

# 线粒体肌病临床病理学特征及简易乳酸运动试验筛查价值

祝小芬 丁冀 朱筱琦 李园园 都爱莲

**【摘要】** 目的 总结线粒体肌病(MM)的临床病理学特点,探讨简易乳酸运动试验在线粒体肌病筛查中的价值。方法 分析经临床和病理学明确诊断的 15 例线粒体肌病患者临床病理学特点。15 例线粒体肌病患者、11 例其他肌肉疾病(OM)患者和 21 例正常对照者行简易乳酸运动试验,于运动前、运动后即刻和运动后 10 min 检测血清乳酸水平。结果 线粒体肌病患者主要表现为发作性加重的肌肉酸痛无力,8 例组织病理学显示破碎红纤维比例 > 5%。简易乳酸运动试验显示:MM 组运动前、运动后即刻和运动后 10 min 血清乳酸为(3.57 ± 1.88)、(10.98 ± 4.84)和(7.87 ± 4.38) mmol/L,OM 组为(1.89 ± 0.98)、(6.05 ± 4.07)和(4.13 ± 3.14) mmol/L,对照组为(1.91 ± 0.53)、(3.37 ± 1.22)和(2.52 ± 0.89) mmol/L。MM 组运动前( $P=0.000,0.001$ )、运动后即刻( $P=0.000,0.001$ )和运动后 10 min( $P=0.000,0.003$ )血清乳酸水平均高于对照组和 OM 组,OM 组仅运动后即刻血清乳酸水平高于对照组( $P=0.042$ );3 组运动后即刻( $P=0.000,0.000,0.003$ )和运动后 10 min( $P=0.000,0.000,0.013$ )血清乳酸水平均高于运动前,运动后即刻亦高于运动后 10 min( $P=0.000,0.000,0.003$ )。3 组血清乳酸水平升高趋势尤以 MM 组最显著,对照组最低平。结论 简易乳酸运动试验简单易行,可以作为基层医院对线粒体肌病的初筛试验。

**【关键词】** 线粒体肌病; 病理学; 乳酸

## Clinical and pathological characteristics of mitochondrial myopathy and the screening value of simplified serum lactic acid exercise test

ZHU Xiao-fen<sup>1</sup>, DING Ji<sup>2</sup>, ZHU Xiao-qi<sup>2</sup>, LI Yuan-yuan<sup>2</sup>, DU Ai-lian<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Tongren Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200336, China

Corresponding authors: DING Ji (Email: leohatew@163.com); DU Ai-lian (Email: lotusdu@126.com)

**【Abstract】** **Objective** To analyze clinical and pathological characteristics of mitochondrial myopathy (MM) in 15 patients, and to study the value of simplified serum lactic acid exercise test in the screening of mitochondrial myopathy. **Methods** A total of 15 patients with mitochondrial myopathy diagnosed clinically and pathologically, 11 patients with other muscular diseases (OM), and 21 normal controls were collected. All subjects went up and down stairs for 5 min with medium effort. Blood samples for serum lactic acid detection were collected from all subjects before exercise, immediately after exercise and 10 min after exercise. Serum lactic acid levels were compared among 3 groups and among 3 time points. **Results** Patients with mitochondrial myopathy mainly presented as paroxysmally progressive muscular soreness and weakness. Histopathological examination showed there were 8 cases with the proportion of ragged red fibers (RRF) more than 5%. Serum lactic acid level before exercise, immediately after exercise and 10 min after exercise were (3.57 ± 1.88), (10.98 ± 4.84) and (7.87 ± 4.38) mmol/L in MM group, (1.89 ± 0.98), (6.05 ± 4.07) and (4.13 ± 3.14) mmol/L in OM group, (1.91 ± 0.53), (3.37 ± 1.22) and

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.12.009

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81200697);上海市卫生和计划生育委员会科研课题(项目编号:201540050)

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院神经内科[祝小芬(现在浙江省衢州市柯城区人民医院神经内科,邮政编码:324000)];200336 上海交通大学医学院附属同仁医院神经内科(丁冀,朱筱琦,李园园,都爱莲)

通讯作者:丁冀(Email:leohatew@163.com);都爱莲(Email:lotusdu@126.com)

( $2.52 \pm 0.89$ ) mmol/L in control group. Serum lactic acid level in MM group was significantly higher than that in control and OM groups before exercise ( $P = 0.000, 0.001$ ), immediately after exercise ( $P = 0.000, 0.001$ ), and 10 min after exercise ( $P = 0.000, 0.003$ ). Serum lactic acid level in OM group was significantly higher than that in control group immediately after exercise ( $P = 0.042$ ). Serum lactic acid level in 3 groups immediately after exercise ( $P = 0.000, 0.000, 0.003$ ) and 10 min after exercise ( $P = 0.000, 0.000, 0.013$ ) was significantly higher than that before exercise. Serum lactic acid level immediately after exercise was significantly higher than that 10 min after exercise in 3 groups ( $P = 0.000, 0.000, 0.003$ ). Serum lactic acid level had most obvious elevation in MM group, while had flattest elevation in control group. **Conclusions** Simplified serum lactic acid exercise test is useful in the screening of mitochondrial myopathy, especially in primary hospitals.

**【Key words】** Mitochondrial myopathies; Pathology; Lactic acid

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81200697) and Scientific Research Plan Project of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (No. 201540050).

线粒体病(mitochondrial disease)是一组由于基因突变引起的以线粒体氧化磷酸化功能受损为特征的遗传代谢性疾病<sup>[1]</sup>,部分患者可选择性累及骨骼肌,临床表现为肌无力、肌肉酸痛,称为单纯线粒体肌病(MM)<sup>[2-3]</sup>。线粒体肌病多为隐匿起病,呈慢性进展,临床表现为运动不耐受、四肢乏力、发作性肌肉酸痛,极少数患者可出现快速进展的乳酸酸中毒、呼吸困难、四肢无力进而危及生命<sup>[4]</sup>。血清乳酸水平升高是该病的重要实验室特征,但大多数患者存在发作性病程加重,其缓解期血清乳酸水平并不一定升高,而且癫痫发作、健康人运动后亦可出现血清乳酸水平升高,因此,对于血清乳酸水平升高至何种程度方提示线粒体肌病,迄今尚无定论。目前,主要以乳酸和丙酮酸最小运动量试验和有氧前臂运动试验等筛选试验作为初步诊断标准<sup>[5]</sup>,但尚未在无条件的医疗机构推广实施,成为制约线粒体肌病诊断率的重要因素。本研究旨在建立一种简易乳酸运动试验,应用于我国基层医院对线粒体肌病的初筛,并对 15 例经临床和病理学证实的线粒体肌病患者的临床病理学特点进行分析,以探讨简易乳酸运动试验在线粒体肌病筛查中的价值。

## 对象与方法

### 一、观察对象

1. 纳入标准 选择 2010 年 11 月-2014 年 6 月在浙江大学医学院附属第二医院住院治疗且诊断明确的线粒体肌病患者 15 例。对疑似线粒体肌病或线粒体脑肌病(ME)的患者分别行血清肌酸激酶

(CK)检测、简易乳酸运动试验、肌肉组织活检酶组织化学系列染色、超微结构观察和线粒体基因检测。根据单纯累及骨骼肌、未出现中枢神经系统或周围神经系统症状与体征、肌肉组织活检破碎红纤维(RRF)染色阳性等特征性病理改变,明确诊断为线粒体肌病,部分患者同时明确存在线粒体基因突变。其他肌肉疾病选择疑似肌肉疾病或无症状性高肌酸激酶血症且经病理学检查排除线粒体肌病的患者。正常对照选择性别和年龄相匹配的健康体检者。所有受试者均于研究开始前获知试验内容并口头同意参加该项试验。

2. 分组 (1)线粒体肌病组(MM组):经上述实验室检查共筛选出经临床和病理学明确诊断的线粒体肌病患者 15 例,男性 11 例,女性 4 例;年龄 14~67 岁,平均( $28.33 \pm 15.24$ )岁。(2)其他肌肉疾病组(OM组):经肌肉病理学排除线粒体肌病的高肌酸激酶血症或明确诊断为其他肌肉疾病的患者 11 例,男性 8 例,女性 3 例;年龄 17~50 岁,平均( $28.64 \pm 11.96$ )岁。(3)正常对照组(对照组):选择性别、年龄与线粒体肌病组相匹配的我院同期健康体检者 21 例,男性 13 例,女性 8 例;年龄 13~60 岁,平均( $29.33 \pm 15.09$ )岁。3 组受试者性别( $\chi^2 = 1.041, P = 0.594$ )、年龄( $F = 0.022, P = 0.978$ )等人口学特征比较,差异无统计学意义,均衡可比。

### 二、研究方法

1. 简易乳酸运动试验 所有受试者均于入组后采集肘正中静脉血 3 ml, Cordis 5600 型生化分析仪[强生(上海)医疗器材有限公司]30 min 内完成检测(正常参考值: $< 2$  mmol/L)。首先采集受试者静息状态下血清乳酸,然后以中等速度(相当于其最大

运动速度的 40%~50%)连续上下楼梯 5 min(3 层楼来回上下),分别于受试者运动后即刻、静坐休息后 10 min 检测血清乳酸水平,排除肌力  $\leq 4$  级或因其他原因不能爬楼梯者,凡 5 min 内未能完成 3 次上下楼梯或超过 4 次上下楼梯者剔除或择日重做。

2. 统计分析方法 采用 SPSS 11.5 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,行  $\chi^2$  检验。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,各组受试者运动前后血清乳酸水平的比较采用重复测量设计的方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

本组 15 例线粒体肌病患者中单纯线粒体肌病 12 例、Kearns-Sayre 综合征(KSS)3 例;前者主要表现为发作性加重的肌肉酸痛无力、血清肌酸激酶水平升高(6 例),发作性肌肉酸痛无力伴心悸、呼吸困难、乳酸酸中毒综合征(4 例),慢性肌无力伴运动不耐受(2 例);后者均表现为慢性肌无力伴运动不耐受。线粒体肌病患者光学显微镜观察均可见破碎红纤维,并可见呈琥珀酸脱氢酶(SDH)深染的肌纤维,其中 8 例破碎红纤维数目  $> 5\%$ ;电子显微镜观察均可见线粒体数目明显增多、肿大、空泡形成、内部结构紊乱、晶格状包涵体等超微结构异常(7 例;图 1,2)。但本组患者的组织病理学表现与临床症状严重程度并无直接关系。

简易乳酸运动试验结果显示,MM 组运动前、运动后即刻和运动后 10 min 血清乳酸水平分别为( $3.57 \pm 1.88$ )、( $10.98 \pm 4.84$ )和( $7.87 \pm 4.38$ ) mmol/L,OM 组分别为( $1.89 \pm 0.98$ )、( $6.05 \pm 4.07$ )和( $4.13 \pm 3.14$ ) mmol/L,对照组分别为( $1.90 \pm 0.53$ )、( $3.37 \pm 1.22$ )和( $2.52 \pm 0.89$ ) mmol/L。经重复测量设计的方差分析,血清乳酸水平在 3 组受试者不同时间点之间差异具有统计学意义(均  $P = 0.000$ ;表 1,2)。3 组受试者运动前后血清乳酸水平的比较结果显示:MM 组运动前血清乳酸水平均高于对照组和 OM 组( $P = 0.000, 0.001$ ),而对照组与 OM 组差异无统计学意义( $P = 0.973$ );MM 组运动后即刻血清乳酸水平均高于对照组和 OM 组( $P = 0.000, 0.001$ ),OM 组亦高于对照组( $P = 0.042$ );MM 组运动后 10 min 血清乳酸水平均高于对照组和 OM 组( $P = 0.000, 0.003$ ),而对照组与 OM 组差异无统计学意义( $P = 0.152$ ,表 1~3)。3 组受试者运动后即刻( $P = 0.000, 0.000, 0.003$ )

和运动后 10 min( $P = 0.000, 0.000, 0.013$ )血清乳酸水平高于运动前,运动后即刻亦高于运动后 10 min( $P = 0.000, 0.000, 0.003$ ;表 1,2,4)。结合每例受试者不同时间点血清乳酸水平(图 3a)和 3 组受试者血清乳酸水平升高趋势(图 3b),MM 组患者血清乳酸水平升高趋势最显著,而对照组最低平。

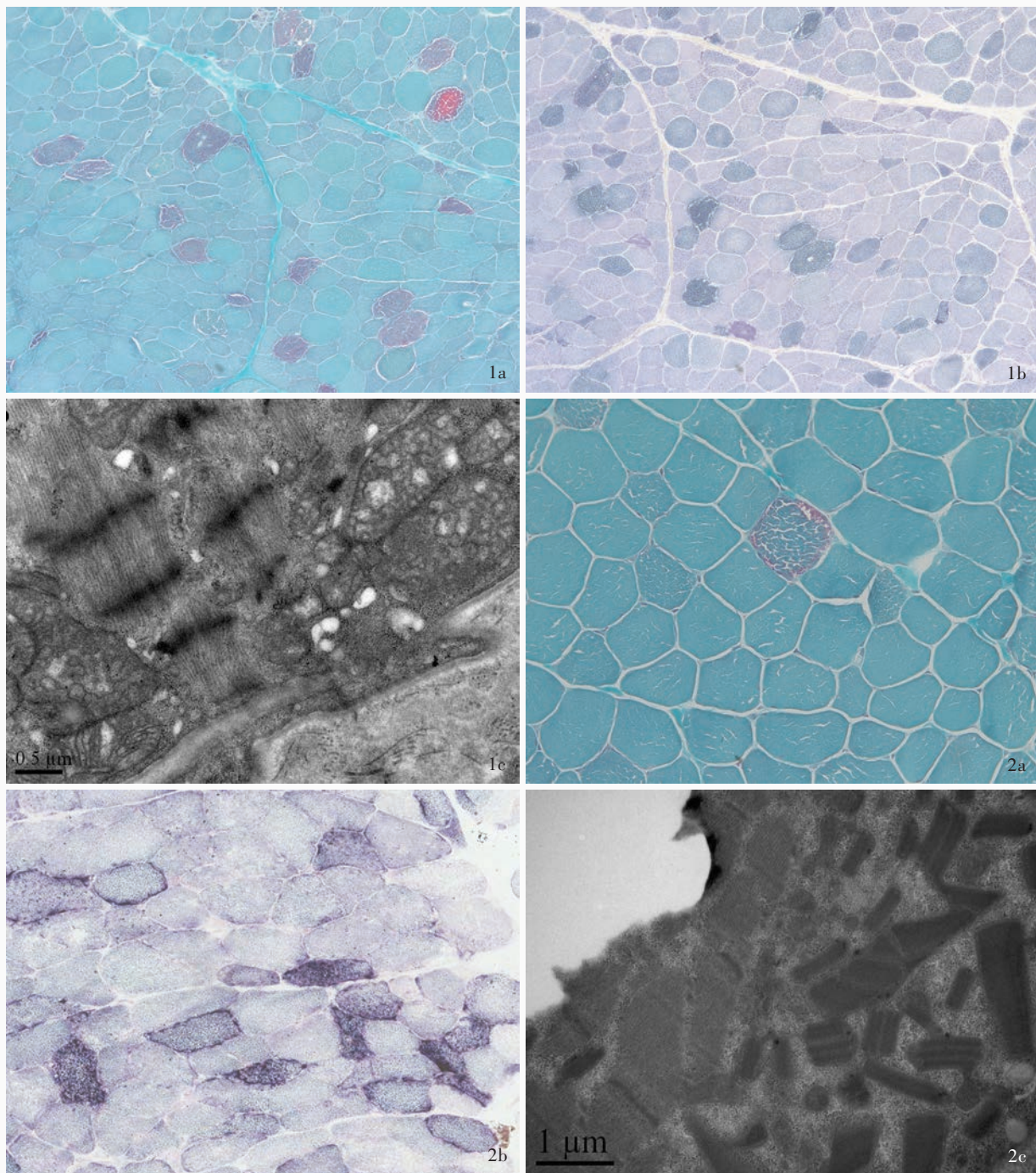
从简易乳酸运动试验中的血清乳酸水平升高倍数来看,15 例患者中静息状态下血清乳酸水平升高的比例为 11/15;运动后即刻血清乳酸水平超过正常值 3 倍的比例为 13/15,超过正常值 5 倍为 7/15;运动后 10 min 血清乳酸水平超过正常值 2 倍的比例为 14/15,超过正常值 3 倍为 9/15。表明简易乳酸运动试验用于筛查线粒体肌病患者的敏感性较高,血清乳酸水平升高倍数具有一定的参考价值。

## 讨 论

线粒体肌病是一种临床和基因型高度异质性疾病<sup>[6-7]</sup>。临床主要表现为运动不耐受、肌无力、肌肉酸痛等,并呈发作性加重,甚至累及心肌而危及生命<sup>[4]</sup>,亦可呈无症状性高肌酸激酶血症或完全正常。本研究线粒体肌病患者以运动不耐受、发作性肌肉酸痛无力、四肢无力伴心悸或呼吸困难等症状为主;组织病理学观察破碎红纤维常见,与高素琴等<sup>[2]</sup>的研究结果相一致。虽然目前关于该病的治疗难以有突破性进展,但以辅酶 Q10、B 族维生素为主的药物治疗策略具有改善症状、维持病情长期稳定的作用<sup>[2-4]</sup>,因此,尽早诊断、及时治疗至关重要。线粒体肌病患者血清肌酸激酶水平可轻至中度升高,亦可完全正常,肌电图也无特异性改变,故鉴别诊断意义较少。线粒体肌病的基因突变更复杂,既可能出现线粒体 DNA 细胞色素 B(*Cyt B*)基因突变,亦可发生细胞核 DNA 中的线粒体 DNA 聚合酶  $\gamma$ (*POLG*)基因突变或胸苷激酶(*TK*)基因突变等<sup>[8]</sup>,迄今仍有相当一部分基因突变未明确。肌肉组织活检术为有创性检查方法,且大多数基层医疗单位尚未开展,因此寻找一种有效的筛查方法并及时推荐给基层医疗单位,对提高线粒体肌病诊断率至关重要。

乳酸为肌肉无氧酵解产物,正常人骨骼肌缺血或短时间剧烈运动时,由于线粒体有氧代谢短时间内不能提供足够的能量而使无氧酵解增加;若线粒体呼吸链功能障碍,少至中等运动量即可启动无氧酵解途径,产生过量乳酸。本研究对照组受试者运动前血清乳酸水平正常,运动后即刻达峰值水平,





**图 1** 男性患者, 33 岁, 临床诊断为单纯线粒体肌病 1a 光学显微镜观察可见较多破碎红纤维 Gomori 染色  $\times 100$  1b 光学显微镜观察可见大量周边深染的肌纤维 SDH 染色  $\times 100$  1c 电子显微镜观察可见大量线粒体肿大、空泡形成和内部结构紊乱  $\times 10\,000$  **图 2** 男性患者, 31 岁, 临床诊断为 Kearns-Sayre 综合征 2a 光学显微镜观察可见较多破碎红纤维 Gomori 染色  $\times 200$  2b 光学显微镜观察可见大量周边深染的肌纤维 SDH 染色  $\times 200$  2c 电子显微镜观察可见肌浆膜下大量的晶格状包涵体聚集  $\times 10\,000$

**Figure 1** A 33-year-old male was diagnosed as pure mitochondrial myopathy. Light microscope showed a lot of RRF (Panel 1a). Gomori staining  $\times 100$  Light microscope showed a lot of hyperchromatic myofibers (Panel 1b). SDH staining  $\times 100$  Electron microscope showed enlargement, vacuolization, derangement of mitochondria (Panel 1c).  $\times 10\,000$  **Figure 2** A 31-year-old male was diagnosed as KSS. Light microscope showed a lot of RRF (Panel 2a). Gomori staining  $\times 200$  Light microscope showed a lot of hyperchromatic myofibers (Panel 2b). SDH staining  $\times 200$  Electron microscope showed lots of paracrystalline inclusion bodies beneath sarcolemma (Panel 2c).  $\times 10\,000$

**表 1** 各组受试者运动前后血清乳酸水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

**Table 1.** Comparison of serum lactic acid level among different groups before and after exercise ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

Group	N	Before exercise	Immediately after exercise	10 min after exercise
Control	21	1.90 ± 0.53	3.37 ± 1.22	2.52 ± 0.89
MM	15	3.57 ± 1.88	10.98 ± 4.84	7.87 ± 4.38
OM	11	1.89 ± 0.98	6.05 ± 4.07	4.13 ± 3.14

MM, mitochondrial myopathy, 线粒体肌病; OM, other muscular diseases, 其他肌肉疾病

**表 2** 各组受试者运动前后血清乳酸水平的重复测量设计的方差分析表

**Table 2.** ANOVA of repeated measurement design for serum lactic acid level before and after exercise among different groups

Source of variation	SS	df	MS	F value	P value
Treatment	633.462	2	316.734	19.381	0.000
Time	124.983	1	124.981	40.251	0.000
Treatment × time	59.546	2	29.773	9.594	0.000
Error between groups	136.622	44	3.105		
Error within group	718.964	44	16.345		

**表 3** 各组受试者同一时间点血清乳酸水平的两两比较

**Table 3.** Paired comparison of serum lactic acid among different groups at the same time point

Paired comparison	Before exercise		Immediately after exercise		10 min after exercise	
	t value	P value	t value	P value	t value	P value
Control : MM	1.660	0.000	1.620	0.000	5.349	0.000
Control : OM	0.015	0.973	2.687	0.042	1.603	0.152
MM : OM	1.676	0.001	4.932	0.001	3.746	0.003

MM, mitochondrial myopathy, 线粒体肌病; OM, other muscular diseases, 其他肌肉疾病。The same for Table 4

**表 4** 同一处理组受试者不同时间点血清乳酸水平的两两比较

**Table 4.** Paired comparison of serum lactic acid level at different time points in the same group

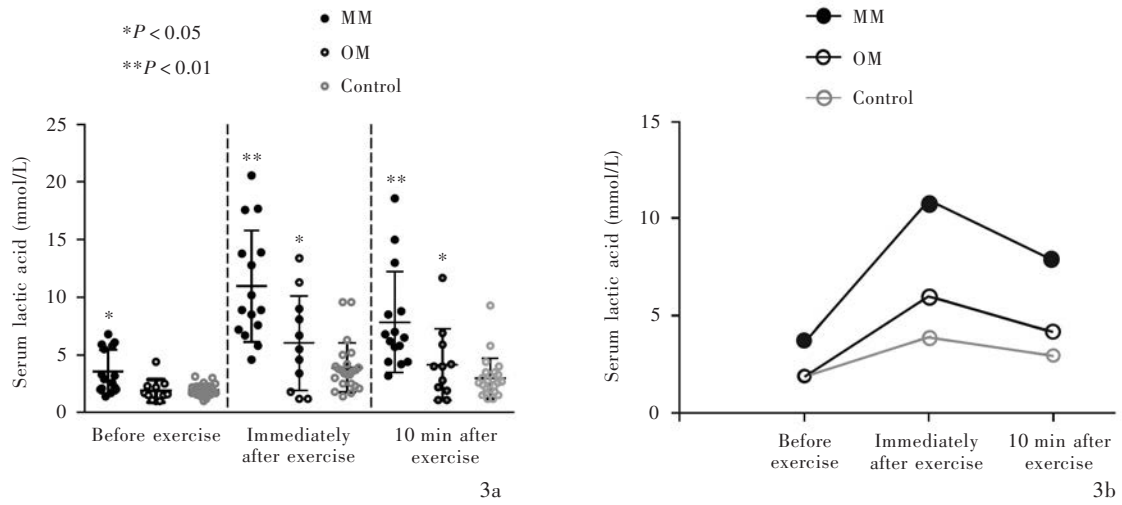
Paired comparison	Control		MM		OM	
	t value	P value	t value	P value	t value	P value
Before : immediately	-8.071	0.000	-6.420	0.000	-3.980	0.003
Before : 10 min	-5.092	0.000	-4.342	0.000	-3.017	0.013
Immediately : 10 min	6.257	0.000	7.173	0.000	3.963	0.003

静坐休息后 10 分钟有所下降; MM 组多于静息状态下血清乳酸水平即已升高 [(3.57 ± 1.88) mmol/L], 运动后即刻急剧升至 (10.98 ± 4.84) mmol/L, 静坐休息后 10 分钟降至 (7.87 ± 4.38) mmol/L, 仍高于正常

水平 (2 mmol/L), 高度提示线粒体功能障碍; OM 组有 4 例 (癫痫、药物性肌病、炎性肌病、甲状腺功能亢进症性肌病各 1 例) 于静息状态下血清乳酸水平即已升高, 运动后即刻, 静坐休息后 10 分钟仍高于正常水平。与运动前相比, 3 组受试者运动后即刻血清乳酸水平迅速升高, 尤以 MM 组显著。其他与简易乳酸运动试验相近的筛查方法还有乳酸和丙酮酸最小运动量试验: 嘱受试者以 20 ~ 40 r/min 的速度在自行车功能仪上做蹬车运动 15 分钟, 分别于运动前、运动后即刻、休息后 10 分钟采集静脉血行血清乳酸和丙酮酸检测, 根据乳酸/丙酮酸比值反映肌肉三羧酸循环/糖酵解比值, 由于该项试验同时检测血清乳酸和丙酮酸水平, 故结果较为准确<sup>[9]</sup>, 但是该项试验需在自行车功能仪上进行, 受诸多因素的限制, 因此尚未在我国大多数医疗中心开展。近年来, 有氧前臂运动试验也颇受临床关注, 正常人运动时骨骼肌摄氧量明显增加, 使静脉血氧分压下降; 而线粒体功能障碍患者, 由于氧化磷酸化功能受损, 其骨骼肌摄氧能力降低, 使血清乳酸水平显著升高, 而静脉血氧分压水平缓慢下降。具体操作方法为嘱受试者以 40% 的最大握力反复抓握 4 分钟, 分别检测运动前、运动后 30 秒和休息后 10 分钟血清乳酸水平<sup>[10]</sup>, 因该项试验需同时检测静脉血氧分压、静脉血氧饱和度、静脉二氧化碳分压等多项指标, 并计算上述指标升高与降低幅度, 程序相对繁琐, 因此在我国大多数医疗单位开展较少, 其特异性较高但灵敏度较低 (67% ~ 87%)<sup>[11]</sup>。

简易乳酸运动试验操作简单、直观, 不受检测仪器和场地等因素的限制, 且阳性检出率较高, 适宜基层医院作为线粒体肌病的初筛实验室项目。本研究结果显示, MM 组患者血清乳酸水平在静息状态下即已升高; 运动后即刻 3 组受试者血清乳酸水平均升高, 尤以 MM 组升高趋势最显著、对照组最低平; 休息后 10 分钟血清乳酸水平均有所下降。血清乳酸水平升高的绝对值和升高幅度相结合可以作为临床拟诊线粒体病的参考。简易乳酸运动试验也存在一定局限性, 如每例受试者爬楼梯速度不等, 难以标准化; 不能用于肌力 ≤ 4 级的患者; 由于样本例数的限制, 本研究未对简易乳酸运动试验的特异性进行分析。本研究结果提示癫痫、炎性肌病患者简易乳酸运动试验可出现假阳性结果, 明确诊断需结合肌肉组织活检术。鉴于此, 简易乳酸运动试验仅适用于疑似线粒体肌病患者的初筛试验, 阳





MM, mitochondrial myopathy, 线粒体肌病; OM, other muscular diseases, 其他肌肉疾病

图3 各组受试者血清乳酸水平分布散点图和升高趋势图 3a 运动前MM组血清乳酸水平即已升高;运动后即刻3组血清乳酸水平均升高,尤以MM组最显著;运动后10 min 3组血清乳酸水平均下降,但MM组仍高于对照组和OM组 3b 3组运动后即刻血清乳酸水平均达峰值,运动后10 min下降;尤以MM组升高趋势最显著,对照组最低平

Figure 3 Scatter plot and increasing trend of serum lactic acid level in different groups Serum lactic acid level has elevated before exercise in MM group. Immediately after exercise, serum lactic acid level increased in 3 groups, and MM group had the greatest elevation. After 10 min, serum lactic acid level decreased in 3 groups, while MM group was still higher than that in control and OM groups (Panel 3a). The serum lactic acid level in 3 groups reached the peak immediately after exercise, and decreased after 10 min. Serum lactic acid level had most obvious elevation in MM group, while had flattest elevation in control group (Panel 3b).

性者应推荐至上级医疗单位行肌肉组织活检术、基因检测和酶功能检测以进一步明确诊断。

参 考 文 献

[1] McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 829-840.

[2] Gao SQ, Yan CZ, Liu SP, Wu JL, Li DN. Research on the clinical and pathological characteristics in 9 cases of pure mitochondrial myopathy. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2003, 36:481-482. [高素琴, 焉传祝, 刘淑萍, 吴金玲, 李大年. 单纯线粒体肌病九例的临床与病理研究. *中华神经科杂志*, 2003, 36:481-482.]

[3] Yan CZ, Li DN. Several questions in the diagnosis of mitochondrial disease. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2005, 38: 533-534. [焉传祝, 李大年. 线粒体病诊断中的若干问题. *中华神经科杂志*, 2005, 38:533-534.]

[4] Yin HM, Shao YQ, Liu L, Shen CH, Du AL. Clinical pathological and genetic analysis of 2 cases of mitochondrial myopathy presented as acute motor axonal neuropathy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:496-501. [尹厚民, 邵宇权, 刘莉, 沈春红, 都爱莲. 呈急性轴索性运动感觉神经病样表现的线粒体肌病二例:临床病理和基因突变分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:496-501.]

[5] Jensen TD, Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Vissing J. A forearm exercise screening test for mitochondrial myopathy. *Neurology*, 2002, 58:1533-1538.

[6] Pfeiffer G, Chinnery PF. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med*, 2013, 45:4-16.

[7] Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for

metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010, 10:118-126.

[8] Milone M, Wong LJ. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol Genet Metab*, 2013, 110(1/2):35-41.

[9] Sun YA, Chu WZ, Xie AM, Wang CY, Bai J, Zhang XL, Wang YH, Wu QZ. The value of minimum exercise test of lactic acid and pyruvic acid in the clinical examination of mitochondrial myopathy. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2010, 36:47-49. [孙永安, 褚文正, 谢安木, 王春玉, 白静, 张学露, 王燕华, 伍其专. 乳酸丙酮酸最小运动量试验在线粒体肌病临床检查中的应用. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36:47-49.]

[10] Chen JH, Cui LY, Chen L, Guo YP, Gao J, Qiu L. Auxiliary diagnosis of aerobic forearm exercise in mitochondrial myopathy and encephalopathy. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2007, 40: 800-803. [陈健华, 崔丽英, 陈琳, 郭玉璞, 高君, 邱玲. 有氧前臂运动试验在线粒体肌病及脑肌病筛选中的应用. *中华神经科杂志*, 2007, 40:800-803.]

[11] Hanisch F, Muller T, Muser A, Deschauer M, Zierz S. Lactate increase and oxygen desaturation in mitochondrial disorders: evaluation of two diagnostic screening protocols. *J Neurol*, 2006, 253:417-423.

(收稿日期:2016-10-18)

本期广告目次

和信(海南中和药业有限公司) .....	封二
必存(先声药业) .....	封三
申捷(齐鲁制药有限公司) .....	封四