

儿童线粒体病神经影像学特征

邱银凤 郭艺

【摘要】 儿童线粒体病最常累及中枢神经系统,CT、MRI和磁共振波谱(MRS)等影像学检查常可见基底节区病变、白质脑病、脑卒中样改变、小脑或大脑萎缩、钙化和乳酸峰等特征性改变;此外,部分或某些临床少见的线粒体综合征也具有典型的神经影像学改变,对于疾病的诊断与鉴别诊断、理解中枢神经系统受累的病理生理学机制等具有重要提示意义。本文从线粒体病常见的神经影像学改变、部分线粒体综合征的神经影像学特征等角度进行阐述,从神经影像学角度助力线粒体病的早期诊断与治疗。

【关键词】 线粒体疾病; 磁共振成像; 儿童; 综述

Neuroimaging characteristics of mitochondrial disease in children

QIU Yin-feng, GUO Yi

Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Corresponding author: GUO Yi (Email: yiguo_cq@hotmail.com)

【Abstract】 Mitochondrial disease (MD) in children most often involve the central nervous system. CT, MRI and magnetic resonance spectroscopy (MRS) often show basal ganglia lesions, white matter encephalopathy, stroke-like changes, cerebellum or brain atrophy, calcification, lactic acid (Lac) peak and other characteristic imaging changes. Some clinically rare mitochondrial syndrome also have typical neuroimaging changes, which have important implications for the diagnosis and antidiastole of diseases and understanding of the pathophysiological mechanism of central nervous system involvement. In this study, common neuroimaging changes of MD and the neuroimaging characteristics of some mitochondrial syndrome were described to help the early diagnosis and treatment of MD from the perspective of neuroimaging.

【Key words】 Mitochondrial diseases; Magnetic resonance imaging; Child; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81701277).

Conflicts of interest: none declared

线粒体病(MD)是一类由线粒体DNA(mtDNA)或核DNA(nDNA)突变导致的氧化磷酸化功能障碍性疾病,是儿童最常见的遗传代谢性疾病之一,具有高度临床和遗传异质性。按照受累部位分为线粒体脑病、线粒体肌病、线粒体脑肌病等;根据有无典型表现分为多种线粒体综合征,包括亚急性坏死性脑脊髓病(LS)、线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)、慢性进行性眼外肌麻痹(CPEO)、Leber遗传性视神经病(LHON)、肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维(MERRF)、Kearns-Sayre综合征(KSS)、Alpers综合征等。线粒体病可发生于任何年

龄,影响全身器官或组织,尤其是神经系统等高耗能组织,还可出现惊厥发作、发育迟缓或倒退、运动不耐受等临床表现。目前已发现400余种疾病相关基因,明确诊断极具挑战性,需根据临床表现、实验室、影像学、病理学、酶学分析及基因检测等多种手段综合判断^[1]。影像学检查作为一种非侵袭性手段,虽非最敏感、最特异的检查方法,但对疾病的早期诊断、鉴别诊断、疾病进展监测、病理生理学机制探究及基因缺陷研究等均具有重要提示意义^[2]。本文拟从线粒体病常见神经影像学改变、部分线粒体综合征神经影像学特征,以及分子影像学技术在线粒体病诊断与治疗中应用展望等方面进行综述,以为线粒体病的早期诊断与治疗提供指导。

一、线粒体病常见神经影像学改变

临床用于线粒体病的影像学检查方法主要有CT、MRI、PET、SPECT和DSA。MRI是评估中枢神

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.12.015

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81701277)

作者单位:400014 重庆医科大学附属儿童医院神经内科

通讯作者:郭艺,Email:yiguo_cq@hotmail.com

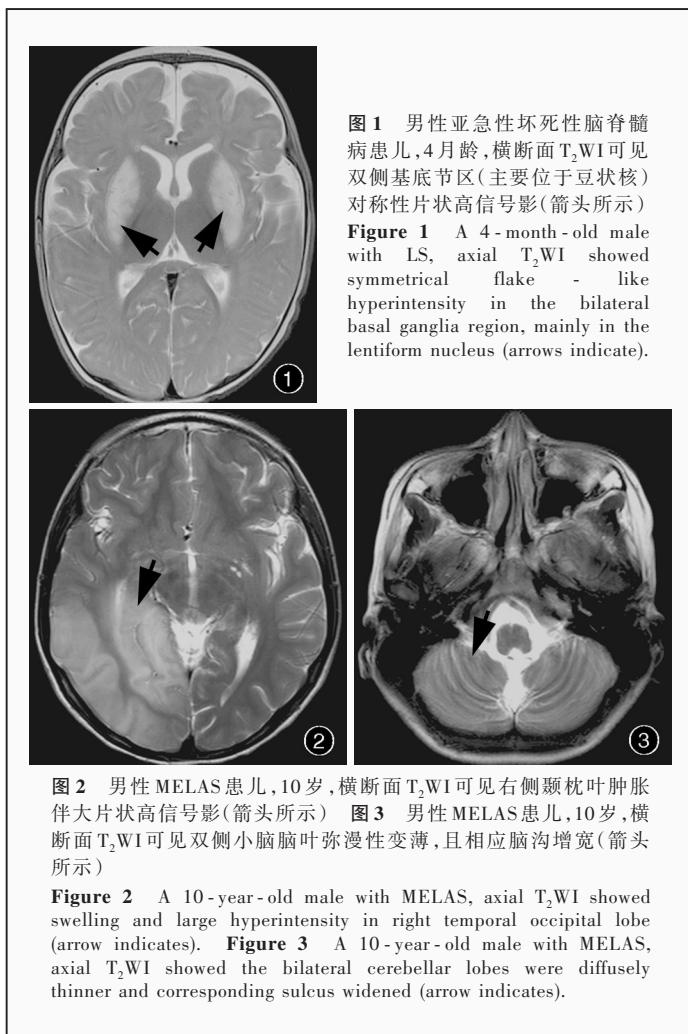


图 1 男性亚急性坏死性脑脊髓病患儿,4月龄,横断面T₂WI可见双侧基底节区(主要位于豆状核)对称性片状高信号影(箭头所示)
Figure 1 A 4-month-old male with LS, axial T₂WI showed symmetrical flake-like hyperintensity in the bilateral basal ganglia region, mainly in the lentiform nucleus (arrows indicate).

图 2 男性 MELAS 患儿,10 岁,横断面 T₂WI 可见右侧颞枕叶肿胀伴大片状高信号影(箭头所示) 图 3 男性 MELAS 患儿,10 岁,横断面 T₂WI 可见双侧小脑脑叶弥漫性变薄,且相应脑沟增宽(箭头所示)
Figure 2 A 10-year-old male with MELAS, axial T₂WI showed swelling and large hyperintensity in right temporal occipital lobe (arrow indicates). **Figure 3** A 10-year-old male with MELAS, axial T₂WI showed the bilateral cerebellar lobes were diffusely thinner and corresponding sulcus widened (arrow indicates).

经系统病变的首选方法,包括 MRI 平扫和增强扫描、MRA、DWI、磁共振波谱(MRS)、动脉自旋标记(ASL)灌注成像,常见影像学改变包括皮质和皮质下损害、脑白质损害、脊髓损害、小脑或大脑萎缩、视神经萎缩、fMRI 特征性改变等。

1. 皮质下损害 线粒体病的典型皮质下损害在 MRI 上主要表现为双侧皮质下对称性信号改变, T₁WI 低信号、T₂WI 高信号,病变范围包括基底节区(以壳核、尾状核、苍白球为主)、小脑齿状核及其周围白质(图 1)。急性期可见局部水肿,亦可出现扩散受限或不受限区域,并呈高灌注,增强后通常无强化征象。皮质下损害多见于亚急性坏死性脑脊髓病,为其特征性表现^[3];除 MRI 对称性信号改变外,CT 还可表现为颅内钙化,常发生于基底节区(尤其是苍白球),亦可见于尾状核、豆状核、丘脑和小脑。颅内钙化在亚急性坏死性脑脊髓病、MELAS、Kearns-Sayre 综合征中较为常见,特别是 MELAS 常可见双侧基底节区对称性钙化^[4]。

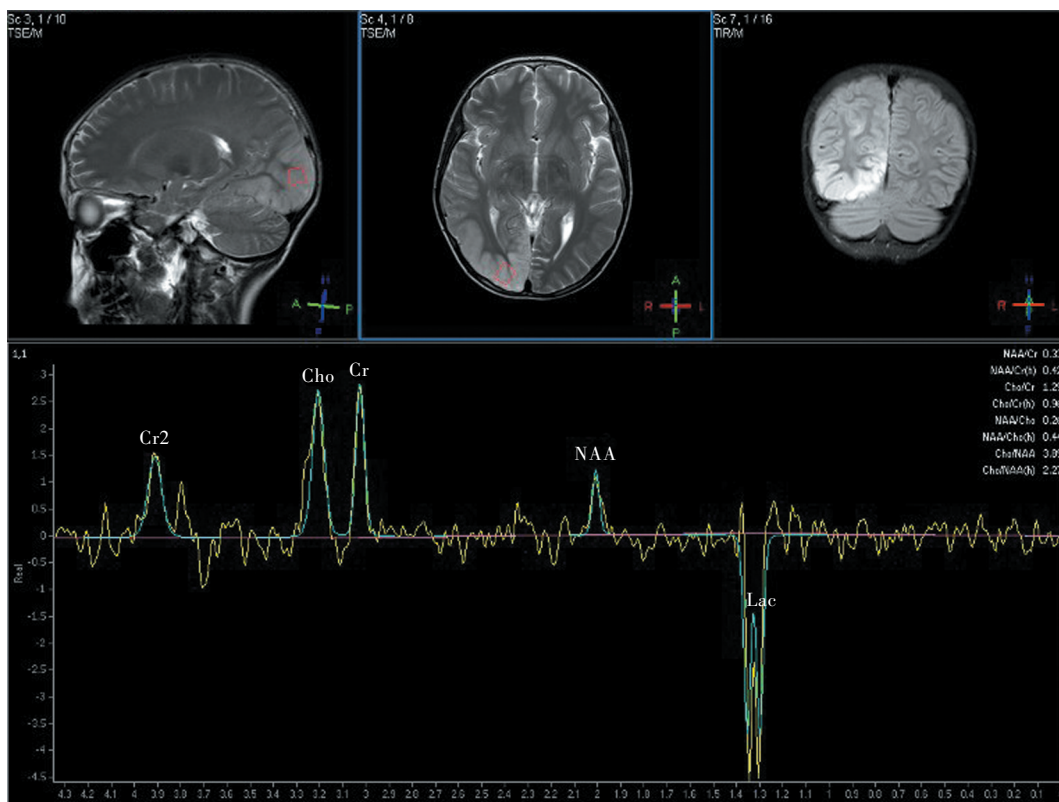
2. 皮质损害 典型皮质损害的 MRI 表现主要为 T₂WI 高信号,病灶通常不对称且不符合血管分布,常累及顶枕叶,亦可累及额颞皮质^[5](图 2)。急性期表现为扩散受限,随后逐渐增强且呈高灌注,增强后偶见强化征象;慢性期可见皮质层状坏死,表现为 T₁WI 高信号、T₂WI 低信号的薄皮质带^[6]。皮质损害主要见于 MELAS。

3. 脑白质损害 通常于 1 岁后出现脑白质损害,以 T₂WI 及 FLAIR 成像显示最佳,最初在 MRI 上表现为 T₂WI 斑片状高信号,主要累及大脑白质、胼胝体和小脑白质,最先侵犯皮质下 U 形纤维,不易累及脑室周围白质。典型脑白质损害主要见于 Kearns-Sayre 综合征,但不具特异性;此外,与脑白质损害相关的其他原发性线粒体病还包括 Pearson 综合征、MELAS、MERRF,以及脑干和脊髓受累并乳酸升高的白质脑病(LBSL)^[7]。

4. 小脑或大脑萎缩 小脑萎缩的典型 MRI 表现为小脑脑叶弥漫性变薄,相应脑沟变宽(图 3),有时伴皮质下白质体积缩小和第四脑室变宽,受累小脑皮质 T₂WI 呈高信号^[8]。小脑萎缩是儿童线粒体呼吸链损害的常见 MRI 表现,也是 MELAS、MERRF、亚急性坏死性脑脊髓病、Kearns-Sayre 综合征、慢性进行性眼外肌麻痹、聚合酶 γ 相关疾病(POLG-RDs)等多种线粒体病的特征性表现^[9]。大脑萎缩的典型 MRI 表现为脑室和蛛网膜下腔增宽,大脑和胼胝体体积缩小,是 MELAS、聚合酶 γ 相关疾病、亚急性坏死性脑脊髓病等多种线粒体病的非特异性表现,尤其是疾病晚期^[10]。

5. 视神经萎缩 视神经萎缩在抑脂短时反转恢复序列(STIR)或 FLAIR 成像上均显示为双侧眶内视交叉变薄, T₂WI 呈高信号,疾病早期增强扫描后视交叉以前的视神经及视交叉呈强化征象。上述影像学改变为 Leber 遗传性视神经病和常染色体显性视神经萎缩(DOA)等线粒体病的典型视神经病变表现^[11];此外,还有视神经和脑干同时受累或视神经和小脑萎缩的报道^[12]。

6. 脊髓损害 脊髓损害的影像学表现在脑干和脊髓受累并乳酸升高的白质脑病、亚急性坏死性脑脊髓病、Kearns-Sayre 综合征、MERRF、婴儿型脊髓小脑性共济失调(IOSCA)、线粒体隐性共济失调综



Cr, 肌酐; Cho, 胆碱; NAA, N-乙酰天冬氨酸; Lac, 乳酸

图 4 男性 MELAS 患儿, 9 岁, MRS 可见右侧枕顶叶异常高信号区明显 Lac 峰, 亦可见 NAA 峰降低
Figure 4 A 9-year-old male with MELAS, MRS showed distinct Lac peak in the abnormal intensity area of the right occipital lobe, and the NAA peak significantly reduced.

合征 (MIRAS) 等线粒体病中较为常见, 但在 MELAS、慢性进行性眼外肌麻痹、Leber 遗传性视神经病中较少见^[13]。典型脊髓损害的 MRI 表现为脊髓中央灰质和后外侧核白质 T₂WI 呈对称性高信号, 可累及多个脊髓平面, 增强扫描后无强化征象^[14]。亚急性坏死性脑脊髓病患者的脊髓损害在 MRI 上典型表现为局部或广泛性 T₂WI 或 DWI 高信号。

7. fMRI 特征性改变 线粒体病在 MRS、ASL 等功能成像上通常有特征性改变, 如 MRS 可见乳酸 (Lac) 峰, 亦可见 N-乙酰天冬氨酸 (NAA) 峰降低 (图 4)。MRS 出现 Lac 峰及其升高是脑组织氧化磷酸化过程受阻或氧饱和度降低的敏感指标, 可以作为多种线粒体病早期诊断的特征性功能影像学指标。MELAS、亚急性坏死性脑脊髓病、脑干和脊髓受累并乳酸升高的白质脑病等线粒体病早期行 MRS 检查, 可见正常脑组织区域 Lac 峰升高和 NAA 峰降低, 并在影像学随访过程中逐渐显现病灶^[15], 因此可以作为临床评估线粒体病进展的重要影像学标志物。

此外, MRI 结合 ASL 可在无对比剂或放射性元素的情况下无创性监测脑血流量, 线粒体病脑卒中样发作潜伏期及早期病变区域 ASL 呈高灌注, 且随病情好转灌注逐渐降低^[16]。因此, ASL 的特征性改变一方面证实线粒体病脑卒中样发作的血管病变机制, 另一方面可在一定程度上预测线粒体病脑卒中样发作的发生。

二、部分线粒体综合征的神经影像学特征

线粒体病包括多种临床综合征, 部分或某些临床少见的线粒体综合征具有典型的神经影像学表现, 对诊断与鉴别诊断具有重要提示意义。(1) 亚急性坏死性脑脊髓病: 特征性影像学表现为 MRI 上基底节区、脑干和丘脑等脑深部灰质核团出现对称性病变, T₂WI 及 FLAIR 成像呈高信号, 可伴或不伴扩散受限, 部分可伴脊髓损害; MRS 显示异常升高的 Lac 峰^[17-19]。因此, 对于影像学检查提示同时累及深部灰质核团和脊髓的患者, 应高度警惕亚急性坏死性脑脊髓病。(2) MELAS: 特征性影像学表现为 MRI

上皮质及皮质下白质卒中样病灶, T_2WI 呈高信号且病灶不对称、不符合血管分布, 可资与缺氧缺血性脑病相鉴别, 至疾病晚期亦可见脑萎缩^[20-21]; MRS 显示 Lac 峰升高和 NAA 峰降低; CT 可见对称性基底节区钙化。(3) 聚合酶 γ 相关疾病: 脑卒中样病灶是最常见的影像学特征, 主要累及顶叶, 亦可累及额颞叶。MRI 呈 T_2WI 及 FLAIR 成像高信号, 部分可见枕叶软化灶及不同程度脑萎缩^[10, 22-23]。若出现皮质病灶, 可进一步完善 MRS 检查, 以资与 MELAS 相鉴别。(4) Kearns-Sayre 综合征: 典型影像学特征为疾病早期累及皮质下白质, MRI 呈 T_2WI 高信号, 但不累及脑室周围白质, 急性期表现为扩散受限, 至疾病晚期可出现小脑萎缩^[24]; CT 和 MRI 均可见基底节区钙化。因此, 疾病早期即出现皮质下白质受累应警惕 Kearns-Sayre 综合征。(5) Leber 遗传性视神经病: CT 和 MRI 通常无明显异常, 少数患者 T_2WI 可见视神经高信号或脑白质损害, 部分出现视神经萎缩, 增强后无强化征象^[25]。因此, 视神经受累的影像学改变可作为此类综合征诊断与鉴别诊断的依据。(6) 脑干和脊髓受累并乳酸升高的白质脑病: 其影像学诊断标准包括主要标准和次要标准, 主要标准为脑白质、内侧丘系交叉和(或)延髓水平的锥体束、脊髓外侧皮质脊髓束和脊髓均出现异常信号(T_1WI 低信号、 T_2WI 高信号), 或者婴儿期明显大脑萎缩; 次要标准为小脑白质、小脑上脚和下脚、三叉神经中脑束、三叉神经脑实质段、内囊后肢和胼胝体压部^[26] 区域之一出现异常信号。

三、线粒体病基因型与神经影像表型的相关性

除外上述特征性神经影像学改变, 线粒体病的某些特定基因型亦与神经影像表型存在相关性。例如, *MT-TL1* 基因变异特别是 m.3243A > G 导致的 MELAS 在影像学上常表现出顶枕区不符合血管分布的脑卒中样改变^[27]; *SURF1* 基因变异致亚急性坏死性脑脊髓病在 T_2WI 上表现为脑干和(或)基底节区对称性高信号^[28]; *SUCLA2* 基因变异致线粒体病在 MRI 上表现为尾状核和壳核萎缩^[29]; *IBA57* 基因变异致线粒体脑病的 MRI 表现为特征性弥漫性空洞性白质脑病^[30]。但上述研究多基于小样本病例研究, 故特定基因缺陷与特征性神经影像学改变之间的相关性尚待更多大样本、前瞻性研究的证实^[1]。

四、分子影像学技术在线粒体病诊断与治疗中的应用展望

由于 PET、SPECT 等分子影像学技术可直接、非

侵入性评估病理生理学变化, 进一步提高对疾病发病机制的认识, 故近年来逐渐应用于线粒体病的诊断与治疗^[2]。一项基于表观扩散系数(ADC)图和 MRA 的 MELAS 患儿脑卒中样发作的病理生理学研究显示, ADC 图和 MRA 可见血管源性水肿和血管扩张; 急性期 SPECT 及 ASL 可见脑卒中样病灶局部充血, 提示其血管病变机制^[31]。在氢质子磁共振波谱(1H -MRS)以及以 ^{15}O 或 ^{18}F -脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)为示踪剂的 PET 上可见乳酸发酵增加及线粒体氧耗量减少, 提示线粒体细胞病变使无氧代谢增加^[32-33]。Ikawa 等^[2]正在进行新型药物治疗线粒体病的临床试验, 如 EPI-743 和 MTP-131 这两种新型氧化应激保护剂, 而分子影像学技术尤其是 PET 将直接用于评估药物对线粒体病氧化应激的疗效。因此, 未来分子影像学技术有望更多地应用于线粒体功能障碍性疾病的病理生理学机制研究, 同时辅助治疗策略的制定和潜在治疗药物的开发。

中枢神经系统影像学检查对儿童线粒体病的诊断与鉴别诊断具有重要意义, 对于疑诊线粒体病的患儿无论有无临床表现均应尽早完善相关影像学检查, 并定期随访影像学变化。随着影像学技术的发展, 分子影像学技术已逐渐应用于线粒体病的诊断与治疗; 影像组学技术已成为肿瘤领域的研究热点, 但在线粒体病中尚未见相关研究, 未来期待其应用于线粒体病的诊断与治疗研究, 助力线粒体病的早期诊断及疾病进展监测, 指导进一步治疗。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Rahman S. Mitochondrial disease in children[J]. J Intern Med, 2020, 287:609-633.
- [2] Ikawa M, Okazawa H, Yoneda M. Molecular imaging for mitochondrial metabolism and oxidative stress in mitochondrial diseases and neurodegenerative disorders[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2021, 1865:129832.
- [3] Mascalchi M, Montomoli M, Guerrini R. Neuroimaging in mitochondrial disorders[J]. Essays Biochem, 2018, 62:409-421.
- [4] Gonçalves FG, Alves CAPF, Heuer B, Peterson J, Viaene AN, Reis Teixeira S, Martín-Saavedra JS, Andronikou S, Goldstein A, Vossough A. Primary mitochondrial disorders of the pediatric central nervous system: neuroimaging findings [J]. Radiographics, 2020, 40:2042-2067.
- [5] Pichon L, Ivanoiu A, Duprez T, Lacomblez D, Wilms G. NEURO - IMAGE: MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome)[J]. Acta Neurol Belg, 2021.[Epub ahead of print]
- [6] Cheng W, Zhang Y, He L. MRI features of stroke-like episodes in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes[J]. Front Neurol, 2022, 13:843386.
- [7] Fine AS, Nemeth CL, Kaufman ML, Fatemi A. Mitochondrial

- aminoacyl-tRNA synthetase disorders: an emerging group of developmental disorders of myelination[J]. *J Neurodev Disord*, 2019, 11:29.
- [8] Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Cerebral imaging in paediatric mitochondrial disorders[J]. *Neuroradiol J*, 2018, 31:596-608.
- [9] Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Cerebellar atrophy is common among mitochondrial disorders[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33: 987-988.
- [10] Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15:40-52.
- [11] Blanc C, Heran F, Habas C, Bejot Y, Sahel J, Vignal-Clermont C. MRI of the optic nerves and chiasm in patients with leber hereditary optic neuropathy[J]. *J Neuroophthalmol*, 2018, 38: 434-437.
- [12] Luca P, Alessia G, Camilla RM, Antonio N, Diego M, Federica D, Daria D, Rosalba C, Carlo DV, Daniela L. Spinal cord involvement in Kearns-Sayre syndrome: a neuroimaging study [J]. *Neuroradiology*, 2020, 62:1315-1321.
- [13] Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Involvement of the spinal cord in mitochondrial disorders[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2018, 9: 245-251.
- [14] Finsterer J. Spinal cord involvement in Leigh syndrome [J]. *Brain Dev*, 2018, 40:733-734.
- [15] Nassif DV, Vasconcellos LFR. Proton spectroscopy: a simple and useful tool in the investigation of mitochondrial disease[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2022, 80:543-544.
- [16] Wang R, Hu B, Sun C, Geng D, Lin J, Li Y. Metabolic abnormality in acute stroke-like lesion and its relationship with focal cerebral blood flow in patients with MELAS: evidence from proton MR spectroscopy and arterial spin labeling [J]. *Mitochondrion*, 2021, 59:276-282.
- [17] Alves CAPF, Teixeira SR, Martin - Saavedra JS, Guimarães Gonçalves F, Lo Russo F, Muraresku C, McCormick EM, Falk MJ, Zolkipli - Cunningham Z, Ganetzky R, Vossough A, Goldstein A, Zuccoli G. Pediatric leigh syndrome: neuroimaging features and genetic correlations[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88:218-232.
- [18] Stenton SL, Zou Y, Cheng H, Prokisch H, Fang F. Pediatric leigh syndrome: neuroimaging features and genetic correlations [J]. *Ann Neurol*, 2021, 89:629-631.
- [19] Miyauchi A, Osaka H, Nagashima M, Kuwajima M, Monden Y, Kohda M, Kishita Y, Okazaki Y, Murayama K, Ohtake A, Yamagata T. Leigh syndrome with spinal cord involvement due to a hemizygous NDUFA1 mutation[J]. *Brain Dev*, 2018, 40:498-502.
- [20] Rare Diseases Branch, Beijing Medical Association; Neuromuscular Disease Group, Neurology Branch, Beijing Medical Association; China National Research Collaborative Group on Mitochondrial Disease. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2020, 53:171-178.[北京医学会罕见病分会, 北京医学会神经内科分会神经肌肉病学组, 中国线粒体病协作组. 中国线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的诊治专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53:171-178.]
- [21] Hovsepian DA, Galati A, Chong RA, Mazumder R, DeGiorgio CM, Mishra S, Yim C. MELAS: monitoring treatment with magnetic resonance spectroscopy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139:82-85.
- [22] Jha R, Patel H, Dubey R, Goswami JN, Bhagwat C, Saini L, K Manokaran R, John BM, Kovilapu UB, Mohimen A, Saxena A, Sondhi V. Clinical and molecular spectrum associated with Polymerase- γ related disorders[J]. *J Child Neurol*, 2022, 37:246-255.
- [23] Gonçalves FG, Hill B, Guo Y, Muraresku CC, McCormick E, Alves CAPF, Teixeira SR, Martin - Saavedra JS, Zolkipli - Cunningham Z, Falk MJ, Vossough A, Goldstein A, Zuccoli G. The periorlandic sign: a unique imaging finding observed in association with polymerase γ -related disorders[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41:917-922.
- [24] Moscatelli M, Ardisson A, Lamantea E, Zorzi G, Bruno C, Moroni I, Erbetta A, Chiapparini L. Kearns - Sayre syndrome: expanding spectrum of a "novel" mitochondrial leukomyeloencephalopathy[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43:2081-2084.
- [25] Ahn YJ, Park Y, Shin SY, Chae H, Kim M, Park SH. Genotypic and phenotypic characteristics of Korean children with childhood-onset Leber's hereditary optic neuropathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258:2283-2290.
- [26] Stellingwerff MD, Figuccia S, Bellacchio E, Alvarez K, Castiglioni C, Topaloglu P, Stutterd CA, Erasmus CE, Sanchez-Valle A, Lebon S, Hughes S, Schmitt-Mechelke T, Vasco G, Chow G, Rahikkala E, Dallabona C, Okuma C, Aiello C, Goffrini P, Abbink TEM, Bertini ES, Van der Knaap MS. LBSL: case series and DARS2 variant analysis in early severe forms with unexpected presentations[J]. *Neurol Genet*, 2021, 7:e559.
- [27] Han XD, Fang F, Li H, Liu ZM, Shi YQ, Wang JL, Ren XT, Ding CH, Chen CH, Li JW, Zhang WH, Deng J. Clinical and genetic characteristics of 62 children with mitochondrial epilepsy[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2019, 57:844-851.
- [28] Stenton SL, Zou Y, Cheng H, Liu Z, Wang J, Shen D, Jin H, Ding C, Tang X, Sun S, Han H, Ma Y, Zhang W, Jin R, Wang H, Sun D, Lv JL, Prokisch H, Fang F. Leigh syndrome: a study of 209 patients at the Beijing Children's Hospital [J]. *Ann Neurol*, 2022, 91:466-482.
- [29] Matilainen S, Isohanni P, Euro L, Lönnqvist T, Pihko H, Kivela T, Knuutila S, Suomalainen A. Mitochondrial encephalomyopathy and retinoblastoma explained by compound heterozygosity of SUCLA2 point mutation and 13q14 deletion [J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25:393.
- [30] Hu C, Li X, Zhao L, Shi Y, Zhou S, Wu B, Wang Y. Clinical and molecular characterization of pediatric mitochondrial disorders in south of China [J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63: 103898.
- [31] Mazzoleni V, Grassi M, Lodigiani C, Rasura M, Zedde M, Gandolfo C, Zini A, DeLodovici ML, Paciaroni M, Del Sette M, Toriello A, Musolino R, Calabrò RS, Bovi P, Giossi A, Adami A, Silvestrelli G, Cavallini A, Marcheselli S, Bonifati DM, Checcarelli N, Tancredi L, Chiti A, Giorli E, Pezzini D, Locatelli M, Bonacina S, Giacalone G, Volta GD, Magoni M, Cerrato P, Bignamini V, Micieli G, Melis M, Sanguigni S, Braga M, Padovani A, Pezzini A; Italian Project on Stroke in Young Adults Investigators. Migraine and cryptogenic ischemic stroke [J]. *Ann Neurol*, 2021, 89:627-629.
- [32] Haast RAM, Ivanov D, IJsselstein RJT, Sallevelt SCEH, Jansen JFA, Smeets HJM, de Co IFM, Formisano E, Uludağ K. Anatomic and metabolic brain markers of the m.3243A > G mutation: a multi - parametric 7T MRI study [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 18:231-244.
- [33] Ikawa M, Okazawa H, Nakamoto Y, Yoneda M. PET imaging for oxidative stress in neurodegenerative disorders associated with mitochondrial dysfunction[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9:861.

(收稿日期:2022-11-18)

(本文编辑:袁云)