

· 神经肌肉病: 病例报告 ·

以急性呼吸衰竭为主要表现的线粒体肌病一例

王晖 俞萌 吕鹤 张巍 袁云 王朝霞

【关键词】 线粒体肌病; 呼吸功能不全; 基因; 病理学; 病例报告

【Key words】 Mitochondrial myopathies; Respiratory insufficiency; Genes; Pathology; Case reports

Mitochondrial myopathy presenting as acute respiratory failure: one case report

WANG Hui, YU Meng, LÜ He, ZHANG Wei, YUAN Yun, WANG Zhao-xia

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: WANG Zhao-xia (Email: drwangzx@163.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 63 岁。因双下肢乏力 10 年、进行性加重伴双上肢乏力 4 年, 突发呼吸困难 2 个月, 于 2022 年 7 月 24 日入院。患者 10 年前(2012 年 10 月)无明显诱因出现爬楼梯后下肢乏力, 5 年前(2017 年 6 月)家属发现其夜间睡眠伴呼吸暂停(患者无特殊不适)。

外院诊断与治疗经过 患者自发病以来曾多次于当地医院内科就诊, 实验室检查血清肌酸激酶(CK)波动于 147~573 IU/L(24~195 IU/L)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)19~108 IU/L(0~25 IU/L), 超声心动图、腹部及肾脏 MRI 均无异常, 未予以明确诊断, 间断服用辅酶 Q10 等抗氧化药物, 症状未见明显缓解。4 年前(2018 年 11 月)下肢乏力症状加重, 表现为爬楼梯困难伴气喘、双下肢浮肿, 并逐渐出现抬头和上肢抬举困难, 以及蹲起困难、运动耐力下降等症状与体征, 如平地行走 2 千米后自觉疲劳, 爬楼梯 5 层后需休息 1~2 天。至当地医院就诊, 实验室检查血清 CK 292 IU/L、氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)152 pg/ml(<125 pg/ml); 心电图呈窦性心动过速, 右束支传导阻滞; 超声心动图左室射血分数(EF)56%(50%~70%), 二尖瓣、三尖瓣轻度返流, 左心室舒张功能降低; 肌电图提示肌源性损害。建议进一步行肌肉组织活检和基因检测, 患者拒绝, 拟诊“下肢水肿原因待查; 横纹肌溶解; 隐源性

心功能障碍(肾性可能)”。予口服百令胶囊 1 g/次(3 次/d)和肾复康胶囊 1.20 g/次(3 次/d)改善肾功能、富马酸比索洛尔 5 mg/d 减慢心率, 治疗 2 天后自觉症状缓解。2 年前(2020 年 11 月)因劳累使双下肢乏力加重, 发作时伴胸闷和双下肢水肿, 于当地医院心内科就诊, 实验室检查血清 NT-proBNP 为 89.50 pg/ml; 超声心动图左心室舒张末期内径(LV)52 mm(45~55 mm)、左心室射血分数 58%; 肺动脉收缩压(PASP)49 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa, 15~30 mm Hg), 呈轻至中度肺动脉高压; 肺动脉 CTA 和肺功能检查无明显异常; 冠状动脉造影显示左前降支狭窄 30%~40%, 诊断为冠心病、肺动脉高压, 间断口服地高辛、呋塞米、螺内酯等利尿药(具体剂量不详), 服药后双下肢水肿无明显改善, 双下肢乏力进行性加重。1 年前(2021 年 10 月)逐渐出现夜间呼吸不规律, 时有呼吸暂停发生; 6 个月前(2022 年 1 月)家属发现其出现双足杵状趾, 于当地医院间断就诊并调整上述药物剂量(具体不详); 1 个月前(2022 年 6 月)无明显诱因出现双下肢水肿加重, 遂增加呋塞米(20 mg/d)和托拉塞米(10 mg/d)剂量, 但症状仍未见缓解; 20 天前(2022 年 7 月 3 日)当地医院实验室检查血清 CK 202 IU/L、CK-MB 67 IU/L、NT-proBNP 1802 pg/ml, 超声心动图显示左心室舒张末期内径 46 mm、左心室射血分数 43%、肺动脉收缩压 79 mm Hg, 提示右心房扩大、左心室壁弥漫性运动幅度降低, 呈重度肺动脉高压, 加服波生坦 31.25 mg/d 降低肺动脉压、沙库巴曲缬沙坦 50 mg/次(2 次/d)改善心功能; 2 天后(7 月 5 日)夜间睡眠出现

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.09.008

作者单位: 100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者: 王朝霞, Email: drwangzx@163.com

呼吸节律异常,自测外周血氧饱和度为 55% (> 95%),家庭制氧机吸氧数小时,随后因意识模糊急诊至当地医院,动脉血气分析二氧化碳分压(PCO_2)为 116.60 mm Hg (35 ~ 45 mm Hg)、氧分压(PO_2)为 103 mm Hg (80 ~ 100 mm Hg),提示 II 型呼吸衰竭,予鼻导管与无创呼吸机辅助通气交替治疗,6 天后(7 月 9 日)二氧化碳分压略有下降(90 mm Hg),意识有所恢复,于 7 月 11 日急诊转至上级医院。入院后血气分析 pH 值 7.33 (7.35 ~ 7.45)、二氧化碳分压 82.50 mm Hg、氧分压 41.90 mm Hg,标准碳酸氢根 42.60 mmol/L (21 ~ 24 mmol/L)、实际碳酸氢根为 42.60 mmol/L (22 ~ 27 mmol/L),标准剩余碱(SBE) 16 mmol/L (-3 ~ 3 mmol/L)、实际剩余碱(ABE)为 12.70 mmol/L (-3 ~ 3 mmol/L);无创呼吸机辅助通气下,二氧化碳分压仍明显高于正常参考值,患者拒绝接受有创机械通气治疗,为了便于病情管理,次日(7 月 12 日)转入重症监护病房(ICU)。病程中否认吞咽困难、大小便障碍、癫痫发作、听力下降等症状与体征;近 2 周精神萎靡,纳差、食量少,因服用利尿药小便增多,大便正常,体重下降约 3 kg。入院第 3 天(7 月 14 日)复查超声心动图,提示右心室舒张末期内径(RV)25 mm (10 ~ 20 mm)、左心室 53 mm,左心室射血分数 52%,平均肺动脉压 20 mm Hg,左心室收缩功能降低;静态肺功能检查呈限制性通气障碍,用力肺活量(FVC)2.70 L,占预计值(3.53 L)的 76.49%,第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量为 89.83%,最大肺活量(VC_{max}) 2.72 L,占预计值(3.65 L)的 74.52%;多导睡眠图(PSG)监测呈重度睡眠呼吸暂停低通气综合征(SAHS),睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)39.40 次/h (< 5 次/h),最低血氧饱和度 61%,最长暂停持续时间 64 秒、最长低通气持续时间为 107 秒;周围神经传导、针极肌电图和重复神经刺激(RNS)均未见异常;肌炎抗体谱呈阴性;基因检测外周血全外显子组测序(WES)未见明确致病性变异。采取鼻导管吸氧(1 L/min)与无创呼吸机辅助通气交替治疗,同时口服托拉塞米 10 mg/d 并逐渐增至 20 mg/d,螺内酯 20 mg/d、富马酸比索洛尔 2.50 mg/d,共治疗 14 天,期间在佩戴无创呼吸机情况下,二氧化碳分压波动于 65 ~ 85 mm Hg;鼻导管吸氧浓度达 1 L/min 情况下,二氧化碳分压波动于 80.70 ~ 127.00 mm Hg。呼吸科会诊考虑“肌肉病致呼吸肌无力”,遂以“肌无力,代谢性肌病可能”转至我院。

我院诊断与治疗经过 患者 4 年前发现心脏右束支传导阻滞,余既往史无特殊。自幼习武,中学时(10 余岁)体育课成绩中等,青年时(20 余岁)可正常完成挑水等体力活动。父母非近亲婚配(已死亡);有 3 兄 2 姐,长姐(70 岁)轻度双侧上睑下垂 5 ~ 6 年,自述有晨轻暮重表现;其余家族成员均身体健康。入院后体格检查:体重指数(BMI)18.70 kg/m^2 ,内科查体无特殊。神志清楚,语言流利,高级皮质功能正常;无上睑下垂,各向眼动充分,无复视,其余脑神经检查未见异常;颈屈肌力 3 级,双上肢外展肌力 5 级,余上肢肌力 5 级,双下肢肌力 5 级,四肢肌张力正常;四肢深浅感觉对称正常,腱反射未引出,双侧病理征阴性。血清 CK 257 U/L (0 ~ 200 U/L)、CK-MB 67.49 ng/ml (0 ~ 5 ng/ml)、乳酸脱氢酶(LDH)为 492 IU/L (0 ~ 250 IU/L)、NT-proBNP 260 pg/ml (< 150 pg/ml),尿肌酐、微量白蛋白均于正常值范围。周围神经电生理监测神经传导及重频电刺激无异常;针极肌电图提示左侧肱二头肌、右侧三角肌运动单位电位(MUP)时限增宽、波幅增高伴静止复合重复电位(CRD)发放,右侧 T_{10} 脊旁肌运动单位电位时限缩短、波幅正常伴静止复合重复电位发放,右侧股四头肌运动单位电位时限正常、波幅增高,左侧拇短展肌、右侧伸指总肌、左侧股四头肌、双侧胫骨前肌、左侧胸锁乳突肌未见肌源性和神经源性损害。右侧肱二头肌病理学检查可见少量散在和成小组分布的小圆状和小角状萎缩肌纤维,大量散在并成组分布的嗜碱性颗粒样改变肌纤维(HE 染色);大量破碎红纤维[RRF,改良 Gomori 三色(MGT)染色]和较多破碎蓝纤维[RBF,琥珀酸脱氢酶(SDH)染色];其中部分破碎红纤维呈深染,部分肌纤维细胞色素 C 氧化酶(COX)活性降低或缺失(COX 染色,图 1);免疫组化染色无明显异常,符合线粒体肌病病理改变。经患者知情同意,采集外周血 5 ml 行线粒体基因组全长检测(广州嘉检医学检测有限公司),采用第二代测序技术(NGS)检测线粒体病相关基因,检出的致病基因位点通过 Sanger 测序进行验证,结果显示,存在 *MT-TL1* 基因 m.3243A > G 突变,突变比例为 75.84%,根据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)分级明确为致病性变异。患者父母已死亡,余家庭成员因年龄较高,拒绝行家系验证。结合患者临床表现、组织病理学和基因检测结果,诊断为线粒体肌病。治疗原则以改善肌代谢、呼吸机辅助通气为主,首先停用前述

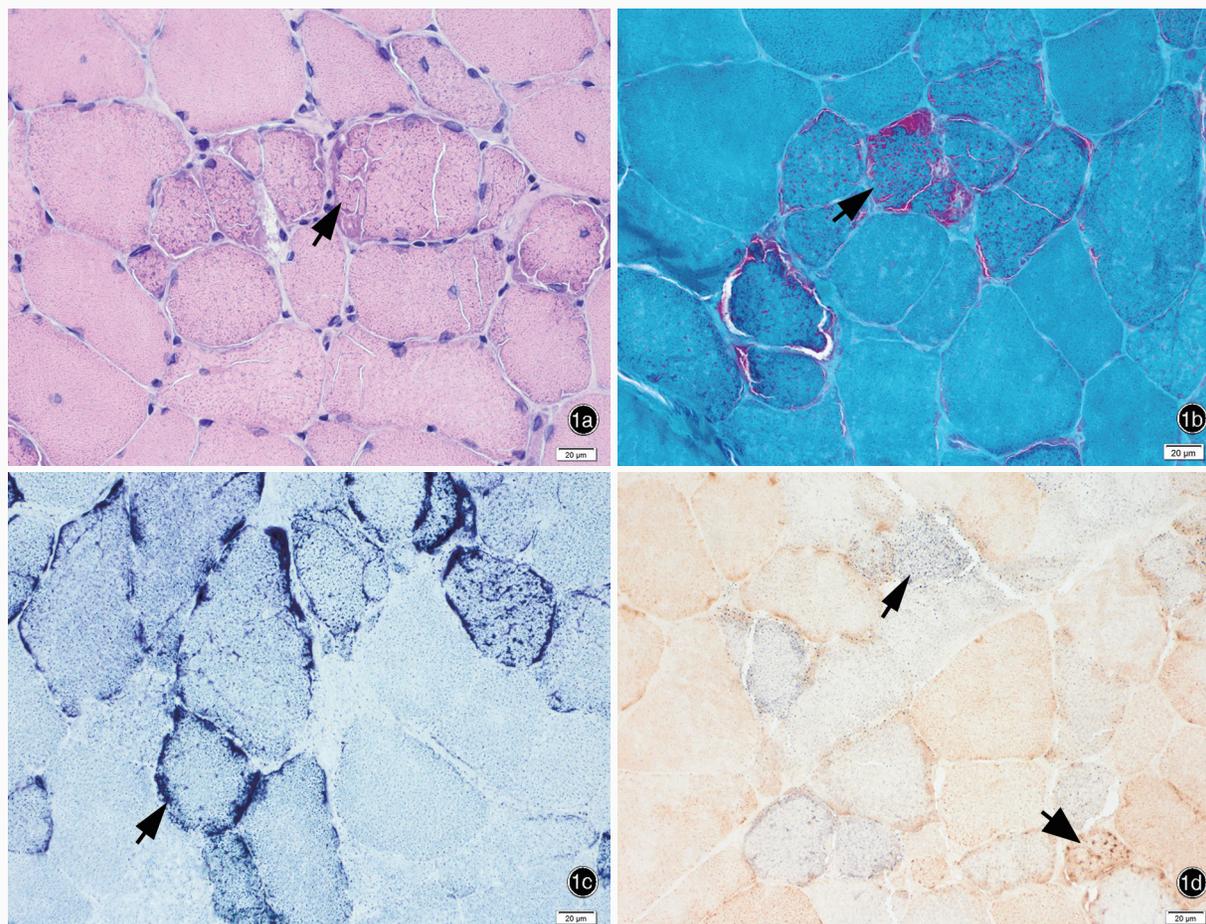


图1 右侧肱二头肌肌肉组织活检所见 $\times 400$ 1a 大量呈嗜碱性颗粒样改变的肌纤维(箭头所示) HE染色 1b 大量破碎红纤维(箭头所示) MGT染色 1c 较多破碎蓝纤维(箭头所示) SDH染色 1d 部分肌纤维COX活性降低或缺失(细箭头所示),部分肌纤维呈深染(粗箭头所示) COX染色

Figure 1 Muscle biopsy findings of right biceps brachii under light microscopy $\times 400$ A large number of basophilic granuloid muscle fibers were observed (arrow indicates, Panel 1a). HE staining A large number of RRF were observed (arrow indicates, Panel 1b). MGT staining A large number of RBF were observed (arrow indicates, Panel 1c). SDH staining The activity of COX decreased or was absent in some muscle fibers (thin arrow indicates), and some muscle fibers were deeply stained (thick arrow indicates, Panel 1d). COX staining

药物,改为辅酶Q10 100 mg/次(2次/d)、艾地苯醌 300 mg/d、左卡尼汀 1 g/d口服改善肌代谢,同时无创呼吸机辅助通气。患者共住院2周,出院时日常行走不受限,夜间佩戴无创呼吸机辅助通气,指尖脉氧饱和度 95%。出院后2个月(2022年9月10日)电话随访,自述平地行走尚可,爬楼梯3层后需休息3~5分钟再继续行走;夜间仍需佩戴无创呼吸机辅助通气,中午经鼻导管吸氧,自测外周血氧饱和度为90%~97%,目前仍在随访中。

讨 论

线粒体病是由核基因或线粒体基因变异导致线粒体呼吸链功能缺陷所引起的一组疾病,可同时

累及多个系统,存在较强的临床异质性^[1]。线粒体基因在细胞内拷贝数的不同是造成临床症状多样的主要原因,而线粒体DNA异质性以及吸烟等环境因素、遗传背景差异性亦参与其中^[2]。根据受累部位,线粒体病分为线粒体脑病、线粒体脑肌病、线粒体神经病和线粒体肌病;线粒体病经典综合征包括慢性进行性眼外肌麻痹(CPEO)、Kearns-Sayre综合征(KSS)、线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)、肌阵挛癫痫伴破碎红纤维综合征(MERRF)、原发性辅酶Q10缺乏症、胸苷激酶2(TK2)缺乏症等^[1]。线粒体活性氧(ROS)生成异常,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)、丙酮酸/乳酸和 α -酮戊二

酸(α -KG)/ α -羟基戊二酸(2-HG)比值严重失衡可能参与线粒体肌病的发病机制^[3]。呼吸衰竭大多出现在线粒体肌病晚期或病情急性加重时,但以突发呼吸衰竭为早期表现患者极为少见^[4],尽管患者可能存在多年的肌无力病史,但常因症状轻微、认识不足而难以明确诊断^[5]。研究显示,约 1/3 的线粒体肌病、线粒体脑病和 MELAS 患者出现心功能障碍,其中心脏构型重建是心肌病变的早期模式,部分患者可进展为扩张型心肌病、传导阻滞和心室预激,可能与心肌细胞线粒体功能异常导致的细胞代谢障碍有关^[6]。本文患者以急性呼吸衰竭为主要表现,既往多年骨骼肌无力、下肢水肿和呼吸异常病史,长期就诊于内科,采取利尿、强心等治疗效果甚微;其心功能障碍可能源于线粒体肌病导致的心肌损害,也可能继发于肺功能异常;同时,因本文患者肌无力进展缓慢,无身材矮小、糖尿病、眼外肌麻痹等线粒体肌病常见的多系统受累表现,难以与原发心源性或肺源性疾病鉴别,故诊断存在一定难度,需借助肌肉组织病理学和基因检测加以明确。

目前国内共报道 5 例^[7-11]、国外报道 10 余例^[12]以急性呼吸衰竭为首发或主要表现的线粒体肌病患者,发病年龄 15~70 岁,均否认线粒体肌病病史,但病程早期可出现血清 CK、乳酸水平轻度升高,部分个案存在急性呼吸道感染的诱发因素;此类患者急性呼吸衰竭多为 II 型,以限制性通气障碍为主;详细询问病史,大多于发病前即已存在轻度肌无力和运动不耐受症状或体征,但常因忽略而漏诊;大多数患者需无创呼吸机辅助通气支持。*MT-TL1* 基因 m.3243A>G 突变是线粒体 DNA 最常见的突变类型^[12-15],但以心脏损害和呼吸肌受累同时作为首发表现患者极为罕见,目前仅见于毛成刚等^[16]报告的 1 例儿童线粒体病患者。因此,对于同时出现心脏、呼吸等多系统受累的患者,应考虑代谢性肌病之可能,需通过肌肉组织病理学、生化及基因检测联合确诊^[17]。线粒体肌病出现呼吸衰竭症状的机制尚不十分明确,目前认为,脑干呼吸中枢受累或线粒体功能障碍导致的原发性呼吸肌无力是其主要原因^[18]。此外,还有许多代谢性肌病亦可引起呼吸衰竭^[19],包括其他类型的线粒体病如 MELAS、CPEO、KSS、糖原贮积病(GSD)^[20]或脂质代谢性疾病^[21],心肺运动测试可鉴别心源性与肺源性呼吸困难^[22],具有辅助诊断线粒体肌病的作用^[23],而最终明确诊断仍需通过肌肉组织病理学和基因检测提示线粒

体损害以及存在线粒体基因变异。遗憾的是,本文患者父母均已死亡,其余家庭成员拒绝行基因检测,故未取得家系验证结果。

针对线粒体肌病的治疗原则,以对症治疗即积极的呼吸道管理为主旨,同时,避免使用线粒体毒性药物如核苷逆转录酶抑制剂等,慎用麻醉药、催眠药,可辅助性应用艾地苯醌、辅酶 Q10 抗氧化并促进电子传递链而保护线粒体。目前,靶向线粒体生物合成药如烟酰胺核糖(NR)、阿昔莫司(acipimox)、苯扎贝特(bezafibrate)、RTA-408 等药物尚在研究中,有望对改善线粒体功能发挥作用^[24];新型靶向药物 Elamipretide^[25]以及锌指核酸酶(ZFN)、转录激活子样效应因子核酸酶(TALEN)等未来基因编辑技术^[26]同样具有较大的临床应用空间;有研究显示生酮饮食等可缓解症状^[27]。现有临床经验提示,早期诊断、多学科共同管理尤其是内科管理,对治疗与预后具有重要指导意义。

本文报告 1 例成年期发病、以 II 型呼吸衰竭为主要表现的线粒体肌病患者,提示对于长期存在骨骼肌无力病史、血清 CK 呈波动性轻至中度升高,且肺功能检查提示限制性通气障碍的患者,应考虑代谢性肌病的可能。此类患者辅助检查通常无特异性,肌肉组织病理学联合基因检测可明确诊断。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Schon KR, Ratnaik T, van den Amele J, Horvath R, Chinnery PF. Mitochondrial diseases: a diagnostic revolution [J]. Trends Genet, 2020, 36:702-717.
- [2] Nissanka N, Moraes CT. Mitochondrial DNA heteroplasmy in disease and targeted nuclease-based therapeutic approaches [J]. EMBO Rep, 2020, 21:e49612.
- [3] Bottoni P, Gionta G, Scatena R. Remarks on mitochondrial myopathies [J]. Int J Mol Sci, 2022, 24:124.
- [4] Zhou Y, Yi J, Liu L, Wang X, Dong L, Du A. Acute mitochondrial myopathy with respiratory insufficiency and motor axonal polyneuropathy [J]. Int J Neurosci, 2018, 128:231-236.
- [5] Cros D, Palliyath S, DiMauro S, Ramirez C, Shamsnia M, Wizer B. Respiratory failure revealing mitochondrial myopathy in adults [J]. Chest, 1992, 101:824-828.
- [6] Hsu YR, Yogasundaram H, Parajuli N, Valtuille L, Sergi C, Oudit GY. MELAS syndrome and cardiomyopathy: linking mitochondrial function to heart failure pathogenesis [J]. Heart Fail Rev, 2016, 21:103-116.
- [7] Tong Q, Xue LJ, Wang LJ, Zheng JL, Ou Z, Wei M, Yang X. Acute mitochondrial myopathy with respiratory failure and remarkably elevated creatine kinase as predominant manifestations: one case report and literature review [J]. Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi, 2020, 19:197-199. [佟强, 薛刘军, 王丽君, 郑金龙, 魏明, 杨秀. 以急性呼吸衰竭和肌酸激酶显著升高为突出表现的急性线粒体肌病一例报道]

- 及文献复习[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19:197-199.]
- [8] Pan XL, Wang LJ, Fei GQ, Jin LR. A case report of adult mitochondrial myopathy starting from respiratory failure and literature review[J]. Shen Jing Yao Li Xue Bao, 2017, 7:54-55. [潘晓黎, 王丽君, 费国强, 金莉蓉. 以呼吸衰竭起病的成人线粒体肌病病例报道 1 例并文献复习[J]. 神经药理学报, 2017, 7:54-55.]
- [9] Ji KQ, Zhao YY. A case of mitochondrial myopathy with respiratory failure as the main manifestation (with video) [J]. Zhongguo Lin Chuang An Li Cheng Guo Shu Ju Ku, 2021, 03: E264-E264. [纪坤乾, 赵玉英. 以呼吸衰竭为主要表现的线粒体肌病一例(附视频)[J]. 中国临床案例成果数据库, 2021, 03:E264-E264.]
- [10] Guo J, Liu T, Chen L. Respiratory failure as the presenting manifestation of adult-onset mitochondrial myopathy: one case report with literature review[J]. Beijing Yi Xue, 2010, 32:86-89. [郭军, 柳涛, 陈琳. 以呼吸衰竭为首发表现的成人线粒体肌病 1 例报告并文献复习[J]. 北京医学, 2010, 32:86-89.]
- [11] Pan PF, Xu LS, Ji KQ, Wang DX, Li Y. Mitochondrial myopathy beginning with respiratory failure: one case and literature review[J]. Shandong Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban), 2022, 60:54-59. [潘鹏飞, 徐立升, 纪坤乾, 王得翔, 李玉. 以呼吸衰竭起病的线粒体肌病 1 例及文献回顾[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60:54-59.]
- [12] Pan X, Wang L, Fei G, Dong J, Zhong C, Lu J, Jin L. Acute respiratory failure is the initial manifestation in the adult-onset A3243G tRNA^{Leu} mtDNA mutation: a case report and the literature review[J]. Front Neurol, 2019, 10:780.
- [13] Chang KC, Mak YF, Yu WC, Lau KK, Yan WW, Chow TC. Respiratory insufficiency in a Chinese adult with mitochondrial myopathy[J]. Hong Kong Med J, 2002, 8:137-140.
- [14] Amornvit J, Pasutharnchat N, Pachinburavan M, Jongpipitvanich S, Joyjinda Y. Fulminant respiratory muscle paralysis, an expanding clinical spectrum of mitochondrial A3243G tRNA^{Leu} mutation[J]. J Med Assoc Thai, 2014, 97: 467-472.
- [15] Naddaf E, Milone M. Hereditary myopathies with early respiratory insufficiency in adults[J]. Muscle Nerve, 2017, 56: 881-886.
- [16] Mao CG, Nie NN, Guo XQ, Xu M, Yang YL, Li ZP. Mitochondrial diseases with the main manifestations of cardiomyopathy and respiratory muscle damage [J]. Zhonghua Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi, 2016, 31:613-615. [毛成刚, 聂娜娜, 郭兴青, 徐敏, 杨艳玲, 李自普. 以心肌病和呼吸肌受累为主要表现的线粒体病[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31:613-615.]
- [17] Nagappa M, Narayanappa G. Approach to the diagnosis of metabolic myopathies [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2022, 65 (Supplement):S277-S290.
- [18] Kim GW, Kim SM, Sunwoo IN, Chi JG. Two cases of mitochondrial myopathy with predominant respiratory dysfunction[J]. Yonsei Med J, 1991, 32:184-189.
- [19] Finsterer J. Update review about metabolic myopathies [J]. Life (Basel), 2020, 10:43.
- [20] Jones HN, Kuchibhatla M, Crisp KD, Hobson Webb LD, Case L, Batten MT, Marcus JA, Kravitz RM, Kishnani PS. Respiratory muscle training (RMT) in late-onset Pompe disease (LOPD): a protocol for a sham-controlled clinical trial [J]. Mol Genet Metab, 2019, 127:346-354.
- [21] Olsen RK, Pourfarzam M, Morris AA, Dias RC, Knudsen I, Andresen BS, Gregersen N, Olpin SE. Lipid-storage myopathy and respiratory insufficiency due to ETFQO mutations in a patient with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency [J]. J Inher Metab Dis, 2004, 27:671-678.
- [22] Toma N, Bicescu G, Enache R, Dragoi R, Cinteza M. Cardiopulmonary exercise testing in differential diagnosis of dyspnea [J]. Maedica (Bucur), 2010, 5:214-218.
- [23] Bhatia R, Cohen BH, L McNinch N. A novel exercise testing algorithm to diagnose mitochondrial myopathy [J]. Muscle Nerve, 2021, 63:715-723.
- [24] Ahmed ST, Craven L, Russell OM, Turnbull DM, Vincent AE. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies [J]. Neurotherapeutics, 2018, 15:943-953.
- [25] Karaa A, Bertini E, Carelli V, Cohen BH, Enns GM, Falk MJ, Goldstein A, Gorman GS, Haas R, Hirano M, Klopstock T, Koenig MK, Kornblum C, Lamperti C, Lehman A, Longo N, Molnar MJ, Parikh S, Phan H, Pitceathly RDS, Saneto R, Scaglia F, Servidei S, Tamopolsky M, Toscano A, Van Hove JLK, Vissing J, Vockley J, Finman JS, Brown DA, Shiffer JA, Mancuso M; MMPOWER - 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of elamipretide in individuals with primary mitochondrial myopathy: the MMPOWER - 3 randomized clinical trial [J]. Neurology, 2023, 101:e238-e252.
- [26] Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial diseases: hope for the future [J]. Cell, 2020, 181: 168-188.
- [27] Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety [J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16:295.

(收稿日期:2023-06-09)

(本文编辑:袁云)