[42] FILLERR G, ABBREVIATED. Mycophenolic acid AUC from C_0, C_1, C_2, and C_4 is preferable in children after renal transplantation on mycophenolate mofetil and tacrolimus therapy [J]. Transpl Int, 2004, 17(3): 120-125.
[43] PRABHA R, MATHEW B S, JEYASEELAN V, et al. Development and validation of limited sampling strategy equation for mycophenolate mofetil in children with systemic lupus erythematosus [J]. Indian J Nephrol, 2016, 26(6): 408-412.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2023-05-17　修回日期：2023-07-21）

doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.12.013

· 综述 ·

新生儿毛细血管渗漏综合征监测技术研究进展

宋雨红　综述，韦红　审校（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] R722.1　　[文献标识码] A　　[文章编号] 1672-108X(2023)12-0058-04

Progress of Monitoring Techniques for Neonatal Capillary Leak Syndrome

Song Yuhong, Wei Hong (*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, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

毛细血管渗漏综合征（capillary leak syndrome，CLS）是一组表现为全身水肿、血液浓缩、低蛋白血症、低血容量休克等一系列症状的临床症候群[1]。CLS 可由感染、创伤、药物、自身免疫性疾病等多种疾病引起，新生儿 CLS 常继发于感染，病情进展快，易累及全身多个器官，可致心脏骤停，病死率极高[2-4]。CLS 病理生理机制多认为是各种原因所致的炎症反应导致内皮损伤和毛细血管通透性增加，血管内物质经毛细血管渗漏所致[1]。目前对 CLS 的发生与发展相关监测方法研究较少，尤其是涉及新生儿方面的研究更少。被称为诊断金标准的细胞外液菊粉分布测定和生物电阻抗分析技术因其价格昂贵且操作复杂难以在临床广泛开展[5]。

监测组织毛细血管渗漏情况时，在动物实验或者尸体解剖中能通过器官称质量、组织学方法或根据荧光剂、示踪剂的分布情况等进行监测和评估[3]。但在临床上，往往只能依赖临床表现、各种影像学技术和生物标志物对 CLS 毛细血管渗漏情况进行评估。本文综述了目前关于新生儿 CLS 监测技术的研究进展。

1　影像学监测技术

1.1　X 线摄影

X 线在临床中因其直观性及操作简捷被广泛应用。其透过不同密度与厚度的人体组织时，因吸收的程度不同，到达胶片上的 X 线量形成差异从而显现出具有黑白对比、层次差异的影像。毛细血管渗漏状态下液体超负荷的不良影响在肺部最明显，评估肺部的毛细血管渗漏对全身毛细血管渗漏程度有重要的提示作用[6]。肺毛细血管渗漏时可有肺水肿、胸腔积液及肺不张等表现，在胸片上肺浸润程度、血管带宽度、肺容量、血容量、胸腔积液和心脏大小等指标不仅可评估渗漏程度，也可鉴别非血管渗漏性水肿[7]。德国学者 Sonntag J 等[8]研究发现，新生儿胸部 X 线皮下胸廓比值（subcutaneous-thoracic ratio，S/T）可以很好地评估是否发生 CLS 以及预测其严重程度。S/T 值即前后位胸部 X 片第 8 肋骨水平测试胸壁软组织相对于胸廓总直径的比值（S/T），年龄越小，比值更高，出现 CLS 时，S/T 值达 12.6%，当 S/T 值达到 15.0%时，临床上肉眼可见水肿。Kubicki R 等[9]证实，S/T 增加可预测新生儿及婴儿 CLS。临床上 S/T 的研究相对较少，尚需更多研究来支持不同年龄 S/T 是否有差异。X 线因成本低、便于操作、非侵入性等特点在临床上具有极大的应用价值，但 X 线具有一定辐射，影像学表现可能滞后于临床表现和病理表现，对查找病因的作用不如超声及部分有创监测方法。在新生儿中应用时需密切结合临床判断其必要性，避免新生儿过度暴露于射线中。

1.2　超声波检查

近年来，超声波检查在渗漏性疾病中的潜在作用逐渐被发掘，通过回声及胸部 B 线数目和形态等观察，可进行毛细血管通透性水肿的诊断以及毛细血管渗漏的定量测量[10]。有研究[11-13]表明，超声下出现胸腹水、心包积液、胆囊壁水肿在疾病早期就可提示血管渗漏情况，并可根据液体量判断病变和渗漏程度，在血细胞比容及生物标志物量改变之前，就可在超声下发现血浆渗漏。肺部超声因其简便、无射线暴露、监测水肿敏感性优于 X 线[14]、可早期预测疾病，并能动态监测疾病过程被广泛用于诊断新生儿疾病，但其超声影像表现对病因探索、预测疾病严重程度及识别微小变化等方面作用不及脉搏指示持续心排出量监测（pulse-indicated continuous cardiac output，PICCO）技术，因此，在新生儿领域使用其作为严重程度评估时更应结合临床实际情况[15]。

作者简介：宋雨红（1994.12-），女，硕士，主要从事新生儿疾病研究，E-mail：1214122180@qq.com。

1.3 脉搏指示持续心排出量监测

PICCO 技术是结合脉搏波形轮廓分析技术和经肺热稀释技术的一项有创血流动力学和肺部监测方法。PICCO 技术是将冷盐水推注入中心静脉,用位于动脉导管尖端的热敏电阻测量血液温度的变化生成热稀释曲线,经过分析后得到血液动力学及肺部相关参数,可用于评估肺血管通透性[16]。其中血管外肺水指数(extravascular lung water index, EVLWI)和肺血管通透性指数(pulmonary vascular permeability index, PVPI)是肺水肿和肺血管通透性指标,已被用作肺泡-毛细血管屏障功能障碍的指标[17]。Tagami T 等[18]认为 EVLW>10 mL/kg 可出现肺水肿,而 EVLW>15 mL/kg 则表示严重水肿;PVPI>3 表示血管通透性增加。高 EVLWI 和 PVPI 也可以用于限制液体摄入的指标,指导临床医师对毛细血管渗漏的治疗[17]。PICCO 技术在重症监护室应用较多,能早期检测有无渗漏及细微变化,是目前临床上准确评估肺毛细血管渗漏的重要方法,且可以在床旁进行,也是目前研究的热点,但因其操作的复杂性和有创性、价格昂贵,目前尚未在临床广泛开展,尤其在婴幼儿和新生儿中研究较少。随着技术的提高,PICCO 技术有望成为临床毛细血管渗漏监测的重要手段。

1.4 生物电阻抗分析(bio-electrical impedance analysis, BIA)

BIA 是近年来研究的一个热点,是一种测量脂肪和肌肉等各种生物组织的电导率差异引起的电阻值等阻抗的设备。BIA 能够定量测量进出细胞的水量以及脂肪和肌肉质量,并评估身体成分状态,可测出全身水(total body water, TBW)、细胞外水(extracellular water, ECW)和细胞内水(intracellular water, ICW)分布和状态,也可以结合测量血管内外液体分布定量分析全身毛细血管渗漏情况,是一种无创、简单、可在床旁操作的技术[19-20]。其主要作用在于分析液体超负荷程度及预测预后[21],指导液体管理,非侵入性,可直接应用于人体,在临床上应用价值比较高,但不能完全准确地区分液体潴留的性质,可结合临床查找液体外渗的原因。

此外,也有通过近红外光谱技术连续测量肌肉组织的氧饱和度来观察血浆渗漏情况,较低氧饱和度与胸腔积液及全身毛细血管渗漏相关[22]。通过此技术可以预测 CLS 的发生以及量化渗漏严重程度,可用于医疗资源匮乏地区快速识别毛细血管渗漏,但目前缺乏大规模对照研究,其优越性及准确性尚不清楚。

2 实验室监测

2.1 毛细血管渗漏指数(capillay leakage index, CLI)

全身性炎症引起的血管通透性增加与高 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平和低白蛋白血症有关[23-24]。有研究发现入院后 24 小时内计算出 CLI[CRP 水平(mg/L)与白蛋白水平(g/L)的比值]是 ICU 患者病死率的独立预测指标,也可反映全身炎症情况和微血管通透性,与全身毛细血管渗漏及严重程度相关,CLI 值越高提示渗漏越严重[25-26]。此方法在临床简单易行,但其与毛细血管渗漏的具体数值关系仍需大样本数据来支持。

2.2 肺通透性指数(lung permeability index, LPI)

1987 年 Mishkin 首次提出 LPI,其是 2 次静脉注射标记白蛋白,利用数字伽马相机和计算机获取心肺所摄取白蛋白。LPI=(末次肺/心摄取率-初次肺/心摄取率)×100。LPI 为一种评估肺毛细血管渗漏的指标,通过 LPI 可以间接预测肺毛细血管通透性的改变程度[27-28],但因其操作复杂且费时,近年来研究较少。同样监测白蛋白,有创操作获得的肺部水肿液蛋白(edema fluid, EP)与血浆蛋白(plasma protein, PL)比值(EF/PL)在 1979 年首次被提出[29],研究者发现 EF/PL 值≥0.65 提示水肿液来自于毛细血管屏障破坏出现的血管渗漏,比值越高,渗漏程度越重,预后越差。此法准确性较高,但操作复杂且需要气管插管,在临床只适用于 ICU 患者,普通科室开展较少,能否用于新生儿有待进一步研究。

2.3 诊断性微量透析法

微量透析法可以检测局部炎症,并可以在出现严重临床症状之前及早预测 CLS 的发展。方法是使用静脉注射针将微透析导管置入大腿外侧皮下,收集透析液进行炎症标记物分析。有研究通过微量透析法证明,IL-6、IL-8、C3a 等炎症因子水平升高可在临床症状之前提早预测炎症反应所引起的 CLS[30]。此为有创检测方法,操作要求高,目前处于实验阶段,临床中也同样难以普及,但此法为临床检测及预测 CLS 开展了新方法。

2.4 其他监测手段

也有研究通过测量尿微量白蛋白预测内皮细胞损伤程度,尿微量白蛋白是毛细血管渗漏的一种表现,其值与炎症程度、毛细血管渗漏情况及疾病严重程度呈正相关[31]。监测血浆中各种炎症介质,如血管活性肽、补体片段(C3a、C4a、C5a)、血管内皮生长因子(VEGF)和血管生成素 1(Ang-1)等对内皮屏障完整性至关重要的物质可间接反映血管渗漏情况[32]。

3 基因检测

近年来认为 CLS 可能像许多疾病一样存在遗传易感性[4]。Xie Z 等[33]对特发性 CLS 患者和健康人进行了全基因组单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分析对照研究,发现了与特发性 CLS 可能显著相关的 61 个 SNP。CLS 患儿不同突变基因组可能会导致相同的临床表现,单个基因突变可能表现为内皮细胞通透性增加,从而出现毛细血管渗漏[34]。而 Pierce R 等[35]通过 9 例成人及 8 例儿童两个队列进行全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES),并没有发现较一致的外显基因,只在部分患者中发现了几个候选基因可能对研究毛细血管渗漏具有价值。这些基因学研究是目前研究热点,但尚未明确找出与 CLS 相关的基因证据,CLS 发生发展是否可以用致病基因解释尚在研究中,未来运用基因组测序可能是诊断 CLS 与鉴别疾病的一个重要途径。

4 动物实验研究

实验动物可通过静脉注射示踪剂或荧光剂,计算在组织的分布范围或者提取单位外渗组织的示踪剂量来定量监测渗漏情况,最常用的示踪剂是伊文思蓝,但此方法需要处死实验动物,重复性不高,且其渗漏量受到血流量等机体总体情况影响[32]。McMurdy J 等[36]运用漫反射光谱法结合 Miles 分析对渗漏程度进行定量评

估,此方法可以从动力学的角度来分析毛细血管渗漏。近年来在活体动物实验中,也有通过近红外动态显像技术追踪渗漏到组织的荧光染料类示踪剂量化渗透率[37],作为一项新型研究,其可重复性好,可动态监测渗漏情况。通过各种成像方法(例如磁共振成像和正电子发射断层扫描)定量检测渗漏出血管外的标记白蛋白的累积速率[38],或者用荧光显微镜技术分析均可以估算毛细血管的通透情况[39]。但出于放射性及安全性考虑,临床上开展较少,这些有创操作大多在实验室进行,其逐渐被无创且简单的现代技术所取代。动物实验中,监测方法多种多样,最终能否用于人体尚需要考虑研究材料及监测手段的安全性及可靠性,需更多研究来验证。

综上所述,除了实验动物可进行毛细血管渗漏的直接监测,临床上尚无直接监测毛细血管渗漏情况的方法。CLS 可通过实验室及影像学技术间接监测活体渗漏程度及预后,临床中最常用的辅助监测手段依然是胸部 X 线、超声及血液检验等技术,而 PICCO 技术、诊断性微量透析法、X 线下 S/T、CLI 等方法尚在临床尝试中,基因研究也将是热门研究领域。CIS 发生时,临床多项影像学和检验指标以及各项指数计算均可提示渗漏情况,联合监测可准确预测 CLS 发生和渗漏严重程度。诊断及检测手段的发展将为新生儿 CLS 的诊治及预后监测提供更大帮助。

参考文献:

[1] ERIC S, MINESH A, KHATRI O, et al. Capillary leak syndrome etiologies, pathophysiology, and management [J]. Kidney Int, 2017, 92(1): 37-46.

[2] GWANG H J, KEUM H L, LEE I R, et al. Incidence of capillary leak syndrome as an adverse effect of drugs in cancer patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Clin Med, 2019, 8(2): 143.

[3] PIERCE R, LUCKETT P M, FAUSTINO E V S. A survey of pediatric critical care providers on the presence, severity, and assessment of capillary leak in critically ill children [J]. J Pediatr Intensive Care, 2017, 6(3): 145-151.

[4] MARIE-ANGE B, GREGORIO P M, MARIO G, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson syndrome) in childhood: systematic literature review [J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(8): 1149-1154.

[5] 方成志, 彭凯伟. 新生儿毛细血管渗漏综合征的实践[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(14): 1041-1043.

[6] SCHRIER R W, WANG W. Acute renal failure and sepsis [J]. N Engl J Med, 2004, 351(2): 159-169.

[7] ASSAAD S, KRATZERT W B, SHELLEY B, et al. Assessment of pulmonary edema: principles and practice [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2018, 32(2): 901-914.

[8] SONNTAG J, GRUNERT U, STÖVER B, et al. The clinical relevance of subcutaneous-thoracic ratio in preterm newborns as a possibility for quantification of capillary leak syndrome [J]. Z Geburtshilfe Neonatol, 2003, 207(6): 208-212.

[9] KUBICKI R, GROHMANN J, SIEPE M, et al. Early prediction of capillary leak syndrome in infants after cardiopulmonary bypass [J]. Eur J Cardiothorac Surg , 2013, 44(2): 275-81.

[10] GIRONA-ALARCÓN M, CUARESMA-GONZÁLEZ A, RODRÍGUEZ-FANJUL J, et al. LUCAS (lung ultrasonography in cardiac surgery) score to monitor pulmonary edema after congenital cardiac surgery in children [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 26: 1-6. doi: 10.1080/14767058.2020.1743660.

[11] EBDRUP L, DRUEY K, MOGENSEN T H. Severe capillary leak syndrome with cardiac arrest triggered by influenza virus infection [J]. BMJ case reports, 2018: bcr2018226108. doi: 10.1136/bcr-2018-226108.

[12] KHURRAM M, QAYYUM W, UMAR M, et al. Ultrasonographic pattern of plasma leak in dengue haemorrhagic fever [J]. J Pak Med Assoc, 2016, 66(3): 260-264.

[13] ADIL B, RABBANI A, AHMED S, et al. Gall bladder wall thickening in dengue fever-aid in labelling dengue hemorrhagic fever and a marker of severity [J]. Cureus, 2020, 12(11): e11331.

[14] PERRI A, RICCARDI R, IANNOTTA R, et al. Lung ultrasonography score versus chest X-ray score to predict surfactant administration in newborns with respiratory distress syndrome [J]. Pediatr Pulmonol, 2018, 53(9): 1231-1236.

[15] JING L M. The lung ultrasound score cannot accurately evaluate the severity of neonatal lung disease [J]. Journal of ultrasound in medicine, 2020, 39(5): 1015-1020.

[16] TAGAMI T, KUSHIMOTO S, YAMAMOTO Y, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study [J]. Crit Care, 2010, 14(5): 162.

[17] BHATTACHARJEE A, PRADHAN D, BHATTACHARYYA P, et al. How useful is extravascular lung water measurement in managing lung injury in intensive care unit [J]. Indian J Crit Care Med, 2017, 21(8): 494-499.

[18] TAGAMI T, ONG M E H. Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when [J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(3): 209-215.

[19] MYATCHIN I, ABRAHAM P, MALBRAIN MLNG. Bio-electrical impedance analysis in critically ill patients: are we ready for prime time [J]. J Clin Monit Comput, 2020, 34(3): 401-410.

[20] CHUNG Y J, KIM E Y. Usefulness of bioelectrical impedance analysis and ECW ratio as a guidance for fluid management in critically ill patients after operation [J]. Scientific reports, 2021, 11(1): 12168.

[21] LEE Y H, LEE J D, KANG D R, et al. Bioelectrical impedance analysis values as markers to predict severity in critically ill patients [J]. J Crit Care, 2017, 40(3): 103-107.

[22] SOLLER B, SRIKIATKACHORN A, ZOU F, et al. Preliminary evaluation of near infrared spectroscopy as a method to detect plasma leakage in children with dengue hemorrhagic fever [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(1): 396.

[23] EPP Y, SUHENDR O, NAINGGOLAN L, et al. The differences between interleukin-6 and c-reactive protein levels among adult patients of dengue infection with and without plasma leakage [J]. Acta Med Indones, 2016, 48(1): 3-9.

[24] KIM Y S, SOL I S, KIM M J, et al. Serum albumin as a biomarker of poor prognosis in the pediatric patients in intensive care unit [J]. Korean J Crit Care Med, 2017, 32(4): 347-355.

[25] PARK J E, CHUNG K S, SONG J H, et al. The C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of mortality in critically ill patients [J]. J Clin Med, 2018, 7(10): 333.

[26] 石慧荣, 熊滨. 危重症疾病并发毛细血管渗漏综合征的研究进展[J]. 广西医学, 2019, 41(14): 1824-1828.

[27] HUARINGA A J, LEYVA F J, GLASSMAN A B, et al. The lung permeability index: a feasible measurement of pulmonary capillary permeability [J]. Respir Med, 2011, 105(2): 230-235.

[28] MISHKIN F S, NIDEN A, KUMAR A, et al. Albumin lung/heart ratio change. A simple clinical means of documenting increased pulmonary endothelial permeability to protein [J]. J Am Med Assoc, 1987, 257(7): 953-956.

[29] WARE L B, FREMONT R D, BASTARACHE J A, et al.

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。