

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.12.033

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220124.1943.019.html>(2022-01-25)

线粒体脑病的研究进展

黄 红¹综述,邓义娟²,史 源²,马 娟^{1△}审校

(1. 重庆北部宽仁医院儿科 401121;2. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊疗中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室 400014)

[摘要] 线粒体是人体细胞内一个极为重要的细胞器,各种原因导致的线粒体结构和功能异常均可引起临床表现。线粒体脑病(ME)属于线粒体疾病中最为常见的一类疾病,其临床表现不一、诊断难度大、无明显特异性临床表现,易误诊。由于遗传分子学及影像学技术的发展,ME 逐渐被学者们认知。本文对 ME 的遗传特点、临床表现、诊断和治疗管理等进行综述,以提高医生对 ME 的认知,减少误诊、漏诊。

[关键词] 线粒体脑病;临床表现;诊断;遗传;治疗;综述

[中图法分类号] R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)12-2136-04

Advances in mitochondrial encephalopathy*

HUANG Hong¹,DENG Yijuan²,SHI Yuan²,MA Juan^{1△}

(1. Department of Pediatrics ,North-Kuanren General Hospital ,Chongqing 401121,China ;

2. Department of Neonatology ,Children’s Hospital Affiliated to Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics ,Chongqing 400014,China)

[Abstract] Mitochondria is a very important organelle in human cells. Abnormalities in the structure and function of mitochondria caused by various reasons can cause clinical manifestations. Mitochondrial encephalopathy (ME) is one of the most common diseases in mitochondrial diseases. It has different clinical manifestations,is difficult to diagnose,has no obvious specific clinical manifestations,and is easy to be misdiagnosed. Due to the development of genetic molecular and imaging techniques,ME has been gradually recognized by scholars. This article reviewed the genetic characteristics,clinical manifestations,diagnosis and treatment management of ME,in order to improve the recognition of ME and reduce misdiagnosis and missed diagnosis.

[Key words] mitochondrial encephalopathy;clinical manifestation;diagnosis;inheritance;therapy;review

线粒体脑病 (mitochondrial encephalopathy, ME)是一组以线粒体功能障碍为特征的遗传代谢性疾病,在儿童疾病中识别难度大,误诊率高,治疗难度大。本文主要阐述 ME 的最新研究进展,尤其是将磁共振波谱分析 (magnetic resonance spectroscopy, MRS)、弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)等技术运用于 ME 的诊断,旨在提高儿科医生对 ME 的认识,减少漏诊、误诊。

1 病理基础

线粒体是人体细胞内一个重要的细胞器,具有参与合成体内糖、脂、蛋白代谢及体内多种酶的功能,同

时也参与维持机体内环境稳定、调控细胞凋亡和提供氧自由基等重要的生命活动^[1]。机体内每一个细胞均具有线粒体,它是除细胞核以外唯一具有遗传物质的半自主性细胞器,因此,其生物合成和功能受线粒体基因组 (mitochondrial DNA, mtDNA)和核基因组 (nuclear DNA, nDNA)共同调控。

nDNA 参与 mtDNA 的复制、表达和损伤修复的同时,还可以参与调控呼吸链功能、线粒体相关细胞功能等。因此,影响 mtDNA 或 nDNA 的结构或功能都可以影响线粒体功能,从而引起临床表现。目前,已知的线粒体疾病中 70%~85%的病因均为 nDNA

作者简介:黄红(1990—),主治医师,硕士,主要从事儿童呼吸道、消化道、心血管等常见疾病诊疗研究。 △ 通信作者, E-mail: zoe330@163.com。

突变,基因突变主要破坏了线粒体呼吸链复合物的活性,其次是明显的线粒体功能障碍和氧自由基的产生^[2]。

2 遗传学基础

线粒体疾病有 3 种遗传方式,即:母系遗传、常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传^[3]。nDNA 突变引起的线粒体疾病病情较 mtDNA 突变致病病情重,且发病较早,其遵循孟德尔遗传定律的遗传方式,表现为常染色体或性染色体遗传。相比之下,mtDNA 突变导致的线粒体疾病病情较轻,出现较迟,甚至成年期发病,并且会出现随着年龄增长,病情进行性加重的表现。由于每个细胞中 mtDNA 拷贝数目有数千个,mtDNA 突变所致疾病有以下特性。(1)呈进行性加重:突变的 mtDNA 数目会随时间累积及机体增长,在细胞中逐日累积,故可能出生时不发病,出生后一定时间基础上逐渐出现临床表现,且症状可呈进行性加重趋势。(2)异质性:当细胞中 mtDNA 发生突变时,在一个组织或细胞中存在野生型与突变型 mtDNA,称为异质性。(3)阈值效应:随着突变的 mtDNA 数目逐日累积,当突变的 mtDNA 达到一定值时,就会引起不同的临床表现,程度也不一;且每个组织、器官的阈值也不尽相同,中枢神经系统对氧需求大、阈值最低,故最易被波及,其次是骨骼肌、心脏、胰腺、肾脏及肝脏等脏器。(4)漂变性:通过细胞分裂逐代遗传,每个细胞拥有的 mtDNA 不均,而且不同组织对同一 mtDNA 也可以产生不同的排斥现象,然后出现遗传漂变表现,漂变的速度取决于组织、脏器对突变 mtDNA 的排斥程度和突变 mtDNA 分布的组织及细胞。(5)母系遗传:绝大部分的 mtDNA 来自母体的卵细胞,而精子只提供极少线粒体,因此来源于精子的 mtDNA 突变对机体表现影响力甚小^[4]。

目前有越来越多的 mtDNA 突变已被发现,其所致疾病几乎涉及人体的所有组织、器官,且随着对线粒体认识的深入,越来越多既往病因不明的临床表现、综合征等也都被相继证实与 mtDNA 突变关联^[5]。由于脑组织对有氧氧化的依赖程度高于其他组织^[6],同一异常突变的 mtDNA 或 nDNA 引起的线粒体功能障碍易波及脑组织,致中枢性伤害的概率较高。线粒体遗传病中,ME 是常见的类型之一,可独立存在,也可同时合并其他组织、脏器功能受损,从而与其他线粒体病并存。其病理生理符合非缺血性神经血管细胞损伤的发病机制^[7-8]。在 2015 年中华医学会神经病学分会发表的《中国神经系统线粒体病的诊治指南》中,把 ME 分为 3 个类型:(1)弥漫性进行性脑灰质变性综合征;(2)亚急性坏死性脊髓病;(3)脊髓小脑共济失调伴癫痫发作综合征^[9]。

3 临床表现

ME 的临床表型取决于基因型,但相同的临床表

型可能来自不同的基因型,具有异质性特点^[10],同样的基因型由于其阈值效应,也可表达出不一样的临床表现。因此,ME 的临床表现呈现复杂多样性,各脏器均可受累,缺乏特异性,误诊率高,目前报道的病例中多表现出头痛、呕吐、步态不稳、肢体乏力、智力障碍(倒退、发育迟缓)、癫痫、肌力异常、视觉及听觉异常^[1],症状进行性加重^[11],甚至部分患者出现线粒体心肌病表现^[12]。而上述表现在临床上难以与病毒性脑炎、免疫性脑炎、各脏器炎症等疾病鉴别,常常被误诊,故对 ME 的认识和诊断方法显得尤为重要,尤其是在病程的早期。

4 检 查

4.1 头颅磁共振成像(MRI)及 MRS

ME 常见的头颅 MRI 表现不一,不同类型 ME 具有不同的影像学特征,总结其特点包括:(1)部位为顶叶、枕叶、颞叶的皮质及皮质下、基底节区,多不对称。(2)病灶可呈单发或多发,有新旧病灶共同存在的可能。(3)旧病灶以脑组织萎缩为主要表现,出现软化灶少见,并伴有基底节异常信号及钙化;新病灶以脑组织水肿为表现,由于 ME 的病理生理基础,具有脑皮层组织相对代谢快、缺氧耐受差等特点,首先表现为细胞毒性水肿,早期表现为 DWI 高信号、表观弥散系数(ADC)低信号,病情进展随后出现血管源性水肿,即 DWI 呈稍高信号,ADC 为云絮状高信号改变,而上述信号特征可持续存在^[13]。(4)病变所累积的范围与脑动脉供血区无明显关系。(5)增强扫描病灶无强化^[11]。

随着医学影像技术的发展,将 MRS、DWI 等技术应用于临床高度疑诊的患者,可以更加快速地辅证 ME。MRS 作为一种无创检查,得到越来越多的学者认可,其可检测脑组织细胞的多种代谢产物^[14],由于大部分 ME 患者脑组织因异常代谢会引起乳酸增高,脑组织 MRS 出现特异性升高的第 1 个乳酸峰(Lactate peak)^[15]是 ME 特异性较高的征象。由于中枢神经系统中异常氧化代谢所产生的乳酸主要通过脑脊液清除,继发于脑细胞损伤后所引起反应性脑实质乳酸水平升高,由损伤的脑细胞代谢至细胞间隙,进而由乳酸的清除途径聚集于脑脊液中,这部分升高的乳酸再经蛛网膜颗粒回流入血,最终转运至肝脏氧化为丙酮酸。INAO 等^[16]证实,乳酸经蛛网膜颗粒回流入血的速度明显慢于其由损伤的脑细胞清除至脑脊液中的速度,因此乳酸将大量堆积于脑脊液中,其乳酸浓度甚至高于脑内病变区,脑脊液 MRS 会出现第 2 个乳酸峰。另外,由于脑脊液区一般无 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)等脑内代谢物的干扰^[17],理论上测定脑脊液区乳酸峰的灵敏度将高于脑实质病变区。周志凌等^[18]学者研究显示:对于 ME 分析,联合脑脊液区及病灶区 MRS 串联试验的灵敏度低,特异度高,但串联试验、并联试验的正确指数和符合率均

低于单独脑脊液区 MRS;因此,脑脊液区 MRS 出现乳酸峰的诊断价值要优于脑内病变区的乳酸峰,而单独的脑脊液区 MRS 更有助于 ME 的诊断。乳酸峰水平高低与临床表现轻重程度相关,即乳酸峰越高,提示脑代谢异常明显,临床表现也越重。此外,MRS 亦能发现 NAA 峰,其降低提示神经元受损。然而,脑代谢异常疾病有很多,所以异常的乳酸峰并非 ME 所特有,也并非所有的 ME 都会出现乳酸峰。因此,对于 ME 的诊断,除 MRS 检查外,仍需要结合临床表现及其他辅助检查。

4.2 遗传分子学检查

随着基因诊断技术的发展及对疾病的认知,遗传分子病因逐渐被认识,且不断有新的突变基因被找到。近期有学者研究 101 例确诊患儿明确了 23 种新型 ME 相关 nDNA 和 4 种新型 mtDNA 突变^[19],且临床表现不一。基因技术的发展给临床医生及患者带来了福音,有更多新的致病基因逐渐被报道,部分漏诊及疑难病例可以通过基因检查找到病因及治疗方向^[20-21]。

ME 的诊断难度大,误诊率高,可以借鉴线粒体疾病的诊断评分系统^[22], >6 分可疑诊为线粒体疾病, >8 分可确诊为线粒体疾病,并进一步完善基因检查。

5 诊 断

对 ME 的诊断需结合临床表现、家族史、代谢分析及酶活性水平,并运用电生理学、MRI、MRS 和基因分析,如合并其他脏器功能障碍需完善相关病理检查综合分析诊断。部分患儿提示伴有乳酸脱氢酶、肌酸磷酸激酶增高、血乳酸增高;如累积骨骼肌系统或可出现肌电图异常;伴有癫痫发作患者脑电图阳性率较高;组织病理学结果大部分可发现异常,主要表现为线粒体显著增多及结构异常,甚至发现破碎红纤维^[13]。

6 治 疗

目前线粒体疾病还没有治愈的方法,由于 ME 多为遗传代谢类疾病,目前治疗仍以对症为主,肌酸、叶酸、辅酶 Q10、肉碱、部分镇静/镇痛类药物均是安全的,未见明显不良反应报道。近年来有研究者表明,间苯二酚甲酸(β -Resorcylic acid, β -RA)也可治疗 ME^[23]。但值得注意的是几种特殊情况:(1)伴有癫痫发作的患者,有研究表明,大部分的抗癫痫药对癫痫发作有效,而且托吡酯的应用对于早期发作癫痫患者控制率高;而广泛抗癫痫药物丙戊酸钠对 POLG 基因突变患者所致的癫痫有致肝衰竭及癫痫加重的可能,故因 POLG 基因突变的线粒体疾病被列为丙戊酸钠的禁忌证^[24]。(2)抗病毒药物大部分可导致神经病变,故临床上对高度疑似病例使用抗病毒药物应谨慎。(3)神经肌肉阻断剂对伴随肌肉系统病变者不推荐;m.1555A=G 和 m.1494C=T 这两种突变也是氨

基糖苷类的使用禁忌^[25]。(4)由于肾损伤是许多 ME 患者的常见临床表现,且常常伴随代谢异常引起的乳酸增高,因此经由肾脏清除的药物需慎重考虑,调整药物剂量。由于有代谢酸中毒(乳酸中毒为主),医生使用具有酸中毒副作用的药物时应小心谨慎,需常规行临床检查并定期监测血液酸碱平衡情况^[26]。

除此之外,生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质的饮食,可以刺激线粒体 β 氧化利用脂肪酸,由于酮的供应量增加,大脑和其他组织应拥有较葡萄糖更为有效的另一种能量来源^[27],以有效降低 ME 癫痫发作频率,但目前没有证据表明可最终逆转 ME 患者的病情进展。根治治疗仍考虑基因治疗,有学者研究出慢病毒载体,可靶向治疗核线粒体基因突变的 ME^[28]。也有学者在研究应用药物控制改善线粒体呼吸功能,从而改善疾病^[29]。还有学者从疾病的源头治疗出发,研究靶向治疗突变的 DNA,删除或替换致病 DNA 或许是一种有效的治疗方法,但仍需更多的研究及支持^[4]。为延长患者的生命及提高生活质量,应加强患者的管理,包括预防和治疗可能影响相关器官的早期并发症,如创伤、手术或使用对线粒体有毒的药物等^[30],避免反复发病。

综上所述,ME 是由各种原因导致的线粒体结构和功能异常,导致线粒体功能障碍,从而引起脑组织功能障碍。其临床表现相对无特异性,诊断难度非常大。较常规颅脑 MRI 而言,MRS 作为一种检测脑组织代谢性功能异常的检查手段,对 ME 的诊断和鉴别诊断价值更大,尤其在急性期,MRS 能检测到常规 MRI 显示正常的脑组织、病灶区域及脑脊液中异常的乳酸峰,甚至双乳酸峰现象。遗传分子学的应用仍为必不可少的检查,早期应用 MRS 联合遗传分子学检查可能对患者的诊断、病因分析、用药及疾病进程评估有非常重要的作用^[31]。对于临床高度疑诊的 ME,也建议有检查资质的医院积极完善 MRS。

参考文献

- [1] SKEIE J M, NISHIMURA D Y, WANG C L, et al. Mitophagy: an emerging target in ocular pathology [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(3): 22.
- [2] JI K, WANG W, LIN Y, et al. Mitochondrial encephalopathy due to a novel pathogenic mitochondrial tRNA Gln m. 4349C>T Variant [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7(6): 980-991.
- [3] MCFARLAND R, TAYLOR R W, TURNBULL D M. A neurological perspective on mitochondrial disease [J]. Lancet Neurol, 2010, 9(8): 829-840.
- [4] NISSANKA N, MORAES C T. Mitochondrial DNA

- heteroplasmy in disease and targeted nuclease-based therapeutic approaches[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(3): e49612.
- [5] BRIS C, GOUDENEGE D, DESQUIRET-DUMAS V, et al. Bioinformatics tools and databases to assess the pathogenicity of mitochondrial DNA variants in the field of next Generation sequencing[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 632.
 - [6] SCHAPIRA A H. Mitochondrial disease[J]. *Lancet*, 2006, 368(9529): 70-82.
 - [7] EL-HATTAB A W, ADESINA A M, JONES J, et al. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(1/2): 4-12.
 - [8] 陈春兵, 周碧婧. 线粒体脑肌病的 MRI 表现特征及其诊断价值分析[J]. *影像研究与医学应用*, 2017, 1(7): 76-78.
 - [9] 袁云. 中国神经系统线粒体病的诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(12): 1045-1051.
 - [10] 王朝霞, 栾兴华, 张英, 等. 97 例线粒体肌病/脑肌病患者的线粒体 DNA 突变分析[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(46): 3254-3256.
 - [11] 姚春慧, 张沁, 李波, 等. 线粒体脑病的 MRI 表现[J]. *现代医用影像学*, 2014, 23(3): 262-264.
 - [12] VANDELEUR D, CHEN C V, HUANG E J, et al. Novel and lethal case of cardiac involvement in DN M1L mitochondrial encephalopathy[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(12): 2486-2489.
 - [13] 黄瑜, 马隆佰, 田序伟, 等. 15 例线粒体脑肌病 MRI 影像学表现[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2019, 24(4): 337-339.
 - [14] VAN DER VOORN J P, POUWELS P J, HART A A, et al. Childhood white matter disorders: quantitative MR imaging and spectroscopy[J]. *Radiology*, 2006, 241(2): 510-517.
 - [15] JOSÉ D A, TÚLIO B F, CARLOS M J, et al. Lactate detection by MRS in mitochondrial encephalopathy: optimization of technical parameters[J]. *J Neuroimaging*, 2008, 18(1): 1-8.
 - [16] INAO S, MARMAROU A, CLARKE G D, et al. Production and clearance of lactate from brain tissue, cerebrospinal fluid, and serum following experimental brain injury[J]. *J Neurosurg*, 1988, 69(5): 736-744.
 - [17] REGENOLD W T, PHATAK P, MARANO C M, et al. Elevated cerebrospinal fluid lactate concentrations in patients with bipolar disorder and schizophrenia: implications for the mitochondrial dysfunction hypothesis[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(6): 489-494.
 - [18] 周志凌, 陆洁艳, 邢妩, 等. 脑脊液 1H-MRS 对线粒体脑病的诊断价值研究[J]. *磁共振成像*, 2018, 9(9): 641-647.
 - [19] HU C, LI X, ZHAO L, et al. Clinical and molecular characterization of pediatric mitochondrial disorders in south of China[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(8): 103898.
 - [20] 候越, 赵旭彤, 谢志颖, 等. 线粒体 DNA 8344 A>G 突变导致的 MELAS/MERRF/Leigh 重叠综合征[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2020, 52(5): 851-855.
 - [21] WU M, GAO W, DENG Z, et al. Two novel ECHS1 variants, affecting splicing and reducing enzyme activity, is associated with mitochondrial encephalopathy in infant: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 165.
 - [22] MORAVA E, VAN DEN HEUVEL L, HOL F, et al. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children [J]. *Neurology*, 2006, 67(10): 1823-1826.
 - [23] HIDALGO-GUTIÉRREZ A, BARRIOCANAL-CASADO E, BAKKALI M, et al. β -RA reduces DMQ/CoQ ratio and rescues the encephalopathic phenotype in Coq9R239X mice[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(1): e9466.
 - [24] UUSIMAA J, GOWDA V, MCSHANE A, et al. Prospective study of POLG mutations presenting in children with intractable epilepsy: prevalence and clinical features[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(6): 1002-1011.
 - [25] GUAN M X. Mitochondrial 12S rRNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity[J]. *Mitochondrion*, 2011, 11(2): 237-245.
 - [26] GRUOSSO F, MONTANO V, SIMONCINI C, et al. Therapeutic management and drug safety in mitochondrial diseases-update 2020[J]. *J Clin Med*, 2020, 10(1): 94.
 - [27] AUGUSTIN K, KHABBUSH A, WILLIAMS S, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1): 84-93.
 - [28] BARRIOCANAL-CASADO E, CUETO-UREÑA C, BENABDELLAH K, et al. Gene therapy corrects mitochondrial dysfunction in hematopoietic progenitor cells and fibroblasts from Coq9R239X mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158344.

- like growth factor-1 is regulated by glucose and fatty acids and controls breast cancer cell growth in vitro[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10): 2811-2822.
- [20] ERIN N, GRAHOVAC J, BROZOVIC A, et al. Tumor microenvironment and epithelial mesenchymal transition as targets to overcome tumor multidrug resistance[J]. *Drug Resist Updat*, 2020, 53: 100715.
- [21] ZHANG L Y, CHEN Y, JIA J, et al. MiR-27a promotes EMT in ovarian cancer through active Wnt/ β catenin signalling by targeting FOXO1[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 24(1): 31-42.
- [22] FUJIWARA K, MARKMAN M, MORGAN M, et al. Intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 97(1): 10-15.
- [23] WALKER J L, BRADY M F, WENZEL L, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma; an NRG oncology/gynecologic oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(16): 1380-1390.
- [24] MONK B J, CHAN J K. Is intraperitoneal chemotherapy still an acceptable option in primary adjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer? [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 8): viii40-45.
- [25] VAN DRIEL W J, KOOLE S N, SONKE G S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14): 1363-1364.
- [26] ELYASHIV O, WONG Y N S, LEDERMANN J A. Frontline maintenance treatment for ovarian cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(8): 97.
- [27] TRILLSCH F, MAHNER S, HILPERT F, et al. Prognostic and predictive effects of primary versus secondary Platinum resistance for bevacizumab treatment for platinum-resistant ovarian cancer in the AURELIA trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(9): 1733-1739.
- [28] CHAN J K, BRADY W, MONK B J, et al. A phase II evaluation of sunitinib in the treatment of persistent or recurrent clear cell ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study (GOG-254)[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(2): 247-252.
- [29] HALDAR K, GAITSKELL K, BRYANT A, et al. Epidermal growth factor receptor blockers for the treatment of ovarian cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(10): CD007927.
- [30] BELL-MCGUINN K M, MATTHEWS C M, HO S N, et al. A phase II, single-arm study of the anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibody volociximab as monotherapy in patients with platinum-resistant advanced epithelial ovarian or primary peritoneal cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(2): 273-279.
- [31] LIU J F, BARRY W T, BIRRER M, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4): 551-557.
- [32] AZAÏS H, MORDON S, COLLINET P. Intraperitoneal photodynamic therapy for peritoneal metastasis of epithelial ovarian cancer. Limits and future prospects[J]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2017, 45(4): 249-256.

(收稿日期: 2021-11-18 修回日期: 2022-02-08)

(上接第 2139 页)

- [29] BURGIN H J, LOPEZ S M, SMITH C M, et al. Pioglitazone and deoxyribonucleoside combination treatment increases mitochondrial respiratory capacity in m. 3243A>G MELAS cybrid cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2139.
- [30] DE VRIES M C, BROWN D A, ALLEN M E, et al. Safety of drug use in patients with a primary mitochondrial disease: an international Delphi-based consensus [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2020, 43(4): 800-818.
- [31] MANCARDI M M, NESTI C, FEBBO F, et al. Focal status and acute encephalopathy in a 13-year-old boy with de novo DNMI1L mutation: video-polygraphic pattern and clues for differential diagnosis [J]. *Brain Dev*, 2021, 43(5): 644-651.

(收稿日期: 2021-11-23 修回日期: 2022-02-21)