

· 综述 ·

Leigh 综合征的临床和分子遗传学研究进展

孙芳¹, 戚豫², 王丽¹ 综述 杨艳玲¹ 审校
(北京大学第一医院 1. 儿科; 2. 中心实验室 北京 100034)

[中图分类号] R394 [文献标识码] A [文章编号] 1008 - 8830(2005)02 - 0186 - 04

Leigh 综合征又称亚急性坏死性脑脊髓病, 是线粒体病中的常见类型, 因线粒体能量产生障碍导致中枢神经系统进行性退行性损害。自 1951 年英国神经科学家 Leigh 首次报告以来, 国内外在本症的病因、发病机制、临床诊断与治疗, 以及分子遗传学方面逐渐有了新的认识^[1~3]。

1 病因与发病机制

Leigh 综合征病因复杂(图 1), 基本原因为线粒体呼吸链功能异常导致氧化磷酸化障碍, ATP 产生减少。因此, 能量需求越高的组织和器官受损越重, 如: 中枢神经系统、骨骼肌和心脏^[1, 3, 4]。

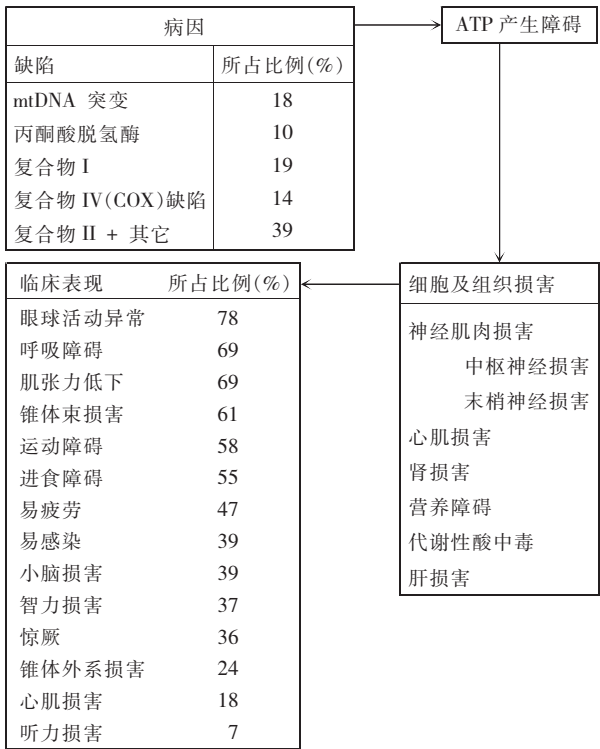


图 1 Leigh 综合征的病因、发病机制与临床表现

线粒体呼吸链由 5 种酶复合物组成(复合物 I, II, III, IV, V)。迄今已发现多种酶缺陷可导致 Leigh 综合征(表 1), 其中以呼吸链复合物 I 和 IV 缺陷最多见^[3~5]。除了复合物 II 全部由核基因(nuclear DNA, nDNA)编码之外, 其余复合物均由线粒体基因(mitochondrial DNA, mtDNA)和 nDNA 共同编码。因此, 本症有 3 种遗传方式: 约 20% 为母系遗传, 为 mtDNA 突变所致; 80% 为常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传, 通过 nDNA 突变遗传^[4~6]; 此外, 尚有少数为 mtDNA 拷贝丢失所致^[4, 6, 7]。

表 1 导致 Leigh 综合征的酶缺陷与基因突变

	类型	基因位置
母系遗传性 Leigh 综合征	ATP 酶(呼吸链复合物 V) 6 亚基缺陷	线粒体
核基因突变		
复合物 I	<i>NDUFV1</i>	11q13
	<i>NDUFS4</i>	5q11
	<i>NDUFS7</i>	19p13
	<i>NDUFS8</i>	11q13
复合物 II	<i>SDHA</i>	5p15
复合物 IV	<i>LRPPRC</i>	2p16
	<i>SURF1</i>	9q34
	<i>SCO2</i>	22q13
丙酮酸代谢障碍	丙酮酸羧化酶	11q13.4-13.5
	丙酮酸脱氢酶复合物	
	E _{1α}	Xp22.1-22.2
	E _{1β}	3p13-q23
	E ₂	11p23.1
	E ₃	7q31-q32
mtDNA 缺失		线粒体

2 临床研究现状

2.1 病理

大脑外观常无明显异常, 偶尔在壳核或中脑导

[收稿日期]2004 - 10 - 16; [修回日期]2005 - 02 - 15
[作者简介]孙芳, (1979 -), 女, 硕士在读, 主攻方向: 小儿神经遗传疾病。

水管周围可见灰黄色色素沉着,主要病理特点为基底节、被盖部灰质、脑干、小脑、脊髓后柱对称性局灶性坏死,呈海绵状腔样空腔,其中神经元消失,脱髓鞘改变,血管增生坏死^[1,3]。神经肌肉活检可见脱髓鞘样改变,少数病例可见破碎样红纤维和线粒体包涵体,肌膜下或肌束间大量线粒体增生^[1,3,4],免疫组化分析少数病例可见细胞色素C氧化酶(cytochrome C oxidase, COX)缺乏^[3,4,8]。

2.2 临床表现

Leigh综合征男性多于女性,临床表现复杂(见图1),根据起病年龄的不同,可分为新生儿型、经典婴儿型、少年型及成人型^[1,4]。新生儿型主要表现为喂养困难、生长发育停滞、惊厥、肌张力低下、呼吸异常,早期死亡率极高。经典婴儿型常于1岁以内起病,发病前精神运动发育多正常,主要表现为进行性精神运动倒退、无力、共济失调、惊厥、喂养困难、呕吐、视力听力减退、眼球运动障碍及其它颅神经损害,阵发性中枢性呼吸功能障碍为本症的另一特征。部分病例周围神经和脊髓受累,腱反射消失,肌肉无力。起病后进展迅速,多于2岁内死亡。少年型较少见,常为隐匿起病,或因发热、疲劳、饥饿等刺激诱发发病,逐渐出现痉挛性截瘫、共济失调、运动不耐受、心肌损害、眼震、斜视、视力下降及帕金森样表现,常经过一段静止期后突然恶化,晚期以呼吸困难为主^[1,3,4]。成人型则十分罕见。

2.3 诊断

既往本症的确诊多需依靠死后神经病理学检查,随着临床经验积累和诊断技术的提高,近年来,许多患儿在生前得到了诊断^[1,2,9]。

2.3.1 一般生化检查 多数病例血、尿、脑脊液中乳酸、丙酮酸明显增高,以脑脊液乳酸、丙酮酸的增高更为显著。血液、脑脊液氨基酸分析可见丙氨酸增高^[1,3,10]。血气分析可见代谢性酸中毒,阴离子间隙增大。部分患儿伴随血氨增高、低血糖、心肌酶谱异常、肉碱缺乏^[1,3,9]。

2.3.2 影像学检查 多数病例脑CT、MRI扫描可见脑基底节、脑干、脊髓对称性损害,CT显示为低密度病变,MRI为T₂高信号,T₁低信号,脱髓鞘改变。在坏死性病变出现前,MRI可见局限性脑水肿,因此,MRI较CT更有诊断意义^[1,3,9]。

2.3.3 特殊生化检查 运用皮肤成纤维细胞、淋巴细胞或神经细胞培养,可进行线粒体呼吸链酶学分析,运用基因诊断,可对部分患者进行一些常见突变的筛查,如mtDNA8993位点^[1,9,11],但因本症遗传学病因复杂,技术难度很大。

2.4 鉴别诊断

线粒体脂肪酸 β 氧化异常、生物素酶缺乏症、丙酸尿症等疾患可以Leigh综合征样表现起病,可通过尿有机酸分析、血液酯酰肉碱谱测定、脂肪酸分析、生物素酶测定等进行鉴别^[12]。维生素B₁缺乏所致Wernicke样脑病病理及影像学改变与Leigh综合征类似。Wernicke样脑病多发生于妊娠期妇女、慢性胃肠疾患或手术后的患者,常伴有维生素B₁缺乏的其他表现,精神症状明显,下丘脑及乳头体受累较多见^[13]。

2.5 治疗与预后

目前,对于Leigh综合征尚无根本的治疗方法,只能进行对症治疗。部分PDHC缺陷的患儿,大剂量维生素B₁、低碳水化合物、高脂肪饮食有一定效果。辅酶Q₁₀、左旋肉碱、生物素、碳酸氢钠、二氯乙酸、维生素B₂、维生素B₆、维生素C、维生素K等对于电子传导障碍的患者有效^[1,10,12]。但剂量与疗效个体差异很大。如果患者合并心、肾、肝等合并症,尚应针对合并症进行治疗。Leigh综合征患者发病愈早,预后愈差,婴幼儿期死亡率极高^[1,9,12]。

3 分子遗传学研究

3.1 母系遗传 Leigh 综合征

3.1.1 ATP合成酶(呼吸链复合物V)6亚基缺陷 mtDNA T8993G为最常见的突变类型^[1,4,6],在我国婴儿Leigh综合征患者中也较常见^[1,2,11]。T8993C突变多见于少年型Leigh综合征,以共济失调为主要表现,常合并呼吸衰竭^[4,6]。Akagi等^[14]还发现了T9176G突变导致ATP酶的缺陷。

3.1.2 线粒体转运RNA(mt tRNAs)功能缺陷 迄今已发现多种mt tRNAs突变所致Leigh综合征,如:tRNA^{Lys}(A8344G, T8356C)、tRNA^{Trp}、tRNA^{Val}、tRNA^{Leu}(A3243G)、tRNA^{Ser}^[4,6]。虽然A8344G、T8356C突变常见于肌阵挛性癫痫伴有破碎红纤维患者,A3243G突变表型以线粒体脑肌病为常见,亦可见于Leigh综合征的报告^[6,9]。

3.2 核基因(nDNA)缺陷

nDNA缺陷引起呼吸链复合物I、II、IV和丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDHC)及丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase, PC)缺陷,是Leigh综合征的主要病因^[3,4,6]。

3.2.1 复合物I(NADH-CoQ还原酶,NADH-ubiquinone oxidoreductase,NDU)缺陷 复合物I是线粒体呼吸链的第一个酶复合物,包括黄素蛋白、铁硫蛋

白和疏水蛋白3个部分,至少由42个亚单位组成,其中7个由线粒体基因组编码,其余均由核基因组编码。复合物I缺陷是线粒体疾病的主要原因,活产儿中复合物I单独缺陷引起的线粒体病发病率约为1:10 000^[4, 5, 15]。迄今已发现NADH-CoQ还原酶黄素蛋白1(NDUFV1)、NADH-CoQ还原酶铁硫蛋白4(NDUFS4)、NADH-CoQ还原酶铁硫蛋白7(NDUFS7)、NADH-CoQ还原酶铁硫蛋白8(NDUFS8)等基因突变。

3.2.2 复合物II,即琥珀酸-CoQ还原酶(succinate-ubiquinone reductase),又称琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)缺乏 SDH包含黄素蛋白、铁硫蛋白和膜蛋白亚单位SDHC,SDHD共4个由核基因编码的多肽。单独的SDH缺陷的临床表现多样,如:Kearns-Sayre综合征、心肌肥大等^[3, 4, 16]。琥珀酸脱氢酶复合物亚单位A(SDHA)基因位于5p15,突变类型复杂,可为显性或隐性遗传^[3, 4, 16]。

3.2.3 复合物III,即CoQ细胞色素C还原酶(CoQ cytochrome C reductase)缺乏 迄今研究较少,基因尚未明确。

3.2.4 复合物IV,即细胞色素C氧化酶(COX)缺乏 COX是呼吸链的终末酶,由13个多肽亚单位组成,其中3个是由线粒体DNA编码,构成COX的催化亚单位,起电子传递和质子泵的功能;nDNA编码的亚单位可能起调节作用。COX缺陷是常染色体隐性遗传,临床表现和生化特点有相当大的异质性^[3, 4, 17]。其中SURF-1(Surfeit-1)基因突变是造成Leigh综合征的常见原因。SCO2基因突变的表现致死性婴儿心脑肌病,患儿表现为明显的神经性肌肉萎缩,梗阻型肥大性心肌^[18]。COX10基因突变患者表现为小管病和白质萎缩,由SCO1基因突变引起的表现为早期肝衰竭和神经病^[4, 8, 17]。

高加索人Leigh综合征患者中75%为SURF1基因突变所致^[19]。加拿大魁北克省Saguenay-Lac-Saint-Jean地区的Leigh综合征患儿有特殊的表型:发育迟缓,肌张力低,轻度面部畸形,中枢神经系统呈Leigh综合征典型改变,肝微血管脂肪变性,慢性代谢性酸中毒,早期死亡率很高。当地活产儿中Leigh综合征发病率高达1/2 063,人群杂合子为1/23^[19]。患者体内COX活性有明显的组织差异,脑和肝中很低,皮肤成纤维细胞、骨骼肌细胞中为正常人的50%,而在肾脏和心脏接近正常。家系调查显示此型基因缺陷来自于法国裔加拿大早期定居者,因此又被称为法国-加拿大型(Leigh Syndrome French-Canadian type, LSFC)^[19]。Mootha等^[8]进一

步发现LSFC的突变发生于一种mRNA-结合蛋白3。

3.2.5 丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDHC)缺陷 PDHC由3个酶(E₁, E₂, E₃)的多拷贝组成:丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, DH, E₁)、二氢硫辛酰胺转乙酰酶(Dihydrolipoyl transacetylase, E₂)和二氢硫辛酰胺脱氢酶(dihydrolipoamide dehydrogenase, DLD, E₃)。E₁是四聚体,由2个α和2个β亚基组成。E₂, E₃均为多肽。60个E₂组成复合物的核心,其余酶粘附在其表面。E₁缺陷是儿童乳酸酸中毒的主要原因,大多数突变发生在E₁α亚单位基因,为X连锁遗传,男性表型的严重程度取决于功能性突变的严重程度,女性杂合子表型的轻重取决于X染色体失活的方式^[20]。

E₁α亚单位含有E₁活性位点,对PDHC的功能起关键作用,其基因位于Xp22.1-22.2,有11个外显子,现已发现近50种突变,男性主要是错义或无义突变,女性主要为插入或缺失突变^[4, 20]。E₁β基因位于3p13-q23。E₂基因位于11p23.1。E₃是丙酮酸和α-酮戊二酸脱氢酶复合物的一个成分,基因位于7p15-q35,为常染色体隐性遗传,已发现多种突变^[4, 10]。

3.2.6 丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase deficiency, PC)缺陷 丙酮酸羧化酶是糖异生、脂肪生成和神经递质合成过程中的关键调节酶。PC缺陷的患儿新生儿期可见呼吸急促、肌张力低下,婴幼儿期以智力运动落后、惊厥、大头为主要表现。PC基因位于11q13.4-13.5,包括19个外显子和18个内含子,突变类型复杂^[4, 12]。

3.3 mtDNA丢失(depletion)

Absalon等^[7]报道了1例Leigh综合征婴儿,出生后肌张力低下,乳酸酸中毒,磁共振成像显示弥漫性脑干损伤,基因分析证实为mtDNA拷贝数的减少造成的线粒体基因丢失导致Leigh综合征。

[参 考 文 献]

- [1] 姜玉武,黄弈辉,秦炯,袁云,戚豫,肖江喜,等. 儿童Leigh综合征的临床、神经病理及分子遗传学研究[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(6): 330-334.
- [2] 王朝霞,杨艳玲,张月华,袁云,戚豫,陈清棠. Leigh综合征的线粒体DNA突变分析[J]. 中华神经科杂志, 2003, 36(1): 28-31.
- [3] Valanne L, Ketonen L, Majander A, Suomalainen A, Pihko H. Neurological finding in children with mitochondrial disorders[J]. Am J Neuroradiol, 1998, 19(2): 369-377.
- [4] Smeitink JA, van den Heuvel L, DiMauro S. The genetics and pa-

- thology of oxidative phosphorylation[J]. *Nat Rev Genet*, 2001, 2 (5): 342-352.
- [5] Smeitink JA, Loeffen JL, Triepels RH, Smeets RJ, Trijbels JM, van den Heuvel LP. 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.
- [6] Dimauro S, Schon EA. Mitochondrial DNA mutation in human disease[J]. *Am J Med Gene*, 2001, 106 (1): 18-26.
- [7] Absalon MJ, Harding CO, Fain DR, Li L, Mack KJ. Leigh syndrome in an infant resulting from mitochondrial DNA depletion [J]. *Pediatr Neurol*, 2001, 24(1): 60-63.
- [8] Mootha VK, Lepage P, Miller K, Bunkenborg J, Reich M, Hjerlild M, et al. Identification of a gene causing human cytochrome c oxidase deficiency by integrative genomics[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(2): 605-610.
- [9] 中野和俊, 中山智博, 佐佐木香织, 松崎美保子, 田良岛美佐子, 大津真优, 等. Diagnosis and treatment of intractable epilepsy caused by mitochondrial encephalomyopathies: MELAS and Leigh syndrome. てんかん治療研究振興財団研究年報[J]. 2003, 15:49-56.
- [10] Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Ogawa Y, Kuroda Y. Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency[J]. *J Neurol Sci*, 2002, 201 (1-2): 33-37.
- [11] 戚豫, 姜玉武, 杨艳玲, 潘虹, 王朝霞, 袁云. 亚急性坏死性脑病的线粒体 DNA8993 位点突变, 中华医学遗传学杂志[J], 2000, 17(6):445-446.
- [12] Nyhan WL, Ozand PT. Atlas of Metabolic Diseases[M]. Spain: Chapman & Hall Medical, 1998, 259-266.
- [13] 闻之梅, 陈君石主译, 现代营养学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 154-160.
- [14] Akagi M, Inui K, Tsukamoto H, Sakai N, Muramatsu T, Yamada M. A point mutation of mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh syndrome[J]. *Neuromuscul Disord*, 2002, 12(1): 53-55.
- [15] Smeitink J, van den Heuvel L. Human mitochondrial complex I in health and disease[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(6): 1505-1510.
- [16] Parfait B, Chretien D, Rotig A, Marsac C, Munnich A, Rustin P. Compound heterozygous mutations in the flavoprotein gene of the respiratory chain complex II in a patient with Leigh syndrome [J]. *Hum Genet*, 2000, 106(2): 236-243.
- [17] Poyau A, Buchet K, Godinot C. Sequence conservation from human to prokaryotes of Surf1, a protein involved in cytochrome C oxidase assembly, deficient in Leigh syndrome [J]. *FEBS Lett*. 1999, 462(3): 416-420.
- [18] Jaksch M, Horvath R, Horn N, Auer DP, Macmillan C, Peters J. Homozygosity (E140K) in SCO2 causes delayed infantile onset of cardiomyopathy and neuropathy [J]. *Neurology*, 2001, 57(8): 1440-1446.
- [19] Lee N, Daly MJ, Delmonte T, Lander ES, Xu F, Hudson TJ. A genomewide linkage-disequilibrium scan localizes the Saguenay-Lac-Saint-Jean cytochrome oxidase deficiency to 2p16 [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(2): 397-409.
- [20] Lissens W, De Meirleir L, Seneca S, Liebaers I, Brown GK, Brown RM. Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) alpha subunit gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency [J]. *Hum Mutat*. 2000, 15 (3): 209-219.

(本文编辑: 吉耕中)

(上接第 185 页)

- [17] 罗小平, 宁琴, 张炼, 魏虹, 刘皖君, 王慕逖. 羊水和孕母尿中甲基丙二酸水平的测定及意义[J]. *中华医学杂志*, 2002, 82 (23): 1-2.
- [18] Bellieni CV, Ferrari F, De Felice C, Bagnoli F, Cioni M, Farnetani M, et al. EEG in assessing hydroxycobalamin therapy in neonatal methylmalonic aciduria with homocystinuria [J]. *Biol Neonate*, 2000, 78 (4): 327-330.
- [19] Berger I, Shaag A, Anikster Y, Baumgartner ER, Bar-Meir M, Joseph A, et al. Mutation analysis of the MCM gene in Israeli patients with mut(0) disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2001, 73 (1): 107-110.

(本文编辑: 吉耕中)