

POLG 突变引起的线粒体神经胃肠型脑肌病样综合征的临床特征

杨清梅 陈丽卿 薛峥 刘艳

【摘要】 目的 探讨线粒体聚合酶 γ 基因(Polymerase gamma, POLG)突变引起的线粒体神经胃肠型脑肌病(Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE)样综合征患者的临床特征。**方法** 报道 1 例 POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征患者的临床资料,并检索建库至 2022 年 9 月的中国知网、万方中文数据库和 PubMed 数据库中关于 POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征的病例,从而总结该疾病的临床特点。**结果** 本例患者为 6 月龄女婴,以胃肠道症状及运动发育落后为主要表现,脑脊液蛋白水平升高,肌电图示周围神经损害,高通量测序分析发现 POLG 基因 2 个杂合突变点,分别为 c. 2591A>G 和 c. 2962G>C。回顾文献,本研究共纳入 11 例(含本例)POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征患者;起病年龄为 3 月龄-42 岁,临床症状包括胃肠道症状(11 例)、周围神经损害(11 例)、上睑下垂(9 例)、肌无力或运动不耐受(9 例)、运动发育落后(2 例)、共济失调(4 例)、视力障碍(3 例)、听力障碍(2 例)、认知障碍或智力低下(2 例)、癫痫发作(1 例)、偏头痛(1 例)及性功能减退(1 例)。胃肠影像学检查存在胃肠道动力障碍(7/8)。肌电图为神经源性损害(10/10)或合并肌源性损害(3/10)。头部磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)显示白质脑病改变(3/10)。血乳酸水平升高(5/8),脑脊液蛋白水平升高(4/4)。肌肉活检(6/6)均支持线粒体肌病改变。POLG 突变位点包括 c. 752C>T、c. 1760C>T、c. 2591A>T、c. 895A>C、c. 2243G>C、c. 2857C>T、c. 1399G>A、c. 2669C>A、c. 895A>C、c. 3626_3629dupGATA、c. 3643+1G>A、c. 2396C>A、c. 2391G>T、c. 2962G>C、c. 2591A>G。**结论** POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征除具有经典 MNGIE 的临床特点外,还可具有 POLG 综合征的部分临床特征;脑脊液检查可提供诊断线索,基因检测仍是目前主要的诊断手段。

【关键词】 线粒体聚合酶 γ 基因 线粒体 DNA 线粒体神经胃肠型脑肌病 线粒体神经胃肠型脑肌病样综合征

【中图分类号】 R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2023)04-0402-05

【DOI】 10. 3969/j. issn. 1007-0478. 2023. 04. 015

线粒体 DNA 耗竭综合征(Mitochondrial DNA depletion syndromes, MDS)是由核基因突变引起线粒体 DNA(Mitochondrial DNA, mtDNA)缺失,导致受累的器官和组织能量代谢障碍而出现的具有临床异质性的常染色体隐性遗传病^[1]。突变的核基因包括负责 mtDNA 合成的基因[如胸苷磷酸化酶(Thymidine phosphorylase, TYMP)基因、核糖核苷二磷酸还原酶亚基 M2B(Ribonucleoside diphosphate reductase subunit M2B, RRM2B)基因等]和负责 mtDNA 复制的基因[如线粒体聚合酶 γ 基因(polymerase gamma, POLG)等]^[2]。MDS 根据受累的器官通常可分为四种临床表型:肌病型、脑肌病型、肝脑型和神经胃肠型^[3]。线粒体神经胃肠型脑肌病(Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE)是一种由 TYMP 基因突变引起的罕见的 MDS。由此基因突变产生的胸苷磷酸化酶(Thymidine phosphorylase, TP)活性缺乏使得组织和体液中胸苷(Thymidine, Thd)和脱氧尿苷(Deoxyuridine, dUrd)水平升高,引起脱氧核糖核苷库失衡,导致 mtDNA 合成异常,最终出现线粒体衰竭^[4]。MNGIE 的发病年龄为 5 个月~43 岁,平均发病年龄为 20 岁之前^[5]。MNGIE 的临床特点是胃肠道和神经系统症状,包括胃肠道动力障碍、消瘦、周围神经病变、白质脑病、上睑下垂、感音性耳聋等。临床表型与 MNGIE 无法区分但并无 TYMP 基因突变者,被称假 MNGIE 或 MNGIE 样综合征^[6]。除 RRM2B 基因^[7]外,少数 MNGIE 样综合征与 POLG 基因有关^[8]。本研究通过报道 1 例 POLG 基因突变引起 MNGIE 样综合征,回顾既往相关文献,总结此类疾病的临床特征,以提高临床医师对该疾病的认识。

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院儿童神经内科[杨清梅 陈丽卿 刘艳(通信作者)],神经内科(薛峥)

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者,女,6 月龄 20 d 因“发现运动发育落后 3 月余,间断呕吐 9 d”于 2022 年 4 月 11 日入住武汉同济医院儿童神经内科。患儿于 3 月龄开始抬头但竖头欠稳,4⁺ 月龄能翻身 90°,但四肢较松软,未予以特殊治疗;入院前 9 d 出现呕吐,非喷射性,2~3 次/d,奶量较前下降,每日奶量 100 mL 左右,且运动发育渐出现倒退,表现为竖头不稳,不能翻身,期间无发热、咳嗽及呼吸困难、腹泻、皮疹、抽搐等症;患儿系孕 1 产 1,试管婴儿,足月剖宫产出生,出生体质量 2.9 kg,无产伤及窒息史。其母孕期无特殊,非近亲婚配,否认遗传代谢病家族史。

体格检查:体质量 5.2 kg(<3 rd),身长 64.0 cm(<3 rd),头围 39.0 cm(<3 rd)。神志清楚,精神可,营养不良貌,哭声尚可;前囟平软,约 2 cm×2 cm;双眼睑无下垂,可追声、追视,可逗笑;竖头不稳,不能翻身及独坐;腹平软,无胃肠型及蠕动波,肠鸣音 3~4 次/min;四肢近端肌力Ⅲ级,远端肌力Ⅲ⁺ 级,四肢肌张力减低,双侧腱反射未引出。

辅助检查:血肌酸激酶、丙酮酸、尿有机酸、血氨基酸及串联质谱分析未见异常;血乳酸 2.49 mmol/L(正常值 0.5~2.2 mmol/L);上消化道造影:食道内造影剂下行慢,水平横胃;肺部计算机断层扫描(Computed tomography,CT)示双肺感染;头部磁共振成像(Magnetic resonance imaging,MRI)平扫未见明显异常;脑脊液(Cerebrospinal fluid,CSF)常规:白细胞 6×10⁶/L(正常值 0~15×10⁶/L),生化:总蛋白 4913 mg/L(正常值 150~

450 mg/L),乳酸 2.93 mmol/L(正常值 1.1~2.4 mmol/L);肌电图示运动神经传导速度及波幅均明显降低。

基因检测:经患者家属知情同意后留取患儿及其父母的外周静脉血,提取外周血白细胞全基因组 DNA(全外显子)+多重连接探讨扩增技术,进行高通量测序分析(赛福基因)显示 POLG 基因发现 2 个杂合突变点,分别为 c. 2591A>G(p. Asn864Ser)和 c. 2962G>C(p. Ala988Pro)(图 1)。c. 2591A>G 突变来自父亲,该变异在 ClinVar 数据库中有 1 次致病性收录。c. 2962G>C 突变来自母亲,未见相关报道,按照美国医学遗传学和基因组学学会遗传变异分类标准与指南进行详细的变异致病性评级解读分析显示可能具有致病性。

诊断及治疗:诊断考虑线粒体神经胃肠型脑肌病样综合征,治疗上予以 B 族维生素改善代谢、抗感染、静脉营养、改善胃肠功能等治疗后患儿住院期间呕吐好转数天,但奶量仍较少,每天 200~300 mL;以后病程中再次出现进食后呕吐,呕吐呈胆汁样物,1~2 次/d;并再次出现呼吸道感染、上消化道出血、多器官功能衰竭、电解质紊乱及凝血功能障碍,家属放弃治疗,于 8 月龄 28 d 死亡。

1.2 文献检索

以中文检索关键词“线粒体神经胃肠(型)脑肌病/线粒体 DNA 耗竭综合征”、“线粒体(DNA)聚合酶 γ”,英文检索关键词“MNGIE/MNGIE-like syndrome/MDS”、“POLG”检索建库至 2022 年 8 月的中国知网、万方中文数据库和 PubMed 数据库相关文献;收集患者的临床资料包括性别、发病年龄、家族史、主要临床症状、胃肠检查、肌电图、头颅 MRI、

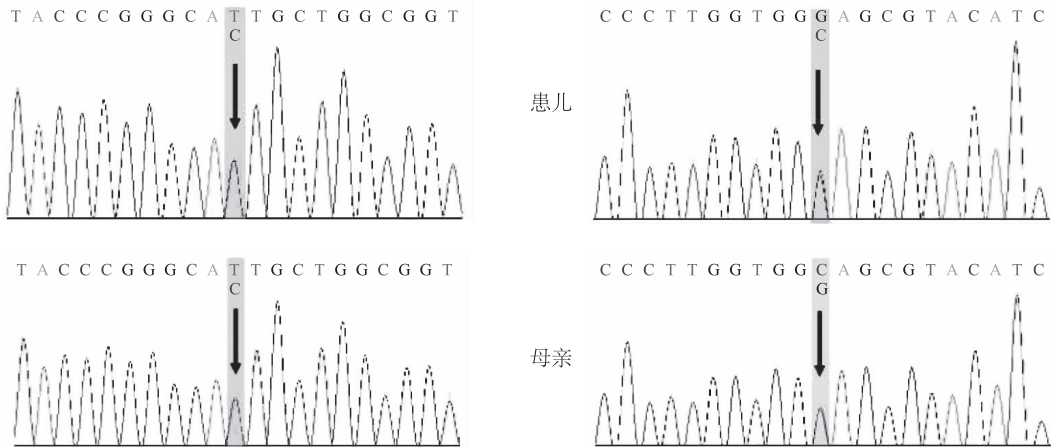


图 1 峰图显示的碱基为被检测碱基的反向互补序列;c. 2591A>G 杂合突变来源于父亲;c. 2962G>C 杂合突变来源于母亲

血乳酸水平、CSF 检测、病理学检查、基因测序等。

2 结 果

共检索到 6 篇文献,结合本例共 11 例患者。起病年龄为 3 月龄 - 42 岁,病程数月数十年不等,其中 5 例具有家族史(其中 1 & 2 为同一家系)。本例 8 月龄因感染加重死于多器官功能衰竭,1 例 15 岁死亡,2 例 36 岁(1 例肺炎)死亡,余预后未见报道。(1)临床特征(表 1):胃肠道症状可表现为呕吐、腹痛、腹泻、便秘及消瘦等表现。周围神经损害包括感觉型(3/10)和感觉运动型(7/10),1 例未见详述。3 例视力障碍中 1 例为儿童期白内障,2 例为视神经萎缩。表 1 中肌无力症状包括肌力减退、运动不耐受,但不包括眼外肌麻痹;(2)辅助检查(表 2):胃肠道检查示动力障碍(7/8),可表现为胃排空延迟、小肠充气、肠梗阻等。肌电图检查显示神经源性损害(10/10)或合并肌源性损害(3/10),其中周围神经损害类型包括轴索型(3/6)、脱髓鞘型(1/6)、轴

索型 + 脱髓鞘型(2/6),余未见详述。头部磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)主要表现为白质脑病(3/11)。肌肉活检病理表现均支持线粒体肌病改变即参差不齐的红色纤维和细胞色素 c 氧化酶阴性纤维或呼吸链酶复合体 I-IV 活性低。POLG 基因的变异位点见表 2。

3 讨 论

本例报道的患者为婴儿期女性,亚急性起病,以胃肠道症状及运动发育落后为主要临床表现,血乳酸水平升高,脑脊液蛋白水平显著升高,肌电图示周围神经损害,进行高通量测序分析发现 POLG 基因 2 个杂合突变点,分别为 c. 2591A > G (p. Asn864Ser)和 c. 2962G > C(p. Ala988Pro),最终确诊 MNGIE 样综合征。

POLG 基因位于染色体 15q25,编码负责 mtDNA 复制和修复的 DNA 聚合酶 γ ^[15],该基因突变是遗传性线粒体疾病最常见的原因^[16]。目前报道了

表 1 POLG 基因突变引起 MNGIE 样综合征的临床表现特点

作者	发表时间	例序	性别	起病年龄	就诊年龄	家族史	胃肠症状	周围神经	上睑下垂	肌无力	共济失调	视听障碍	其他
Vissing ^[9]	2002	1 & 2	女	15 岁	34 岁*	是	+	+	+	+	+	-	癫痫*
Tang ^[10]	2012	3	男	20 岁+	50 岁	否	+	+	+	+	NA	+#	认知功能障碍
		4	女	NA	25 岁	是	+	+	+	+	+	+#	偏头痛
		5	男	NA	46 岁	否	+	+	+	+	+	-	NA
Prasun ^[11]	2014	6	男	20 岁+	38 岁	否	+	+	+	+	NA	+	性功能障碍
Yasud ^[12]	2019	7	男	15 岁	26 岁	否	+	+	+	+	+	-	智力低下
Huang ^[13]	2019	8	男	42 岁	49 岁	否	+	+	+	+	NA	-	NA
Felhi ^[14]	2019	9	男	2 岁	14 岁	是	+	+	+	+	NA	+	NA
		10	男	6 月	8 月	是	+	+	-	运动落后	+	NA	
本例	2022	11	女	3 月	6 月+	否	+	+	-	运动落后	-	NA	

注:表中 + 表示存在此症状, - 表示无此症状 NA 表明文献中未描述或未知;1 & 2 为 2 例患者均有相似的临床特征,故统一描述; * 表示患者 1 的特点,部分患儿 2 资料不可得,故未标注; # 表示听力障碍

表 2 POLG 基因突变引起 MNGIE 样综合征的辅助检查特点

例序	胃肠检查	肌电图	MRI	高血乳酸 (mmol/L)	CSF 蛋白 (mg/L)	病理表现	突变位点	突变类型
1 & 2	+	+	-	-*	2700 - 3100*	+	c. 752C>T, c. 1760C>T, c. 2591A>T	复合杂合
3	+	+	-	+	NA	+	c. 2243G>C, c. 2857C>T	复合杂合
4	NA	+	-	NA	NA	NA	c. 2243G>C	纯合
5	+	NA	NA	+	NA	+	c. 1399G>A	纯合
6	NA	+	-	NA	NA	+	c. 2669C>A	杂合
7	+	+	+	-	2040	+	c. 895A>C, c. 3626_3629dupGATA	复合杂合
8	+	+	+	NA	1190	+	c. 3643 + 1G>A, c. 2396C>A	杂合
9	-	+	-	+	NA	NA	c. 2391G>T	纯合
10	NA	+	+	+	NA	NA	c. 2391G>T	纯合
11	+	+	-	+	4913	NA	c. 2962G>C, c. 2591A>G	复合杂合

注:表中 + 表示检查结果阳性, - 表示检查结果阴性, NA 表明文献中未描述或未知;1 & 2 为 2 例患者均有相似的临床特征,故统一描述; * 表示患者 1 的特点,部分患儿 2 资料不可得,故未标注

大约 300 种已知的致病变异^[17]。该基因突变会导致一系列具有重叠表型的疾病,发病年龄可以从儿童早期到成年晚期,通常儿童期为 MDS,而成人期则为线粒体 DNA 多重缺失^[18],统称为 POLG 综合征^[19],目前主要包括六种亚型^[19]: Alpers-Huttenlocher 综合征、肝脑肌病综合征、肌阵挛性癫痫感觉性共济失调肌病、共济失调神经病谱、常染色体显性和隐性进行性眼外肌麻痹。

POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征临床罕见,本研究报道了 1 例 POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征,并对既往文献进行复习及总结其特点,即(1)临床特点:①发病年龄可以从婴儿期到成年期不等,部分具有家族史;②主要临床症状包括胃肠道症状、周围神经损害、眼外肌麻痹、感音神经性耳聋、高乳酸血症^[20],但白质脑病则并不常见。MNGIE 中罕见的认知功能障碍、癫痫、共济失调、偏头痛、性功能障碍亦可存在,其中癫痫、共济失调在 POLG 综合征中则更为常见^[19-20];可以出现肌力下降、肌肉萎缩、腱反射减退、深感觉减退等肌病或共济失调相关体征;③肌电图表现为神经源性或合并肌源性损害的感觉型或感觉运动型的周围神经病变,可以为脱髓鞘、轴索型或混合型改变;④CSF 检查:CSF 蛋白水平可明显升高;⑤头部 MRI 可正常或出现白质脑病。需要注意的两点:一是 MNGIE 患者中可以出现 CSF 蛋白升高^[6],同样在具有早发、严重 POLG 综合征的患者中检测到类似结果^[21]。关于其机制未明,Hikmat 等^[21]认为 POLG 突变诱导线粒体功能障碍,导致脑屏障的完整性破坏及白蛋白等蛋白质的泄漏,引起 CSF 蛋白水平升高,且认为其对 POLG 综合征的诊断敏感性高于乳酸或其他常用生物标志物^[21]。可见 CSF 蛋白水平升高可以为此类疾病提供诊断线索;二是白质脑病存在与否并不能除外 POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征。既往病例显示白质脑病的存在可以区分 MNGIE 与 POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征^[10-11]。MNGIE 的影像学特点是无症状的中枢神经系统受累^[20],通常表现为无任何其他结构异常的进行性白质脑病^[5,22],但近年的病例表明 POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征中亦存在白质脑病,MRI 可表现为双侧脑室周围白质高信号或弥漫性改变^[12-14];(2)诊断:目前尚无统一的诊断标准,需结合临床表现、生化代谢、组织病理学分析,最终确诊需基因检测。骨骼肌活检均可表现为典型的线粒体病特征。凡临

床表型符合 MNGIE 者,在生化分析(血浆和尿液中的 Thd 和 dUrd 测定)或 TYMP 检测阴性的情况下建议通过 Sanger 测序、基因组、全外显子组测序(Whole exon sequencing, WES)、全基因组测序(Whole genome sequencing, WGS)或 mtDNA 研究来鉴定 MNGIE 样综合征基因^[20];(3)当前治疗 MNGIE 样综合征的相关报道甚少,仅以对症治疗为主,包括静脉营养、B 族维生素、补充睾酮^[11]等。鉴于致病基因的不同,经典 MNGIE 的特异性治疗策略-降低或清除 Thd 和 dUrd 的病理水平(血液透析、腹膜透析等)^[20],并不适用于 MNGIE 样综合征。基因治疗已被报道在 MNGIE 的动物模型中取得成功^[23],可能成为未来 POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征的治疗手段。

综上所述,POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征可兼有 MNGIE 及 POLG 综合征的临床表现,脑脊液蛋白水平升高可提示诊断线索。除病理检查外,基因检测仍是诊断的金标准,但目前有效的疾病修饰治疗仍任重道远。鉴于本病报道的病例尚少,仍需要积累更多的样本量以进一步扩大 POLG 突变引起的 MNGIE 样综合征的临床疾病谱。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options[J]. Neurotherapeutics, 2013, 10(2): 186-198.
- [2] Ramón J, Vila-Julà F, Molina-Granada D, et al. Therapy prospects for mitochondrial DNA maintenance disorders[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6447.
- [3] Viscomi C, Zeviani M. MtDNA-maintenance defects: syndromes and genes[J]. J Inher Metab Dis, 2017, 40(4): 587-599.
- [4] Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy[J]. Brain, 2011, 134(Pt 11): 3326-3332.
- [5] Hirano M, Carelli V, de Giorgio R, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network[J]. J Inher Metab Dis, 2021, 44(2): 376-387.
- [6] Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. MNGIE: from nuclear DNA to mitochondrial DNA[J]. Neuromuscul Disord, 2001, 11(1): 7-10.
- [7] Shaibani A, Shchelochkov OA, Zhang SL, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy due to mutations in RRM2B[J]. Arch Neurol, 2009, 66(8): 1028-1032.
- [8] Van Goethem G, Schwartz M, Löfgren A, et al. Novel POLG mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy [J]. Eur J Hum Genet, 2003, 11(7): 547-549.

(下转第 408 页)

效果不明显,疗效不确定。近年来,随着神经介入水平逐步发展及提高,超选择插管灌注溶栓药物治疗 CRAO 取得了较好的临床效果,但可能导致无症状性新发性栓塞事件。

根据 Hayreh 实验证实,猴视网膜中央动脉完全阻塞 100 min 视网膜神经可出现不可逆损伤。自然病程中仅有 17.7% 的患眼可恢复至功能视觉。有研究表明,视力恢复与否和血管阻塞面积成正比,但临床观察 CRAO 时血管完全阻塞少见。在一定条件下血液供应恢复后视网膜神经细胞的功能重新恢复成为可能,这为溶栓治疗提供细胞学基础。如在静脉时间窗内可优先选择静脉溶栓,后再桥接超选择动脉溶栓治疗,如发病时间 ≤ 4.5 h 优先给予阿替普酶静脉溶栓治疗,50% 的患眼可恢复至功能视觉,4.5~6 h 选用尿激酶也可改善视力;同时动脉溶栓也是治疗 CRAO 的可用方案之一,有效率可达 50%。国内学者尝试经滑车上动脉逆行动脉溶栓也取得一定疗效。本研究认为,CRAO 一经确诊,在进行常规治疗效果不明显后给予尿激酶静脉溶栓,效果差,后续桥接超选择眼动脉(如眼动脉发育异常则颈内动脉应用溶栓药物)及颈外动脉溶栓。本组患者其中 1 例给予静脉溶栓效果不理想后桥接超选择动脉溶栓,患者手术 1 个月后随访视力恢复尚可。有研究表明,在发病 6 h 内进行超选择动脉导管内溶栓,则能挽救存在缺血半暗带的视网膜细胞。考虑到视网膜的血供为双重供应,侧枝循环丰富,对病程较长病例也应该积极超选择动脉溶栓治疗。国内报道病

例绝大部分患者治疗时间窗在 6~72 h,少数病例治疗时间窗可达 5~7 d。

本组 6 例患者,从治疗效果来看所有患者溶栓后从全盲到手术 24 h 后恢复光感及可见指动及数指不等,其中 1 例眼动脉狭窄,微导管通过后给予溶栓,1 周后患者视力恢复正常。另外,静脉溶栓桥接超选择动脉溶栓患者眼科复查 1 个月恢复较其他患者好,颈动脉狭窄经血管内治疗后患者视力恢复效果较其他患者好。供血动脉通常随着时间推移,患者视力逐渐恢复;其中原因可能与患者血液循环恢复,但视网膜仍存在水肿有关。考虑 CRAO 患者水肿以细胞内水肿为主,虽然视网膜中央动脉血供恢复,但是细胞水肿恢复较慢。由于本组目前随访时间短,未进一步确定患者恢复情况。

关于尿激酶(Urokinase UA)的用量大小目前无统一建议。Schumacher 等认为 UA 的用量为 20~120 万 U,张云书等认为 UA 用量在 50~100 万 U。还有学者认为介入溶栓效果与 UA 剂量无明显关系,但可能预后与 UA 剂量大小相关。本组患者超选择溶栓注入 UA 总量 50 万 U。

综上所述,超选择性眼动脉及颈外动脉溶栓治疗 CRAO 是一种安全、有效的治疗方法,可为患者视力恢复带来一丝希望,但对于溶栓时机、剂量、溶栓方法的选择上仍尚需进行较大样本的前瞻性随机对照临床研究来证实。

(2022-11-19 收稿)

(上接第 405 页)

- [9] Vissing J, Ravn K, Danielsen ER, et al. Multiple mtDNA deletions with features of MNGIE[J]. *Neurology*, 2002, 59(6): 926-929.
- [10] Tang S, Dimberg EL, Milone M, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)-like phenotype: an expanded clinical spectrum of POLG1 mutations[J]. *J Neurol*, 2012, 259(5): 862-868.
- [11] Prasun P, Koeberl DD. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)-like phenotype in a patient with a novel heterozygous POLG mutation[J]. *J Neurol*, 2014, 261(9): 1818-1819.
- [12] Yasuda K, Murase N, Yoshinaga K, et al. Leukoencephalopathy with a case of heterozygous POLG mutation mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 61: 302-304.
- [13] Huang HY, Yang XL, Liu L, et al. Leukoencephalopathy in mitochondrial neurogastrointestinal Encephalomyopathy-Like syndrome with Polymerase-Gamma mutations[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2019, 22(3): 325-327.
- [14] Felhi R, Sfaihi L, Charif M, et al. Next Generation sequencing in family with MNGIE syndrome associated to optic atrophy: novel homozygous POLG mutation in the C-terminal sub-domain leading to mtDNA depletion[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 488: 104-110.
- [15] Ropp PA, Copeland WC. Cloning and characterization of the

- human mitochondrial DNA polymerase. DNA polymerase gamma[J]. *Genomics*, 1996, 36(3): 449-458.
- [16] Barca E, Long YL, Cooley V, et al. Mitochondrial diseases in North America: an analysis of the NAMDC Registry[J]. *Neurol Genet*, 2020, 6(2): e402.
- [17] Cohen B. H. CPF. POLG-related disorders [J]. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington; Seattle; 2018 Accessed November 1, 2020.
- [18] Horvath R, Hudson G, Ferrari G, et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 7): 1674-1684.
- [19] Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(1): 40-52.
- [20] Pacitti D, Levene M, Garone C, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: into the fourth decade, what we have learned so far[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 669.
- [21] Hikmat O, Naess K, Engvall M, et al. Elevated cerebrospinal fluid protein in POLG-related epilepsy: diagnostic and prognostic implications[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(8): 1595-1602.
- [22] Zeviani M, Viscomi C. Mitochondria and neurodegeneration [J]. *Cells*, 2022, 11(4): 637.
- [23] Di Meo I, Auricchio A, Lamperti C, et al. Effective AAV-mediated gene therapy in a mouse model of ethylmalonic encephalopathy[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(9): 1008-1014.

(2022-12-23 收稿)