迫综合征多中心临床观察[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(6): 344-347.
[25] 潘静, 陈名武, 倪文泉, 等. 肺表面活性物质联合布地奈德预防极低出生体重儿支气管肺发育不良的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 137-141.
[26] KOTHE T B, SADIQ F H, BURLEYSON N, et al. Surfactant and budesonide for respiratory distress syndrome: an observational study [J]. Pediatr Res, 2020, 87(5): 940-945.
[27] LAUGHON M, BOSE C, MOYA F, et al. A pilot randomized, controlled trial of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. Pediatrics, 2009, 123(1): 89-96.
[28] DOYLE L W, CHEONG J L, EHRENKRANZ R A, et al. Early (<8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 10(10): CD001146.
[29] DOYLE L W, CHEONG J L, EHRENKRANZ R A, et al. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 10(10): CD001145.
[30] SHINWELL E S, PORTNOV I, MEERPOHL J J, et al. Inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis [J]. Pediatrics, 2016, 138(6): e20162511.
[31] 刘燕茹, 艾涛, 罗荣华, 等. 雾化吸入布地奈德治疗婴儿支气管肺发育不良的临床疗效[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(9): 24-27.
[32] 黄进洁, 闫玉琴, 李志光, 等. 布地奈德防治早产儿支气管肺发育不良的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(4): 390-392.
[33] DUIJTS L, VAN MEEL E R, MOSCHINO L, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia [J]. Eur Respir J, 2020, 55(1): 1900788.
[34] KUMAR P. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants [J]. Pediatrics, 2014, 133(1): 164-170.
[35] KUMAR V H S, LIPSHULTZ S E. Caffeine and clinical outcomes in premature neonates [J]. Children, 2019, 6(11): 118.
[36] TAHA D, KIRKBY S, NAWAB U, et al. Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. Journal of maternal-fetal and neonatal medicine, 2014, 27(16): 1698-1702.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2020-06-17 修回日期:2020-07-24)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.015

· 综述 ·

线粒体病生物标志物研究进展

黎义,何闯峰,郭艺 (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,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,重庆 400014)

[中图分类号]R748 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)02-0057-05

Progress on Biomarkers for Mitochondrial Disease

Li Yi, He Chuangfeng, Guo Yi (*Children's Hospital of 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*)

线粒体是细胞内普遍存在的细胞器,主要通过氧化磷酸化为生命活动提供能量,此外,线粒体也参与钙信号传导、细胞代谢调节、血红素及类固醇合成以及细胞凋亡调控[1]。线粒体病(mitochondrial disease,MD)是由于线粒体基因或核基因缺陷导致线粒体功能障碍或结构异常引发的一组疾病,发病率约 1/5 000,是最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,病死率及致残率极高[2]。几乎所有组织器官均由线粒体提供能量,线粒体病临床表现复杂多样,从脑、肌肉到内分泌、消化、肾脏、心脏、耳与眼,全身均可受累,对能量需求高的器官,如脑、肌肉受累尤为突出[3]。此外,线粒体病临床表现缺乏特异性,诊断困难,往往需综合临床、病理、生化、分子检测及酶学结果。若能早期识别及进行系统管理,可在一定程度上降低其病死率及致残率[4]。

线粒体生物学标志物,是与线粒体代谢障碍相关的生化物质,包括乳酸、丙酮酸、肌酸、肌酸激酶、血氨基酸/酰基肉碱谱、尿有机酸以及近年来发现的血清成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21,FGF21)和

基金项目:国家自然科学基金,编号 81701277。
作者简介:黎义(1994.11-),女,硕士,主要从事儿科临床工作,E-mail: 2013210260@stu.cqmu.edu.cn。
通讯作者:郭艺(1980.07-),女,博士,副主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: yiguo_cq@hotmail.com。

血清生长分化因子 15(growth differentiation factor 15, GDF15),对线粒体病的早期识别及分型具有一定提示作用,且检测方便,经济易行,故在线粒体病的诊断中越来越引起临床重视。本文就目前线粒体病主要生物标志物进行综述。

1　乳酸、丙酮酸

在供氧充足且线粒体功能正常状态下,机体主要由线粒体内三羧酸循环和氧化磷酸化供能。在缺氧状态下,机体通过无氧酵解途径分解葡萄糖或糖原,产生少量三磷酸腺苷(ATP)的同时生成乳酸,使血乳酸水平升高。乳酸可通过乳酸脱氢酶氧化成为丙酮酸,后者进入线粒体,经丙酮酸脱氢酶系催化生成乙酰辅酶 A 后进入三羧酸循环中氧化[5]。因此,线粒体三羧酸循环通路障碍可引起乳酸、丙酮酸的代谢异常,乳酸水平升高、乳酸/丙酮酸值变化也在一定程度上可反映线粒体功能障碍。这是应用最早、最广泛的线粒体疾病生物学标志。

目前,一般认为血乳酸水平>2.0 nmol/L、运动后>4.0 nmol/L,运动前血乳酸/丙酮酸>20,运动后血乳酸/运动前丙酮酸>17 对线粒体病诊断具有提示意义,脑脊液乳酸水平升高则对有中枢神经系统受累的线粒体病具有提示意义[6]。运动者乳酸和丙酮酸最小运动量试验(minimum exercise test of lactic acid and pyruvic acid, METLP)或简易乳酸运动试验显示,运动后血乳酸水平达正常值 5 倍、休息 10 min 后达正常值 3 倍以上者高度提示线粒体疾病[7],不能行运动试验者可行葡萄糖刺激试验(2 mg/kg),90 min 后血乳酸水平升高 2 倍以上提示线粒体病的可能[6]。Leigh 综合征常伴有婴儿乳酸酸中毒,而其他线粒体病中这一特征极为少见[8]。需警惕的是大部分线粒体病患者在非代谢危象或未运动状态下,血乳酸和丙酮酸水平正常。除线粒体病外,许多其他先天性代谢性疾病、感染性疾病、组织缺血等疾病也可导致血乳酸水平升高,而颅内感染、惊厥发作、颅内恶性肿瘤性疾病也可出现脑脊液乳酸水平的升高,甚至采血过程中止血带绑扎过紧、小孩哭闹、取样后保存不当和延迟送检都可导致假阳性或假阴性,因此必须结合临床综合征判断[9-10]。

质子磁共振波谱(MRS)是一种非侵入性、半定量的测量活体内组织代谢物的检测手段,可用来检测活体中的局部代谢物水平。既往研究[11]表明,线粒体病患者常常可见脑白质和灰质中 N-乙酰天冬氨酸(NAA)减少和乳酸水平升高。在没有全身性乳酸中毒的情况下,也能观察到线粒体疾病患者的脑组织乳酸水平升高[12]。因此,MRS 乳酸峰的检测可作为线粒体病中枢神经系统受累的重要证据。有研究表明,MRS 乳酸峰升高在诊断线粒体病时阳性率为 85.7%,较血乳酸水平(71.4%)高,但次于肌活检(100.0%)和口服葡萄糖乳酸刺激试验(91.7%)[13]。但 MRS 成像改变并非线粒体病特有,也可以见于其他代谢性疾病[9],故在诊断时需结合临床表现及其他辅助检查综合判断。

2　肌酸、肌酸激酶

肌酸-肌酸激酶-磷酸肌酸体系在细胞内能量代谢中具有重要作用。肌酸不仅作为底物直接参与线粒体内能量代谢,还可抑制过氧化氢产生,发挥预防性抗氧化作用从而保护线粒体。肌酸激酶作为细胞内能量转运体,将 ATP 从产能区(线粒体或糖酵解区)运送至需能区[14]。因此血清中肌酸和肌酸激酶水平可在一定程度上反映细胞内能量代谢情况。有研究[15]发现,在以肌无力为唯一临床表现的线粒体疾病患者中,约 1/2 患者肌酸激酶正常,且升高者肌酸激酶水平不超过正常上限值的 3 倍,而具有同等程度肌无力的其他病因所致肌病患者肌酸激酶显著升高。因此,可以认为有肌病表现的患者,肌酸激酶正常或轻度升高可作为线粒体代谢性肌病的有效提示指标。

一项代谢组学研究[16]将细胞培养的废弃培养基与线粒体病患者血浆进行比较分析,发现线粒体呼吸链缺陷患者肌酸水平均明显升高,且升高幅度大于乳酸和丙氨酸(P<0.05)。也有研究认为,血浆肌酸具有较高的特异度(83%),但灵敏度偏低(60%),不是线粒体病的敏感生物标志物,且血浆肌酸的测量须考虑正常值随年龄的增长而降低以及不同测量方法对测量值的影响[17]。但肌酸激酶和血乳酸水平同时升高高度提示胸苷激酶 2 缺乏症[18]。

3　氨基酸分析

氨基酸分析可采用多种方法进行,串联质谱法(MS/MS)是目前临床最常用的一种氨基酸分析法。血液(血浆或血清)、尿液和脑脊液均可进行氨基酸分析,但尿液分析通常仅有助于提示有肾小管受累的线粒体病[10]。目前,普遍认为血浆和脑脊液中丙氨酸均升高,尤其是是空腹状态下出现高丙氨酸血症,可提示线粒体功能障碍。通过与必需氨基酸赖氨酸(正常丙氨酸与赖氨酸的比值<3∶1)和丙氨酸与苯丙氨酸+酪氨酸的比值<4∶1)比较,可明确丙氨酸水平相对升高。但线粒体病的丙氨酸升高常常只发生在代谢危象或疾病退行期,因此丙氨酸水平正常同样也不排除线粒体病,此外,丙氨酸升高也可见于丙酮酸脱氢酶缺陷、丙酮酸脱羧酶缺陷等代谢障碍。其他与线粒体功能障碍相关的氨基酸包括脯氨酸、甘氨酸和脯氨酸等[19]。支链氨基酸如缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸可在某些线粒体病,如丙酮酸脱氢酶 E3 亚基缺陷症中升高[20]。瓜氨酸在不同种类的线粒体病中可能表现为降低或升高。而累及肝脏的线粒体病则可出现酪氨酸和蛋氨酸水平异常[9]。张哲等[21]发现,我国线粒体病患者血氨基酸谱中丙氨酸水平升高,谷氨酸、鸟氨酸水平降低,丙氨酸/谷氨酸比值增大,与国外报道[20]有一定差异,提示线粒体病的代谢谱可能存在人种差异。

4　血酰基肉碱谱

肉碱是将脂肪酸从胞质溶胶运送到线粒体内所必

需的,以防止脂肪酸积聚在细胞内。当长链脂肪酸透过线粒体膜时是以脂酰基肉碱形态被搬运的。即长链脂肪酸在线粒体膜上的转移酶(脂酞辅酶 A:肉碱脂肪酸转移酶)的作用下,从酰基辅酶 A 转移到肉碱生成脂酰基肉碱。脂酰基肉碱在线粒体内再次转移给辅酶 A 成为脂酰基辅酶 A 进一步 β 氧化。血液总肉碱和游离肉碱的水平,以及酰基肉碱分析可识别脂肪酸氧化缺陷和一些原发性氨基酸血症和有机酸血症,并能在一定程度上反映线粒体功能[22]。约 1/3 的线粒体疾病患者酰基肉碱谱出现改变,表现为游离肉碱下降,乙酰肉碱、羟丁酰肉碱、羟异戊酰肉碱、戊二酰肉碱、羟棕榈酰肉碱水平升高。乙酰肉碱水平升高反映了乙酰辅酶 A 蓄积,与线粒体能量代谢异常有关;个别酰基肉碱水平升高,提示多种脂肪酸代谢异常,可能与线粒体呼吸链功能异常,脂肪酸 β-氧化过程障碍导致的脂肪酸转运、利用障碍有关[23]。需注意的是,接受肉碱治疗或肉碱缺乏的患者会出现假阴性结果。

5 尿有机酸谱

有机酸是蛋白质、碳水化合物和脂肪分解代谢的副产物。线粒体疾病患者尿中有机酸常因代谢异常出现水平变化。一项研究分析 67 例线粒体疾病患者与 21 例有机酸血症患者的样本发现,苹果酸和延胡索酸升高与线粒体疾病的相关性最高,与柠檬酸循环中间产物、乳酸的相关性较低[24]。在某些原发性线粒体病中,可见轻至中度 3-甲基戊二酸(3MG)升高,也可见二羧酸尿、2-氧己二酸尿、2-氨基己二酸尿和甲基丙二酸尿[19,25]。虽然尿有机酸可检测到 3MG 升高,但血液和尿液中 3MG 的特异性定量更可靠,特别是在 3MG 水平未明显升高的情况下[26]。目前除了分析单一尿有机酸成分,还可利用分析化学中色谱和质谱技术获取数据进行主成分分析,即通过线性变换,将原来的多个指标组合成互相独立的少数几个可充分反映总体信息的指标[27]。

6 FGF21 和 GDF15

FGF21 主要在肝脏、骨骼肌、胰岛 β 细胞和脂肪组织中表达,参与调节多种糖脂类代谢[28]。2011 年血清 FGF21 水平首次被报道,在以骨骼肌受累为主要表现的线粒体病患者中明显升高,Suomalainen A 等[29]认为 FGF21 可作为线粒体疾病生物标志物,在骨骼肌受累的患者中灵敏度、特异度分别高达 92.3% 和 91.7%。正常人群 FGF21 水平<76 pg/mL,线粒体病群体血清 FGF21 水平明显升高达 10 倍以上,且儿童高于成人。随后有多篇报道证实了该结论,FGF21 在线粒体疾病诊断中的灵敏度为 67.3%~72.7%,特异度为 89.3%~95.45%,且发现 FGF21 水平与疾病严重程度相关,还可作为监测线粒体病进展及预测预后的因子[30-31]。但对于特定线粒体病,如由线粒体基因 3243A>G 突变引起的线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalopathy lactic acidosis stroke-like episodes, MELAS),FGF21 升高可作为诊断依据,却对疾病进展及预测预后无帮助[32]。

GDF15 也称巨噬细胞抑制因子,是转化生长因子 B 超家族成员之一,最早在活化的巨噬细胞中发现其 mRNA 表达升高,心肌、肝脏组织也能分泌 GDF15[33],血清 GDF15 与线粒体功能损害及疾病严重程度相关[34]。有研究[35-36]表明,GDF15 在线粒体病诊断中较 FGF21 有更高的灵敏度(67.8%~97.7%)和特异度(86.4%~92.86%)。但近年来有学者指出这两项生物标志物在继发性线粒体病的诊断中灵敏度、特异度不如前期报道高[37]。2019 年日本学者指出 FGF21 和 GDF15 在肝脏受累的非线粒体病中也可升高,因此这两项指标在线粒体疾病诊断中不能发挥诊断性价值[38]。故目前 FGF21 和 GDF15 在线粒体疾病中的诊断价值有待进一步研究。

7 分子、组学标志物

线粒体功能障碍可激活线粒体向细胞核的信号传导途径,其组成成分大多未知。确定这些成分对于理解线粒体疾病的分子机制、提供诊断新思路和发现可能的治疗靶点具有十分重要的意义。MicroRNA(miRNA)是一类由内源基因编码的高度保守的非编码单链 RNA 分子,在动植物中参与转录后基因表达调控。有研究[39]显示,在携带 m.3243A>G 突变的胞质杂合细胞中,MicroRNA-9/9* 作为 mt-tRNA 修饰酶 GTPBP3、MTO1 和 TRMU 的转录后负调控因子对上述几种酶有下调影响,而 MicroRNA-9/9* 对这些酶的影响与 MELAS 表型有关。

将蛋白质组学、代谢组学、类脂组学和转录组学等“组学”方法应用于研究代谢性疾病,可对受影响代谢途径进行全方位了解并探索其发病机制。Suomalainen A[40]进行的一项对迟发性线粒体肌病小鼠模型血清蛋白质、代谢组学和脂质体等多方位组学研究中,呼吸链缺陷的骨骼肌启动了一种特定的“假饥饿”反应,这种反应与血清氨基酸、脂质和细胞因子水平的变化有关,揭示了该模型动物代谢组学的变化,此外,模型小鼠血清反应紧随骨骼肌病理改变进展,且生酮饮食治疗后,血清氨基酸谱和细胞因子水平正常化,同时线粒体超微结构异常减少,证实了血清生物标志物与骨骼肌的病理变化和治疗相关,是组学方法作为线粒体病生物标志研究的一个重要进展。

另一种方法是人工制造“外标记”生物标志物,即将外源探针化合物静脉注入体内,外源性探针在线粒体内聚集,并在体内被相关的活性分子修饰从而产生可量化的信号,以进行特定细胞器功能评估[41]。但目前该技术的重点为评估因缺血和再灌注损伤引起的获得性线粒体功能障碍[42],暂时缺乏其在原发性线粒体病中的研究,但其应用潜能是显而易见的。

8 小结

线粒体病是一种极具异质性的遗传性疾病,在临床实践中,这类疾病的诊断依赖于临床表现、家族史、影像学、生化、酶学及分子检测。同时,可靠和特异性的生物标志物对该类疾病的诊断,甚至预后判断具有十分重要

的意义。目前,有研究发现血清或脑脊液中乳酸水平升高,MRS 出现乳酸峰是线粒体疾病的常见表现,但其乳酸水平升高并非特异性。乳酸与丙酮酸、酰基肉碱升高或尿有机酸的特异性改变通常是线粒体病的可靠和有效的"生物信号"。新发现的血清生物标志物如 FGF21 和 GDF15,对线粒体疾病诊断的价值已逐渐被认识,但仍有争议。组学分析、miRNA 及小分子报告等新方法可能是未来研究的方向,但仍需进一步评估。发现特异性高、可靠的线粒体病生物标志物已成为该领域研究的热点,亟待加大研究力度。

参考文献:

[1] GLANCY B, KANE D A, KAVAZIS A N, et al. Mitochondrial lactate metabolism: history and implications for exercise and disease [J]. Journal of physiology, 2020. doi: 10.1113/JP278930.

[2] GORMAN G S, SCHAEFER A M, NG Y, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease [J]. Ann Neurol, 2015, 77(5): 753-759.

[3] GORMAN G S, CHINNERY P F, DIMAURO S, et al. Mitochondrial diseases [J]. Nature reviews disease primers, 2016, 2(1): 1-9.

[4] PARIKH S, GOLDSTEIN A, KARAA A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society [J]. Genetics in medicine, 2017, 19(12): 1380.

[5] FUHRMANN D C, BRÜNE B. Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia [J]. Redox biology, 2017, 12: 208-215. doi: 10.1016/j.redox.2017.02.012.

[6] NYHAN W L, KÖLKER S, HOFFMANN G F. Workup of the patient with lactic acidemia: mitochondrial disease [M]. 2017: 95-99. doi: 10.1007/978-3-662-49410-3_14.

[7] 都爱莲, 丁冀, 严乾峰, 等. 简易乳酸运动试验在线粒体肌病筛选中的价值[C]. 中华医学峰会暨中华医学会神经病学分会第八届全国中青年神经病学学术会议论文汇编. 2015.

[8] ADEVA-ANDANY M, LOPEZ-OJEN M, FUNCASTA-CALDERON R, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health [J]. Mitochondrion, 2014, 17: 76-100. doi: org/10.1016/j.mito.2014.05.00.

[9] BOENZI S, DIODATO D. Biomarkers for mitochondrial energy metabolism diseases [J]. Essays in biochemistry, 2018, 62(3): 443-454.

[10] PARIKH S, GOLDSTEIN A, KOENIG M K, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society [J]. Genetics in medicine, 2015, 17(9): 689-701.

[11] 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.

[12] LUNSING R J, STRATING K, DE KONING T J, et al. Diagnostic value of MRS-quantified brain tissue lactate level in identifying children with mitochondrial disorders [J]. European radiology, 2017, 27(3): 976-984.

[13] CHI C, LEE H, TSAI C, et al. Lactate peak on brain MRS in children with syndromic mitochondrial diseases [J]. Journal of the Chinese medical association, 2011, 74(7): 305-309.

[14] BOELEN C, JAN S. Mitochondrial energy metabolism [M]. Mitochondria in oncogenesis, 2006: 13-17.

[15] JACKSON M J, SCHAEFER J A, JOHNSON M A, et al. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease [J]. Brain, 1995, 118: 339-357.

[16] SHAHAM O, SLATE N G, GOLDBERGER O, et al. A plasma signature of human mitochondrial disease revealed through metabolic profiling of spent media from cultured muscle cells [J]. Proceedings of the national academy of sciences, 2010, 107(4): 1571-1575.

[17] PAJARES S, ARIAS A, GARCÍA-VILLORIA J, et al. Role of creatine as biomarker of mitochondrial diseases [J]. Molecular genetics and metabolism, 2013, 108(2): 119-124.

[18] GARONE, C, TAYLOR R W, NASCIMENTO A, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency [J]. J Med Genet, 2018. doi: org/10.1136/jmedgenet-2017-105012.

[19] HAAS R H, PARIKH S, FALK M J, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease [J]. Molecular genetics and metabolism, 2008, 94(1): 16-37.

[20] CARROZZO R, TORRACO A, FIERMONTE G, et al. Riboflavin responsive mitochondrial myopathy is a new phenotype of dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency. The chaperon-like effect of vitamin B_2 [J]. Mitochondrion, 2014, 18: 49-57. doi: 10.1016/j.mito.2014.09.006.

[21] 张哲, 赵亚雯, 姚生, 等. 线粒体病血液氨基酸谱和酰基肉碱谱的改变特点[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(2): 117-122.

[22] VISSING C R, DUNO M, WIBRAND F, et al. Hydroxylated long-chain acylcarnitines are biomarkers of mitochondrial myopathy [J]. Journal of clinical endocrinology & metabolism, 2019, 104(12): 5968-5976.

[23] ALBAN C, FATALE E, JOULANI A, et al. The relationship between mitochondrial respiratory chain activities in muscle and metabolites in plasma and urine: a retrospective study [J]. Journal of clinical medicine, 2017, 6(3): 1-9.

[24] BARSHOP B A. Metabolomic approaches to mitochondrial disease: correlation of urine organic acids [J]. Mitochondrion, 2004, 4(56): 521-527.

[25] SAKAMOTO O, OHURA T, MURAYAMA K, et al. Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria due to novel mutations in the *SUCLG1* gene [J]. Pediatrics international official journal of the Japan Pediatric Society, 2011, 53(6): 921-925.

[26] SU B, RYAN R O. Metabolic biology of 3-methylglutaconic acid-uria: a new perspective [J]. Journal of inherited metabolic disease, 2014, 37(3): 359-368.

[27] 马振菁, 黄建明, 吴珍琴, 等. 2 种疾病患者尿液有机酸代谢谱主成分的确定及分析[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(12): 1733-1737.

[28] FISHER F M, MARATOS-FLIER E. Understanding the physiology of FGF21 [J]. Annual review of physiology, 2016, 78(1): 223-241.

[29] SUOMALAINEN A, ELO J M, PIETILÄINEN K H, et al. FGF21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain defi ciencies: a diagnostic study [J]. Lancet Neurol, 2011, 7(10): 806-818.

[30] 苏玲, 盛慧英, 洪玮, 等. FGF21 在儿童线粒体基因突变所

致线粒体病中的诊断价值[J]. 广东医学, 2018, 39(13): 1971-1975.
[31] LEHTONEN J M, FORSSTRÖM S, BOTTANI E, et al. FGF21 is a biomarker for mitochondrial translation and mtDNA maintenance disorders [J]. Neurology, 2016, 87(22): 2290-2299.
[32] KOENE S, DE LAAT P, VAN TIENOVEN D H, et al. Serum FGF21 levels in adult m. 3243A>G carriers: clinical implications [J]. Neurology, 2014, 83(2): 125-133.
[33] EMMERSON P J, WANG F, DU Y, et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL [J]. Nature medicine, 2017, 23(10): 1215-1219.
[34] KOENE S. Serum GDF15 levels correlate to mitochondrial disease severity and myocardial strain, but not to disease progression in adult m. 3243A>G carriers [J]. JIMD reports, 2015, 6(43): 69-81.
[35] DAVIS R L, LIANG C, SUE C M. A comparison of current serum biomarkers as diagnostic indicators of mitochondrial diseases [J]. Neurology, 2016, 86(21): 2010-2015.
[36] JI X, ZHAO L, JI K, et al. Growth differentiation factor 15 is a novel diagnostic biomarker of mitochondrial diseases [J]. Molecular neurobiology, 2017, 54(10): 8110-8116.
[37] KIRMSEB B, CABRERRA-LUQUEA J, AYYUBA O, et al. Plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with inborn errors of metabolism [J]. Molecular genetics and metabolism reports, 2017, 13: 52-54. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.04.001.
[38] TSYGANKOVA P G, ITKIS Y S, KRYLOVA T D, et al. Plasma FGF-21 and GDF-15 are elevated in different inherited metabolic diseases and are not diagnostic for mitochondrial disorders [J]. Journal of inherited metabolic disease, 2019, 42(5): 918-933.
[39] MESEGUER S, MARTINEZ-ZAMORA A, GARCIA-ARUMI E, et al. The ROS-sensitive microRNA-9/9* controls the expression of mitochondrial tRNA-modifying enzymes and is involved in the molecular mechanism of MELAS syndrome [J]. Human molecular genetics, 2015, 24(1): 167-184.
[40] SUOMALAINEN A. Biomarkers for mitochondrial respiratory chain disorders [J]. Journal of inherited metabolic disease, 2011, 34(2): 277-282.
[41] STEELE H E, HORVATH R, LYON J J, et al. Monitoring clinical progression with mitochondrial disease biomarkers [J]. Brain, 2017, 140(10): 2530-2540.
[42] CHOUCHANI E T, PELL V R, GAUDE E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS [J]. Nature, 2014, 515(7527): 431-435.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2020-07-27 修回日期:2020-09-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.016

· 综述 ·

中性粒细胞功能紊乱与川崎病发病机制

石多美 综述,唐雪梅 审校(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,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,儿童感染免疫重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.4 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)02-0061-04

Neutrophil Dysfunction and the Pathogenesis of Kawasaki Disease

Shi Duomei, Tang Xuemei (*Children's Hospital of 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 Child Infection and Immunity, Chongqing* 400014, China)

中性粒细胞(polymorphonuclear leukocytes,PMN)作为天然免疫系统抵御入侵微生物的第一道防线,当病原入侵机体时,最先迁移到感染部位,并通过吞噬、脱颗粒和分泌抗菌因子、产生活性氧(reactive oxygen species,ROS)及释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps,NETs)发挥其抗炎作用[1]。在保护宿主不受病原体侵害的同时,PMN 不可避免的会损伤到宿主的细胞和组织,启动炎症和免疫反应,直接导致组织损伤和慢性炎症的进展[2]。

川崎病(Kawasaki disease,KD)也称皮肤黏膜淋巴结综合征(mucocutaneous lymphnode syndrome,MCLS),以全身弥漫性血管炎为主要病理改变,其中以中型血管炎最常见,好发于 5 岁以下婴幼儿,主要累及冠状动脉,可导致冠状动脉扩张、动脉瘤、血栓形成,甚至缺血性心脏病及猝死,是儿童后天性心脏病的主要病因,严重危害患儿的身心健康。KD 的发病机制尚不清楚,已知 PMN 及血小板聚集、内皮细胞和心肌细胞损伤、免疫过度激活炎症细胞因子级联反应是急性 KD 和心脏并发症的可能机制。越来越多的证据表明天然免疫系统激活在启动和介导宿主炎症反应中的重要性。PMN 作为天然免

作者简介:石多美(1994.04-),女,硕士,主要从事儿童感染性疾病研究,E-mail:410822316@qq.com。