup>。

#### 5 线粒体病的治疗进展

**5.1 线粒体 tRNA 修饰** 线粒体 tRNA 上含有 18 种转录后修饰。这些修饰对于稳定 tRNA 结构,介导密码子与反密码子的相互作用具有重要作用。线粒体 tRNA 发生突变后可通过影响特定线粒体 tRNA 修饰水平进而导致线粒体功能紊乱及疾病的发生。

牛磺酸与 mt-tRNA 上的尿苷结合形成 5-牛磺酸甲基尿苷,参与 mt-tRNA 亮氨酸(mt-tRNA<sup>Leu</sup>)和赖氨酸(mt-tRNA<sup>Lys</sup>)的转录后修饰,使得 tRNA 能够正常识别对应密码子,在 mtDNA 编码蛋白的翻译过程发挥重要作用。位于 mt-tRNA<sup>Leu</sup> 上的突变,可导致 mt-tRNA<sup>Leu</sup> 牛磺酸修饰缺陷,使电子传递链组分的翻译受损,与多种线粒体疾病的发生有关<sup>[24]</sup>。在细胞模型中,0.3 mmol 的牛磺酸提高了携带 m. 3243A>G 突变细胞的线粒体膜电位,并对 MELAS 患者来源的未分化诱导多能干细胞(iPSC)和 iPSC 来源的视网膜色素上皮细胞(RPE)发挥作用,改善其线粒体功能障碍<sup>[25]</sup>。在一项 MELAS 患者口服牛磺酸补充剂的临床研究中发现,9~12 g/d,使用 52 周后可一定程度地降低卒中样发作的发生率,提高血液和脑脊液的牛磺酸水平,并增加外周血白细胞 mt-tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 的牛磺酸修饰水平<sup>[26]</sup>。此外,在携带 mt-tRNA<sup>Trp</sup>m. 554 1C>T 位点突变的细胞模型中,补充牛磺酸可明显改善线粒体功能<sup>[27]</sup>。但是与其他神经活性氨基酸相比,牛磺酸因其独特的结构而难以穿过血脑屏障,因此如何开发更有效的可透过血脑屏障的牛磺酸类似

物,对于降低 MELAS 患者的卒中样发作至关重要。

奎因是人体内的一种微量营养素,通过参与 mt-tRNA 的 Q 修饰,调节 mtDNA 的翻译效率,真核生物奎因的摄取主要依赖饮食及肠道菌群分泌,通过肠道上皮细胞吸收分布到各个组织,其中以脑组织的含量最为丰富,Q 修饰是目前已知最复杂的 RNA 修饰,仅发生于线粒体 tRNA 组氨酸(mt-tRNA<sup>His</sup>),天冬酰胺(mt-tRNA<sup>Asn</sup>),酪氨酸(mt-tRNA<sup>Tyr</sup>),天冬氨酸(mt-tRNA<sup>Asp</sup>)反密码子的摆动位置。以往的研究已发现,外源性补充奎因可以提高细胞内 Q 修饰水平,并改善 mt-tRNA<sup>Asn</sup> m. 5708C>T 位点细胞模型的线粒体功能<sup>[28]</sup>。然而,目前尚缺少奎因在线粒体疾病动物模型中的研究,此外关于奎因吸收及再利用的机制,以及病理条件下奎因缺乏的机制和影响尚不清楚。

**5.2 线粒体增殖疗法** 通过增加线粒体生物发生被认为是可能恢复患者线粒体功能的一种方式,过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)亚型,以及其中一个亚型的转录共激活因子—PPAR- $\gamma$  共激活因子 1- $\alpha$ (PGC1 $\alpha$ ),现已被确认为线粒体生物发生的关键因子,它们启动了与线粒体功能密切相关的其他基因的表达。苯扎贝特是一种常规用于治疗高脂血症的泛 PPAR 激动剂,已被试点用于线粒体肌病患者<sup>[29]</sup>。一项针对 6 例携带 m. 3243A>G 突变的线粒体肌病患者的研究显示,每日 600~1 200 mg、为期 12 周的苯扎贝特治疗未引发严重不良反应,肝功能保持正常,且短期疗效表现为心脏功能改善(MRI 显示收缩末期容积增加)及肌肉中 COX 酶活性缺失肌纤维减少。然而,血清线粒体疾病生物标志物 FGF-21 和 GDF-15 水平显著升高,提示潜在代谢紊乱风险。尽管短期治疗显示部分有益效应,但代谢标志物的异常升高及基因表达下调(如氧化磷酸化相关基因)引发对长期安全性的担忧。

**5.3 恢复 NAD<sup>+</sup> 水平** NAD<sup>+</sup> 是多种关键蛋白质功能所必需的底物,在含有缺陷线粒体的细胞中,一个显著的变化是 NAD<sup>+</sup> 的减少以及 NAD<sup>+</sup>/NADH 比率的降低,为了补偿这种减少,糖酵解产生的丙酮酸由于缺陷呼吸链的使用减少而积累,随后通过乳酸脱氢酶的作用被还原为乳酸,同时伴随 NADH 的氧化<sup>[30]</sup>。过量的细胞内乳酸随后被运出细胞,导致高乳酸血症。烟酸作为 NAD<sup>+</sup> 前体,在成人线粒体肌病



治疗中展现出显著潜力。一项临床研究显示,线粒体肌病患者存在系统性NAD<sup>+</sup>缺乏(肌肉和血液NAD<sup>+</sup>水平较健康对照降低约50%)。每日口服750~1 000 mg烟酸治疗4个月后,患者血液NAD<sup>+</sup>水平提升达8倍,肌肉NAD<sup>+</sup>恢复至正常水平,并伴随肌肉力量增强、线粒体生物合成增加及呼吸链活性改善。机制研究发现,烟酸通过抑制mTOR通路减少蛋白质合成,激活过氧化物酶体增殖物激活受体信号以促进线粒体生成,但未纠正线粒体DNA缺失或超微结构异常。治疗耐受性良好,主要副作用为短暂皮肤潮红和胃肠道不适,但需监测血红蛋白(轻度下降)及红细胞计数。研究提示烟酸通过代谢“旁路”改善线粒体功能,血液NAD<sup>+</sup>检测可作为疗效标志物,为线粒体肌病提供了新治疗方向,但需进一步验证长期安全性与适用人群。

**5.4 雷帕霉素** 在改善线粒体功能障碍方面具有巨大潜力。它的靶点是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)复合体的一个组成部分,这是细胞稳态的关键调控因子,并且与线粒体肌病中的线粒体应激反应激活有关<sup>[31]</sup>。雷帕霉素及其类似物依维莫司作为mTOR抑制剂,在部分线粒体病中展现出潜在治疗价值。研究表明,雷帕霉素能够延缓症状并延长Leigh病的NDUFS4<sup>-/-</sup>小鼠模型的寿命<sup>[32]</sup>。一项临床研究对2例患儿(Leigh综合征和MELAS)进行了依维莫司治疗:Leigh综合征患儿(核基因NDUFS4突变)接受19个月治疗后,运动功能显著改善,头部MRI病灶减轻,并逐步脱离呼吸机与胃造瘘;而携带线粒体基因m. 3243A>G突变的MELAS患儿治疗无效,病情持续直至恶化死亡。提示疗效可能与疾病阶段、突变类型及异质性水平相关。当前证据基于小样本和短期观察,需进一步研究明确适应证、生物标志物及长期安全性。总体而言,mTOR抑制剂为部分线粒体病(如Leigh综合征)提供了新方向,但需个体化评估并谨慎应用<sup>[33]</sup>。

**5.5 酶替代疗法和异基因干细胞移植** 在MNGIE患者中,胸苷磷酸化酶(TYP)突变可引起脱氧核苷的失衡,进而对mtDNA的组成产生深远影响<sup>[34]</sup>。第2种涉及核苷酸代谢的酶,胸苷激酶2(TK2)的缺陷,则会导致患者组织中mtDNA的耗竭。2019年,Hirano等<sup>[35]</sup>的回顾性研究结果表明,核苷治疗副作用较小且具有良好的临床疗效,这为一项为

期36个月、针对TK2缺陷患者口服脱氧嘧啶(MT1621)安全性和疗效性的2期前瞻性开放标签持续治疗研究奠定了基础。

**5.6 基因治疗** 线粒体基因组的多拷贝特性为线粒体疾病的基因治疗增加了额外的挑战,去除突变的mtDNA或抑制其复制,从而降低突变率并治愈细胞的生化缺陷,一直是研究热点。现有的一些技术,如反义肽核酸(PNA)、内切酶、锌指核酸酶(ZFNs)、转录激活因子样效应核酸酶(TALENs)和CRISPR-Cas9,都能够选择性地靶向单核苷酸突变并促使其降解<sup>[36]</sup>。目前,ZFNs和TALENs是较为有前景的技术,这些蛋白质可以序列特异性地识别并切割DNA。通过对其N末端的修饰,使其表达线粒体定位序列,有效地定位至线粒体<sup>[37]</sup>。2013年,Bacman等<sup>[38]</sup>率先使用TALENs来选择性降解突变的mtDNA,此技术在多种mtDNA突变(如m. 8483-13459del和m. 14459G>A)中的应用都取得了积极结果,并且在诱导性多能干细胞(iPSC)中对m. 3243A>G突变的操作也显示出希望。ZFNs和TALENs的技术已经在小鼠模型中证明了其可行性,但由于小鼠模型中缺乏易于评估的疾病表型,尚无法确定突变率下降的生理意义。

**5.7 将野生型mtDNA 导入线粒体**是治疗线粒体病的另一种潜在基因治疗途径,但由于哺乳动物线粒体缺乏重组,这一途径较为复杂。13种由mtDNA编码的蛋白中的任何一种发生致病性突变都可能导致线粒体氧化呼吸链功能障碍,其中相对常见的m. 8993T>G和m. 11778G>A突变分别导致母系遗传的Leigh综合征和LHON,均已被研究作为可能的候选基因<sup>[39]</sup>。通过眼内注射腺相关病毒(AAV)递送基因,利用异位表达的MT-ND4来治疗LHON<sup>[40]</sup>,虽在部分患者的单眼注射中观察到视力改善,但这种治疗方法对所有患者的疗效并不相同,在一些患者中,未注射的眼睛在随访过程中表现更好。而且,近期的3期试验未能达到主要终点。

## 6 常见线粒体病的治疗

**6.1 MELAS** MELAS的治疗原则包括综合管理、基础药物治疗和主要症状处理<sup>[41]</sup>。

**综合管理:**保持能量代谢均衡连续,避免饥饿及能量消耗增加因素(如精神刺激、过度劳累、熬夜、感染等)。消化功能异常等不能正常进食时及时静脉

补充能量。保证充足睡眠,三餐间适当增加蛋白摄入,可在非饥饿状态进行轻-中量有氧运动。及时治疗影响生活质量的其他系统损害。

**基础药物治疗:**药物治疗缺乏循证医学证据。长期选择服用下列药物可能有益,包括核黄素、辅酶 Q10、艾地苯醌、维生素 E、硫辛酸、维生素 C、谷胱甘肽、左旋肉碱、天冬氨酸、维生素 B<sub>1</sub>、亚叶酸、牛磺酸。其中辅酶 Q10 和艾地苯醌的最大剂量均为 10 mg/(kg·d), L-精氨酸的剂量为 0.15~0.50 g/(kg·d),牛磺酸为 9 g/d<sup>[42]</sup>。

**主要症状处理:**卒中样发作,静脉注射 L-精氨酸的最大剂量为 0.5 g/(kg·d),可维持注射 3~7 d 后改为口服,使用时需要检测患者的生命体征及肝、肾功能,在 40 岁以上患者还应密切监测血气和血压。病灶大、水肿重可短期使用糖皮质激素及甘油果糖等脱水药物。也可短期使用依达拉奉、 $\alpha$ -硫辛酸等自由基清除剂。癫痫发作,首选乙拉西坦、拉莫三嗪和苯二氮草类药物,卒中样发作期加强抗癫痫控制,早期发病患者避免使用丙戊酸钠,明显呼吸肌受累患者尽量避免使用苯二氮草类药物<sup>[43]</sup>。

**6.2 MERRF** MERRF 治疗通常以控制症状为主<sup>[3]</sup>,肌阵挛可用左乙拉西坦、氯硝西洋或唑尼沙胺控制,乳酸酸中毒可以用碳酸氢盐控制,癫痫患者可使用左乙拉西坦、托吡酯、唑尼沙胺、吡拉西坦和苯二氮类药物控制症状,早期教育支持可以确保线粒体疾病患儿充分发挥其潜力,可能会对以后的认知困难提供保护作用<sup>[44]</sup>。

**6.3 LHON** LHON 目前的治疗方法主要集中在症状管理和减缓病情进展。治疗方法包括避免吸烟、饮酒及使用可能加剧线粒体损伤的药物。艾地苯醌,通过绕过受损的线粒体复合物 I 缺陷直接传递电子至复合物 III,促进 ATP 生成并减少氧化损伤,推荐在发病后 1 年内开始使用,每日 3 次、每次 300 mg,部分患者可改善视力,但长期疗效仍需观察。基因治疗主要针对 m.11778G>A 突变,通过腺相关病毒(AAV)载体将野生型 ND4 基因递送至视网膜细胞以修复线粒体功能,临床试验显示单侧眼注射可改善视力且安全性较高,但适用人群受限。干细胞治疗如自体骨髓干细胞在初步研究中显示视力提升潜力,仍需进一步验证。靶向突变 mtDNA 的碱基编辑技术通过精准编辑线粒体基因校正突变,目

前处于临床前阶段,对异质性突变可能有效,但对多数同质性病例尚不适用。未来研究将聚焦于扩展基因治疗适应证、优化碱基编辑技术及验证干细胞疗效,以期为患者提供更全面治疗选择<sup>[45]</sup>。

**6.4 MNGIE** MNGIE 的治疗旨在恢复生化平衡、提高患者生活质量和改善功能状态。短期治疗方法如血液透析、连续性腹膜透析和红细胞包裹的胸苷激酶(EE-TP)输注,在多次应用时能够暂时改善生化异常,但这些方法有其局限性和安全性问题。长期治疗则包括同种异体造血干细胞移植(HSCT)和肝脏移植(OLT),它们能够永久恢复生化平衡,但手术风险较高,尤其是对于患有严重营养不良或肠道并发症的患者。需定期监测血浆 dThd 和 dUrd 水平以评估疗效,同时需关注肝肠功能、营养状态等预后指标。早期干预和根据病情变化及时调整治疗方案是提高治疗效果的关键。

**6.5 Leigh 综合征** Leigh 综合征目前缺乏有效的治疗方法。除个别基因变异有针对代谢通路缺陷的特异性治疗外,大部分 Leigh 综合征的治疗以基于多学科的管理和对症支持为主<sup>[46]</sup>。对患儿合并的癫痫、肌张力障碍、肥厚型心肌病、心脏传导障碍、感音神经性耳聋、眼睑下垂等问题,应及时予以恰当的药物和(或)手术干预。Leigh 综合征中个别基因变异有针对代谢通路缺陷的特异性治疗。*TPK1*、*SLC19A3* 和 *SLC25A19* 基因变异可导致硫胺素代谢障碍,使用大剂量硫胺素治疗有效。其中 *SLC19A3* 基因变异是否需合并生物素治疗尚存争议<sup>[47,48]</sup>。*ACAD9* 和 *AIFM1* 基因变异使用核黄素治疗有效<sup>[49,50]</sup>。*PDHA1* 基因变异导致丙酮酸脱氢酶复合物缺乏症,部分病例硫胺素治疗有效<sup>[51]</sup>。*DLD* 基因变异的部分患者使用核黄素治疗有效<sup>[52]</sup>。*NAXD* 和 *NAXE* 基因变异应用烟酸治疗有效。编码丙酮酸脱氢酶复合物的 *PDHA1*、*PDHB*、*PDHX*、*DLAT* 和 *DLD* 基因变异导致的 Leigh 综合征是生酮饮食的适应证<sup>[53,54]</sup>。

**6.6 线粒体 DNA 耗竭病** 线粒体 DNA 耗竭病(MDS)主要表现为 mtDNA 的数量减少或多重缺失,进而影响细胞的能量生产。MDS 的症状可从新生早期的急性脑病和肝病(例如 Alpers 综合征)到成年期的 CPEO 等不同,症状的严重性与 mtDNA 的缺失程度和多重突变相关。治疗方面,脱氧核苷治疗在

MDS的管理中显示出了潜力,特别是在TK2缺乏症(TK2d)患者中。补充外源性的脱氧核苷,尤其是dThd和dCtd,可以有效提高患者的mtDNA水平,并改善临床症状。但由于治疗效果具有个体差异性,仍需要更多的临床数据来完善这一治疗策略的应用,特别是在不同类型的mtDNA缺陷和多重缺失的情况下<sup>[34]</sup>。

## 7 总结与展望

目前,线粒体病的治疗仍以对症支持为主,缺乏根治手段,新兴疗法仍处于临床试验阶段,但面临靶向性、递送效率等挑战,个体化治疗和联合干预策略是未来方向,但临床转化仍需时间。早期诊断和多学科管理对改善患者预后至关重要。

## 〔参考文献〕

- [1] Molnar MJ, Kovacs GG. Mitochondrial diseases[A]//Neuropathology [M]. Amsterdam: Elsevier, 2018: 147-155.
- [2] Luft R, Ikkos D, Palmieri G, et al. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study [J]. J Clin Invest, 1962, 41 (9): 1776-1804.
- [3] Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, et al. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(7): 573-584.
- [4] Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, et al. Mitochondrial diseases [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2(1): 1-22.
- [5] Rodenburg RJT. Biochemical diagnosis of mitochondrial disorders [J]. J Inherit Metab Dis, 2011, 34(2): 283-292.
- [6] Chevallier JA, Von Allmen GK, Koenig MK. Seizure semiology and EEG findings in mitochondrial diseases [J]. Epilepsia, 2014, 55 (5): 707-712.
- [7] Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, et al. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1993, 14(5): 1119-1137.
- [8] McGill J, Maddison T, Collins K, et al. Leigh's disease[J]. Med J Aust, 1986, 144(2): 111.
- [9] Gordon N. Alpers syndrome: progressive neuronal degeneration of children with liver disease [J]. Dev Med Child Neurol, 2006, 48 (12): 1001-1003.
- [10] Limongelli G, Masarone D, Pacileo G. Mitochondrial disease and the heart[J]. Heart, 2017, 103(5): 390-398.
- [11] Bourgeois JM, Tarnopolsky MA. Pathology of skeletal muscle in mitochondrial disorders [J]. Mitochondrion, 2004, 4 (5-6): 441-452.
- [12] Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(10): 634-646.
- [13] Camp KM, Krotoski D, Parisi MA, et al. Nutritional interventions in primary mitochondrial disorders: Developing an evidence base [J]. Mol Genet Metab, 2016, 119(3): 187-206.
- [14] Branco AF, Ferreira A, Simões RF, et al. Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond [J]. Eur J Clin Invest, 2016, 46(3): 285-298.
- [15] Siciliano G, Simoncini C, Gerfo AL, et al. Effects of aerobic training on exercise-related oxidative stress in mitochondrial myopathies [J]. Neuromuscul Disord, 2012, 22(Suppl 3)(3): S172-S177.
- [16] Tarnopolsky MA. The mitochondrial cocktail: rationale for combined nutraceutical therapy in mitochondrial cytopathies [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(13/14): 1561-1567.
- [17] Wesół-Kucharska D, Rokicki D, Jezela-Stanek A. Epilepsy in mitochondrial diseases-current state of knowledge on aetiology and treatment [J]. Children (Basel), 2021, 8(7): 532.
- [18] Mancuso M, Papadopoulou MT, Ng YS, et al. Management of seizures in patients with primary mitochondrial diseases: consensus statement from the InterERNS Mitochondrial Working Group [J]. Eur J Neurol, 2024, 31(7): e16275.
- [19] Parikh S, Goldstein A, Karaa A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society [J]. Genet Med, 2017, 19 (12): 10.1038/gim.2017.107.
- [20] Daut PM, Steinemann TL, Westfall CT. Chronic exposure keratopathy complicating surgical correction of ptosis in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia [J]. Am J Ophthalmol, 2000, 130(4): 519-521.
- [21] Lawlor CM, Choi S. Diagnosis and management of pediatric dysphagia: a review [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 146(2): 183-191.
- [22] Association RDB of BM, Association ND of NB of BM, Disease CNRCC on M. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes [J]. Chinese Journal of Neurology, 2020, 53 (3): 171-178.
- [23] Finsterer J, Segall L. Drugs interfering with mitochondrial disorders [J]. Drug Chem Toxicol, 2010, 33(2): 138-151.
- [24] Kirino Y, Suzuki T. Human mitochondrial diseases associated with tRNA wobble modification deficiency [J]. RNA Biol, 2005, 2(2): 41-44.
- [25] Homma K, Toda E, Osada H, et al. Taurine rescues mitochondria-related metabolic impairments in the patient-derived induced pluripotent stem cells and epithelial-mesenchymal transition in the retinal pigment epithelium [J]. Redox Biol, 2021, 41: 101921.
- [26] 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): 529-536.
- [27] Ji K, Lin Y, Xu X, et al. MELAS-associated m.5541C>T mutation



- caused instability of mitochondrial tRNATrp and remarkable mitochondrial dysfunction[J]. *J Med Genet*, 2022, 59(1): 79-87.
- [28] Lin Y, Wang J, Zhuang X, et al. Queuine ameliorates impaired mitochondrial function caused by mt-tRNA<sup>Asn</sup> variants [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 780.
- [29] Steele H, Gomez-Duran A, Pyle A, et al. Metabolic effects of bezafibrate in mitochondrial disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(3): e11589.
- [30] Kulikova VA, Gromyko DV, Nikiforov AA. The regulatory role of NAD in human and animal cells[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2018, 83(7): 800-812.
- [31] Civiletto G, Dogan SA, Cerutti R, et al. Rapamycin rescues mitochondrial myopathy via coordinated activation of autophagy and lysosomal biogenesis[J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(11): e8799.
- [32] van de Wal MAE, Adjobo-Hermans MJW, Keijer J, et al. Ndufs4 knockout mouse models of Leigh syndrome: pathophysiology and intervention[J]. *Brain*, 2022, 145(1): 45-63.
- [33] Sage-Schwaede A, Engelstad K, Salazar R, et al. Exploring mTOR inhibition as treatment for mitochondrial disease [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(9): 1877-1881.
- [34] Dombi E, Marinaki T, Spingardi P, et al. Nucleoside supplements as treatments for mitochondrial DNA depletion syndrome[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1260496.
- [35] Hirano M, Carelli V, De Giorgio R, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE international network[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(2): 376-387.
- [36] Di Donfrancesco A, Massaro G, Di Meo I, et al. Gene therapy for mitochondrial diseases: current status and future perspective[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1287.
- [37] Keshavan N, Minczuk M, Viscomi C, et al. Gene therapy for mitochondrial disorders[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2024, 47(1): 145-175.
- [38] Bacman SR, Williams SL, Pinto M, et al. Specific elimination of mutant mitochondrial genomes in patient-derived cells by mitoTAL-ENs[J]. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1111-1113.
- [39] Rai PK, Craven L, Hoogewijs K, et al. Advances in methods for reducing mitochondrial DNA disease by replacing or manipulating the mitochondrial genome [J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(3): 455-465.
- [40] Guy J, Koilkonda RD, Feuer WJ, et al. Gene therapy for LHON suppresses neurodegeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(8): 4492.
- [41] Scaglia F, Northrop IL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options[J]. *CNS Drugs*, 2006, 20(6): 443-464.
- [42] Tetsuka S, Ogawa T, Hashimoto R, et al. Clinical features, pathogenesis, and management of stroke-like episodes due to MELAS [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(8): 2181-2193.
- [43] 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.
- [44] Tomoda E, Nagao A, Shirai Y, et al. Restoration of mitochondrial function through activation of hypomodified tRNAs with pathogenic mutations associated with mitochondrial diseases [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(14): 7563-7579.
- [45] Ma Q, Sun Y, Lei K, et al. Progress in diagnosis and treatment of Leber's hereditary optic neuropathy[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2024, 102(1): 1-10.
- [46] 中华医学会儿科学分会神经学组, 福棠儿童医学发展研究中心神经内科专业委员会, 中华儿科杂志编辑委员会. Leigh综合征诊断与治疗中国专家共识(2023)[J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(12): 1077-1085.
- [47] Tabarki B, Alfadhel M, AlShahwan S, et al. Treatment of biotin-responsive basal Ganglia disease: Open comparative study between the combination of biotin plus thiamine versus thiamine alone [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(5): 547-552.
- [48] Wang J, Wang J, Han X, et al. Report of the largest Chinese cohort with SLC19A3 gene defect and literature review [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 683255.
- [49] Repp BM, Mastantuono E, Alston CL, et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of 70 patients with ACAD9 deficiency: is riboflavin supplementation effective? [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13: 120.
- [50] Heimer G, Eyal E, Zhu X, et al. Mutations in AIFM1 cause an X-linked childhood cerebellar Ataxia partially responsive to riboflavin [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(1): 93-101.
- [51] Pavlu-Pereira H, Silva MJ, Florindo C, et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: updating the clinical, metabolic and mutational landscapes in a cohort of Portuguese patients [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 298.
- [52] Carrozzo R, Torraco A, Fiermonte G, et al. Riboflavin responsive mitochondrial myopathy is a new phenotype of dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency. The chaperon-like effect of vitamin B2 [J]. *Mitochondrion*, 2014, 18: 49-57.
- [53] 中华医学会儿科学分会神经学组, 中国抗癫痫协会, 中华儿科杂志编辑委员会. 生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(11): 820-825.
- [54] 周亚光, 瞿千千, 刘海燕, 等. MT-ATP6 基因 9176T>C 变异致晚发型 Leigh 综合征一家系报道并文献复习[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(1): 48-51.

引证本文: 王佳音, 庄星宇, 王佳宁, 等. 线粒体病的治疗进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(5): 427-433.