Determining the aetiology of pulmonary oedema by the oedema fluid-to-plasma protein ratio [J]. Eur Respir J, 2010, 35(2): 331-337.
[30] GOUSSEFF M, ARNAUD L, LAMBERT M, et al. The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry [J]. Ann Intern Med, 2011, 154(7): 464-471.
[31] NOUR M, HEGAZY A, MOSBAH A, et al. Role of microalbuminuria and hypoalbuminemia as outcome predictors in critically ill patients [J]. Crit Care Res Pract, 2021(2021): 6670642.
[32] ADIL M S, SOMANATH P R. Vascular permeability assays *in vivo* [J]. Methods Mol Biol, 2021, 2367: 165-175. doi: 10.1007/7651_2020_310.
[33] XIE Z, NAGARAJAN V, STURDEVANT D E, et al. Genome-wide SNP analysis of the systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease)[J]. Rare Dis, 2013, 1(1): e27445.
[34] PIERCE R W, MEROLA J, LAVIK J P, et al. A *p190BRhoGAP* mutation and prolonged RhoB activation in fatal systemic capillary leak syndrome [J]. J Exp Med, 2017, 214(12): 3497-3505.
[35] PIERCE R, JI W, CHAN E C, et al. Whole-exome sequencing of adult and pediatric cohorts of the rare vascular disorder systemic capillary leak syndrome [J]. Shock, 2019, 52(2): 183-190.
[36] MCMURDY J, REICHNER J, MATHEWS Z, et al. Broadband reflectance spectroscopy for establishing a quantitative metric of vascular leak using the Miles assay [J]. J Biomed Opt, 2009, 14(5): 054012.
[37] JAGTAP J, AUDI S, RAZEGHI-KONDELAJI M H, et al. A rapid dynamic *in vivo* near-infrared fluorescence imaging assay to track lung vascular permeability after acute radiation injury [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 320(3): 436-450.
[38] VANDOORNE K, ADDADI Y, NEEMAN M. Visualizing vascular permeability and lymphatic drainage using labeled serum albumin [J]. Angiogenesis, 2010, 13(2): 75-85.
[39] JUSSING E, LU L, GRAFSTRÖM J, et al. [^{68}Ga]ABY-028: an albumin-binding domain (ABD) protein-based imaging tracer for positron emission tomography (PET) studies of altered vascular permeability and predictions of albumin-drug conjugate transport [J]. EJNMMI Res, 2020, 10(1): 106.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2021-08-11 修回日期：2021-12-01）

doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.12.014

· 综述 ·

继发性线粒体功能障碍的判定与治疗

李生瑞，邱银凤，蒋莉，郭艺（重庆医科大学附属儿童医院，国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，儿童发育疾病研究教育部重点实验室，儿科学重庆市重点实验室，重庆 400014）

[中图分类号]R729 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)12-0061-04

Determination and Treatment of Secondary Mitochondrial Dysfunction

Li Shengrui, Qiu Yinfeng, Jiang Li, Guo Yi (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

线粒体是双侧膜包被的细胞器，控制氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）、脂肪酸氧化、三羧酸循环（Krebs 循环）等多种代谢过程，还参与维持钙离子稳定、氧化还原信号传递、活性氧簇的生产和调节、细胞凋亡等体内多种重要的病理生理过程，线粒体功能一旦受损，机体功能就会受到影响。原发性线粒体病（primary mitochondrial disease，PMD）是指线粒体 DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）或编码电子传递链的核 DNA（nuclear DNA，nDNA）变异导致氧化磷酸化障碍而引发的一组系统性疾病。在临床工作中，也常见到一些疾病具备 PMD 的某些或所有表型，却并未找到与 OXPHOS 相关的 mtDNA 或 nDNA 突变，这种现象被称为继发性线粒体功能障碍（secondary mitochondrial dysfunction，SMD）[1-2]。

SMD 本质上是指除 PMD 以外的所有线粒体功能障碍，远比 PMD 更常见，多见于以下疾病，见表 1[3-7]。SMD 的产生是因为免疫、炎症反应、代谢紊乱、衰老、丝裂毒性药物等环境因素，通过氧化应激反应、毒代谢物质聚集等造成 OXPHOS 酶活性减低、辅酶 Q_{10} 缺乏、线粒体分裂与融合障碍以及线粒体结构损伤[8-10]。虽然 SMD 并不是这类疾病的主要原因，但作为病理生理学损害的次要后果，会因供能减少、活性氧生成增加等多种机制在原发疾病的发生发展中扮演重要角色[11]。越来越多的研究表明，对 SMD 的干预有助于原发病的治疗[12-13]。本文将对 SMD 的判定及其治疗策略进行综述。

1 SMD 的判定

由于线粒体功能障碍表现的高度异质性、相关疾病的复杂多样性，目前尚无 SMD 的诊断标准。理论上，存在线粒体功能障碍的临床表现、分子检测 PMD 相关 nDNA 及 mtDNA 阴性即可判定 SMD。在实际工作中，首先推荐使用线粒体病标准评分量表（mitochondrial disease criteria，MDC），从表型、生物学指标、影像、肌肉组织活检、酶学等

作者简介：李生瑞（1994.10-），女，硕士，医师，主要从事儿童神经系统疾病研究，E-mail：lishengrui000@163.com。
通信作者：郭艺（1979.05-），女，副教授，主要从事儿童神经系统疾病研究，E-mail：yiguo_cq@hotmail.com。

角度来判定是否存在线粒体功能障碍,然后再进行分子检测进一步区分是 PMD 还是 SMD。

表 1　SMD 相关疾病

分类	疾病
染色体病	唐氏综合征,22q11.2 缺失、22q13 重复和缺失综合征,15q11q13 重复综合征,8q21.11 缺失综合征等
神经退行性疾病	阿尔兹海默症,帕金森症,Rett 综合征,眼脑肾综合征,肌萎缩性侧索硬化,弗里德里希共济失调,脊髓性肌萎缩症等
遗传代谢病	甲基丙二酸血症,丙酸血症,苯丙酮尿症,遗传性肾病,脂肪酸氧化障碍,溶酶体病,精氨酰琥珀酸尿症等
肌肉病	进行性肌营养不良,肢带型肌营养不良症,Bethlem 肌病,腓骨肌萎缩症,炎性肌病等
自身免疫性疾病	系统性红斑狼疮,多发性硬化等
精神疾病	双相情感障碍,精神分裂症,抑郁症等
其他	癫痫,孤独症谱系障碍,严重感染,肿瘤,药物(异丙酚、他汀类药物、阿霉素、利培酮、对乙酰氨基酚等)性疾病等

1.1　线粒体功能障碍判定量表

包括 Morava 量表[14]、Nijmegen 量表[15]、改良的 Walker 量表[16]等,临床最常用的是 Morava 量表和改良的 Walker 量表。

1.1.1　Morava 量表　Morava 量表采用 MDC 评分系统,为目前临床最常用的儿童线粒体功能障碍量表,对临床表现(Ⅰ)、代谢和神经影像学(Ⅱ)、组织学(Ⅲ)三类表现进行评分,每类评分最高得分 4 分,总分最高可得 12 分。其中临床表现又细分为肌肉症状(ⅠA:最高评分 2 分)、中枢神经系统异常(ⅠB:最高评分 2 分)和多系统受累(ⅠC:最高评分 3 分)。总分 1 分判为不太可能存在线粒体障碍;总分 2~4 分判为可能存在线粒体障碍;总分 5~7 分判为很可能存在线粒体障碍;总分 8~12 分判为确定存在线粒体障碍。见表 2。

表 2　Morava 量表

评估项目	具体表现(分值)
肌肉表现	眼肌麻痹(2),肌病面容(1),运动不耐受(1),肌肉无力(1),横纹肌溶解(1),肌电图异常(1)
神经系统表现	发育迟缓(1),技能丧失(1),中风样发作(1),偏头痛(1),癫痫(1),肌阵挛(1),皮质盲(1),锥体束征(1),锥体外系征(1),脑干受累(1)
多系统受累	血液系统(1),胃肠道(1),内分泌/生长(1),心脏(1),肾脏(1),视力(1),听力(1),神经病变(1)
代谢/影像表现	乳酸升高(2),乳酸/丙酮酸、丙氨酸升高(2),CSF 乳酸升高(2),CSF 蛋白升高(1),CSF 丙氨酸升高(2),尿三碳酸排泄(2),乙基丙二酸尿(1),中风样图像/MRI(1)
组织学	破碎红/蓝纤维(4),COX 阴性纤维(4),COX 染色减少(4),琥珀酸脱氢酶染色减少(1),琥珀酸脱氢酶阳性血管(2),异常线粒体/电子显微镜(2)

注:COX 为细胞色素 C 氧化酶,CSF 为脑脊液,MRI 为核磁共振成像

1.1.2　改良的 Walker 量表　改良的 Walker 量表是根据成人量表修改的适用于儿童的线粒体功能障碍量表,见表 3。将临床表现、组织学、酶活性、细胞功能以及分子学分为主要诊断标准和次要诊断标准。若具备 2 个主要标准或 1 个主要加上 2 个次要标准,则判为明确诊断线粒体病。若具备 1 个主要标准加上 1 个次要标准或至少 3 个次要标准,则判为很可能诊断。若具备 1 个主要标准或 2 个次要标准(其中 1 个必须为临床标准)则判为可能诊断。以上评分量表可以用于初步判定是否存在线粒体功能障碍,尤其适合在侵入性肌肉活检或基因检测之前使用。这些评分量表虽然各有优缺点,但也是目前 PMD 和 SMD 最低诊断标准的最佳选择[17]。并且 MDC 评分系统的使用提高了疑似线粒体病患者基因确诊的阳性率[18]。

表 3　改良的 Walker 量表

评估项目	主要诊断标准	次要诊断标准
临床表现	临床诊断呼吸链脑肌病或满足以下 3 个条件的线粒体细胞病变:(1)无法解释的多系统症状的组合(RC 障碍本质特征),症状必须包括以下至少 3 个器官系统的表现,即神经、肌肉、心脏、肾脏、营养、肝脏、内分泌、血液、耳、眼、皮肤或畸形;(2)不断加重的临床表现(例如在并发疾病之后);(3)或有强烈表明线粒体 DNA 突变的家族史(除了先证者外,至少有 1 例母系亲属可能或肯定患有 RC 疾病)	与 RC 缺陷相匹配的症状(与宫内活动不足相关的死胎、新生儿死亡或衰竭、运动障碍、严重发育障碍、新生儿张力过低和新生儿张力过高等儿科特征作为次要临床标准)
组织学	骨骼肌中>2%的破碎红纤维	年龄 30~50 岁,1%~2%破碎红纤维;年龄<30 岁,有或无破碎红纤维;年龄<16 岁,>2%肌膜下线粒体积聚;任何组织中广泛的电镜异常
酶学	年龄<50 岁,>2%COX 阴性纤维;年龄≥50 岁,>5%COX 阴性纤维;组织中存在 RC 复合物的活性<20%;细胞系中存在 RC 复合物的活性<30%;同一 RC 复合物在 2 个或以上组织中的活性<30%	基于抗体证明的 RC 复合物表达缺陷,组织中存在 RC 复合物的活性 20%~30%,细胞系中存在 RC 复合物的活性 30%~40%,同一 RC 复合物在两个或以上组织中的活性 30%~40%
功能	成纤维细胞 ATP 合成率低于平均值 3SD 以上	成纤维细胞 ATP 合成率低于平均值 2~3SD;成纤维细胞不能在葡萄糖被半乳糖取代的培养基上生长
分子	存在经鉴定的致病性核突变或线粒体 DNA 突变	存在经鉴定的可能致病的核突变或线粒体 DNA 突变
代谢	-	RC 功能受损的 1 个或多个代谢指标

注:酶活性代表相对于参考酶如柠檬酸合酶或 RC 复合物Ⅱ的百分比,RC 为呼吸链,ATP 为三磷酸腺苷

1.2 量表评分后的进一步判定

对于量表评分后提示存在线粒体功能障碍的患者，可进行基因检测进一步区分 PMD 和 SMD，见图 1[2]。

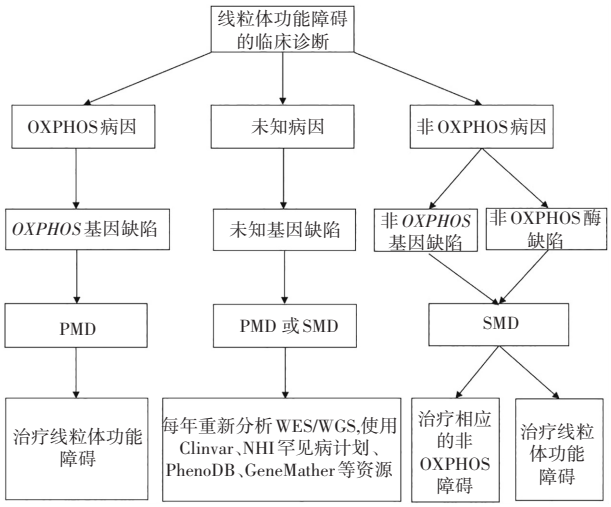


图 1 分子诊断区分 PMD 和 SMD

2 治疗

大多数的 PMD 并无特效治疗方法，鸡尾酒疗法是公认相对有效的药物治疗方案。标准的 PMD 的鸡尾酒疗法包含多种线粒体呼吸链相关的底物、辅因子、抗氧化剂等，此外也推荐 PMD 患者配合运动及饮食治疗改善线粒体功能。对于 SMD 是否需要治疗以及如何治疗的研究有限，大多数研究仅限于个案或动物实验。有研究[2]结果表明，对于 SMD 患者推荐使用鸡尾酒疗法中的抗氧化剂（表 4），配合饮食和运动治疗来改善线粒体功能障碍。

表 4 推荐用于治疗 SMD 的抗氧化剂

药物	剂量	不良反应	作用
辅酶 Q_{10}	5~30 mg/(kg·d)	脸红	抵抗氧化应激
左旋肉碱	30~120 mg/(kg·d)	大便腥味	清除自由基
维生素 E	200~400 IU/d	大剂量可导致出血	保护细胞膜
维生素 C	100~500 mg/d	大剂量可导致腹泻	保护铁和铜
硫辛酸	50~200 mg/d	头痛、感觉异常、皮疹、肌肉痉挛	清除自由基、螯合金属离子
米托醌	4 mg/(kg·d)	恶心、呕吐、腹泻	清除过氧亚硝酸盐和超氧化物

辅酶 Q_{10} 是电子传递链（electron transport chain，ETC）的基本成分，也是一种抗氧化剂，当发生线粒体功能障碍时，ETC 复合体会产生高水平的氧化应激，辅酶 Q_{10} 作为 ETC 的主要抗氧化剂被消耗殆尽就会导致 ETC 功能障碍[19]。给予唐氏综合征患者辅酶 Q_{10}，并根据患者白细胞中辅酶 Q_{10} 水平和临床反应优化给药，可改善其运动发育，且辅酶 Q_{10} 可促进患者 DNA 损伤的修复[2,20]。也有研究发现补充左卡尼汀、辅酶 Q_{10} 和 B 族维生素有利于改善孤独症患者的症状[21-22]。有研究发现左旋肉碱具有稳定细胞膜、清除自由基、保护细胞免受氧化应激损伤的作用[23]。补充左旋肉碱提高了线粒体功能障碍患者的运动耐力，有报道称左旋肉碱治疗可逆转人类胚胎的线粒体功能障碍[24]。维生素 C 也是一种抗氧化剂，可以减少呼吸链功能障碍患者的成纤维细胞的超氧化物产生和改善 OXPHOS 缺陷[25]。维生素 E 能够穿过血脑屏障，具有改善线粒体功能和神经系统功能的作用[26]。硫辛酸是多种酶的酶辅因子，可以促进葡萄糖氧化，增加线粒体 ATP 的产生，并且具有抗氧化作用[27]。肌酸、辅酶 Q_{10} 和硫辛酸联合治疗可降低 SMD 患者的血乳酸和尿 8-异前列腺素[28]。米托醌是一种具有抗氧化作用的泛醌类似物，有神经保护、防止脂质过氧化的作用，可以改善 SMD 患者的线粒体能量代谢[29]。

除给予药物改善线粒体功能障碍之外，对于 SMD 患者还需要明确其原发病因，并积极治疗原发病才有可能降低对线粒体的进一步损伤，从而更有效地改善 SMD。

线粒体在平衡热量供应和能量需求中起着中心作用。因此，优化营养可改变代谢，可能增加线粒体的生物合成，增强线粒体功能。生酮饮食通过提供酮体来代替葡萄糖产生 ATP 提供能量，绕过了糖酵解和葡萄糖运输等环节，补充了线粒体功能障碍患者缺乏的 ATP[27]。一项针对阿尔兹海默症的双盲随机对照试验显示，生酮饮食具有改善认知功能的作用[30]。也有研究认为双相情感障碍与线粒体功能障碍（主要为丙酮酸脱氢酶复合物的缺陷）、ATP 生成减少有关，生酮饮食可绕过丙酮酸脱氢酶复合物来提供 ATP，从而取得良好的疗效[31]。此外，生酮饮食在降低线粒体中的氧化应激同时可增加抗氧化物谷胱甘肽的水平。鉴于生酮饮食对于代谢和线粒体的广泛益处，推荐在糖代谢受损、乳酸升高和线粒体功能障碍时使用[32]。

耐力运动可延缓线粒体功能障碍，尤其是轻度线粒体功能障碍的进展。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α（PGC-1α）是线粒体发挥生物功能的主要调控因子。有研究表明，运动通过刺激 AMPK 和 Sirt1 通路来激活 PGC-1α，从而改善骨骼肌 OXPHOS 缺陷，延缓疾病进展提高患者生存率[33]。也有相关动物实验发现耐力运动能够增加线粒体 OXPHOS 功能，预防线粒体 DNA 突变和消耗[34]。

3 总结

线粒体功能障碍表现复杂，可见于 PMD，也可为 SMD，后者明显多于前者，线粒体病标准评分量表有助于 SMD 的判定，基因检测技术的快速发展有助于更好地鉴别 PMD 和 SMD。虽然关于干预治疗的必要性及方法需进一步研究，但是鉴于抗氧化剂、饮食及运动治疗的安全性和可用性，对于 SMD 患者可考虑相关治疗。

参考文献：

[1] ANGELOVA P R, ABRAMOV A Y. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration [J]. FEBS Lett, 2018, 592(5): 692-702.

[2] NIYAZOV D M, KAHLER S G, FRYE R E. Primary mitochondrial disease and secondary mitochondrial dysfunction: importance of distinction for diagnosis and treatment [J]. Mol Syndromol, 2016, 7(3): 122-137.

[3] PARK D W, ZMIJEWSKI J W. Mitochondrial dysfunction and immune cell metabolism in sepsis [J]. Infect Chemother, 2017, 49(1): 10-21.

[4] SHULYAKOVA N, ANDREAZZA A C, MILLS L R.

Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Rett syndrome: implications for mitochondria-targeted therapies [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11(4): 58.
[5] SRINIVASAN S, GUHA M, KASHINA A. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics--the cancer connection [J]. Biochim Biophys Acta Bioenerg, 2017, 1858(8): 602-614.
[6] GUO L, TIAN J, DU H. Mitochondrial dysfunction and synaptic transmission failure in Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dis, 2017, 57(4): 1071-1086.
[7] GOLPICH M, AMINI E, MOHAMED Z, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in neurodegenerative diseases: pathogenesis and treatment [J]. CNS Neurosci Ther, 2017, 23(1): 5-22.
[8] THEOHARIDES T C, ASADI S, PANAGIOTIDOU S, et al. The missing link in autoimmunity and autism: extracellular mitochondrial components secreted from activated live mast cells [J]. Autoimmun Rev, 2013, 12(12): 1136-1142.
[9] YIN F, SANCHETI H, LIU Z, et al. Mitochondrial function in ageing: coordination with signalling and transcriptional pathways [J]. The journal of physiology, 2016, 594(8): 2025-2042.
[10] MULLER M, AHUMADA-CASTRO U, SANHUEZA M, et al. Mitochondria and calcium regulation as basis of neurodegeneration associated with aging [J]. Front Neurosci, 2018, 12(7): 470.
[11] STEPIEN K M, HEATON R, RANKIN S, et al. Evidence of oxidative stress and secondary mitochondrial dysfunction in metabolic and non-metabolic disorders [J]. Journal of clinical medicine, 2017, 6(7): 71.
[12] KIM H J, HAN Y H, NA H, et al. Liver-specific deletion of roralpha aggravates diet-induced nonalcoholic steatohepatitis by inducing mitochondrial dysfunction [J]. Scientific reports, 2017, 7(1): 16041.
[13] MOUSAVINEJAD E, GHAFFARI M A, RIAHI F, et al. Coenzyme Q_{10} supplementation reduces oxidative stress and decreases antioxidant enzyme activity in children with autism spectrum disorders [J]. Psychiatry Res, 2018, 265(7): 62-69.
[14] MORAVA E, VAN DEN HEUVEL L, HOL F, et al. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children [J]. Neurology, 2006, 67(10): 1823-1826.
[15] BERNIER F P, BONEH A, DENNETT X, et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children [J]. Neurology, 2002, 59(9): 1406-1411.
[16] WOLF N I, SMEITINK J A. Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children [J]. Neurology, 2002, 59(9): 1402-1405.
[17] NIU F N, CHANG L L, MENG F Q, et al. Evaluation of a mitochondrial disease criteria scoring system on mitochondrial encephalomyopathy in Chinese patients [J]. Int J Neurosci, 2013, 123(2): 93-98.
[18] WORTMANN S B, KOOLEN D A, SMEITINK J A, et al. Whole exome sequencing of suspected mitochondrial patients in clinical practice [J]. Inherit Metab Dis, 2015, 38(3): 437-443.
[19] GLOVER E I, MARTIN J, MAHER A, et al. A randomized trial of coenzyme Q_{10} in mitochondrial disorders [J]. Muscle Nerve, 2010, 42(5): 739-748.
[20] LARSEN E L, PADELLA L, BERGHOLDT H K M, et al. The effect of long-term treatment with coenzyme Q_{10} on nucleic acid modifications by oxidation in children with Down syndrome [J]. Neurobiol Aging, 2018, 67(3): 159-161.
[21] DELHEY L M, KILINC E N, YIN L, et al. The effect of mitochondrial supplements on mitochondrial activity in children with autism spectrum disorder [J]. Journal of clinical medicine, 2017, 6(2): 18.
[22] ALFAWAZ H, AL-ONAZI M, BUKHARI S I, et al. The independent and combined effects of omega-3 and vitamin B_{12} in ameliorating propionic acid induced biochemical features in juvenile rats as rodent model of autism [J]. Mol Neurosci, 2018, 66(3): 403-413.
[23] BORGNE F, RAVAUT G, BERNARD A, et al. *L*-carnitine protects C2C12 cells against mitochondrial superoxide overproduction and cell death [J]. World J Biol Chem, 2017, 8(1): 86-94.
[24] MORIMOTO N, HASHIMOTO S, YAMANAKA M, et al. Correction to: treatment with Laevo (*L*)-carnitine reverses the mitochondrial function of human embryos [J]. Assist Reprod Genet, 2021, 38(6): 1601.
[25] SHARMA P, MONGAN P D. Ascorbate reduces superoxide production and improves mitochondrial respiratory chain function in human fibroblasts with electron transport chain deficiencies [J]. Mitochondrion, 2001, 1(2): 191-198.
[26] NAVARRO A, BANDEZ M J, LOPEZ-CEPERO J M, et al. High doses of vitamin E improve mitochondrial dysfunction in rat hippocampus and frontal cortex upon aging [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(4): R827-R834.
[27] TISCHNER C, WENZ T. Keep the fire burning: current avenues in the quest of treating mitochondrial disorders [J]. Mitochondrion, 2015, 24(4): 32-49.
[28] PAGANO G, PALLARDO F V, LYAKHOVICH A, et al. Aging-related disorders and mitochondrial dysfunction: a critical review for prospect mitoprotective strategies based on mitochondrial nutrient mixtures [J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(19): 7060.
[29] KUMAR A, SINGH A. A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions [J]. Front Pharmacol, 2015, 6: 206. doi: 10.3389/fphar.2015.00206.
[30] REGER M A, HENDERSON S T, HALE C, et al. Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults [J]. Neurobiol Aging, 2004, 25(3): 311-314.
[31] CAMPBELL I, CAMPBELL H. Mechanisms of insulin resistance, mitochondrial dysfunction and the action of the ketogenic diet in bipolar disorder. Focus on the PI3K/AKT/HIF1-a pathway [J]. Med Hypotheses, 2020, 145(12): 110299.
[32] JARRETT S G, MILDER J B, LIANG L P, et al. The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels [J]. Neurochem, 2008, 106(3): 1044-1051.
[33] WENZ T. Regulation of mitochondrial biogenesis and PGC-1α under cellular stress [J]. Mitochondrion, 2013, 13(2): 134-142.
[34] SAFDAR A, BOURGEOIS J M, OGBORN D I, et al. Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(10): 4135-4140.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2021-08-03　修回日期：2021-12-03）