

线粒体呼吸链复合物 II 缺陷与疾病

马艳艳 杨艳玲

(北京大学第一医院儿科,北京 100034)

[摘 要] 本文就近年关于线粒体呼吸链复合物 II 的结构、功能及其缺陷的临床表型、诊断、治疗及分子遗传学研究方面的进展进行文献综述。线粒体呼吸链复合物 II 亦称琥珀酸泛醌氧化还原酶,是线粒体呼吸链的重要组成部分之一,对细胞的氧化磷酸化起着关键作用。呼吸链复合物 II 与氧化性应激密切相关,是细胞内毒性物质以及异常代谢产物的敏感靶标。复合物 II 缺陷导致的线粒体病临床表现多样,以神经肌肉进行性损害为主要表现,少数表现为心肌病、发作性呕吐、溶血尿毒综合征等。诊断有赖于线粒体呼吸链酶复合物活性测定和基因分析。患者受累组织的呼吸链复合物 II 活性降低。已发现 *SDHA* 基因与编码复合物 II 组装因子的 *SDHAF1* 基因的突变可导致复合物 II 缺陷。目前线粒体呼吸链复合物 II 缺陷的治疗主要是以改善线粒体功能为主。

[中国当代儿科杂志,2012,14(10):723-727]

[关 键 词] 线粒体呼吸链复合物 II;线粒体病;氧化磷酸化;核基因

[中图分类号] R596 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)10-0723-05

Mitochondrial respiratory chain complex II deficiency and diseases

MA Yan-Yan, YANG Yan-Ling. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Yang Y-L, Email: organic_acid@126.com)

Abstract: This article reviews the structure and function of mitochondrial respiratory chain complex II, and the clinical features, diagnosis, treatment and genetic analysis of mitochondrial respiratory chain complex II deficiency. Mitochondrial complex II, known as succinate dehydrogenase, is a part of the mitochondrial respiratory chain. It plays an important role in cellular oxidative phosphorylation. It is associated with oxidative stress and is a sensitive target for toxic substances and abnormal metabolin in cells. Clinical manifestations of respiratory chain complex II deficiency are characterized by a wide variety of abnormalities. Progressive neuromuscular dysfunction is the most common syndrome. Cardiomyopathy, episodic vomit and hemolytic uremic syndrome are also encountered in a few cases. A precise diagnosis is dependent on enzyme activities assay of respiratory chain complexes and genetic analysis. Complex II activities decreased in affected tissues. Pathogenic mutations in *SDHA* gene and *SDHAF1* gene encoding assembly factor have been found so far. Clinical treatment aims at improving the mitochondrial function. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(10):723-727]

Key words: Mitochondrial respiratory chain complex II; Mitochondrial disease; Oxidative phosphorylation; Nuclear gene

线粒体呼吸链(氧化磷酸化)复合物 II (mitochondrial respiratory chain complex II, EC1.3.5.1) 亦称琥珀酸泛醌氧化还原酶(succinate-ubiquinone oxidoreductase, SQR)或线粒体琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH),由 4 个亚基组成,是线粒体呼吸链中唯一的结构亚基全由核基因编码的复合物。线粒体呼吸链缺陷是儿童时期相对常见的一类遗传性疾病,病因复杂,以神经、肌肉、心脏、肝脏、肾脏等线粒体能量代谢旺盛的器官受累为主,由于病因、酶缺陷类型、器官受累及程度的不同,导致不同

的临床表型^[1]。线粒体复合物 II 缺陷属于一种较为罕见的线粒体病。随着诊断技术的不断进步,近年来,关于单纯复合物 II 缺陷或合并呼吸链其他复合物缺陷的病例报道逐渐增多,对复合物 II 缺陷的病因、发病机制、诊断及治疗有了更多的认识。

1 线粒体呼吸链复合物 II 的结构与功能

复合物 II 由 4 个亚单位组成,分别为黄素蛋白(flavoprotein, FP)、铁硫蛋白(iron-sulfur binding

[收稿日期]2012-05-31;[修回日期]2012-06-24
[作者简介]马艳艳,女,博士。
[通信作者]杨艳玲,教授。

protein, IP)、大细胞色素结合蛋白(CybL)和小细胞色素结合蛋白(CybS),分子量大约在125 k左右,属于琥珀酸泛醌氧化还原酶家族C类成员^[2]。

呼吸链复合物Ⅱ是一种线粒体内膜上的跨膜蛋白,从结构上分为亲水的头部和穿膜的尾部。头部是复合物Ⅱ酶的催化中心,是由FP和IP两个亚基组成的异二聚体,其中,黄素蛋白内含1个共价结合的FAD辅因子,在FAD附近有琥珀酸结合位点,而铁硫蛋白内含3个铁硫中心,即 $[2\text{Fe-}2\text{S}]$ 、 $[4\text{Fe-}4\text{S}]$ 和 $[3\text{Fe-}4\text{S}]$;尾部是将复合物锚定在线粒体内膜上,包含1个血红素分子和2个穿膜蛋白(大细胞色素结合蛋白CybL和小细胞色素结合蛋白CybS)^[2-3]。2005年,Sun等^[3]从猪心中提取线粒体复合物Ⅱ,首次解析了复合物Ⅱ的三维精细结构,发现在这个膜蛋白复合物的尾部分布了5个带电的氨基酸和2个极性的氨基酸;同时还发现动物和大肠杆菌线粒体复合物Ⅱ具有相似的亲水头部,但是跨膜部分却有很大的差别。

呼吸链复合物Ⅱ作为琥珀酸脱氢酶,主要负责将三羧酸循环中的琥珀酸催化生成延胡索酸,并将产生的电子通过复合物Ⅱ中一系列的电子传递体FAD、铁硫蛋白内的3个铁硫中心 $[2\text{Fe-}2\text{S}]$ 、 $[4\text{Fe-}4\text{S}]$ 和 $[3\text{Fe-}4\text{S}]$ 等,最终将电子传递给泛醌,电子传递体的氧化还原电位是受其周围的氨基酸环境调制的^[3]。与复合物Ⅰ、Ⅲ和Ⅳ不同的是,复合物Ⅱ在电子传递过程中,并不伴有线粒体内膜两侧质子的电化学势能梯度改变。

呼吸链复合物Ⅱ与氧化性应激有密切关联,复合物Ⅱ功能障碍可导致电子在复合物Ⅱ传递中的泄漏,是细胞活性氧产生的原因之一,也是细胞内毒性物质以及异常代谢产物的敏感靶标^[4]。在一些代谢异常、核黄素缺乏和氧化应激等情况下,会出现复合物Ⅱ活性继发性降低,因而琥珀酸脱氢酶被认为可以作为活体细胞的标记,在活体细胞定量检测中起着重要作用^[2]。最新研究认为复合物Ⅱ缺陷时钙离子通道被激活,线粒体和细胞内钙离子超载,线粒体膜电位消失,是导致线粒体功能障碍的机制之一^[5]。

2 线粒体呼吸链复合物Ⅱ与其他酶的关系

在线粒体内已证实存在呼吸链复合物Ⅰ、Ⅲ和Ⅳ之间形成的超级复合物 I_1III_2 和 $\text{I}_1\text{III}_2\text{IV}_1$ ^[6],但至今还未发现复合物Ⅱ参与超级复合物的形成。然而,在已报道的复合物Ⅱ缺陷病例中,会出现复合物Ⅱ与复合物Ⅴ(ATP酶)联合缺陷的现象,携带编码

复合物Ⅴ亚基基因突变的神经病、共济失调及色素性视网膜炎(neurogenic ataxia with retinitis pigmentosa, NARP)患者合并复合物Ⅱ缺陷^[7]。相反,因SDHA基因突变导致复合物Ⅱ缺陷的患者一般却不伴复合物Ⅴ缺陷,具体机制不甚清楚。

3 关于线粒体呼吸链复合物Ⅱ缺陷的临床研究进展

3.1 发病情况

线粒体复合物Ⅱ缺陷属于一种较为罕见的呼吸链疾病,国外曾对280例呼吸链缺陷患者进行调查,发现复合物Ⅱ缺陷约占2%^[8-9],成人和儿童期均有发病,以婴儿时期发病为主。总结既往已报道的复合物Ⅱ缺陷,41%的患者在半岁以内发病,70%于1岁以内发病,成人发病占15%,男女发病无明显差别。见表1。

3.2 临床表现

线粒体复合物Ⅱ缺陷的临床表现差异大,并有研究表明临床症状的差异与致病基因的种类或突变无明显的相关性。国外临床观察发现,患者整体病程大多呈进行性,值得注意的是发病后快速的智力运动倒退往往是呼吸链复合物Ⅱ缺陷所致的早发型脑白质病患者比较典型的临床表现^[10]。Brockmann等^[11]曾报道了3例复合物Ⅱ缺陷,起病后分别在3周、4周和16个月内经历了快速而显著的智力运动倒退的过程。患者可表现为单一脏器损害,也可多系统受累,能量需求大的器官如脑、肌肉仍然是主要受累脏器。观察以往报道的复合物Ⅱ缺陷病例,发现绝大多数有神经系统损害表现,占89%,智力运动倒退和肌张力低下为突出表现,另外还有共济失调、运动不耐受、视神经萎缩,而癫痫发生率较低,占4%;少数患者表现为心肌病、发作性呕吐、溶血尿毒综合征和先天性膝关节脱位等神经系统外症状。见表1。

3.3 相关临床表型

线粒体复合物Ⅱ缺陷与部分临床综合征相关,目前已发现有Leigh综合征、Kearns-Sayre综合征和脑白质营养不良。见表2。

3.4 实验室检查

不同程度的代谢性酸中毒是呼吸链复合物Ⅱ缺陷病的生化异常表现,患者血清和/或脑脊液中的乳酸、丙酮酸增高,或乳酸/丙酮酸比值增高,可呈间歇性或运动后增高,曾有报道67%的患者有不同程度的高乳酸血症^[11,18]。心肌或骨骼肌受累时有肌酶增高表现。

表 1 既往报道的呼吸链复合物 II 缺陷病例

患者	性别	发病年龄	症状		高乳酸	文献
			神经系统症状	神经系统外症状		
1	男	6 个月	智力运动落后倒退	-	+	[1]
2	女	5 个月	智力运动落后倒退	-	+	[1]
3	女	5 个月	智力运动落后倒退	-	+	[1]
4	男	7 个月	精神运动倒退	失明	+	[10]
5	女	9 个月	精神运动倒退	-	-	[10]
6	男	1 个月	发育落后	-	+	[10]
7	男	4 个月	肌张力严重低下	发作性呕吐	+	[12]
8	女	9 个月	运动倒退	-	+	[11]
9	女	10 个月	运动倒退,痉挛性轻瘫	-	+	[11]
10	男	1 岁 8 个月	运动倒退,痉挛	-	+	[11]
11	女	1 岁	运动倒退	-	+	[12]
12	女	1 岁 1 个月	运动倒退	-	+	[12]
13	女	25 岁	眼外肌麻痹、视网膜色素变性	心脏传递阻滞	+	[13]
14	男	出生	-	扩张型心肌病	-	[14]
15	女	22 岁	遗传性肌病	-	+	[15]
16	女	56 岁	迟发型视神经萎缩,共济失调	-	-	[16]
17	女	62 岁	迟发型视神经萎缩,共济失调	-	-	[16]
18	男	出生	肌张力低下	先天性髌、膝关节脱位	-	[17]
19	女	婴儿早期	严重低下肌张力	-	+	[18]
20	女	5 个月	肌张力低下	精神发育落后	+	[18]
21	女	1 岁	运动落后,肌张力低下	心肌病	资料未说明	[18]
22	男	婴儿早期	肌张力严重低下	精神发育落后	资料未说明	[18]
23	男	3 个月	肌张力低下,癫痫	呼吸功能不全	资料未说明	[18]
24	男	3 岁	神经病变,共济失调	-	资料未说明	[18]
25	女	9 个月	精神运动倒退,共济失调	-	-	[19]
26	男	10 个月	肌张力低下	-	+	[20]
27	男	2 岁	-	溶血尿毒综合征	+	[21]

表 2 呼吸链复合物 II 缺陷相关表型

临床表型	遗传方式	临床特征	相关基因
Leigh 综合征	常染色体隐性遗传; X 连锁遗传;母系遗传	间脑、丘脑、基底节、脑干、延髓和脊髓双侧对称的 局灶性神经损害,精神运动倒退、肌张力异常、呼吸困难等 ^[18-19] 。	<i>SDHA</i>
Kearns-Sayre 综合征	常染色体隐性遗传	以眼外肌麻痹、视网膜色素变性、心脏传导阻滞为主要症状, 并可伴有感音性耳聋、小脑性共济失调、智能低下 ^[13] 。	资料未说明
脑白质营养不良 (早发型)	常染色体隐性遗传	智力运动的倒退,进行性视听障碍,肌无力和肌张力异常等。 头颅影像特征性表现不同部位的脑白质区长 T1 长 T2 信号 ^[1] 。	<i>SDHAF1</i>

3.5 影像学检查

呼吸链复合物 II 缺陷患者头颅 MRI 可表现出多种不同的影像,部分显示脑内深部核团丘脑、基底节、脑干等部位长 T1 长 T2 信号,呈 Leigh 综合征样的影像^[19]。呼吸链复合物 II 缺陷还常累积脑白质,脑白质内可见广泛性的低 T1 信号和高 T2 信号,以额部和枕部为著;一些患者脑白质病变同时合并灰质和基底节损害;少数患者 MRI 无异常。头颅影像可随病情进展而逐渐加重,一些患者经半年到 1 年的跟踪随访后发现脑白质损害范围扩大,甚至可见囊性坏死改变^[11]。

随着影像学的发展,磁共振波谱(magnetic reso-

nance spectroscopy, MRS) 分析也逐渐被应用于呼吸链复合物缺陷的诊断。2002 年, Brockmann 等^[11]首次采用 MRS 对由复合物 II 缺陷所致的脑白质病进行分析,发现在脑白质受累区域存在乳酸和琥珀酸异常蓄积和乙酰天冬氨酸、肌酸和磷酸肌酸降低现象,并且随着白质病变的加重,局部乳酸和琥珀酸蓄积浓度增高,而在没有受累的基底节区未发现乳酸和琥珀酸蓄积的信号,说明 MRS 分析有助于呼吸链复合物 II 缺陷的诊断和检测疾病的发展。

3.6 呼吸链酶学检测

线粒体复合物 II 缺陷的确诊有赖于呼吸链复合物酶学检测,确认酶缺陷类型后,针对相应基因进行

分析,可提高基因诊断阳性率。酶活性测定可采用骨骼肌、心脏、肝脏、培养的皮肤成纤维细胞和外周血淋巴细胞,由于儿童组织样本难以获取,外周血白细胞的呼吸链复合物酶活性测定最为方便、实用。检测复合物Ⅱ酶活性的原理是依据其所参与的生物化学反应,呼吸链复合物酶Ⅱ催化泛醌的还原反应,还原型 CoQ 又可以将电子传递给二氯酚靛酚,后者在 600 nm 处有特征吸收峰,通过监测 600 nm 处的吸收峰值的变化可以间接地反映复合物Ⅱ酶活性^[22]。

3.7 分子生物学研究

基因学研究有助于探求疾病发生的根本原因。近年,关于线粒体疾病致病基因的研究取得了较大的进展。至今已发现了近千种基因与线粒体疾病相关,这些基因编码的产物涉及线粒体酶的结构亚基、组装因子、核呼吸因子等。既往本课题组在对线粒体疾病 Leigh 综合征相关线粒体基因和核基因研究中,建立了常见点突变的筛查方法,并发现了 *PDHA1* 基因 C214T 突变^[23]、*SURF1* 基因 G604C 突变^[24],但基因诊断的阳性率低。由基因诊断所涉及的范畴极广,不可能做到基因的逐一筛检,故而临床绝大多数患者得不到明确的基因诊断。我国已建立了外周血白细胞线粒体酶复合物活性测定方法^[22],在线粒体酶学诊断的基础上,确定基因的检测方向,可以大大提高基因准确诊断的阳性率,达到事半功倍的效果。

4 线粒体呼吸链复合物Ⅱ缺陷的分子遗传学研究进展

呼吸链复合物Ⅱ由 4 个亚基组成,是呼吸链中唯一的结构亚基全由核基因编码的复合物。这 4 个结构亚基分别由 *SDHA*、*SDHB*、*SDHC* 和 *SDHD* 基因编码,目前已发现其中 *SDHA* 基因与编码复合物Ⅱ组装因子的 *SDHAF1* 基因的突变会导致复合物Ⅱ缺陷。见表 3。

4.1 *SDHA* 基因 (OMIM 600857)

SDHA 基因编码复合物Ⅱ的 FP 亚基。Bourgeron 等^[25]于 1995 年通过对线粒体复合物Ⅱ缺陷导致 Leigh 综合征的两姐妹进行研究,发现 *SDHA* 基因有 2 个拷贝体,分别位于 5p15 和 3q29,但只有 5p15 上的 *SDHA* 基因在体细胞中表达,另一个则是假基因,同时还发现了致病性突变 R554W。之后,在另一位线粒体复合物Ⅱ缺陷的 Leigh 综合征患者体内发现了 *SDHA* 基因的另一致病突变 A524V^[19]。有报道

SDHA 基因 G555E 突变可导致新生儿扩张型心肌病^[26]。

表 3 呼吸链复合物Ⅱ缺陷相关致病基因

基因	定位	OMIM	编码亚基	已知的致病突变
<i>SDHA</i>	5p15	600857	黄素蛋白	R554W, G555E, A524V
<i>SDHAF1</i>	19q12-q13.2	612848	组装因子	G57R, R55P

注:OMIM 指在线人类孟德尔遗传数据库。

4.2 *SDHAF1* 基因 (OMIM 600857)

SDHAF1 基因编码线粒体复合物Ⅱ的组装因子,2009 年 Ghezzi 等^[1]发现该基因的两个致病性突变 G57R 和 R55P 可以导致线粒体复合物Ⅱ缺陷,患者表现为快速进行性智力运动倒退,头颅影像显示为脑白质损害。

5 线粒体呼吸链复合物Ⅱ缺陷的治疗

核黄素作为黄素单核苷酸和黄素腺嘌呤二核苷酸的前体,能为复合物Ⅰ和复合物Ⅱ提供辅助因子,并可以通过提高真核起始因子 eIF2 α 的磷酸化来调节蛋白质的合成^[27],理论上认为维生素 B₂ 有利于线粒体复合物Ⅱ缺陷的治疗,临床上也相继有维生素 B₂ 治疗线粒体复合物Ⅱ缺陷病有效的报道。Bugiani 等^[10]对 3 例维生素 B₂ 治疗的复合物Ⅱ缺陷患儿平均随访 4 年半,发现其中 2 例早发型脑白质病患儿的神经症状稳定甚至稍有进步;3 例患儿发病时均伴有严重高乳酸血症,经治疗后乳酸水平下降并接近正常,并且体外培养成纤维细胞的复合物Ⅱ酶活性增高 2 倍,推测补充维生素 B₂ 对复合物Ⅰ和复合物Ⅱ的组装及功能的稳定有重要作用。Pinard 等^[28]报告 1 例 10 个月脑白质营养不良的复合物Ⅱ缺陷的患儿,给予维生素 B₂ 治疗 4 年后精神运动发育进步明显。因此,可以认为维生素 B₂ 有助于线粒体复合物Ⅱ缺陷的病情控制,但尚需大量临床资料进一步验证。

硫胺素可以增强丙酮酸脱氢酶复合物活性,降低乳酸、丙酮酸水平,有研究证实大剂量硫胺素对部分丙酮酸脱氢酶缺陷的 Leigh 综合征治疗有效^[29]。泛醌类化合物为呼吸链中的重要辅酶,是复合物Ⅰ、复合物Ⅱ和复合物Ⅲ之间的电子传递体。抗氧化剂如维生素 C、E、左卡尼汀等均已被证实可以增强氧化磷酸化,降低乳酸,改善线粒体功能^[30]。关于二氯乙酸治疗线粒体病的疗效报道不尽相同,有研究认为可以提高线粒体功能,但对外周神经有毒性作用,也有部分报道认为该药效果不显著^[30]。因复合

物Ⅱ缺陷病较其他线粒体病更为少见,目前尚缺乏药物对此病疗效的系统观察资料。

[参 考 文 献]

- [1] Ghezzi D, Goffrini P, Uziel G, Horvath R, Klopstock T, Lochmuller H, et al. SDHAF1, encoding a LYR complex-Ⅱ specific assembly factor, is mutated in SDH-defective infantile leukoencephalopathy[J]. *Nat Genet*, 2009, 41 (6): 654-656.
- [2] Loveland BE, Johns TG, Mackay IR, Vaillant F, Wang ZX, Hertzog PJ. Validation of the MTT dye assay for enumeration of cells in proliferative and antiproliferative assays[J]. *Biochem Int*, 1992, 27 (3): 501-510.
- [3] Sun F, Huo X, Zhai Y, Wang A, Xu J, Su D, et al. Crystal structure of mitochondrial respiratory membrane protein complex Ⅱ [J]. *Cell*, 2005, 121 (7): 1043-1057.
- [4] Kolker S, Schwab M, Horster F, Sauer S, Hinz A, Wolf NI, et al. Methylmalonic acid, a biochemical hallmark of methylmalonic acidurias but no inhibitor of mitochondrial respiratory chain[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (48): 47388-47393.
- [5] Mbaya E, Oules B, Caspersen C, Tacine R, Massinet H, Pennuto M, et al. Calcium signalling-dependent mitochondrial dysfunction and bioenergetics regulation in respiratory chain complex Ⅱ deficiency[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17 (12): 1855-1866.
- [6] Schafer E, Seelert H, Reifschneider NH, Krause F, Dencher NA, Vonck J. Architecture of active mammalian respiratory chain supercomplexes[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (22): 15370-15375.
- [7] Parfait B, de Lonlay P, von KJC, Cormier-Daire V, Chretien D, Rotig A, et al. The neurogenic weakness, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP) syndrome mtDNA mutation (T8993G) triggers muscle ATPase deficiency and hypocitrullinaemia[J]. *Eur J Pediatr*, 1999, 158 (1): 55-58.
- [8] van den Heuvel L, Smeitink J. The oxidative phosphorylation (OXPHOS) system: nuclear genes and human genetic diseases [J]. *Bioessays*, 2001, 23 (6): 518-525.
- [9] Rustin P, Bourgeron T, Parfait B, Chretien D, Munnich A, Rotig A. Inborn errors of the Krebs cycle: a group of unusual mitochondrial diseases in human[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1361 (2): 185-197.
- [10] Bugiani M, Lamantea E, Invernizzi F, Moroni I, Bizzi A, Zeviani M, et al. Effects of riboflavin in children with complex Ⅱ deficiency[J]. *Brain Dev*, 2006, 28 (9): 576-581.
- [11] Brockmann K, Bjornstad A, Dechent P, Korenke CG, Smeitink J, Trijbels JM, 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.
- [12] Burgeois M, Goutieres F, Chretien D, Rustin P, Munnich A, Aicardi J. Deficiency in complex Ⅱ of the respiratory chain, presenting as a leukodystrophy in two sisters with Leigh syndrome[J]. *Brain Dev*, 1992, 14 (6): 404-408.
- [13] Rivner MH, Shamsnia M, Swift TR, Trefz J, Roesel RA, Carter AL, et al. Kearns-Sayre syndrome and complex Ⅱ deficiency[J]. *Neurology*, 1989, 39 (5): 693-696.
- [14] Davili Z, Johar S, Hughes C, Kveselis D, Hoo J. Succinate dehydrogenase deficiency associated with dilated cardiomyopathy and ventricular noncompaction[J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166 (8): 867-870.
- [15] Linderholm H, Essen-Gustavsson B, Thornell LE. Low succinate dehydrogenase (SDH) activity in a patient with a hereditary myopathy with paroxysmal myoglobinuria[J]. *J Intern Med*, 1990, 228 (1): 43-52.
- [16] Taylor RW, Birch-Machin MA, Schaefer J, Taylor L, Shakir R, Ackrell BA, et al. Deficiency of complex Ⅱ of the mitochondrial respiratory chain in late-onset optic atrophy and ataxia[J]. *Ann Neurol*, 1996, 39 (2): 224-232.
- [17] Sugimoto J, Shimohira M, Osawa Y, Matsubara M, Yamamoto H, Goto Y, et al. A patient with mitochondrial myopathy associated with isolated succinate dehydrogenase deficiency[J]. *Brain Dev*, 2000, 22 (3): 158-162.
- [18] Horvath R, Abicht A, Holinski-Feder E, Laner A, Gempel K, Prokisch H, et al. Leigh syndrome caused by mutations in the flavoprotein (Fp) subunit of succinate dehydrogenase (SDHA)[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77 (1): 74-76.
- [19] 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.
- [20] 马艳艳, 吴桐菲, 刘玉鹏, 王峻, 宋金青, 肖江喜, 等. 线粒体呼吸链复合物Ⅱ缺陷所致 Leigh 综合征[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13 (07): 569-572.
- [21] Micheletti MV, Lavoratti G, Gasperini S, Donati MA, Pela I. Hemolytic uremic syndrome and rhabdomyolysis in a patient with succinate coenzyme Q reductase (complex Ⅱ) deficiency[J]. *Clin Nephrol*, 2011, 76 (1): 68-73.
- [22] Ma YY, Zhang XL, Wu TF, Liu YP, Wang Q, Zhang Y, et al. Analysis of the mitochondrial complex I-V enzyme activities of peripheral leukocytes in oxidative phosphorylation disorders [J]. *J Child Neurol*, 2011, 26 (8): 974-979.
- [23] 张尧, 孙芳, 杨艳玲, 常杏芝, 戚豫, 齐朝月, 等. 丙酮酸脱氢酶 E1 α 亚单位缺陷导致 Leigh 综合征[J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9 (3): 216-219.
- [24] Yang YL, Sun F, Zhang Y, Qian N, Yuan Y, Wang ZX, et al. Clinical and laboratory survey of 65 Chinese patients with Leigh syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119 (5): 373-377.
- [25] Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, Birch-Machin M, Bourgeois M, Viegas-Pequignot E, et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency[J]. *Nat Genet*, 1995, 11 (2): 144-149.
- [26] Levitas A, Muhammad E, Harel G, Saada A, Caspi VC, Manor E, et al. Familial neonatal isolated cardiomyopathy caused by a mutation in the flavoprotein subunit of succinate dehydrogenase [J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18 (10): 1160-1165.
- [27] Manthey KC, Rodriguez-Melendez R, Hoi JT, Zempleni J. Riboflavin deficiency causes protein and DNA damage in HepG2 cells, triggering arrest in G1 phase of the cell cycle[J]. *J Nutr Biochem*, 2006, 17 (4): 250-256.
- [28] Pinard JM, Marsac C, Barkaoui E, Desguerre I, Birch-Machin M, Reinert P, et al. Leigh syndrome and leukodystrophy due to partial succinate dehydrogenase deficiency: regression with riboflavin[J]. *Arch Pediatr*, 1999, 6 (4): 421-426.
- [29] Di Rocco M, Lamba LD, Minniti G, Caruso U, Naito E. Outcome of thiamine treatment in a child with Leigh disease due to thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2000, 4 (3): 115-117.
- [30] Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 4: CD004426.

(本文编辑:邓芳明)