

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.02.041

促排卵药物与卵巢癌关系的研究进展*

杨林林 柏明珠 吴 煜 丰有吉 张箴波[△]

(上海交通大学附属第一人民医院妇产科生殖医学中心 上海 201620)

摘要:随着人们生活环境和生活方式的改变,目前不孕症的发病率逐年增高,体外受精-胚胎移植技术 IVF 的发展有效解决了女性不孕问题,然而这一技术所采用的高剂量促排卵药物所引起的体内激素水平的改变以及短时间内大量排卵导致卵巢表面上皮的反复损伤与修复是否与后期卵巢癌的发生有关联?针对这一问题,国内外学者曾对此进行了一系列机制研究及大量的流行病学调查,但是已完成的研究中仍存在随访时间较短、采用 IVF 治疗的女性平均年龄较低等问题,使得促排卵药物使用与卵巢癌的关系仍没有确切定论。本文对国内外促排卵药物与卵巢癌关系的研究进展进行了综述。

关键词:不孕;促排卵治疗;卵巢癌

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)02-377-04

Research Progress of the Relationship between Ovulation Induction and Ovarian Carcinomas*

YANG Lin-lin, BAI Ming-zhu, WU Yu, FENG You-ji, ZHANG Zhen-bo[△](Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai General Hospital,
Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 201620, China)

ABSTRACT: The increasing infertility in recent decades attributes to the side effects of multiple factors, including pollution, aberrant hormones. Fortunately, the vitro fertilization-embryo transfer technology is available to overcome this issue. However, it is not clear whether the high dose of follicle stimulating hormone used to ovulation, alteration of hormonal level, even the repeated damage and subsequent repair cycles, could increase the risk of ovarian tumor development. Upon this, increasing evidence has gone on some relevant epidemiologic studies, we also have carried out some mechanical researches regarding how follicle stimulating hormone affects ovarian cancers. But, the designs of the established studies, to some degree, have limitations on the short-term follow-up and the lower mean age of the treated women and so on. In summary, there is still no significant evidence about the association between fertility drug use and ovarian tumor risk. Now, we summarize their contributions as follows.

Key words: Infertility; Ovulation treatment; Ovarian carcinomas

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)02-377-04

前言

由于自身免疫系统紊乱、解剖畸形、内分泌失调等各种因素的影响,自 1990 年以来不孕夫妇的数量逐渐增加,其中 40% 的病例中女性因素起重要作用^[1],42%-76% 诊断为不孕症的夫妇会采取辅助生殖治疗。在二十世纪七十年代,IVF-ET(体外受精-胚胎移植)技术^[2]的诞生为解决女性不孕提供了有效措施,给人类带来福音,但这些成功妊娠的妇女逐渐步入绝经期,而绝经后是卵巢癌高发时段,对于这些采用体外受精技术生育的妇女,卵巢癌的发生是否与当年采用大剂量的 FSH(卵泡刺激素)促排卵治疗有关联?为此研究人员进行了大量促排卵药物与卵巢癌的相关研究,现将其研究结果综述如下:

1 促排卵药物与卵巢癌发生的关系

不孕本身会增加卵巢肿瘤发生的风险^[3],但大量使用促排卵药物是否仍潜在肿瘤发生风险,这一问题目前尚存在争议。自 1982 年 Bamford 首次报道与促排卵有关的浸润性卵巢上皮癌以来,大量学者纷纷进行流行病学调查、病例分析等研究,以探求促排卵药物与卵巢肿瘤发生的关联性。

为促排卵治疗是卵巢癌发生的重要因素这一观点提供了证据的 Ko-Hui Tung 的研究发现排卵持续时间会长会增加卵巢癌的风险,尤其会增加绝经期妇女的卵巢癌发生,而口服避孕药、妊娠、哺乳等致排卵终止的因素会减少罹患卵巢癌的风险。Valdelievre, C 等^[4]指出促性腺激素释放激素可能是肿瘤形成的重要因素并提出罹患肿瘤的女性如何使用外源性促性腺激素释放激素。那么助孕药物使用所引发的肿瘤是否与肿瘤的病理类型相关,Ness RB 等^[5]对有关不孕及助孕药物使用的病例对照数据分析示:在不孕者中助孕药物的使用与交界性浆液性卵

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81272883,81370074);上海市卫生局科研项目(XYQ2013119)

作者简介:杨林林(1993-),女,硕士研究生,研究方向:妇科肿瘤;电话:13162216198, E-mail: yanglinlinsjtu@163.com

[△] 通讯作者:张箴波, E-mail: zhangzhenbozzb@aliyun.com

(收稿日期:2017-02-27 接受日期:2017-03-23)

巢癌有关联(2.43, 95% CI:1.01-5.88)但与侵袭性癌无关,同时发现其他妇科疾病如:子宫内膜异位症(1.73, 95% CI: 1.10-2.71)和原发性不孕(1.19, 95% CI: 1.00-1.40)会增加癌症的风险。而在助孕药物类型与不同肿瘤病例类型的关联性研究方面, Karin Sanner 等^[6]得出与 Ness RB 不一致的结论,其发现对于无排卵障碍性疾病的妇女进行促性腺激素治疗后,侵袭性卵巢癌的发生风险提高(SIR: 5.89; 95% CI: 1.91-13.75);只是五分之四的病例单用 hCG 治疗导致此结论的不确定性;而在单用促性腺激素治疗的病例进行多变量分析得知:其与侵袭性卵巢癌的发生风险相关(RR:5.28; 95% CI:1.70-16.47);对于交界性肿瘤,则有多于三倍的发生风险(SIR:3.61; 95% CI 1.45-7.44),尤其是由于排卵障碍使用克罗米酚者(SIR:7.47; 95% CI 1.54-21.83)。同样说明促排卵作用与肿瘤发生有关,而由于药物种类、使用时间、患者人群的差异,导致 Karin Sanner 和 Ness RB 在肿瘤相关病理类型结论有很大差异。van Leeuwen 等^[7]与 Ness RB 的结论相一致,其对采用 IVF 治疗和未采用 IVF 治疗的妇女平均 14.7 年的随访后,病例组交界性卵巢癌的风险与对照组相比有所增加,其标准化率为 1.76(95% CI:1.16-2.56);侵袭性卵巢癌的风险没有明显提高,但在随访大于 15 年之后有所提高,其标准化率为 3.54(95% CI:1.62-6.72)($p=0.02$)。说明随访时间的延长会更加证实实验结论。

采用大量样本量研究及较长随访时间, R. Kessous 等^[8]对 106031 位符合纳入标准的妇女进行长达 26 年的回顾性研究,其中 4.1%的人接受助孕治疗,采用 cox 比例风险回归模型控制诸如生育年龄、肥胖等混杂因素,发现 IVF 的治疗史是卵巢癌(校正后 HR3.9; 95%CI:1.2-12.6; $P=0.022$)和子宫癌(校正后 HR 4.6; 95% CI 1.4-14.9; $P=0.011$)发生的独立相关因素。较长的随访时间、大样本量的调查、对混杂因素的控制使其结果具有一定的可信性,但具体药物类型等有待进一步调查研究。Li 等^[9]对肿瘤发生时间进行了研究示:IVF 和卵巢癌的发生关系密切(RR:1.59; 95% CI:1.24-2.03),尤其在 IVF 治疗期间或 IVF 治疗不久后(<1 年)的妇女。但由于进行 IVF 治疗的患者年龄较轻而卵巢癌多发于绝经后妇女等因素使得该结论仍需证实。M.M. Reigstad 等^[10]对进行辅助生殖技术(ART)治疗的患者分析得知在随访结束仅生育过一胎者发生卵巢癌的风险比是 2.00 (95% CI:1.08-3.65),对未生育者风险比是 1.80 (95% CI: 1.04-3.11),然而在对多种因素进行整合分析时,结果变得不明确。群体中的多因素影响仍是研究者工作中的主要障碍,研究结果的准确性与对诸因素的控制关系密切。

也有学者持完全不同的观点,他们认为促排卵药物与卵巢肿瘤并无相关联系。通过对卵巢肿瘤患者和正常妇女行病例对照研究, Albert Asant 等^[11]发现:在未妊娠的妇女中有不孕病史的卵巢肿瘤患者与无不孕病史的卵巢肿瘤患者相比无明显统计学差异,在妊娠的病人中同样如此,即不孕史与卵巢肿瘤的发生在统计学上无明显联系;使用助孕药物与交界性肿瘤的发生无明显联系(0.61; 95% CI:0.23-1.61),与侵袭性肿瘤的发生也如此(0.66; 95% CI:0.37-1.16)。说明妊娠与否、有无不孕病史与卵巢肿瘤均无关系,但这项研究没有涉及既往用药史、助孕药物使用时间、种类与卵巢肿瘤的联系,同时存在回忆偏倚,故仍

需进一步证实。Sarah Marie Bjornholt 等^[12]的研究与前者相比样本量进一步扩大,且对具体药物进行分类研究发现:交界性卵巢癌的发生风险与使用任何助孕药物均无关联(1.00; 95% CI: 0.67-1.51),包括促性腺激素(1.32; 95% CI:0.81-2.14),克罗米酚酸盐(0.96; 95% CI:0.64-1.44),人体绒毛膜促性腺激素(0.91; 95%CI:0.61-1.36)或促性腺激素释放激素类似物(1.10;95% CI: 0.66-1.81),且与药物使用周期、随访时间也无关,而使用孕激素却增加交界性卵巢肿瘤尤其是浆液性肿瘤的风险(1.82; 95% CI:1.03-3.24)。同样 Trabert 等^[13]对 9825 位妇女进行回顾性队列研究进行长达 30 年的随访发现广泛使用克罗米酚(RR:1.34; 95% CI: 0.86-2.07)或促性腺激素药物(RR:1.00; 95% CI: 0.48-2.08)不会促使卵巢癌发生风险提高,除了使用克罗米酚但未成功妊娠的患者,其与使用药物成功妊娠者相比有更高的风险(RR:3.63;95% CI: 1.36-9.72)。以上两项研究从具体药物出发综合分析交界性肿瘤的发生关系,但在促排卵中药物联合使用的情况,且药物成分的变化及各患者不孕严重程度及口服避孕药的使用情况却没能考虑全面。Lerner-Geva Liat 等^[14]选用 2431 位不孕妇女进行长达 30 年的随访,在随访结束时患者平均年龄为 62.7 ± 8.1 岁,发现 18 例侵袭性卵巢癌标准化发病率 1.0(95% CI:0.6-1.6),153 例乳腺癌标准化发病率 1.16(95% CI: 0.98-1.36)及 30 例子宫内膜癌标准化发病率 1.69 (95% CI: 1.14-2.41)。该研究结果提示人体暴露于高促性腺激素与肿瘤的发生无太多联系,发生卵巢肿瘤的风险也无提高。尽管此研究随访时间延长,但仍存在患者年龄分布不均、失访偏倚及助孕药物种类不明等缺陷,仍需在样本选取、药物选用等方面做详细记录。

那么对各队列研究结果综合分析来看:Rizzuto 等^[15]对 14 项队列研究和 11 项对照研究的综合分析发现在使用助孕药物的妇女中无明确侵袭性卵巢癌的风险增加的证据,但在小规模研究中发现有 2-4 倍交界性卵巢癌发生的风险。说明大规模研究中仍需控制大量影响因素。Siristatidis 等^[16]在对 9 项队列研究分析中发现 IVF 和卵巢癌风险的明显相关性(RR:1.50 95% CI:1.17-1.92),但在对照组换为不孕者而非一般人群时相关性消失,说明不孕本身是人群中卵巢癌发生的危险因素^[4]。

携有突变基因 BRCA 的患者行不孕治疗是否对肿瘤发生有影响, Perri 等^[17]在对 1073 例犹太以色列 BRCA 基因突变携带者进行调查:IVF 治疗并不是发展成为侵袭性上皮性卵巢癌的危险因素(RR:0.54 95% CI:0.19-1.53),且助孕的方式与风险也无关联。但此研究样本量较少、只报道了单变量的风险评估,并无考虑其他存在的因素。同样 Gronwald 等^[18]通过 941 对匹配的 BRCA 突变基因携带者的分析发现:BRCA 突变基因携带妇女的不孕治疗,发展为卵巢癌的风险不会明显增加。此项分析因实验组人数增加,严格的匹配条件而更加准确,但使用助孕药物的妇女数量较少,同样使得该研究仍需进一步扩大样本量。

2 促排卵药物促进卵巢癌的病因机制

控制性超排卵(controlled ovary hyperstimulation, COH)是通过使用外源性卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)制剂来提高体内促性腺激素水平,促使多个卵泡发育,以此获得更多的

胚胎来进行移植以提高妊娠机会。常用的促排卵药主要包括克罗米酚(CC)和促性腺激素类(Gn),绒毛膜促性腺激素(HCG)以及促性激素释放激素激动剂(GnRHa)作为促排卵辅助药物。已有大量研究资料表明卵巢癌的发生与未孕、不孕、初潮早、绝经迟和子宫内膜异位等因素有关,而多次妊娠、哺乳及口服避孕药则是其保护因素。目前对于 COH 和卵巢肿瘤之间的关系存在三种重要理论:1、“持续排卵理论”:周期性促性腺激素的应用使排卵数次数增加,卵巢上皮反复损伤和修复会导致细胞内 DNA 突变或使已发生突变的细胞数量增多,进而提高卵巢肿瘤风险。且当黄体形成时,卵巢上皮内陷至间质形成包涵囊肿,在激素影响下可能演变为卵巢新生物^[9]。2、“促性腺激素理论”:该理论认为促性腺激素 FSH、LH 的增加会通过性腺轴引起雌激素的持续升高,这些激素在促增殖、抑制凋亡方面起着重要作用^[20]。3、“输卵管理论”:该理论认为浆液性卵巢癌起源于正常输卵管伞端上皮细胞,它随着促排卵而定植于卵巢表面,进而卵巢周围的基质细胞被激活,分泌类固醇激素促使卵巢细胞发生恶性转换^[21]。

为进一步探讨可能的病因机理,我们通过对 FSH 刺激后卵巢癌基因表达谱的改变进行分析,发现 FSH 可以激活多个与 Ca^{2+} 通道相关的因子,如 Ca^{2+} 结合蛋白:DSC3、COL10A1 等;还可以上调 survivin、cyclinD1 等多个分子以及 PI3K/AKT 和 SAPK/JNK 等信号通路,抑制 PDCD6 和 DR5 来调节卵巢癌的发生^[22],Bhartiya, Deepa 等在研究卵巢生理与癌症时,提出高龄妇女体内 FSH 的提高会通过 FSHR3 诱发卵巢中两类明显的小胚胎样干细胞和卵巢干细胞继续增殖进而导致癌症发生^[23]。Hilliard 等研究促性腺激素在正常卵巢上皮细胞发挥作用的通路和其对于增殖和肿瘤形成的作用时,发现促性腺激素通过相同的增殖通路激活正常卵巢上皮和卵巢癌^[24]。这些研究从基础理论水平系统地说明促排卵药物 FSH 是上皮性卵巢癌发生发展的高危因素。

3 评价与展望

在给人类带来福音的同时,促排卵药物致使人体生理性激素环境的改变所引发的妇女健康问题尤其是远期对卵巢肿瘤的发生发展更值得人们研究讨论。一些研究报道采用助孕药物会增加卵巢癌发生的风险^[4-10],而另一些研究则说明卵巢癌的发生与助孕药物的使用并无明确关系^[11-18],还有一些研究说明助孕药物会增加交界性卵巢肿瘤的发生风险^[6,7]。确立助孕药物使用与卵巢癌发生风险间的关系是复杂的,因为不孕本身会使卵巢癌的风险增加^[3],另外在研究中存在方法上的限制:失访偏倚、回忆偏倚、混杂偏倚、较低的样本量、较短的随访时间、卵巢癌较少的报道量、助孕药物的种类、剂量、疗程等记录不详、缺乏对促使卵巢癌发生的其他影响因素的关注个体自身卵巢情况、不孕的原因及严重程度等及缺乏对卵巢上皮性肿瘤和交界性肿瘤区分明确标准等使两者关系难以判定。

随着不孕发生率的提高,一些新药正在投入使用如芳香化酶抑制剂,而且越来越多的肿瘤患者选择保留生育能力的治疗,且新的生殖技术也在这部分患者中实施,这些新药和新技术也需要逐步在临床及科学研究中检测其与肿瘤发生的关系。

新的研究更需要在方法上作出改进特别是减少混杂性因素,另外提高对卵巢肿瘤及其病理机制方面的认识也起着至关重要的作用。

参考文献(References)

- [1] Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys [J]. *PLoS medicine*, 2012, 9 (12): e1001356
- [2] Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE [J]. *Human reproduction* (Oxford, England), 2013, 8(9): 2318-2331
- [3] Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer [J]. *American journal of epidemiology*, 1994, 140(7): 585-597
- [4] Valdelievre C, Sonigo C, Comtet M, et al. Impact of gonadotropins in women suffering from cancer [J]. *Bulletin du cancer*, 2016, 103 (3): 282-288
- [5] Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies [J]. *American journal of epidemiology*, 2002, 155(3): 217-224
- [6] Sanner K, Conner P, Bergfeldt K, et al. Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden [J]. *Fertility and sterility*, 2009, 91 (4): 1152-1158
- [7] van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort [J]. *Human reproduction*(Oxford, England), 2011, 26(12): 3456-3465
- [8] Kessous R, Davidson E, Meirovitz M, et al. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up [J]. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2016, 142(1): 287-293
- [9] Li LL, Zhou J, Qian XJ, et al. Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk [J]. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 2013, 23(1): 16-24
- [10] Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TA, et al. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology[J]. *Human reproduction* (Oxford, England), 2015, 30(8): 1952-1963
- [11] Asante A, Leonard PH, Weaver AL, et al. Fertility drug use and the risk of ovarian tumors in infertile women: a case-control study [J]. *Fertility and sterility*, 2013, 99(7): 2031-2036
- [12] Bjornholt SM, Kjaer SK, Nielsen TS, et al. Risk for borderline ovarian tumours after exposure to fertility drugs: results of a population-based cohort study [J]. *Human reproduction* (Oxford, England), 2015, 30(1): 222-231
- [13] Trabert B, Lamb EJ, Scoccia B, et al. Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort[J]. *Fertility and sterility*, 2013, 100(6): 1660-1666
- [14] Lerner-Geva L, Rabinovici J, Olmer L, et al. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years

- of follow-up[J]. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2012, 28 (10): 809-814
- [15] Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility [J]. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013, 8: Cd008215
- [16] Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis [J]. *Human reproduction update*, 2013, 19(2): 105-23
- [17] Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, et al. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers[J]. *Fertility and sterility*, 2015, 103(5): 1305-1312
- [18] Gronwald J, Glass K, Rosen B, et al. Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation[J]. *Fertility and sterility*, 2016, 105(3): 781-785
- [19] Schildkraut JM, Bastos E, Berchuck A. Relationship between lifetime ovulatory cycles and overexpression of mutant p53 in epithelial ovarian cancer [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 1997, 89 (13): 932-938
- [20] Valdelievre C, Sonigo C, Comtet M, et al. Impact of gonadotropins in women suffering from cancer [J]. *Bulletin du cancer*, 2016, 103(3): 282-238
- [21] Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2013, 24 Suppl 10: x16-21
- [22] Chen J, Bai M, Ning C, et al. Gankyrin facilitates follicle-stimulating hormone-driven ovarian cancer cell proliferation through the PI3K/AKT/HIF-1 α /cyclin D1 pathway [J]. *Oncogene*, 2015, 35 (19): 2506-2517
- [23] Bhartiya DS, J. FSH-FSHR3-stem cells in ovary surface epithelium: basis for adult ovarian biology, failure, aging, and cancer [J]. *reproduction*, 2015, 149(1): R35-R48
- [24] Hilliard TS, Modi DA, Burdette JE. Gonadotropins activate oncogenic pathways to enhance proliferation in normal mouse ovarian surface epithelium [J]. *International journal of molecular sciences*, 2013, 14 (3): 4762-4782

(上接第 359 页)

- [26] Roberts PG, Hirst J. The deactive form of respiratory complex I from mammalian mitochondria is a Na⁺/H⁺ antiporter [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(41): 34743-34751
- [27] Dröse S, Stepanova A, Galkin A. Ischemic A/D transition of mitochondrial complex I and its role in ROS generation [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 2016, 1857(7): 946-957
- [28] Chouchani ET, Methner C, Nadtochiy SM, et al. Cardioprotection by S-nitrosation of a cysteine switch on mitochondrial complex I [J]. *Nature medicine*, 2013, 19(6): 753-759
- [29] Sazanov LA. A giant molecular proton pump: structure and mechanism of respiratory complex I [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(6): 375-388
- [30] Schapira A, Cooper J, Dexter D, et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease [J]. *Journal of neurochemistry*, 1990, 54(3): 823-827
- [31] Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism [J]. *Nature*, 1998, 392(6676): 605-608
- [32] Gatt AP, Duncan OF, Attems J, et al. Dementia in Parkinson's disease is associated with enhanced mitochondrial complex I deficiency [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(3): 352-359
- [33] Rodenburg RJ. Mitochondrial complex I-linked disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857(7): 938-945
- [34] Lake NJ, Bird MJ, Isohanni P, et al. Leigh Syndrome [J]. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2015, 74(6): 482-492
- [35] Lake NJ, Compton AG, Rahman S, et al. Leigh syndrome: one disorder, more than 75 monogenic causes [J]. *Annals of neurology*, 2016, 79(2): 190-203
- [36] Hadzsiev K, Maasz A, Kisfali P, et al. Mitochondrial DNA 11777C> A mutation associated Leigh syndrome: case report with a review of the previously described pedigrees [J]. *Neuromolecular medicine*, 2010, 12(3): 277-284
- [37] Craven L, Alston CL, Taylor RW, et al. Recent Advances in Mitochondrial Disease [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2017, 18: 257-275