



电子、语音版

·指南·共识·规范·

## 核基因相关线粒体复合物缺乏症携带者筛查专家共识

《核基因相关线粒体复合物缺乏症携带者筛查专家共识》制订组

**摘要:**核基因相关线粒体复合物缺乏症是一种以常染色体隐性遗传模式为主的,由核基因突变导致的线粒体呼吸链氧化磷酸化功能障碍为特点的一组遗传性疾病。该疾病患者以言语不利、步态异常为主要临床表现,伴有相应线粒体复合物功能障碍所特有的临床表现,具有一定的临床异质性。该文针对目前核基因相关线粒体复合物缺乏症携带者筛查面临的问题,从筛查方法、适用人群、筛查流程、筛查前后咨询等方面进行了阐述,以规范其应用,更好地为临床服务。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(5): 68-74]

**关键词:**核基因;线粒体复合物缺乏症;携带者筛查;遗传咨询

中图分类号:R596.2

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.05.009

### Expert consensus on carrier screening for nuclear gene - related mitochondrial complex deficiency

Work Group of Expert Consensus on Carrier Screening for Nuclear Gene-related Mitochondrial Complex Deficiency

Corresponding author: XIAO Bo, Email: xiaobo\_xy@126.com

**Abstract:** Nuclear gene - related mitochondrial complex deficiency is a group of inherited diseases characterized by oxidative phosphorylation dysfunction of mitochondrial respiratory chain caused by mutations in nuclear genes, and it is mainly inherited in an autosomal recessive pattern. The patients with this disease have the main clinical manifestations of fluency disorder and abnormal gait, accompanied by the specific clinical presentations of corresponding mitochondrial complex dysfunction, showing a certain degree of clinical heterogeneity. This article discusses the issues in screening carriers for nuclear gene-related mitochondrial complex deficiency and elaborates on this disease from the aspects such as screening methods, target populations, screening processes, and pre - and post - screening counseling, in order to standardize its application and provide better service for clinical practice.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(5): 68-74]

**Keywords:** nuclear gene; mitochondrial complex deficiency; carrier screening; genetic counseling

核基因相关线粒体复合物缺乏症是一组以常染色体隐性遗传(autosomal recessive, AR)模式为主的,由核基因突变导致的线粒体呼吸链氧化磷酸化功能障碍为特点的多种遗传性疾病。线粒体复合物是线粒体呼吸链的关键组成部分,通过一系列的电子传递和质子泵作用,将 $\text{NADH}^+\text{H}^+$ 和 $\text{FADH}_2$ 彻底氧化生成水和ATP,为细胞提供能量。线粒体复合物由多个亚基组成,包含约1 500种蛋白质,线粒体基因(mitochondrial DNA, mtDNA)仅编码其

中的13种,其他大部分由核基因(nuclear DNA, nDNA)编码。nDNA突变引起的线粒体病占75%~95%。nDNA编码的蛋白质在细胞质中合成后,通过特定的转运机制进入线粒体,与mtDNA编码的蛋白质共同组装成具有功能的复合物。mtDNA突变遗传模式多为母系遗传,偶呈散发性,或呈孟德尔遗传模式<sup>[1]</sup>。而nDNA突变遗传符合孟德尔遗传模式,而且多为常染色体隐性遗传。

核基因相关线粒体复合物缺乏症是罕见的遗传性疾

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005305)。

收稿日期:2024-04-20;修回日期:2024-10-15

通信作者:肖波(1962—),男,中南大学湘雅医院,博士,教授,博士生导师,主要从事癫痫及罕见病的科研及临床诊疗。Email:xiaobo\_xy@126.com。

病,流行病学资料缺乏,其发病率因人群、地理区域和遗传背景的不同而有所差异。相对常见的是孤立线粒体复合物 I 缺乏症,在活产婴儿中估计发病率为 1/10 000<sup>[1]</sup>。该组疾病有家族聚集倾向,同一地区具有相同致病基因及突变位点,有典型奠基者效应。由于这类疾病的遗传异质性较高,且临床表现多样,因此准确估计其发病率具有挑战性。然而,随着分子生物学技术的发展和临床认识的提高,这类疾病的诊断率逐渐增加。通过开展核基因相关线粒体复合物缺乏症携带者筛查及遗传咨询,能够有效地降低该病的发生率。因此,《核基因相关线粒体复合物缺乏症携带者筛查专家共识》制订组在查阅文献、反复讨论的基础上形成了本共识。本共识重点关注核基因相关线粒体复合物缺乏症携带者筛查的筛查方法、筛查流程、筛查前后咨询等内容,旨在指导及规范临床医师和实验室人员的临床实践。

## 1 疾病简介

### 1.1 致病基因

线粒体电子传递链(mitochondrial electron transport chain, mtETC)位于线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)的脂质双分子层,该系统由 5 种线粒体复合物(I~V),以及 2 种电子载体,即泛醌(Q)和细胞色素 c(cytochrome c, cyt c)组成<sup>[2]</sup>。

线粒体复合物 I (泛醌氧化还原酶)是线粒体电子传递链(electron transport chain, ETC)的主要入口点,由 45 个亚基组成,其中 7 个亚基由 mtDNA 编码,而其他 38 个亚基是 nDNA 编码,组装成一个大的 ~ 1 MDa 复合物<sup>[3]</sup>。这对于细胞产生大量三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)至关重要<sup>[4]</sup>。

线粒体复合物 II (琥珀酸脱氢酶)最小,由可溶性活性琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)和 2 个膜锚定蛋白(SDHC 和 SDHD)组成,这 4 个亚基均由 nDNA 编码<sup>[5]</sup>。催化琥珀酸盐氧化为富马酸盐,并将电子带到呼吸链的泛醌池。

线粒体复合物 III (细胞色素 c 还原酶)是一个二聚体形式的多亚基膜蛋白复合物,由 10 个亚基组成,其中 1 个亚基是 mtDNA 编码,而其他 9 个亚基是 nDNA 编码,包括 3 个含辅因子的核心亚基和 7~8 个辅助蛋白,负责接收来自辅酶 Q 的电子,并将其传递给线粒体复合物 IV,进而促进氧化磷酸化过程<sup>[6]</sup>。

线粒体复合物 IV (细胞色素 c 氧化酶),由 13 个亚基组成,其中 3 个亚基是 mtDNA 编码,而其他 10 个亚基是 nDNA 编码,与其他线粒体复合物一起参与质子在线粒体内膜上的泵送,为线粒体复合物 V(ATP 合成酶)提供质子梯度<sup>[7]</sup>。

线粒体复合体 V(ATP 合成酶)由 17 个不同的亚基组成,仅有 2 个亚基(ATP6 和 ATP8,均位于 F0 结构域)由

mtDNA 基因编码<sup>[8]</sup>,其余亚基及所有的组装因子均由 nDNA 编码<sup>[9]</sup>。

### 1.2 临床表现

各种核基因相关线粒体复合物缺乏症具有共有的临床表现是言语不利和步态异常。此外,不同线粒体复合物缺乏症还有其相对特异的临床表现。

**1.2.1 线粒体复合物 I 缺乏** 线粒体复合物 I 功能缺陷患者在临床表现、发病年龄、病程、临床检验、检查结果等方面存在很大差异。因此,及时准确地诊断较为困难<sup>[1]</sup>。常见受累部位有:大脑(表现为智力迟钝、抽搐、运动障碍)、心脏(表现为心肌病、传导阻滞,如沃尔夫-帕金森-怀特综合征)、肾脏(表现为范科尼综合征)和(或)骨骼肌(表现为运动不耐受、肌肉无力、张力低下)。此外,眼外肌麻痹,如复视、上睑下垂等,以及眼部受累症状,如白内障和视网膜病变等也较为常见。实验室检查可见高乳酸血症,乳酸和丙酮酸比值增加<sup>[1]</sup>。

**1.2.2 线粒体复合物 II 缺乏** 线粒体复合物 II 功能缺陷会使患者出现类似 Leigh 综合征的临床表现及神经病理特征。患者在生后数月开始逐渐出现运动技能丧失,随后出现严重的肢体肌痉挛和脑干功能障碍。生化检查、常规血液检查、氨基酸和有机酸、溶酶体酶、非常长链脂肪酸的尿液评估均正常。脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中的乳酸轻度升高。MRI 显示广泛的 T2 高信号,主要涉及额叶和枕叶的中央部分<sup>[5]</sup>。

**1.2.3 线粒体复合物 III 缺乏** 线粒体复合物 III 功能缺陷可能导致严重的线粒体疾病,如肌肉和脑病变、代谢异常、高血糖症等<sup>[10-11]</sup>。

**1.2.4 线粒体复合物 IV 缺乏** 线粒体复合体 IV 缺陷是核基因相关线粒体复合物缺乏症中最常见的呼吸链缺陷之一,通常与严重的儿科或成人多系统疾病相关<sup>[12]</sup>。初始症状均为步态异常,依次高发临床表现有言语障碍(63.6%)、肌力下降和(或)足部畸形(63.6%)、精神运动发育迟滞(50%)、共济失调(36.4%)、肌张力障碍(27.3%)、认知倒退(22.7%)。21 例患儿进行神经传导及肌电图检查,19 例患儿有多发性周围神经病变,以感觉神经轴索受累为主<sup>[13]</sup>。

**1.2.5 线粒体复合物 V 缺乏** 线粒体复合物 V 功能缺陷会导致线粒体能量代谢异常,引起多系统异常,患儿常表现为生长发育迟缓、肌张力减退、代谢性酸中毒、血氨升高,肥厚型心肌病也是该疾病相对特征性表现<sup>[14]</sup>。

### 1.3 诊断

核基因相关线粒体复合物缺乏症的诊断通常依赖于核编码基因的检测,这包括对患者及其家庭成员进行基因检测,以确定是否携带致病基因突变<sup>[15]</sup>。同时排除 mtDNA 突变。例如线粒体复合物 I 缺乏症的诊断可以检测出 *NDUFS6* 基因第 1 外显子纯合缺失<sup>[16]</sup>。*COX20* 基因

变异与线粒体复合物Ⅳ缺乏症相关的遗传性周围神经病相关<sup>[13]</sup>。诊断核基因相关线粒体复合物缺乏需要满足以下条件<sup>[17-18]</sup>。①有典型的临床表现。②脑MRI可见病灶,尤其是基底节区和(或)脑干可出现双侧对称T2加权高信号。③血液和(或)CSF中乳酸升高。④鉴定特定核基因的致病性变异,并排除mtDNA突变。

此外,使用生物标志物(如FGF21和GDF15)可辅助诊断和进行随访,用于进行疾病管理<sup>[19]</sup>。疑似患者,可选择肌活检协助诊断,可以通过酶组织化学和免疫组织化学染色技术帮助诊断,也可以使用培养的皮肤成纤维细胞进行呼吸链功能评估<sup>[1]</sup>。必要时,可进行中枢神经病理检查,特征性神经病理特征,包括基底节区、丘脑、脑干、齿状核和视神经多发局灶性对称坏死灶。组织学上,病变呈海绵状外观,特征为脱髓鞘、胶质瘤和血管增生。虽然可能会发生神经元损失,但通常神经元是相对豁免的<sup>[20]</sup>。

**推荐意见1:**核基因相关线粒体复合物缺乏症的诊断通常依赖于核编码基因的检测,这包括对患者及其家庭成员进行基因检测,以确定是否携带致病基因突变,同时

排除mtDNA突变。

**推荐意见2:**疑似患者,可选择肌活检协助诊断,可以通过酶组织化学和免疫组织化学染色技术帮助诊断,也可以使用培养的皮肤成纤维细胞进行呼吸链功能评估。必要时,可进行中枢神经病理检查。

2 携带者筛查

2.1 携带率

线粒体疾病发病率在成人中约为12.5/10万<sup>[21]</sup>。在儿童中约为4.7/10万<sup>[22]</sup>。然而,核基因相关的线粒体复合物缺乏症的人群携带率尚无法准确估计。

2.2 主要筛查基因

线粒体复合物缺乏症相关疾病主要由核基因组或线粒体基因组缺陷引起,因此存在多种遗传模式,包括母系遗传、常染色体显性遗传(autosomal dominant, AD)、AR、X连锁遗传(X-linked, XL)和新发遗传。其中,多数涉及线粒体复合物缺乏症的核编码基因为AR,本共识中的携带者筛查仅针对AR及XL的核基因,主要筛查基因见表1<sup>[15, 23-30]</sup>。

表1 参与线粒体复合物缺乏症的主要核编码基因

复合物分类	遗传方式	主要参与基因	功能
线粒体复合物Ⅰ缺乏症	AR, XL 罕见	<i>NDUFA1(XLR)</i> 、 <i>NDUFA10</i> 、 <i>NDUFA11</i> 、 <i>NDUFA2</i> 、 <i>NDUFA6</i> 、 <i>NDUFA9</i> 、 <i>NDUFB11(XL)</i> 、 <i>NDUFB3</i> 、 <i>NDUFB8</i> 、 <i>NDUFS1</i> 、 <i>NDUFS2</i> 、 <i>NDUFS3</i> 、 <i>NDUFS4</i> 、 <i>NDUFS6</i> 、 <i>NDUFS7</i> 、 <i>NDUFS8</i> 、 <i>NDUFV1</i> 、 <i>NDUFV2</i> <i>ACAD9</i> 、 <i>FOXRED1</i> 、 <i>NDUFAB1</i> 、 <i>NDUFAB2</i> 、 <i>NDUFAB3</i> 、 <i>NDUFAB4</i> 、 <i>NDUFAB5</i> 、 <i>NDUFAB6</i> 、 <i>NDUFAB8</i> 、 <i>NUBPL</i> 、 <i>TMEM126B</i>	复合物Ⅰ亚基和辅助亚基  复合物Ⅰ组装因子
线粒体复合物Ⅱ缺乏症	AR, AD 罕见	<i>SDHA</i> 、 <i>SDHB</i> 、 <i>SDHD</i> <i>SDHAF1</i>	复合物Ⅱ亚基 复合物Ⅱ组装因子
线粒体复合物Ⅲ缺乏症	AR	<i>CYCI</i> 、 <i>UQCRRB</i> 、 <i>UQCRRQ</i> 、 <i>UQCRC2</i> <i>BCS1L</i> 、 <i>LYRM7</i> 、 <i>TTC19</i> 、 <i>UQCC2</i> 、 <i>UQCC3</i>	复合物Ⅲ亚基 复合物Ⅲ组装因子和分子伴侣
线粒体复合物Ⅳ缺乏症	AR	<i>COX6A1</i> 、 <i>COX6B1</i> 、 <i>COX7B</i> 、 <i>COX8A</i> <i>COA6</i> 、 <i>COA7</i> 、 <i>COX10</i> 、 <i>COX14</i> 、 <i>COX15</i> 、 <i>COX20</i> 、 <i>NDUFA4</i> 、 <i>PET100</i> 、 <i>SURF1</i> <i>FASTKD2</i> 、 <i>LRPPRC</i> <i>APOPT1</i> 、 <i>SCO1</i> 、 <i>SCO2</i> 、 <i>TACO1</i>	复合物Ⅳ亚基 复合物Ⅳ组装因子和分子伴侣 RNA加工/修饰与转录调控 其他
线粒体复合物Ⅴ缺乏症	AR	<i>ATP5F1D</i> 、 <i>ATP5F1E</i> 、 <i>ATP5F1</i> <i>ATPAF2</i> 、 <i>TMEM70</i> 、 <i>USMG5</i>	复合物Ⅴ亚基 复合物Ⅴ组装因子和分子伴侣

注:AR=常染色体隐性遗传;AD=常染色体显性遗传;XL=X染色体连锁;XLR=X连锁隐性遗传。

2.3 筛查方法

核基因相关的线粒体复合物缺乏症携带者筛查是针对表1中提及的基因进行序列分析、缺失/重复分析和(或)其他非序列检测,不同方法的可靠性、检出率及经济适用性等特点不尽相同。根据临床适应证的不同,检测可以是基于基因型—表型对单基因进行桑格测序

(Sanger sequencing),也可以是基于二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)的线粒体病核基因panel、全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)或全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)。在可能的情况下,建议进行家系WES(trio-WES)。

**推荐意见3:**根据临床适应证的不同,检测可以是基



于基因型—表型对单基因进行桑格测序,也可以是基于NGS的线粒体病核基因 panel、WES 或 WGS。

## 2.4 适用人群

①已生育过明确为线粒体复合物缺乏症患儿的夫妇;②夫妇所生的患儿已夭折且未进行基因检测,但临床诊断或怀疑为线粒体复合物缺乏症患儿;③本人或者配偶为线粒体复合物缺乏症相关基因变异携带者或患者;④父母或其他亲属明确为核基因变异所致的线粒体复合物缺乏症患者或携带者;⑤无线粒体复合物缺乏症患儿生育史及相关家族史的健康夫妇。

**推荐意见4:**推荐已生育过明确为线粒体复合物缺乏症患儿的夫妇、有明确家族史的健康夫妇、本人或配偶为相关基因变异携带者或患者等人群进行携带者筛查。

## 2.5 筛查流程

在进行核基因相关的线粒体复合物缺乏症携带者筛查前,需在受检者充分知情且自愿的前提下签署知情同意书。携带者筛查前后的咨询非常重要。对于有家族史的受检者和无家族史的健康者,都应当由具有遗传咨询资质的人员进行遗传咨询,以指导他们做出知情的决定。在此基础上,应遵循遗传咨询的基本原则,即自主原则、知情同意原则、无倾向性原则、守密和隐私原则及公平原则。

咨询人员需详细采集就诊者病史,确认其是否有线粒体病家族史及先证者是否已行基因检测明确为线粒体复合物缺乏症患者,主要有几种情况。(1)有线粒体病家族史且先证者已通过遗传学检测明确诊断,筛查顺序应由亲缘关系决定:当就诊者夫妇为患者父母时,夫妇双方应选择与先证者相同的检测方法进行筛查;当就诊者夫

妇一方为患者同胞或后代时,应选择和先证者相同的检测方法进行筛查。(2)有线粒体病家族史但先证者未进行基因检测,应先明确先证者遗传学诊断。若先证者检测结果为阳性,处理同(1);若先证者检测结果为阴性或无法进行遗传学检测,处理同(3)。(3)无线粒体疾病家族史的健康人群可选择扩展性携带者筛查(expanded carrier screening, ECS),也可考虑接受WES,同时筛查其他遗传病。推荐在孕前进行线粒体疾病筛查。对于妊娠期有筛查需求的夫妇,应充分告知筛查周期,建议在13周之前夫妇同时筛查,为后续的产前诊断预留充分的时间。

**推荐意见5:**在进行核基因相关的线粒体复合物缺乏症携带者筛查前,需在受检者充分知情且自愿的前提下签署知情同意书。携带者筛查前后的咨询非常重要,对于有家族史的受检者和无家族史的健康者,都应当由具有遗传咨询资质的人员进行检测前遗传咨询。

## 2.6 检测前咨询

检测前遗传咨询的内容通常包括以下内容。(1)说明线粒体复合物缺乏症的概况:线粒体复合物缺乏症具有临床异质性和表型异质性,存在多种遗传模式,包括母系遗传、AD遗传、AR遗传、XL遗传和新发遗传。本筛查只针对AR遗传及XL遗传的线粒体复合物缺乏症。(2)说明携带者筛查的目的:对接受筛查夫妇生育线粒体复合物缺乏症患儿的风险进行评估,并指导生育选择。理论上,生育过线粒体复合物缺乏症患儿的夫妇均为线粒体复合物缺乏症相关基因致病变异携带者,均应接受相关基因的携带者筛查。就诊者同胞为患者时,其有2/3的概率为携带者,也应接受针对相关基因的携带者筛查。对于无线粒体复合物缺乏症家族史、但希望评估生育线粒体复

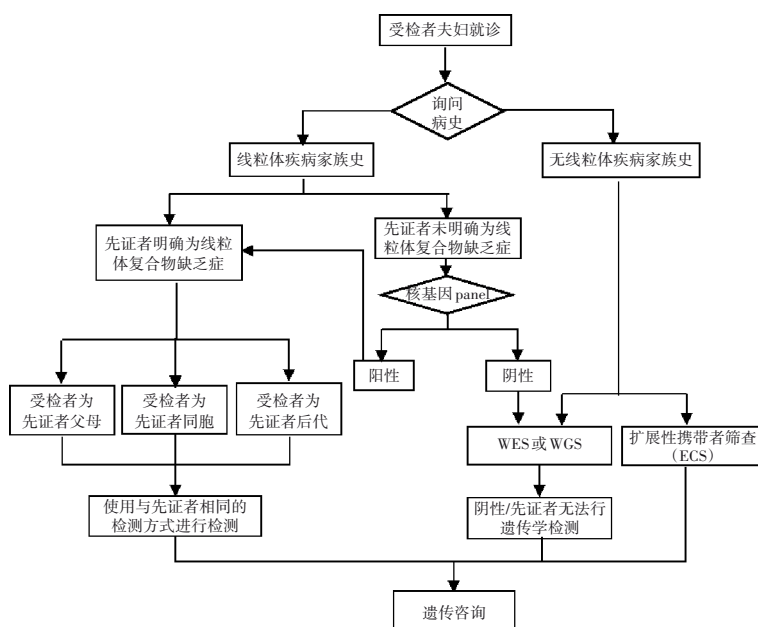


图1 线粒体复合物缺乏症携带者筛查流程示意图

合物缺乏症患者风险的夫妇,可在充分知情同意的前提下,进行线粒体核基因的携带者检测,同时可向就诊者提供ECS的方案供其选择。(3)告知可选择的检测方法、检测费用、时限、流程、残余风险,以及需进一步进行遗传学诊断的可能性。对于残余风险的告知,应包括但不限于:①各种技术的适用范围与局限性;②由于存在生殖腺嵌合可能,外周血筛查结果为阴性;③存在新发致病变异可能。有家族史者接受产前诊断时,应选择与先证者相同的方法进行检测。

**推荐意见6:**应详细采集就诊者病史,确认其是否有线粒体病家族史及先证者是否已进行基因检测,并明确为线粒体复合物缺乏症患者。应对就诊者告知可选择的检测方法、检测费用、时限、流程、残余风险等。

## 2.7 检测后咨询

就诊者夫妇为“携带者+携带者”或“患者+携带者”时,即为高风险夫妇。对于这类夫妇,咨询人员需关注其筛查的方式,考虑有无漏筛可能。此外,需为高风险夫妇提供详细的生育指导,告知其产前诊断和(或)胚胎植入前遗传学检测(pre-implantation genetic testing, PGT)的必要性,明确怀孕夫妇须进行针对性产前诊断。若就诊者夫妇为“患者+阴性”、“携带者+阴性”或“阴性+阴性”,则为非高风险夫妇,咨询人员需视情况向其解释残余风险。当检测出携带者或患者时,咨询人员还需告知其亲属也可能为线粒体复合物缺乏症携带者,对有生育需求者提供遗传咨询。

**推荐意见7:**对于高风险夫妇(“携带者+携带者”或“患者+携带者”),需提供详细的生育指导,告知其产前诊断和(或)PGT的必要性。对于非高风险夫妇,需视情况向其解释残余风险。

**2.7.1 高风险夫妇** “携带者+携带者”:夫妇均为携带者时,每次怀孕生育线粒体复合物缺乏症患儿的风险为25%,男女患病机会均等。他们的后代有50%的概率为携带者,25%的概率不携带相关基因致病变异。

“患者+携带者”:携带者筛查可能发现无症状或症状轻微的线粒体复合物缺乏症患者。建议此类患者到相关专科就诊,进行全面评估。若患者配偶为携带者,其后代有50%的概率为患者,50%的概率为携带者。

**2.7.2 非高风险夫妇** 单方患者:若夫妇仅一方为线粒体复合物缺乏症患者,另一方检测结果为阴性,理论上后代100%为携带者,生育患儿的风险较低。应告知携带者筛查存在残余风险。

单方携带者:若夫妇仅一方为线粒体复合物缺乏症携带者,另一方检测结果为阴性,则其后代有50%的概率为携带者,生育患儿的风险较低。需告知携带者筛查存在残余风险。

双方阴性:若夫妇双方检测结果均为阴性,这种情况

下生育线粒体复合物缺乏症患儿的风险极低,不建议为其提供产前诊断。

## 2.8 产前诊断及PGT

**2.8.1 产前诊断** 线粒体复合物缺乏症高风险夫妇在怀孕后均需接受产前诊断,通常在孕期采集胎儿绒毛组织、羊水细胞或脐血进行针对性检测。实施产前诊断前,需明确先证者线粒体复合物缺乏症相关核基因的变异类型,据此选择产前诊断的策略和技术。此外,还需采用短串联重复序列分析等方法排除母体细胞污染,并明确亲缘关系。

**2.8.2 PGT** 线粒体复合物缺乏症高风险夫妇可选择PGT,针对已明确的致病基因变异进行胚胎筛选。目前普遍采用直接位点检测联合连锁分析的检测策略。在进行连锁分析前,需采集携带致病基因突变的家系成员的样本,对于缺乏必要成员的家系或新发变异携带者,可通过携带变异的精子、卵母细胞极体、胚胎等样本进行辅助检测,但同时应告知夫妇漏检的风险。所有通过PGT实现妊娠的孕妇均应接受介入性产前诊断。

**推荐意见8:**对于高风险夫妇,在怀孕后均需接受产前诊断,通常在孕期采集胎儿绒毛组织、羊水细胞或脐血进行针对性检测。核基因相关的线粒体复合物缺乏症高风险夫妇可选择PGT,针对已明确的致病基因变异进行胚胎筛选。

## 2.9 新生儿筛查与患儿救治

新生儿疾病筛查主要针对已经出现危害严重的线粒体病症状进行筛查。目前,常规新生儿筛查并不包含线粒体病。当患儿的临床表型与实验室检测结果提示医生高度怀疑线粒体病时,才能及时做好出生后的基因诊断。同时,对已确诊先天性线粒体复合物缺乏症的患儿,要及时进行诊疗,做到早诊断、早干预、早治疗。

治疗策略包括以下几方面。(1)原发病治疗:3种核基因编码的Leigh样综合征,即生物素-硫胺素反应性基底神经节病、生物素酶缺乏症和由PDSS2突变引起的辅酶Q10缺乏症,均可特异性治疗。(2)基因治疗:nDNA突变基因治疗策略不同于mtDNA突变所致线粒体病,后者使用重组腺相关病毒载体的基因替代方法在小鼠模型中取得了成功。其中Leber遗传性视神经病变的基因治疗已进入Ⅲ期临床试验<sup>[31]</sup>。而nDNA突变的基因治疗与其他常见的核基因突变所致的遗传病策略类似。(3)康复及支持治疗:包括酸中毒、癫痫发作、肌张力障碍和心肌病的治疗,并注意被护理人员的营养状况和心理支持<sup>[20]</sup>。(4)预防并发症:麻醉可能加重呼吸系统症状和诱发呼吸衰竭,应慎重进行麻醉,并在麻醉前做好预案,麻醉全程进行密切监测。(5)监控及随访:受影响的个体应定期随访(通常每6~12个月),进行神经病学、眼科、听力和心脏学相关功能的评估。由于疾病的复杂性和遗传异质

性,当前的治疗手段仍然面临诸多挑战。因此,加强防控工作,特别是针对携带者筛查和进行三级防控,显得尤为重要。

**推荐意见9:**新生儿疾病筛查主要针对已经出现危害严重的线粒体病症状进行筛查,对于已确诊为先天性线粒体复合物缺乏症的患儿要及时进行诊疗,做到早诊断、早干预、早治疗。

### 3 展望

核基因相关线粒体复合物缺乏症是一种以AR遗传模式为主的,由核基因突变导致的线粒体呼吸链氧化磷酸化功能障碍为特点的一组遗传性疾病。该组疾病有家族聚集倾向,同一地区具有相同致病基因及突变位点,有典型奠基者效应。由于这类疾病的遗传异质性较高,且临床表现多样,因此通过开展核基因相关线粒体复合物缺乏症携带者筛查和遗传咨询,能够有效地降低该病的发生率。我国及国际上对于核基因相关线粒体复合物缺乏症的携带者筛查都还处于起步阶段,本共识提出的携带者筛查方案将会推进核基因相关线粒体复合物缺乏症的早期诊断和干预及遗传咨询。随着分子生物学技术的不断发展和临床研究的深入进行,我们对核基因相关线粒体复合物缺乏症的认识和防控水平将不断提高。未来可能出现更加精准的诊断方法和个性化的治疗方案,为患者带来更好的治疗效果和生活质量。然而,我们也面临着许多挑战,如提高公众对线粒体疾病的认知度、加强医疗资源的整合和共享、推动多学科合作与交流等。

本共识还存在一定的局限性:(1)核基因相关线粒体复合物缺乏症涉及的nDNA较多,而且临床异质性较大,需要制定合适的基因筛查工具进行携带者筛查,否则容易导致准确性不足。(2)本共识针对的是一般情况,由于核基因相关线粒体复合物缺乏症存在明显的奠基者效应,因此针对高发地区的携带者筛查策略可能和低发地区不同,需要根据地区差异对携带者筛查策略进行适当调整。(3)本共识纳入的国内研究证据不足,考虑到国内外研究人群差异,可能对研究结果的解释不一定符合国内实际情况,建议根据筛查地所在实际情况,结合患者以及家属因素审慎使用本共识。

**利益冲突声明:**专家组成员均声明不存在与本共识相关的利益冲突。

**执笔人:**蒋海山(南方医科大学南方医院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、谢菲菲(湖南省妇幼保健院)

**专家组成员(按专家姓名汉语拼音排序):**

毕方方(中山大学附属第五医院)、卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、曹秉振(解放军总医院)、柴文(中南大学湘雅医院江西医院)、冯莉(中南大学

湘雅医院)、韩雁冰(昆明医科大学第一附属医院)、洪楨(四川大学华西医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、李静(中南大学湘雅医院)、李嫒(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、李蜀渝(中南大学湘雅医院)、梁德生(中南大学)、刘卫平(中南大学湘雅医院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢家红(复旦大学附属华山医院)、卢彦平(解放军总医院)、罗蓉(四川大学华西第二医院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、王华(湖南省儿童医院)、王康(浙江大学医学院附属第一医院)、王天成(兰州大学第二医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、谢菲菲(湖南省妇幼保健院)、徐雁(中国医学科学院北京协和医院)、杨飞(解放军总医院)、姚晓黎(中山大学附属第一医院)、于生元(解放军总医院)、张鸿(中国医科大学附属盛京医院)、邹卉(济南市妇幼保健院)、邹漳钰(福建医科大学附属协和医院)

### 参 考 文 献

- [1] SMEITINK JA, LOEFFEN JL, TRIEPELS RH, et al. Nuclear genes of human complex I of the mitochondrial electron transport chain: state of the art[J]. Hum Mol Genet, 1998, 7(10): 1573-1579.
- [2] HOEFS SJG, RODENBURG RJ, SMEITINK JAM, et al. Molecular base of biochemical complex I deficiency[J]. Mitochondrion, 2012, 12(5): 520-532.
- [3] CARROLL J, FEARNLEY IM, SKEHEL JM, et al. Bovine complex I is a complex of 45 different subunits[J]. J Biol Chem, 2006, 281(43): 32724-32727.
- [4] FORMOSA LE, DIBLEY MG, STROUD DA, et al. Building a complex complex: assembly of mitochondrial respiratory chain complex I[J]. Semin Cell Dev Biol, 2018, 76: 154-162.
- [5] BROCKMANN K, BJORNSTAD A, DECHENT P, et al. Succinate in dystrophic white matter: a proton magnetic resonance spectroscopy finding characteristic for complex II deficiency[J]. Ann Neurol, 2002, 52(1): 38-46.
- [6] FERNANDEZ - VIZARRA E, ZEVIANI M. Mitochondrial complex III Rieske Fe-S protein processing and assembly[J]. Cell Cycle, 2018, 17(6): 681-687.
- [7] COENEN MJH, SMEITINK JAM, POTS JM, et al. Sequence analysis of the structural nuclear encoded subunits and assembly genes of cytochrome c oxidase in a cohort of 10 isolated complex IV-deficient patients revealed five mutations [J]. J Child Neurol, 2006, 21(6): 508-511.
- [8] DE MEIRLEIR L, SENECA S, LISSENS W, et al. Respiratory chain complex V deficiency due to a mutation in the assembly gene ATP12[J]. J Med Genet, 2004, 41(2): 120-124.
- [9] HARAUX F, LOMBÈS A. Kinetic analysis of ATP hydrolysis by complex V in four murine tissues: towards an assay suitable for clinical diagnosis[J]. PLoS One, 2019, 14(8): e0221886.



- [10] 崔铁忠, 卢康荣, 李银霞, 等. 线粒体电子传递链复合物III和线粒体疾病[J]. 科技视界, 2016(11): 38-40.
- [11] FERNÁNDEZ - VIZARRA E, ZEVIANI M. Nuclear gene mutations as the cause of mitochondrial complex III deficiency [J]. Front Genet, 2015, 6: 134.
- [12] FINSTERER J, KOVACS GG, RAUSCHKA H, et al. Adult, isolated respiratory chain complex IV deficiency with minimal manifestations[J]. Folia Neuropathol, 2015, 53(2): 153-157.
- [13] 胡超平, 施亿贇, 李西华, 等. *COX20* 基因变异线粒体复合物IV缺乏症相关的遗传性周围神经病4例病例系列报告及文献复习[J]. 中国循证儿科杂志, 2022, 17(5): 378-383.
- [14] 高海明, 刘晓亮. *TMEM70* 基因新型复合杂合突变致线粒体呼吸链酶复合物V缺乏症1例报告[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(12): 952-955.
- [15] MAVRAKI E, LABRUM R, SERGEANT K, et al. Genetic testing for mitochondrial disease: the United Kingdom best practice guidelines[J]. Eur J Hum Genet, 2023, 31(2): 148-163.
- [16] 胡春辉, 王龙飞, 王华. 核基因 *NDUFS6* 第1外显子纯合缺失致线粒体复合物I缺陷1例[J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(12): 879-881.
- [17] RAHMAN S, BLOK RB, DAHL HH, et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities[J]. Ann Neurol, 1996, 39(3): 343-351.
- [18] LAKE NJ, BIRD MJ, ISOHANNI P, et al. Leigh syndrome: neuropathology and pathogenesis[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2015, 74(6): 482-492.
- [19] GORMAN GS, CHINNERY PF, DIMAURO S, et al. Mitochondrial diseases[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16080.
- [20] RAHMAN S, THORBURN D. Nuclear gene - encoded leigh syndrome spectrum overview[M]//ADAM MP, FELDMAN J, MIRZAA GM, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
- [21] GORMAN GS, SCHAEFER AM, NG Y, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease[J]. Ann Neurol, 2015, 77(5): 753-759.
- [22] SKLADAL D, HALLIDAY J, THORBURN DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children[J]. Brain, 2003, 126(Pt 8): 1905-1912.
- [23] BAREL O, SHORER Z, FLUSSER H, et al. Mitochondrial complex III deficiency associated with a homozygous mutation in *UQCRCQ*[J]. Am J Hum Genet, 2008, 82(5): 1211-1216.
- [24] MAYR JA, HAVLÍČKOVÁ V, ZIMMERMANN F, et al. Mitochondrial ATP synthase deficiency due to a mutation in the *ATP5E* gene for the F1 epsilon subunit[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(17): 3430-3439.
- [25] ALSTON CL, DAVISON JE, MELONI F, et al. Recessive germline *SDHA* and *SDHB* mutations causing leukodystrophy and isolated mitochondrial complex II deficiency[J]. J Med Genet, 2012, 49(9): 569-577.
- [26] JONCKHEERE AI, RENKEMA GH, BRAS M, et al. A complex V *ATP5A1* defect causes fatal neonatal mitochondrial encephalopathy[J]. Brain, 2013, 136(Pt 5): 1544-1554.
- [27] MIYAKE N, YANO S, SAKAI C, et al. Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous *UQCRC2* mutation presenting with neonatal - onset recurrent metabolic decompensation[J]. Hum Mutat, 2013, 34(3): 446-452.
- [28] WANSCHERS BFJ, SZKLARCZYK R, VAN DEN BRAND MAM, et al. A mutation in the human *CBP4* ortholog *UQCC3* impairs complex III assembly, activity and cytochrome b stability [J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(23): 6356-6365.
- [29] HALLMANN K, KUDIN AP, ZSURKA G, et al. Loss of the smallest subunit of cytochrome c oxidase, *COX8A*, causes leigh-like syndrome and epilepsy[J]. Brain, 2016, 139(Pt 2): 338-345.
- [30] BARCA E, GANETZKY RD, POTLURI P, et al. *USMG5* ashkenazi Jewish founder mutation impairs mitochondrial complex V dimerization and ATP synthesis[J]. Hum Mol Genet, 2018, 27(19): 3305-3312.
- [31] KESHAVAN N, MINCZUK M, VISCOMI C, et al. Gene therapy for mitochondrial disorders[J]. J Inher Metab Dis, 2024, 47(1): 145-175.

责任编辑: 龚学民