

线粒体神经胃肠型脑肌病的治疗进展与展望

董琬玥*, 赵颖, 黄忆晴, 伍芷慧, 朱仲言, 孟珩#

暨南大学附属第一医院神经内科, 广东 广州

收稿日期: 2025年12月13日; 录用日期: 2026年1月7日; 发布日期: 2026年1月19日

摘要

线粒体神经胃肠型脑肌病(mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE)是一种罕见的常染色体隐性线粒体疾病,其主要生化异常表现为胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)活性显著降低,导致脱氧胸苷(deoxythymidine, dThd)和脱氧尿苷(deoxyuridine, dUrd)在体内异常积聚。毒性核苷的长期累积可扰乱胞质和线粒体内核苷酸池稳态,诱发线粒体DNA(mtDNA)的损伤和耗竭,进而导致进行性胃肠动力障碍、脑白质病变、周围神经病变等临床表现。临床研究表明,残余TP活性与疾病严重程度密切相关,适度恢复TP活性可在一定程度上纠正代谢失衡。目前尚无能够根治MNGIE的标准化特异性治疗方案,现有临床干预策略主要围绕两大目标展开:一是清除血液中毒性核苷;二是永久性恢复缺失的TP活性。近年来,基因治疗在动物实验及早期临床研究中亦展现出一定应用前景。本文综述了MNGIE的病理生理基础及目前的主要治疗策略,并对未来的发展前景进行了展望。

关键词

线粒体神经胃肠型脑肌病, 造血干细胞移植, 肝移植, 基因治疗, 透析, 酶替代疗法

Therapeutic Advances and Future Prospects in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy

Wanyue Dong*, Ying Zhao, Yiqing Huang, Zhihui Wu, Zhongyan Zhu, Heng Meng#

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: December 13, 2025; accepted: January 7, 2026; published: January 19, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 董琬玥, 赵颖, 黄忆晴, 伍芷慧, 朱仲言, 孟珩. 线粒体神经胃肠型脑肌病的治疗进展与展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 1584-1591. DOI: 10.12677/acm.2026.161201

Abstract

Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) is a rare autosomal recessive mitochondrial disorder characterized by a profound deficiency of thymidine phosphorylase (TP) activity, leading to the systemic accumulation of deoxythymidine (dTd) and deoxyuridine (dUrd). Chronic elevation of these toxic nucleosides disrupts the nucleotide pool homeostasis in both the cytosol and mitochondria, resulting in mitochondrial DNA (mtDNA) damage and depletion. These molecular disturbances underlie the progressive clinical manifestations of MNGIE, including severe gastrointestinal dysmotility, leukoencephalopathy, peripheral neuropathy, and other systemic manifestations. Clinical evidence indicates a strong correlation between residual TP activity and disease severity, and partial restoration of TP activity has been shown to ameliorate metabolic imbalance to a certain extent. Currently, no standardized curative therapy for MNGIE is available. Therapeutic strategies primarily focus on two goals: the removal of circulating toxic nucleosides and the permanent restoration of TP activity. In recent years, gene therapy has also demonstrated promising potential in preclinical models and early-stage clinical investigations. This review summarizes the pathophysiological basis of MNGIE and current main treatment strategies, and discusses future directions for the management of this devastating disorder.

Keywords

MNGIE, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Liver Transplantation, Gene Therapy, Dialysis, Enzyme Replacement Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

线粒体神经胃肠型脑肌病(mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE)是一种罕见的常染色体隐性线粒体疾病,由位于染色体 22q13.32-qter 区域的胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)基因 TYMP 发生双等位基因隐性突变导致[1] [2]。MNGIE 主要表现为进行性脑白质病变、眼外肌麻痹、眼睑下垂、脱髓鞘性周围神经病、恶病质以及胃肠动力障碍等多系统综合征[3] [4]。典型 MNGIE 患者残余 TP 活性显著低于正常人群,导致胸苷和脱氧尿苷水平升高。研究显示,高浓度的胞外脱氧核苷会扰乱胞质和线粒体内的核苷酸池稳态,进而引起特定定位点的线粒体 DNA (mtDNA)耗竭、多重缺失和点突变[1] [5]。

在自然病程方面, MNGIE 患者多在 10~20 岁左右出现症状,最晚可至 40~50 岁左右才发病,诊断的平均年龄约为 18.5 岁[6]。尽管目前尚无获监管机构批准的标准治疗手段能够预防或逆转疾病相关的不可逆临床恶化,研究人员已探索了多种实验性治疗途径,现有治疗多集中于缓解症状及延缓疾病进展,主要围绕两个核心目标展开:一是直接清除过量的毒性代谢物以恢复核苷酸库平衡,如血液透析和腹膜透析。二是引入患者体内缺乏的胸苷磷酸化酶,如输注血小板、造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)、红细胞包裹胸苷磷酸化酶(erythrocyte-encapsulated thymidine phosphorylase, EE-TP)以及肝移植(liver transplantation, LT)等,从而从源头上减少毒性核苷的积累[7] [8]。近年来,基因治疗也为 MNGIE 的根治性治疗提供了新的思路。本文在系统梳理既往文献的基础上,重点综述 MNGIE 目前主要

的治疗策略, 以期为临床实践和未来研究提供参考。

2. MNGIE 的发病机制与治疗靶点

既往研究表明, 典型 MNGIE 患者的临床表型严重程度与 TP 缺陷程度密切相关, MNGIE 患者有少于 5% 的残留 TP 活性[9]。与正常对照人群及无症状的 TYMP 杂合突变携带者相比, MNGIE 患者的血浆胸苷浓度升高了 60 倍以上[2]。然而, TYMP 杂合突变的个体的 TP 残余活性为正常人的 26% 至 35%, 且他们并无症状, 其体内核苷水平检测不到明显升高; 上述研究提示, 正常人 TP 活性远超生理需要量。因此, 若能将全身 TP 活性恢复至正常水平的 26%~35%, 即可有效降低体内毒性核苷水平并有望阻止疾病进展[10][11]。

3. 透析治疗

3.1. 血液透析

血液透析可通过物理清除的方式降低血浆核苷水平。既往研究显示, 血液透析过程可显著降低患者血浆和尿液中的胸苷水平, 但其生化效果非常短暂, 治疗结束后短时间内浓度即迅速回升[12][13]。一项研究指出, MNGIE 患者体内胸苷的生成速率可能超过透析的清除能力, 导致透析结束后约 3 小时胸苷水平即恢复至透析前的水平[2]。一项前瞻性纵向研究对 MNGIE 患者进行为期 12 个月的血液透析治疗随访, 结果显示每次透析后血清和尿液中的胸苷及脱氧尿苷水平可短暂下降, 但 24 小时内即回升至基线水平, 6 个月及 12 个月时亦未观察到累积性下降趋势。更为重要的是, 无论短期还是长期随访, 脑脊液中毒性代谢物水平均未发生显著变化, 临床神经系统结局亦未见明显改善, 提示血液透析难以有效清除中枢神经系统内的毒性物质[1]。此外, 血液透析需要建立稳定的静脉通路、治疗日程密集(每周 3~4 次), 并伴有低血压、容量负荷失衡及感染等潜在风险[12], 对基础状况较差的 MNGIE 患者而言, 其长期耐受性较为有限。

3.2. 连续非卧床腹膜透析(Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD)

与间断血液透析不同, CAPD 可实现代谢物的持续、缓慢清除, 且可在医院外实施, 大多数患者耐受性高。相关研究表明, 尽管 CAPD 对细胞外核苷水平没有造成可测量的影响, 但部分患者的临床症状尤其是胃肠道症状(如呕吐、腹痛和体重下降)可获得一定程度的改善[14]。有病例报道显示, 患者接受 1 年的 CAPD 治疗后, 恶心、呕吐和上腹部疼痛明显减轻, 体重增加约 10%, 并恢复了无需拐杖上下楼和行走的能力; 然而, 在持续 CAPD 15 个月后, 患者血浆中 dThd 和 dUrd 水平再次升高, 同时伴随胃肠道症状复发及眼外肌麻痹明显进展, 提示 CAPD 的长期生化控制方面疗效有限[15]。此外, 反复操作导致腹膜硬化也是 CAPD 过程中需要关注的重要并发症之一[12]。

总体而言, 目前透析治疗虽可在一定程度上暂时缓解生化异常并部分改善胃肠症状, 但难以从根本上改变 MNGIE 的自然进程。

4. 酶替代疗法

由于血小板内富含 TP [16], 因此将健康供体血小板输注至 MNGIE 患者, 可在短时间内恢复循环中的 TP 活性。研究显示, 向 MNGIE 患者输入健康供体血小板后, 血浆 dThd 和 dUrd 水平明显下降, 且其清除程度取决于输注血小板数量[17]。然而, 与透析疗法类似, 这类治疗通常仅能带来暂时的生化改善, 但其疗效并不持久, 需要反复输注才能维持长期疗效, 且其对临床结局的长期获益尚不明确[7][12]。

红细胞包裹胸苷磷酸化酶(erythrocyte-encapsulated thymidine phosphorylase, EE-TP)是近年来发展的一

种新型酶替代疗法。其基本思路是在体外将 TP 封装入患者自身红细胞内,再将处理后的红细胞回输至体内,以清除循环中的病理代谢物[18]。在该体系中,胸苷和脱氧尿苷可以通过核苷转运蛋白跨越红细胞膜进入胞质溶胶,在封装的 TP 催化作用下转化为胸腺嘧啶与尿嘧啶,随后从红细胞释放至血浆并进一步参与正常的代谢过程[6]。与传统静脉给药酶替代疗法相比,EE-TP 具有延长酶循环半衰期和减少免疫源性反应的药理学优势。Levene [8]等对 3 例 MNGIE 患者实施 EE-TP 治疗,结果显示该疗法能够有效降低血浆毒性代谢物水平,其中 2 例患者出现体重增加与疾病评分改善等临床获益,但该疗法未能阻止脑白质病变的进展。目前该方案仍处于临床评估阶段,后续研究提示,基于每月给药方案的 EE-TP 在生化和部分临床改善方面可能有效[12]。

5. 细胞与器官移植疗法

5.1. 造血干细胞移植

近年来,研究者提出通过 HSCT 重建造血系统,从而在全身范围内永久恢复 TP 活性,以达到长期纠正代谢失衡的目的[10] [19]。研究表明,HSCT 后患者体内 TP 活性可恢复,血浆 dThd 和 dUrd 水平显著降低,疾病进展通常得以停止,部分病例中周围神经病变和胃肠道症状亦可获得一定程度的改善[10] [20]。

然而,HSCT 作为一种高强度治疗方式,需要进行化疗及免疫抑制预处理,存在骨髓消融毒性、移植物植入失败、移植物抗宿主病等严重并发症,治疗相关死亡率也不容忽视[21] [22]。Halter [20]等的回顾性研究指出,接受 HSCT 的 MNGIE 患者移植相关死亡率高达 62.5%,死亡时间发生在移植后 18 天至 3 年之间。移植时机是影响 HSCT 预后的关键因素之一。有文献表明,在出现不可逆胃肠道症状之前实施 HSCT,能够提高移植的成功率[12]。但亦有个案报道显示,即使在已出现晚期胃肠道症状的患者中实施 HSCT,仍可获得成功,该患者未出现任何移植相关并发症,并且在移植后 50 个月的随访中可以完全经口进食,生活质量得到显著改善[21],上述结果提示,对于晚期进展期患者,HSCT 的适用性仍应基于个体情况进行综合评估,而不应一概否定。综合现有证据,临床实践中多倾向于认为:对于已进入疾病晚期、伴有严重营养不良且难以获得至少 10/10 HLA 抗原相匹配供体的患者,一般不建议实施 HSCT;对于年纪较轻,可获得理想供者且尚未进入不可逆终末期的患者,在严格筛选和充分评估后,可考虑接受 HSCT [20] [23]。

总体而言,HSCT 为 MNGIE 提供了一种潜在的长期病因学纠正手段,但其显著的治疗相关风险决定了该策略必须在充分权衡获益与风险的基础上,对患者进行个体化评估后慎重决策。

5.2. 肝移植

既往研究证实,TP 在肝脏中显著表达,且其活性显著高于骨髓细胞,因此,LT 已被提出作为 MNGIE 患者的治疗方案之一[9]。临床研究显示,LT 可以迅速而稳定地纠正 MNGIE 患者的核苷失衡,稳定或改善部分临床症状,且其围术期死亡率极低,通过 LT,患者的周围神经病变有所改善,但胃肠道动力障碍、体重下降、眼外肌麻痹和脑白质病变基本上没有变化[24]。2016 年,意大利博洛尼亚大学首次报道 1 例重症 MNGIE 患者接受肝移植,其术后血清毒性核苷水平迅速恢复正常,在约 400 d 的随访中患者临床症状保持稳定[25]。Kripps [19]等对 4 例接受肝移植的 MNGIE 患者的 LT 治疗表明,LT 几乎可在所有病例中使胸苷水平恢复至正常,并在稳定病情、改善部分胃肠功能方面展现出积极作用,且其整体安全性与造血干细胞移植相比可能更优。不过,该研究也强调,目前随访时间仍有限,尚需更长期的随访来全面评估该疗法对生存预后的远期影响。相较于 HSCT,LT 无需进行移植前预处理,短期安全性较 HSCT 更好,但此方法仍涉及移植相关风险及终身免疫抑制治疗[7],对存在严重营养不良、或既往因小肠细菌过度生长引发小肠穿孔、不全性肠梗阻或脓毒症病史的患者,其接受肝移植的围手术期及术后并发症风险

极高，一般不宜考虑实施 LT 治疗[12]。

5.3. 肝 - 肠联合移植

研究表明，MNGIE 患者的肠道病理学改变包括肠壁肌层明显变薄、纤维化以及 Cajal 间质细胞数量减少等，这些结构性异常与严重胃肠动力障碍密切相关[26][27]。近期有文献首次报道了一例接受序贯肝 - 肠联合移植的 MNGIE 患者。该患者术前存在显著且不可逆的胃肠功能障碍，并长期依赖静脉营养支持。在接受肝移植 4 年及肠移植 20 个月后的随访中，患者已成功停用静脉营养，体重逐渐增加，并能够从事全职工作[26]。上述个案提示，对疾病晚期严重胃肠动力障碍的 MNGIE 患者而言，肝 - 肠联合移植可能成为改善预后的潜在根治性选择之一。

6. 基因治疗的临床前研究

基因治疗被认为是 MNGIE 极具前景的根治性病因学策略，其可行性主要基于以下几点：首先，MNGIE 作为一种单基因遗传病，其致病基因明确，治疗靶点相对清晰；其次，毒性核苷在全身循环中分布，治疗上无需针对特定器官进行精准递送即可获得系统性效应；最后，仅需恢复正常 TP 酶活性的 26%~35%即可维持代谢平衡，无需完全恢复至正常水平[28]。在动物模型中，利用 CRISPR/Cas9 对 MNGIE 小鼠肝细胞的 Tymp 或 Alb 位点进行基因编辑，可实现 TYMP 转基因的长期稳定表达，使血浆 dThd 和 dUrd 水平长期维持在正常范围，从而从根本上纠正毒性核苷的代谢失衡[28]。这一结果为 MNGIE 的基因根治治疗提供了重要实验基础。使用腺相关病毒血清型 8 (adeno-associated virus serotype 8, AAV8)作为载体，携带人正常 TYMP 基因进行体外常温器官灌注的基因治疗最近成为 MNGIE 的潜在治疗方法。体外试验证实，对来源于 MNGIE 患者的肝脏进行短期灌注治疗(6 天)后，灌注叶内 dThd 和 dUrd 被完全清除，且使治疗叶产生了 TP 蛋白，从而恢复了治疗叶的 TP 功能。不过，该研究的观察时间相对较短，且无法评估治疗对肝外组织及全身免疫反应的长期影响，因此其有效性与安全性仍需更长期的模型体系，特别是非人类灵长类动物进一步验证[29]。

此外，造血干细胞基因治疗(hematopoietic stem cell gene therapy, HSCGT)也被视为潜在的单次、长效干预方式。Torres-Torronteras [22]等将携带功能性 TYMP 基因编码序列的慢病毒载体导入患者来源的 TP 缺陷 B 淋巴母细胞，并在 Tymp/Upp1 双敲除小鼠中进行部分清髓后慢病毒介导的造血基因治疗，结果显示细胞和小鼠外周血中 TP 活性均得到有效提高，提示基因治疗有望作为 MNGIE 的替代治疗策略。然而尽管相关基因疗法前景广阔，但其临床转化必须谨慎推进，尚可能面临免疫反应、长期疗效持久性、生产成本等障碍[7]。

7. 治疗面临的共同挑战

MNGIE 患者早期常因非特异性消化道症状如慢性腹泻，假性肠梗阻被误诊为功能性胃肠病或克罗恩病、神经性厌食症、肠系膜上动脉综合征等，导致诊断的延迟。随着病情不断进展，胃肠道症状逐渐加重，最终患者常因严重营养不良及胃肠道并发症而死亡，普遍预后较差，平均预期寿命为 37.5 岁[12][26][30]。研究表明，核苷水平升高引起的核苷酸池失衡，对线粒体 DNA 的不利影响可能远大于对核 DNA 的影响，从而导致多种线粒体 DNA 的缺失和耗竭[31]。积累于终末分化体细胞中的线粒体 DNA 突变往往难以逆转进而导致线粒体呼吸链损伤[17][32]。由线粒体缺陷引起的肠道平滑肌功能障碍及肠神经系统功能障碍是其胃肠道发病机制的基础[26]。对 MNGIE 患者的肠道活检可见纵行肌层的厚度变薄，神经节间距增大，并且肌间神经元数量减少[33]。脑白质 T2 高信号主要归因于髓鞘异常。其结构和代谢改变可能归因于多种因素，包括血脑屏障破坏、微血管病变以及室管膜下细胞的能量不足，这些共同导致脑白

质病变[32]。然而脑白质脑病变和胃肠道运动障碍不易被核苷纠正所改变[24]。因此, MNGIE 的诊断以及干预应尽可能早期启动, 以最大程度预防进一步的线粒体损伤, 以改善生活质量及长期预后。总体而言, 现有治疗方法的疗效尚未完全确定, 可能受到疾病阶段的影响[12]。透析治疗、血小板输注及 EE-TP 等治疗方式可以在短期内有效纠正生化失衡, 但其疗效多为暂时, 且需反复干预, 难以长期控制疾病进展, 更适合作为其它病因学治疗实施前的过渡方案或不能耐受侵袭性治疗时的姑息措施。造血干细胞移植和肝移植能够更持久地恢复 TP 活性, 稳定疾病进展并改善部分临床症状, 但仍伴随较高的治疗相关并发症或死亡风险, 需严格筛选适宜人群并合理把握移植时机。肝-肠联合移植在极重度胃肠损伤患者中显示出一定根治潜力, 但目前仅见个案报道, 远期疗效与风险仍有待更多临床数据加以验证。

8. 展望

基因治疗为 MNGIE 的根治带来了新的希望, 未来研究需在确保安全性前提下, 逐步推动基因治疗相关技术向临床转化, 并进一步探索其与 HSCT、LT 等传统组织替代疗法之间的互补与协同模式。此外, 鉴于 MNGIE 属于极为罕见的基因遗传性疾病, 单中心病例数量稀少, 现有研究多以病例报道或小样本回顾性分析为主, 证据相对稀少且质量较低[12], 这在一定程度上限制了不同治疗策略疗效与安全性的系统评估。未来, 有必要在国际层面推动建立标准化的 MNGIE 患者注册登记系统, 通过多中心协作整合临床表型、基因型、生化指标、影像学资料及长期随访结局等, 为不同治疗手段的疗效比较提供数据支持, 为未来设计前瞻性对照研究创造条件。并最终推动更加精准、个体化的治疗策略, 从而改善 MNGIE 患者的长期预后。

参考文献

- [1] Röeben, B., Marquetand, J., Bender, B., Billing, H., Haack, T.B., Sanchez-Albisua, I., *et al.* (2017) Hemodialysis in MNGIE Transiently Reduces Serum and Urine Levels of Thymidine and Deoxyuridine, but Not CSF Levels and Neurological Function. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **12**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0687-0>
- [2] Spinazzola, A., Marti, R., Nishino, I., Andreu, A.L., Naini, A., Tadesse, S., *et al.* (2002) Altered Thymidine Metabolism Due to Defects of Thymidine Phosphorylase. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 4128-4133. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111028200>
- [3] Hirano, M., Silvestri, G., Blake, D.M., Lombes, A., Minetti, C., Bonilla, E., *et al.* (1994) Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE): Clinical, Biochemical, and Genetic Features of an Autosomal Recessive Mitochondrial Disorder. *Neurology*, **44**, 721-721. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.4.721>
- [4] Nishino, I., Spinazzola, A. and Hirano, M. (1999) Thymidine Phosphorylase Gene Mutations in MNGIE, a Human Mitochondrial Disorder. *Science*, **283**, 689-692. <https://doi.org/10.1126/science.283.5402.689>
- [5] Pontarin, G., Gallinaro, L., Ferraro, P., Reichard, P. and Bianchi, V. (2003) Origins of Mitochondrial Thymidine Triphosphate: Dynamic Relations to Cytosolic Pools. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100**, 12159-12164. <https://doi.org/10.1073/pnas.1635259100>
- [6] Bax, B.E., Levene, M., Bain, M.D., Fairbanks, L.D., Filosto, M., Kalkan Uçar, S., *et al.* (2019) Erythrocyte Encapsulated Thymidine Phosphorylase for the Treatment of Patients with Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: Study Protocol for a Multi-Centre, Multiple Dose, Open Label Trial. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 1096. <https://doi.org/10.3390/jcm8081096>
- [7] Yadak, R., Sillevs Smitt, P., van Gisbergen, M.W., van Til, N.P. and de Coo, I.F.M. (2017) Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy Caused by Thymidine Phosphorylase Enzyme Deficiency: From Pathogenesis to Emerging Therapeutic Options. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **11**, Article ID: 31. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00031>
- [8] Levene, M., Bain, M.D., Moran, N.F., Nirmalananthan, N., Poulton, J., Scarpelli, M., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Erythrocyte Encapsulated Thymidine Phosphorylase in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 457. <https://doi.org/10.3390/jcm8040457>
- [9] Boschetti, E., D'Alessandro, R., Bianco, F., Carelli, V., Cenacchi, G., Pinna, A.D., *et al.* (2014) Liver as a Source for Thymidine Phosphorylase Replacement in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *PLOS ONE*, **9**, e96692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096692>

- [10] Hirano, M., Martí, R., Casali, C., Tadesse, S., Uldrick, T., Fine, B., *et al.* (2006) Allogeneic Stem Cell Transplantation Corrects Biochemical Derangements in MNGIE. *Neurology*, **67**, 1458-1460. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000240853.97716.24>
- [11] Martí, R., Verschuuren, J.J.G.M., Buchman, A., Hirano, I., Tadesse, S., van Kuilenburg, A.B.P., *et al.* (2005) Late-Onset MNGIE Due to Partial Loss of Thymidine Phosphorylase Activity. *Annals of Neurology*, **58**, 649-652. <https://doi.org/10.1002/ana.20615>
- [12] Hirano, M., Carelli, V., De Giorgio, R., Pironi, L., Accarino, A., Cenacchi, G., *et al.* (2020) Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE): Position Paper on Diagnosis, Prognosis, and Treatment by Themngieinternational Network. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **44**, 376-387. <https://doi.org/10.1002/jimd.12300>
- [13] la Marca, G., Malvagía, S., Casetta, B., Pasquini, E., Pela, I., Hirano, M., *et al.* (2006) Pre- and Post-Dialysis Quantitative Dosage of Thymidine in Urine and Plasma of a MNGIE Patient by Using HPLC-ESI-MS/MS. *Journal of Mass Spectrometry*, **41**, 586-592. <https://doi.org/10.1002/jms.1013>
- [14] Yavuz, H., Özel, A., Christensen, M., Christensen, E., Schwartz, M., Elmaci, M., *et al.* (2007) Treatment of Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy with Dialysis. *Archives of Neurology*, **64**, 435-438. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.3.435>
- [15] Ariaudo, C., Daidola, G., Ferrero, B., Guarena, C., Burdese, M., Segoloni, G.P., *et al.* (2015) Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy Treated with Peritoneal Dialysis and Bone Marrow Transplantation. *Journal of Nephrology*, **28**, 125-127. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0069-9>
- [16] Li, W., Gigante, A., Perez-Perez, M., Yue, H., Hirano, M., McIntyre, T.M., *et al.* (2014) Thymidine Phosphorylase Participates in Platelet Signaling and Promotes Thrombosis. *Circulation Research*, **115**, 997-1006. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.304591>
- [17] Lara, M.C., Weiss, B., Illa, I., Madoz, P., Massuet, L., Andreu, A.L., *et al.* (2006) Infusion of Platelets Transiently Reduces Nucleoside Overload in MNGIE. *Neurology*, **67**, 1461-1463. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000239824.95411.52>
- [18] Fairbanks, L.D., Levene, M. and Bax, B.E. (2013) Validation of a HPLC Method for the Measurement of Erythrocyte Encapsulated Thymidine Phosphorylase (EE-TP) Activity. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **76**, 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.12.006>
- [19] Kripps, K., Nakayuenyongsuk, W., Shayota, B.J., Berquist, W., Gomez-Ospina, N., Esquivel, C.O., *et al.* (2020) Successful Liver Transplantation in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE). *Molecular Genetics and Metabolism*, **130**, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.03.001>
- [20] Halter, J.P., Michael, W., Schüpbach, M., Mandel, H., Casali, C., Orchard, K., *et al.* (2015) Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *Brain*, **138**, 2847-2858. <https://doi.org/10.1093/brain/awv226>
- [21] Ozek, G., Aksoylar, S., Uçar, S.K., Canda, E., Akcan, M., Carti, O., *et al.* (2023) Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Reduced Toxicity Conditioning Regimen in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Syndrome. *Pediatric Blood & Cancer*, **70**, e30334. <https://doi.org/10.1002/pbc.30334>
- [22] Torres-Torronteras, J., Gómez, A., Eixarch, H., Palenzuela, L., Pizzorno, G., Hirano, M., *et al.* (2011) Hematopoietic Gene Therapy Restores Thymidine Phosphorylase Activity in a Cell Culture and a Murine Model of MNGIE. *Gene Therapy*, **18**, 795-806. <https://doi.org/10.1038/gt.2011.24>
- [23] Halter, J., Schüpbach, W.M.M., Casali, C., Elhasid, R., Fay, K., Hammans, S., *et al.* (2011) Allogeneic Hematopoietic SCT as Treatment Option for Patients with Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE): A Consensus Conference Proposal for a Standardized Approach. *Bone Marrow Transplantation*, **46**, 330-337. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.100>
- [24] D'Angelo, R., Boschetti, E., Amore, G., Costa, R., Pugliese, A., Caporali, L., *et al.* (2020) Liver Transplantation in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE): Clinical Long-Term Follow-Up and Pathogenic Implications. *Journal of Neurology*, **267**, 3702-3710. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10051-x>
- [25] De Giorgio, R., Pironi, L., Rinaldi, R., Boschetti, E., Caporali, L., Capristo, M., *et al.* (2016) Liver Transplantation for Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *Annals of Neurology*, **80**, 448-455. <https://doi.org/10.1002/ana.24724>
- [26] Kubal, C.A., Mihaylov, P., Snook, R., Soma, D., Saeed, O., Rokop, Z., *et al.* (2024) Successful Sequential Liver and Isolated Intestine Transplantation for Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Syndrome: A Case Report. *Annals of Transplantation*, **29**, e941881. <https://doi.org/10.12659/aot.941881>
- [27] López-Pingarrón, L., Almeida, H., Soria-Aznar, M., Reyes-Gonzales, M.C., Rodríguez-Moratinos, A.B., Muñoz-Hoyos, A., *et al.* (2023) Interstitial Cells of Cajal and Enteric Nervous System in Gastrointestinal and Neurological Pathology, Relation to Oxidative Stress. *Current Issues in Molecular Biology*, **45**, 3552-3572. <https://doi.org/10.3390/cimb45040232>

-
- [28] Parés, M., Fornaguera, C., Vila-Julià, F., Oh, S., Fan, S.H.Y., Tam, Y.K., *et al.* (2021) Preclinical Assessment of a Gene-Editing Approach in a Mouse Model of Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *Human Gene Therapy*, **32**, 1210-1223. <https://doi.org/10.1089/hum.2021.152>
- [29] Brevini, T., Swift, L., Reynolds, H., Ong, J., Stopforth, R.J., Malam, Y., *et al.* (2025) Successful AAV8 Gene Therapy on Hepatic Ex Situ Machine Perfusion for Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *Journal of Hepatology*, **83**, 1218-1225. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.07.022>
- [30] Zhang, X.Y., Zhu, Q.L., Ruan, G.C., *et al.* (2025) Clinical and Intestinal Ultrasound Findings in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: Report of One Case. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, **47**, 758-761.
- [31] Nishino, I., Spinazzola, A. and Hirano, M. (2001) MNGIE: From Nuclear DNA to Mitochondrial DNA. *Neuromuscular Disorders*, **11**, 7-10. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(00\)00159-0](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(00)00159-0)
- [32] Christodoulou, M.V., Anagnostou, N. and Zikou, A.K. (2025) Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE): A Case-Based Review. *Radiology Case Reports*, **20**, 1298-1305. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2024.11.047>
- [33] Boschetti, E., D'Angelo, R., Tardio, M.L., Costa, R., Giordano, C., Accarino, A., *et al.* (2021) Evidence of Enteric Angiopathy and Neuromuscular Hypoxia in Patients with Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **320**, G768-G779. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00047.2021>