

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.11.002

标准·方案·指南

对线粒体医学会原发性线粒体病患者 管理标准专家共识的解读

郭艺 洪思琦 蒋莉

(重庆医科大学附属儿童医院 / 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 原发性线粒体病是最常见的先天性代谢缺陷, 临床表现及遗传方式具有高度的异质性, 致死及致残率高。该病常见多系统受累, 非常有必要进行全面评估及多学科管理。线粒体医学会 (MMS) 2017 年发表《原发性线粒体病患者管理标准: 线粒体医学会共识声明》, 给出基于共识的推荐意见, 用于指导该病患者的常规管理及护理。该文主要根据该共识对原发性线粒体病常见受累器官系统的筛查及管理进行解读和总结。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(11): 887-892]

[关键词] 线粒体病; 管理; 指南; 共识

An interpretation of the expert consensus on standards for the management of patients with primary mitochondrial disease from the Mitochondrial Medicine Society

GUO Yi, HONG Si-Qi, JIANG Li. Department of Neurology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Jiang L, Email: dr_jiangli@gmail.com)

Abstract: Primary mitochondrial disease is the most common inborn error of metabolism and is highly heterogeneous in terms of clinical manifestations and inheritance pattern. It has high mortality and disability rates. Multiple systems are often involved in this disease, and it is necessary to perform comprehensive evaluation and multidisciplinary management. The Mitochondrial Medicine Society issued the standard for the management of patients with primary mitochondrial disease: consensus statements from the Mitochondrial Medicine Society in 2017. The statements provided recommendations based on such consensus to guide the management and care of patients. This article interprets and summarizes the screening of organs and systems commonly involved in primary mitochondrial disease and the management of patients according to the consensus. [Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(11): 887-892]

Key words: Mitochondrial disease; Management; Guideline; Consensus

1 引言

原发性线粒体病是由线粒体基因或核基因缺陷导致的线粒体功能障碍或结构异常而引发, 估计最低发病率为 1/5000, 是最为常见的先天性代谢缺陷, 其临床表现及遗传方式具有高度的异质性, 致死及致残率高。原发性线粒体病常有多系统受累, 有必要进行全面评估及多学科管理。欧

美国家在 21 世纪初期开始建立专业的线粒体中心以满足该病多学科集中管理的需要。2015 年线粒体医学会 (Mitochondrial Medicine Society, MMS) 发表《线粒体病的诊断和治疗: 线粒体医学会共识声明》^[1], 成为指导该病诊断及治疗的纲领性文件。在此基础上, MMS 在 2017 年发表《原发性线粒体病患者管理标准: 线粒体医学会共识声明》^[2], 作为 2015 年诊断及治疗共识的扩展及补充, 给出临

[收稿日期] 2018-06-27; [接受日期] 2018-10-06

[基金项目] 国家自然科学基金资助 (81701277); 重庆市卫生局资助 (渝卫科教 [2016]34 号 16-2-098); 重庆医科大学附属儿童医院罕见疑难病研究项目 (hjyn2013-3)。

[作者简介] 郭艺, 女, 博士, 副主任医师, 副教授。

[通信作者] 蒋莉, 女, 主任医师, 教授。

床处理建议及标准化的保健措施，用于指导原发性线粒体病患者的管理。目前我国大多数医疗机构及医务人员及对于原发性线粒体病的诊断及处理仍处于起步阶段，没有形成专科疾病中心，缺乏规范的诊治及管理经验。因此，学习借鉴国外相关指南对该病的临床实践具有重要的指导意义。

2 共识的制定方法

该共识工作组成员由 MMS 共识标准委员会指定，由来自美国、英国、澳大利亚、加拿大、意大利、芬兰 6 个国家，分属生化遗传学、心脏病学、临床遗传学、内分泌学、神经遗传学及儿童神经病学的 35 位经验丰富的线粒体医学专家组成。专家组采用 Delphi 法，即根据专家意见及现有知识制定共识^[3]。

3 共识主要内容

2017 年共识首先对原发性线粒体病常见受累器官系统给出了筛查和后续管理建议，其次在 2015 年治疗共识的基础上对合并疾病、麻醉、卒中处理及用药注意进行了回顾和总结。本文主要对原发性线粒体病常见受累器官系统的筛查及管理部分进行总结。

3.1 原发性线粒体病主要受累器官系统的筛查及管理建议

原发性线粒体病主要受累器官系统包括：心脏、内分泌、消化系统、血液系统、免疫系统、肾脏、神经系统及眼、耳等。对这些器官系统的管理，2017 年共识始终强调专业的线粒体疾病中心的主导管理机制，以及向具有线粒体病管理经验的专科医师转诊的辅助管理机制结合的重要性。本文对线粒体病主要受累器官系统的首诊筛查、管理、用药注意及后续随访进行总结。

3.1.1 主要受累器官系统的管理及用药注意 有中枢受累的线粒体病患者均易出现听力障碍，应尽量避免环境噪音过度暴露，中-重度听力损害者可佩戴助听器，极重度者应考虑人工耳蜗植入^[4]。氨基糖苷类药物可引起或加重听力损害，应慎用。

特定的 mtDNA 致病突变 (m.3243A>m.8344A>G)、Kearns-Sayre 综合征 (Kearns-Sayre

syndrome, KSS)，慢性进行性眼外肌麻痹 (chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO)、mtDNA 缺失综合征容易心脏受累^[5]。对于有室上速、预激综合征或难治心律失常表现的原发性线粒体病患者应考虑消融术；低阈值植入式起搏器可预防心源性猝死，必要时可联合使用起搏器及植入式除颤仪；对于有猝死风险的原发性线粒体病患者，当其左室壁厚度大于 30 mm，以及有持续性或非持续性室性心动过速者，可使用植入式心脏转律除颤仪；应注意进行高血压、糖尿病、血脂异常等合并症的评估，并给予相应治疗；根据心功能制定体力活动的强度；心脏衰竭终末期可考虑心脏移植，移植前应综合评估^[6-7]。他汀类药物可加重肌病，升高肌酸激酶，应慎用。

m.3243A>G 突变、POLG 相关疾病、mtDNA 缺失综合征等原发性线粒体病患者容易累及内分泌系统^[8]。线粒体病相关糖尿病患者常常同时存在胰岛素抵抗以及胰岛素分泌不足，需考虑联合用药^[9-10]。一旦出现身材矮小和/或身高、体重增长不良，应注意生长激素缺乏等病因的寻找，对于生长激素缺乏者应考虑生长激素治疗。疲劳加重或有肾上腺功能不全典型症状者应考虑肾上腺皮质功能不全。原发性线粒体病患者应合理补充 VitD 和钙剂，注意预防跌倒及外伤，避免发生骨折。二甲双胍可引起乳酸血症，应慎用。

Pearson 综合征、KSS、m.3243A>G 突变患者易见腺外分泌功能不足。mtDNA 缺失综合征和 mtDNA 耗竭综合征、POLG、DGUOK、MPV17 基因突变患者易见肝功能损害^[11]。原发性线粒体病患者长期或频繁使用对乙酰氨基酚可消耗谷胱甘肽引起肝病；抗逆转录病毒药可损害 mtDNA 复制，并加重肝损害；植物款冬因含有强氧化剂吡咯里西啶生物碱可引起肝病；以上药物应慎用。丙戊酸可引起 POLG 相关疾病患者不可逆的肝衰竭，应禁用^[12]。线粒体脑肌病、乳酸酸中毒和卒中样发作 (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS) 患者的慢性假性肠梗阻急性恶化是卒中的高风险因素，禁食、静脉补充葡萄糖及电解质，以及水溶性造影剂灌肠有利于急性假性肠梗阻的处理^[13-14]。胃造口管 (G-tube) 或胃空肠造口管 (J-tube) 植入前应与胃肠病专家密切协商。对于原发性线粒

体患儿应以增加肌肉量及体质指数为目的制定饮食/运动计划,谨慎管理肥胖患者,确保其体重减轻、功能改善,而不引发其他潜在症状。原发性线粒体病患者肝功能衰竭时可考虑进行肝移植。

线粒体病患者反复感染以及罹患败血症的风险较高,且可出现低丙种球蛋白血症、低疫苗滴度、低B细胞转化率等免疫系统异常表现^[15]。Barth综合征、Pearson综合征可见血小板减少或中性粒细胞减少^[16]。对于原发性线粒体病患者进行免疫检查有助于制定免疫球蛋白、粒细胞集落刺激因子等预防性治疗的方案。目前尚无对线粒体病患者疫苗接种安全性的研究,但罹患危及生命的感染后果更为严重,故线粒体病患者应接种疫苗,包括流感疫苗、肺炎球菌疫苗。

原发性线粒体病可出现肾脏受累,以轻微肾小管功能障碍最为常见,常见于mtDNA缺失综合征患者,也可见复合型近端肾小管功能障碍、间质性肾炎、Bartter综合征、Gitelman综合征、皮质激素耐受型肾病综合征^[17-18]。肾小管功能障碍常见于原发性线粒体病儿童患者,而肾小球功能障碍则更常见于成人患者。对于需要大量口服补充电解质(钾、钙、镁和/或磷)的患者,可考虑早期置胃造口管。终末期肾病患者应考虑透析治疗,也可考虑肾移植,但肾移植应经多学科评估,并与患者及家属充分沟通。

原发性线粒体病患者常见精神运动发育迟缓、癫痫、头痛、运动障碍及肌张力障碍、肌病、周围神经病、卒中等神经系统受累表现。其中,m.3243A>G,m.8344A>G患者癫痫发生率更高^[19];MELAS、MERRF、Alpers综合征和m.3243A>G携带者头痛发生率较高^[20];POLG相关疾病、mtDNA耗竭综合征更易见帕金森样症状^[21];POLG相关疾病、TYMP-、MPV17-、SURF1-、m.8993T>G和m.8993T>C突变患者更易见周围神经病^[22-23];MELAS患者更易见卒中。线粒体病合并癫痫、周围神经病、运动障碍及肌张力障碍、头痛的治疗原则同非线粒体病患者。部分性发作持续状态、突发头痛或头痛恶化可能提示卒中发作或癫痫发作,应进一步评估。对于运动障碍患者,应综合使用药物、支具、手术,物理治疗以最大限度地提高运动能力,防止关节挛缩,缓解不适和疼痛,也可考虑深部脑刺激治疗。所有肌病表现的原发

性线粒体病患者,尤其CK>1000UI(TK2-相关线粒体病除外)者应充分考虑继发因素引起肌病的可能,应进行全血细胞计数、甲状腺功能检测,必要时行毒物检测;新发病例则行肉碱谱和尿有机酸分析以除外脂肪酸氧化障碍。ACAD9缺乏相关肌病应使用核黄素治疗,ETFDH相关肌病则应联合使用辅酶Q₁₀及核黄素。改善肌张力药物可能导致认知功能恶化、肌力降低,继发呼吸困难,影响胃肠蠕动及泌尿功能,应慎用;而肉毒毒素可影响乙酰胆碱释放,导致肌力下降,甚至呼吸肌麻痹,应避免。对于原发性线粒体病患者也应注意周围神经病可治疗病因(如糖尿病等)的筛查。

线粒体病眼部症状的发生率为35%~81%^[24]。眼部症状可能是该线粒体病的主要表现,如眼肌麻痹、眼睑下垂;也可特化为某种线粒体病,如视神经病是Leber遗传性视神经病(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)的特征性表现;也可能是非特异性表现,如白内障、视网膜病、眼球震颤、斜视或视力下降。较之晶状体(表现为屈光不正及白内障)、视网膜(表现为色素视网膜病、黄斑变性)、视神经(视神经萎缩)、眼外肌(眼肌麻痹)以及提上睑肌(眼睑下垂)的受累,线粒体病少见虹膜睫状体、脉络膜以及葡萄膜受累^[25]。手术治疗可能对斜视、白内障、眼睑下垂有益,LHON携带者应避免大量饮酒及吸烟。

呼吸系统受累不是原发性线粒体病的直接表现,多继发于该病的神经肌肉损害,表现为呼吸功能不全、误吸、呼吸道感染、声嘶、喘鸣、鼾症、低通气、肺水肿和中枢性/阻塞性睡眠呼吸暂停等^[26]。手术、麻醉可加重呼吸道症状甚至导致呼吸衰竭。严重线粒体病(如Leigh综合征)儿童患者更易于出现早发的严重慢性呼吸道并发症,该类患者术前应行血氧监测评估呼吸功能,如SpO₂<95%应行血气分析评估CO₂水平。已有神经肌肉疾病表现或咳嗽无力、复发性肺炎或最大呼气压力低的需要手术治疗的原发性线粒体病患者在术前应使用无创正压通气,术后拔管后继续无创正压通气,若术后出现肺不张需积极进行有咳嗽辅助的肺部灌洗、气道清理以及胸部理疗^[27]。该类患者疼痛管理时不建议使用吗啡、杜冷丁等止痛剂。

3.1.2 主要受累器官系统的筛查及随访 2017年共识对线粒体病患者各个可能受累的器官系统分

表 1 原发性线粒体病主要器官系统受累的筛查指南

受累器官系统	检查项目	首诊	每 1~2 年复查	据情况选择	备注
听力	听力检查	+	+		
心脏	血压	+	+		数年监测均正常且低风险的患者可减少检查频率 适于心慌、发作性事件及高风险的患者，高风险患者每 3~6 个月复查一次。
	超声心动图	+	+		
	心电图	+	+		
	24 小时心电图			+	
	心脏 MRI			+	
内分泌					mtDNA 缺失综合征强烈推荐
	电解质、血气、血糖	+	+		
	钙、镁、磷	+	+		
	皮质醇、ACTH、醛固酮、肾素			+	
	尿钙 / 磷	+	+		
	促性腺激素			+	
	糖化血红蛋白	+	+		
	甲状旁腺素	+		+	
	TSH 及 FT3/4	+	+		
	VitD	+	+		
	骨密度			+	意外骨折及有脑病、运动障碍者
消化	淀粉酶、脂肪酶			+	
	转氨酶	+	+		
	粪弹性蛋白酶			+	
	生长发育指标	+	+		每次就诊均应进行
	吞咽功能			+	有延髓功能障碍或误吸的患者
血液					Pearson 综合征等骨髓功能障碍高风险或有症状的患者应常规检查
	血常规	+		+	
	铁、铁蛋白、转铁蛋白			+	有营养缺乏的风险和 / 或疲乏症状时反复或严重感染者
免疫	免疫球蛋白定量、疫苗特异性 IgG 滴度、淋巴细胞亚群			+	
神经肌肉	发育认知评估	+	+		出现精神运动倒退者
	脑电图、神经影像、肌电图、神经传导速度、脑脊液、神经递质 / 叶酸			+	
眼	眼科检查	+	+		
	眼电图			+	
	OCT			+	
精神	情绪障碍筛查	+	+		
肺	肺功能			+	尤其是有肌病，无法行走或有脑干功能障碍的患者
	多导睡眠图			+	
肾脏	肾功能、电解质	+	+		
	尿白蛋白 / 肌酸	+	+		

注：[ACTH] 肾上腺促皮质激素；[TSH] 促甲状腺激素；[FT3/4] 游离甲状腺素；[OCT] 光学相干断层扫描。

首诊、诊断后每1~2年及据情况检查三个层次制定了筛查及随访建议(表1)。

3.2 危重症管理

线粒体病患者在感染、禁食、麻醉、外科手术等应激状态或并发其它疾病时,可因分解代谢和能量需求增加而引发失代偿/原有症状恶化,从而出现危重症表现,危及生命。2017年共识就原发性线粒体病出现危重症时的管理进行了总结。线粒体疾病中心应在线粒体病患者首诊时对各器官系统进行系统评估,并为患者提供一个总结性文件,该文件包括已有的临床症状、器官特异性症状、基线心肺功能、营养需求、用药、过敏情况、治疗禁忌,危重疾病期间的应急处理预案,该文件必须在每次随访后更新并可供其它医疗机构在紧急情况下查阅。线粒体病患者危重症期间应在具有处理多系统功能障碍的医疗中心进行诊治,有血流动力学异常时应行心脏超声检查,应进行包括钠、钾、钙、镁、磷的电解质评估,如果电解质紊乱持续存在或反复出现,则需要尽早评估肾小管及肾上腺功能。危重状态下的线粒体病患者应常规监测血糖,并评估甲状腺及肾上腺功能,停留ICU超过预估时间者应重新评估,原有的神经功能异常出现任何变化者都要考虑复查神经影像学。对于出现难治性低血压的原发性线粒体病患者,可给予应激剂量糖皮质激素经验性治疗,但治疗前应留取标本进行促肾上腺皮质激素及皮质醇水平测定。原发性线粒体病患者(尤其是撤呼吸机或增加饮食时)可能因乳酸或丙酮酸快速升高而出现失代偿性酸中毒,应加强监护。假性肠梗阻可能是MELAS患者卒中发作的先兆表现,故MELAS患者一旦出现假性肠梗阻,应该加强神经科随访^[28]。危重状态下的线粒体病患者只要情况允许,应尽早(入院后48h内)在有经验的营养师指导下进行肠内营养,若不能耐受,则予以静脉营养。对于出现肝功能异常者,应注意是否存在低血糖、低蛋白血症或凝血功能障碍,对于婴儿患者尤其应注意肝性脑病,此时应避免使用丙戊酸,否则可能引起爆发性肝衰竭。患者若出现骨髓衰竭,必要时可输注红细胞或血小板,有严重中性粒细胞减少和/或感染者,可给予粒细胞集落刺激因子。

3.3 影响原发性线粒体病患者的少见情况

2017年共识就其它少见情况,如海拔、妊娠、疲劳、保健协调对线粒体病的影响进行了总结。原发性线粒体病患者应避免高海拔地区旅行,有心肌病或呼吸肌无力的患者乘坐飞机时应吸氧并予以氧饱和度监测^[29]。线粒体病孕妇需由产科专家按照高危妊娠进行管理,且需要更严密的胎儿监护。患者出现明显疲劳或疲劳加重时应进行相关病因,如心功能不全、贫血、内分泌疾病(尤其是甲状腺及肾上腺疾病)、肌病、肺功能不全、睡眠障碍、营养不良及缺铁等方面的评估^[30]。对于社工资源和支持计划也应予以考虑,并评估可能影响护理的社会风险因素。

4 结语

线粒体医学会在2015年发表的诊断及治疗共识的基础上,使用Delphi方法,基于最新知识以及线粒体病专家的经验形成线粒体病患者管理共识,以提高临床医生对该病的整体认知水平、帮助该病的标准化管理。当然该共识并非适用于所有原发性线粒体病患者的任何情况。同时,线粒体医学会建议依托北美线粒体联合会等全球性的网络系统进行线粒体病登记制度,开展高质量的临床试验,以促进共识的持续更新调整。

中国线粒体病的诊断、治疗及患者管理缺乏相关规范,没有全国范围的线粒体病登记管理网络,缺乏线粒体疾病中心及相应的转诊机制,学习借鉴该管理共识有益于提高临床医师的认识及管理能力,有利于线粒体病专科中心的建设,甚至全国性线粒体病例登记网络及转诊网络的建立。

[参考文献]

- [1] Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society[J]. Genet Med, 2015, 17(9): 689-701.
- [2] 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): 107.
- [3] Turoff M, Linstone HA. The Delphi method: techniques and

- applications[M]. Massachusetts: Addison-Wesley Publishing Co., 1975: 2-7.
- [4] Sue CM, Lipsett LJ, Crimmins DS, et al. Cochlear origin of hearing loss in MELAS syndrome[J]. *Ann Neurol*, 1998, 43: 350-359.
- [5] Karim W, Wulfran B, Anthony B, et al. Long-term cardiac prognosis and risk stratification in 260 adults presenting with mitochondrial diseases[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(42): 2886-2893.
- [6] El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial cardiomyopathies[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2016, 3: 25.
- [7] Bates MG, Bourke JP, Giordano C, et al. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (24): 3023-3033.
- [8] Schaefer AM, Walker M, Turnbull DM, et al. Endocrine disorders in mitochondrial disease[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 379(1-2): 2-11.
- [9] Karaa A, Goldstein A. The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2014, 16(1): 1-9.
- [10] El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, et al. Glucose metabolism derangements in adults with the MELAS m.3243A>G mutation[J]. *Mitochondrion*, 2014, 18: 63-69.
- [11] Rahman S. Gastrointestinal and hepatic manifestations of mitochondrial disorders[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2013, 36(4): 659-673.
- [12] Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-related disorders[M]// Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. *Gene Reviews*. Seattle: University of Washington, 1993: :634-658.
- [13] Ng YS, Feeney C, Schaefer AM, et al. Pseudo-obstruction, stroke, and mitochondrial dysfunction: a lethal combination[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(5): 686-692.
- [14] Rudolph CD, Hyman PE, Altschuler SM, et al. Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children: report of consensus workshop[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1997, 24(1): 102-112.
- [15] Walker MA, Slate N, Alejos A, et al. Predisposition to infection and SIRS in mitochondrial disorders: 8 years' experience in an academic center[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(4): 465-468.
- [16] Broomfield A, Sweeney MG, Woodward CE, et al. Paediatric single mitochondrial DNA deletion disorders: an overlapping spectrum of disease[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2015, 38(3): 445-457.
- [17] Rahman S, Hall AM. Mitochondrial disease-an important cause of end-stage renal failure[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(3): 357-361.
- [18] Emma F, Bertini E, Salviati L, et al. Renal involvement in mitochondrial cytopathies[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(4): 539-550.
- [19] Whittaker RG, Devine HE, Gorman GS, et al. Epilepsy in adults with mitochondrial disease: a cohort study[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(6): 949-957.
- [20] Altmann J, Buchner B, Nadaj-Pakleza A, et al. Expanded phenotypic spectrum of the m.8344A>G "MERRF" mutation: data from the German mitoNET registry[J]. *J Neurol*, 2016, 263(5): 961-972.
- [21] Tranchant C, Anheim M. Movement disorders in mitochondrial diseases[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2016, 172: 524-529.
- [22] Luigetti M, Sauchelli D, Primiano G, et al. Mitochondrial neuropathy: considerations on pathogenesis[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23 (8): e55.
- [23] Menezes MP, Rahman S, Bhattacharya K, et al. Neurophysiological profile of peripheral neuropathy associated with childhood mitochondrial disease[J]. *Mitochondrion*, 2016, 30: 162-167.
- [24] Gronlund MA, Honarvar AK, Andersson S, et al. Ophthalmological findings in children and young adults with genetically verified mitochondrial disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(1): 121-127.
- [25] Zhu CC, Traboulsi EI, Parikh S. Ophthalmological findings in 74 patients with mitochondrial disease[J]. *Ophthalmic Genet*, 2017, 38(1): 67-69.
- [26] Wolfe LF, Joyce NC, McDonald CM, et al. Management of pulmonary complications in neuromuscular disease[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2012, 23: 829-853.
- [27] Ramezani RJ, Stacpoole PW. Sleep disorders associated with primary mitochondrial diseases[J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(11): 1233-1239.
- [28] Primiano G, Servidei S. Intestinal pseudo-obstruction in mitochondrial diseases[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(1): 158-159.
- [29] Filler K, Lyon D, Bennett J, et al. Association of mitochondrial dysfunction and fatigue: A review of the literature[J]. *BBA Clin*, 2014, 1: 12-23.
- [30] Luo Y, Yang X, Gao Y. Mitochondrial DNA response to high altitude: a new perspective on high-altitude adaptation[J]. *Mitochondrial DNA*, 2013, 24(3): 313-319.

(本文编辑: 俞燕)