doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2510107

综述

核基因突变导致儿童线粒体心肌病的分子遗传学研究进展

王子威[1]　王钰琪[1]　综述　　王春莉[2]　杨世伟[1]　审校

（1.南京医科大学附属儿童医院心血管内科，江苏南京　210008；
2.南京医科大学附属儿童医院南京市儿科重点实验室，江苏南京　210008）

［摘要］线粒体心肌病（mitochondrial cardiomyopathy, MCM）是一组由编码氧化磷酸化链的基因缺陷导致心肌结构和/或功能异常的异质性疾病。该文系统综述儿童MCM相关核基因突变的分子遗传学研究进展，重点探讨影响呼吸链复合物亚基及组装因子、辅酶Q10合成、线粒体DNA维持与表达、脂质代谢、铁硫簇代谢、细胞凋亡调控及线粒体动力学等通路的核基因突变。上述核基因突变可通过干扰线粒体能量代谢、膜稳定性及信号传导等关键过程，导致心肌病理改变。该文通过总结核基因突变在儿童MCM发病机制中的作用，为临床精准诊断与潜在分子靶点的研究提供理论依据。　［中国当代儿科杂志，2026，28（6）：772-778，Ⅴ］

［关键词］线粒体心肌病；核基因；氧化磷酸化；突变；儿童

Advances in the molecular genetics of nuclear gene mutations causing pediatric mitochondrial cardiomyopathy

WANG Zi-Wei, WANG Yu-Qi, WANG Chun-Li, YANG Shi-Wei. Department of Cardiology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Yang S-W, Email: jrdoctoryang@163.com)

Abstract: Mitochondrial cardiomyopathy (MCM) is a heterogeneous group of disorders characterized by abnormal myocardial structure and/or function caused by defects in genes encoding the oxidative phosphorylation chain. This review systematically summarizes molecular genetic advances regarding nuclear gene mutations associated with pediatric MCM, focusing on mutations affecting pathways including respiratory chain complex subunits and assembly factors, coenzyme Q10 biosynthesis, mitochondrial DNA maintenance and expression, lipid metabolism, iron-sulfur cluster metabolism, apoptosis regulation, and mitochondrial dynamics. These nuclear gene mutations contribute to myocardial pathological changes by disrupting key processes such as mitochondrial energy metabolism, membrane stability, and signal transduction. The review provides a theoretical basis for precise clinical diagnosis and the exploration of potential molecular targets in pediatric MCM.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(6): 772-778, V]

Key words: Mitochondrial cardiomyopathy; Nuclear gene; Oxidative phosphorylation; Mutation; Child

线粒体心肌病（mitochondrial cardiomyopathy, MCM）是一组由于编码氧化呼吸链的基因缺陷导致心肌组织结构或功能异常的异质性疾病，其发生不伴随冠心病、高血压、瓣膜病或先天性心脏病等其他原因所致的心肌损伤。MCM主要由线粒体DNA（mitochondrial DNA, mtDNA）和核DNA突变引起，此类突变可导致线粒体氧化呼吸链复合物、其组装与稳定因子、转运RNA（transfer RNA, tRNA）、核糖体RNA（ribosomal RNA, rRNA）、mtDNA维护及辅酶Q10（coenzyme Q10, CoQ10）合成功能缺陷[1]。线粒体蛋白组约含1 500种蛋白质，其中仅13种由线粒体基因编码，其余大部分

［收稿日期］2025-10-23；［接受日期］2026-05-11
［基金项目］江苏省自然科学基金面上项目（BK20251732）；南京市卫生科技发展项目重点项目（ZKX24038）。
［作者简介］王子威，男，硕士研究生。
［通信作者］杨世伟，男，主任医师，教授。Email：jrdoctoryang@163.com。

由核基因编码[2]。导致儿童MCM的核基因突变，根据其影响的核心功能，主要可分为7类：呼吸链复合物亚基及组装因子突变、CoQ10缺乏、线粒体基因维持和表达异常、线粒体脂质代谢与膜功能障碍、线粒体铁硫簇代谢障碍、凋亡缺陷及线粒体网络动态学缺陷（图1）。本文就近年来核基因突变导致儿童MCM的分子遗传学研究进展进行综述，以期提高对此类疾病的认知水平。

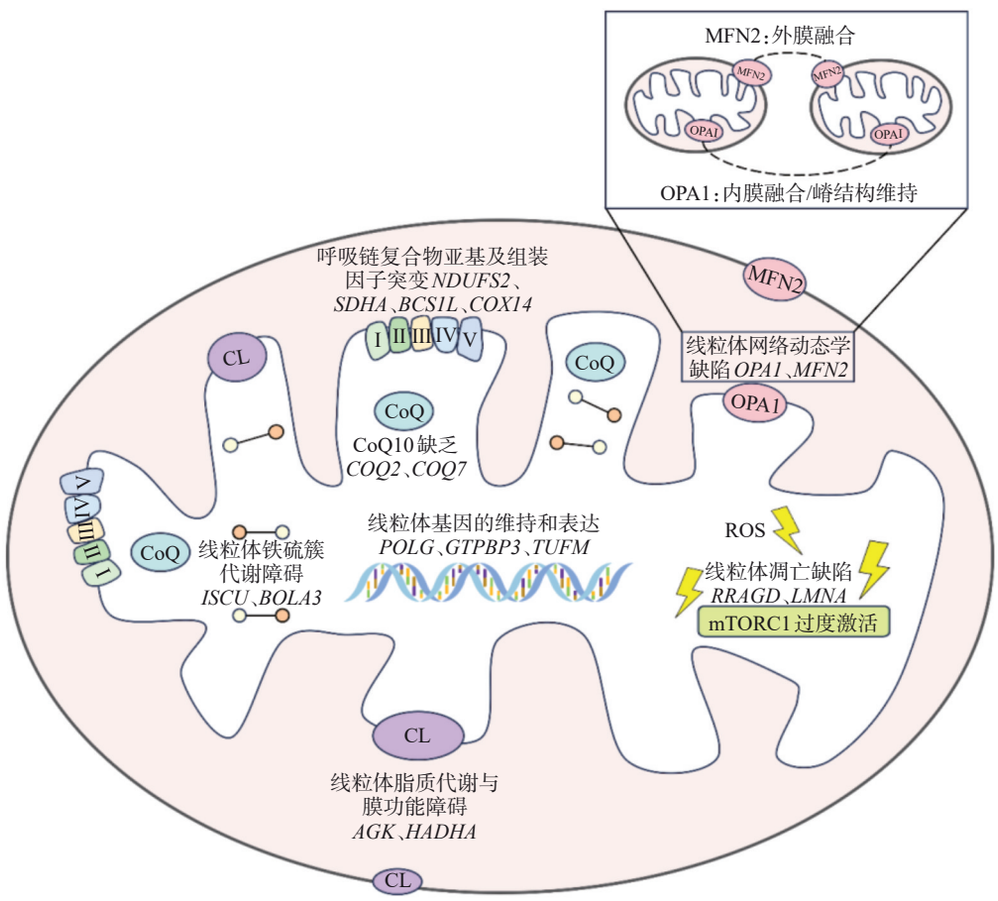


图1　核基因突变导致儿童线粒体心肌病的分子机制示意图　图中展示了7类核基因突变导致的线粒体心肌病：①呼吸链复合物亚基及组装因子突变（*NDUFS2*、*SDHA*、*BCS1L*、*COX14*）；②CoQ10缺乏（*COQ2*、*COQ7*）；③线粒体基因维持和表达异常（*POLG*、*GTPBP3*、*TUFM*）；④线粒体脂质代谢与膜功能障碍（*AGK*、*HADHA*）；⑤铁硫簇代谢障碍（*ISCU*、*BOLA3*）；⑥线粒体凋亡缺陷（*RRAGD*、*LMNA*）；⑦线粒体网络动态学缺陷（*OPA1*、*MFN2*）。图右上角放大框示意MFN2介导线粒体外膜融合、OPA1参与线粒体内膜融合及嵴结构维持。［CoQ10］辅酶Q10；［ROS］活性氧；［CL］心磷脂；［OPA1］视神经萎缩蛋白1；［mTORC1］哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1；［MFN2］线粒体融合蛋白2。

1　呼吸链复合物亚基及组装因子突变

线粒体呼吸链由5个复合物（Ⅰ~Ⅴ）构成，是细胞能量代谢的核心。在儿童MCM的发生中，其功能障碍是最直接、最关键的致病机制。作为能量生成的主要执行者，呼吸链的结构完整性和功能正常对维持心肌收缩力和心脏功能至关重要。随着新一代测序技术的发展，已发现越来越多与呼吸链复合物相关的核基因突变与MCM发生密切相关。此类突变可影响复合物亚基结构或其组装因子功能，导致线粒体能量代谢障碍，进而引发心肌病变[3]。目前相关致病机制已逐步明确，但仍缺乏特异性靶向治疗，临床以“线粒体鸡尾酒疗法”等支持治疗为主。未来，基于致病机制的干预策略（如稳定复合物组装、功能替代）将成为重要研发方向。

1.1　复合物Ⅰ相关突变

线粒体呼吸链复合物Ⅰ（NADH-泛醌氧化还原酶）是呼吸链中规模最大的复合物，由45个亚基组成，其中7个由mtDNA编码，其余由核DNA编码[4]。复合物Ⅰ相关基因突变是儿童MCM的重要致病因素之一，主要包括结构亚基基因（如

NDUFS、*NDUFV*、*NDUFA*、*NDUFB*系列）和组装因子基因（如*NDUFAF*系列）。例如，*NDUFS2*编码复合物Ⅰ核心亚基，其突变可导致新生儿期或婴儿期发病的重度肥厚型心肌病，且伴有显著乳酸酸中毒[5-6]；*NDUFV2*编码参与电子传递的24 kDa亚基，其突变与肥厚型心肌病密切相关[7]。此外，*NDUFA1*、*NDUFA2*、*NDUFA10*和*NDUFB7*等结构亚基基因突变也可引起复合物Ⅰ功能障碍，导致能量代谢缺陷及不同程度的MCM[3]。同时，复合物Ⅰ的正确组装依赖多种组装因子，如*NDUFAF1*突变可阻断复合物Ⅰ组装并导致中间体积聚，引发新生儿期重症心肌病[8]；*NDUFAF2*基因突变主要影响复合物Ⅰ后期成熟组装，常导致经典Leigh综合征，并伴发不同程度心肌病[9]。

1.2 复合物Ⅱ相关突变

复合物Ⅱ（琥珀酸脱氢酶复合物）由SDHA、SDHB、SDHC和SDHD 4个核编码亚基构成，是线粒体中唯一同时参与三羧酸循环和电子传递链的酶[10]。*SDHA*基因编码复合物Ⅱ的最大催化亚基，其突变可导致酶活性显著下降，引发婴儿期心肌病和脑病[11]。*SDHB*编码含铁硫簇的电子传递亚基，其突变不仅降低复合物Ⅱ活性，还会增加活性氧（reactive oxygen species, ROS）生成，与儿童期扩张型心肌病密切相关，常伴有运动不耐受及乳酸升高[12]。*SDHD*基因编码复合物Ⅱ跨膜亚基，其双等位基因突变可干扰复合物组装与功能，导致心肌能量代谢障碍，进而引发致死性婴儿期心肌病和脑肌病[13]。

1.3 复合物Ⅲ相关突变

复合物Ⅲ（泛醌-细胞色素c氧化还原酶）是线粒体呼吸链的重要复合物，单体由10~11个亚基组成（形成二聚体），其中仅细胞色素b由mtDNA编码，其余亚基由核基因编码。核编码亚基或组装因子基因突变可干扰泛醌向细胞色素c的电子传递，导致能量合成障碍并引发不同程度的MCM[3]。例如，*UQCRFS1*基因编码复合物Ⅲ关键亚基铁硫蛋白，其突变可显著损害复合物Ⅲ功能，引发累及神经、骨骼肌的线粒体脑肌病，且常伴心肌受累[14]。*BCS1L*基因编码复合物Ⅲ组装所必需的分子伴侣蛋白，其突变可导致复合物Ⅲ组装缺陷，严重影响能量代谢，进而引发包括心肌病在内的线粒体疾病[15-16]。

1.4 复合物Ⅳ相关突变

复合物Ⅳ，又称细胞色素c氧化酶（cytochrome c oxidase, COX），是呼吸链终末氧化酶，由14个亚基组成，其中3个催化亚基（COX1、COX2、COX3）由mtDNA编码，其余由核DNA编码[17]。*COX6B1*基因编码复合物Ⅳ亚基，其突变可导致累及多系统的线粒体脑肌病，表现为神经发育迟缓和心功能障碍[18]。*SURF1*基因编码COX组装必需的伴侣蛋白，其突变是经典Leigh综合征的主要致病因素之一，常伴严重心肌病、难治性癫痫及神经退行性病变[19-20]。此外，*COA3*、*COA5*等组装因子基因对复合物Ⅳ的形成和功能至关重要，其突变可引发重度甚至致死性婴儿期心肌病。*COX14*参与COX1翻译后修饰，其突变可降低复合物Ⅳ组装效率和稳定性，导致心肌病及脑部病变[21-22]。

1.5 复合物Ⅴ相关突变

复合物Ⅴ（ATP合酶）是线粒体氧化磷酸化途径的最终执行者，负责将跨膜质子梯度驱动的能量转化为ATP，是细胞获取能量的关键环节。复合物Ⅴ大部分亚基由核基因编码，其组装因子突变对功能至关重要[23]。*TMEM70*基因编码复合物Ⅴ关键组装因子，其突变常导致严重的复合物Ⅴ组装缺陷和功能障碍，引起新生儿期起病的致命性心肌病，且常伴显著全身性代谢紊乱[24]。

2 CoQ10缺乏

除呼吸链复合物自身缺陷外，其关键辅助因子合成障碍亦会严重影响能量生成。CoQ10是线粒体电子传递链的重要脂溶性辅因子，负责将电子从复合物Ⅰ和Ⅱ传递至复合物Ⅲ，促进ATP合成。其生物合成依赖多个核编码*COQ*基因家族成员，相关基因突变可导致CoQ10缺乏，进而损害电子传递和能量生成。由于心肌对能量需求极高，CoQ10缺乏常引发心肌病等线粒体相关疾病[25-26]。例如，*COQ2*基因编码聚戊二烯基转移酶，其突变可阻断CoQ10合成，导致致死性新生儿多系统疾病，表现为早期肌阵挛性癫痫、肥厚型心肌病及肾病综合征[27]。*COQ7*编码的羟化酶，参与CoQ10生物合成的羟基化步骤，其突变可引起CoQ10缺乏及氧化磷酸化障碍，表现为严重肥厚型心肌病、脑肌病及肾小管病[28]。*COQ9*编码线粒体泛醌生物合成蛋白，在CoQ10合成中发挥关键作用，其突变可导致能量代谢紊乱，引发致命性新生儿CoQ10缺乏症，表现为肌张力低下、心动过缓及肥厚型

心肌病[29-30]。在治疗方面，CoQ10缺乏是少数具有明确代谢干预靶点的MCM类型，早期大剂量外源性CoQ10补充已成为一线对因治疗策略，因此对疑似CoQ10合成障碍患儿进行早期分子诊断具有重要临床意义。

3 线粒体基因维持和表达异常

线粒体功能的维持不仅需要结构蛋白和辅因子，更依赖于其自身遗传系统——mtDNA的稳定与有效表达。mtDNA的维持与表达依赖于核基因编码的相关蛋白，这些蛋白参与mtDNA的复制、修复、RNA成熟及翻译等过程。近年研究发现，多种核基因突变可通过干扰mtDNA调控机制，导致其稳定性与功能受损，影响线粒体能量代谢，进而引发MCM等疾病[31]。目前，针对mtDNA维持与表达障碍相关的MCM，尚无成熟特异性治疗手段，临床仍以支持治疗为主，靶向递送mtDNA或纠正核基因缺陷等基因治疗手段已成为潜在研究方向。

3.1 mtDNA维持与复制相关基因突变

mtDNA的维持与复制是细胞能量代谢的关键过程，涉及多个核基因的协调作用。*POLG*基因编码mtDNA聚合酶γ催化亚基，负责mtDNA的合成和修复，其突变可导致线粒体DNA耗竭综合征和线粒体隐性共济失调综合征，进而引发MCM[32]。*MGME1*基因编码线粒体基因组维护外切酶1，参与mtDNA末端加工与复制维持，其突变可导致mtDNA复制障碍及稳定性降低，表现为以进行性外眼肌麻痹、肌无力及扩张型心肌病为特征的多系统线粒体疾病[33]。

3.2 RNA成熟相关基因突变

线粒体蛋白质合成依赖RNA的加工与成熟，该过程由核基因编码的相关蛋白调控。*MTO1*和*GTPBP3*编码的蛋白共同组成异源四聚体复合物，参与调控线粒体tRNA分子U34位点的5-甲氧基尿苷修饰，其突变会破坏tRNA的修饰及稳定性，导致儿童肥厚型心肌病，并伴肌无力、乳酸酸中毒等联合氧化磷酸化缺陷表现[34-35]。*LRPPRC*基因编码富含亮氨酸的五肽重复序列蛋白，参与结合线粒体poly（A）化信使RNA（messenger RNA，mRNA），其突变可导致mRNA多聚腺苷酸化缺失及稳定性降低，引发法裔加拿大型Leigh综合征（一种以复合物Ⅳ缺陷为特征的线粒体病），表现为肥厚型心肌病、乳酸酸中毒及严重精神运动发育延迟[36-37]。*ELAC2*基因编码线粒体tRNA 3'末端加工酶，参与tRNA加工和核糖体组装，其突变可显著影响线粒体蛋白合成，引发严重肥厚型心肌病、乳酸酸中毒及生长迟缓的联合氧化磷酸化缺陷症[38]。

3.3 线粒体翻译相关基因突变

线粒体翻译是维持细胞能量稳态的核心环节。*TUFM*编码线粒体翻译延伸因子Tu，介导氨基酰tRNA与核糖体的结合，其突变可阻碍蛋白合成，导致心肌细胞能量不足，表现为儿童扩张型心肌病伴早发乳酸酸中毒和脑病[39]。*MRPS22*基因编码线粒体核糖体小亚基蛋白22，其突变可导致线粒体核糖体功能障碍，引发致命性新生儿乳酸性酸中毒、肥厚型心肌病及线粒体脑病[40]。*AARS2*基因催化丙氨酸与tRNA结合形成丙氨酰-tRNA，其突变可导致丙氨酰-tRNA合成酶不稳定，从而引发致命性婴儿肥厚型心肌病[41]。

4 线粒体脂质代谢与膜功能障碍

线粒体不仅是能量工厂，其膜脂质组成及代谢（特别是心磷脂稳态）对维持呼吸链复合物功能与膜质子梯度至关重要。核基因突变可影响心磷脂的合成与重塑，破坏线粒体膜结构和代谢稳态，从而导致儿童心肌病及多系统受累[42]。*AGK*基因编码线粒体酰基甘油激酶，其突变可干扰磷脂代谢和线粒体蛋白生物发生，导致Sengers综合征和肥厚型心肌病[43-44]。*ACADVL*编码超长链脂肪酰辅酶A脱氢酶，参与长链脂肪酸β-氧化，其突变可导致脂肪酸代谢障碍和能量缺乏，引发婴儿期致死性肥厚型心肌病[45]。*HADHA*、*HADHB*基因编码线粒体三功能蛋白亚基，其突变可干扰脂肪酸代谢与心磷脂合成，导致扩张型心肌病及复发性横纹肌溶解的三功能蛋白缺陷症[46-47]。基于心磷脂在线粒体膜功能中的核心作用，饮食与营养代谢调控是维持线粒体稳态的重要基础，可通过优化能量底物供应和脂质代谢状态来维持线粒体功能；同时，膜脂质稳态调控相关小分子的研究已逐渐成为该领域的重要研究方向。

5 线粒体铁硫簇代谢障碍

除脂质代谢外，无机辅因子的合成对线粒体功能亦至关重要。铁硫簇是由铁和硫原子组成的

小型无机辅因子，广泛存在于线粒体中，参与电子传递、酶催化及基因表达调控等多种生物化学过程。铁硫簇的合成、装配及功能维持对线粒体正常运作至关重要，核基因突变可导致铁硫簇代谢障碍，进而引发线粒体功能缺陷和心肌病[48]。*ISCU*编码铁硫簇装配支架，协同核心铁硫簇合成复合物完成铁硫簇从头合成，其突变会阻碍铁硫簇正常合成，损害线粒体功能，导致铁硫簇缺乏性肌病，临床特征包括缓慢进展的严重肌无力、明显运动不耐受及心肌病[49]。*BOLA3*编码铁硫簇组装因子，参与铁硫簇合成及蛋白插入，其突变会阻碍铁硫簇合成及与线粒体蛋白的结合，破坏线粒体能量代谢与铁代谢功能，引发多发性线粒体功能障碍综合征2型，表现为严重神经退行性疾病和心肌病[50]。*NFU1*基因编码铁硫簇支架蛋白，在线粒体铁硫簇生物合成和转运中起关键作用，其突变可导致多发性线粒体功能障碍综合征，临床表现为婴儿期致死性疾病，包括生长迟缓、脑病及进行性扩张型心肌病[51]。目前，铁硫簇代谢障碍相关心肌病缺乏有效靶向治疗方法，未来研究主要集中于调控铁稳态、减轻氧化应激及保护线粒体功能的完整性。

6　线粒体凋亡缺陷

当线粒体能量代谢受损达到一定程度时，细胞凋亡调控机制异常会加剧心肌细胞损伤。核基因突变可通过诱发氧化应激导致ROS水平升高、线粒体膜电位丧失及膜完整性受损，进而引起线粒体功能障碍和细胞凋亡失衡，最终导致心肌细胞损伤和MCM发生。*RRAGD*编码GTP酶，其突变可异常激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1）通路，导致线粒体功能障碍、ATP合成受损及ROS过量生成，激活凋亡信号通路，引发伴扩张型心肌病的肾性低镁血症[52]。*LMNA*编码核纤层蛋白A/C，参与核–线粒体信号调控，其突变可导致ROS积聚和线粒体膜损伤，促使膜电位丧失、细胞色素c释放，诱发凋亡。LMNA突变患者常表现为扩张型心肌病，伴心律失常、传导阻滞及心力衰竭[53]。针对该类细胞命运调控异常，目前研究重点集中于减轻氧化应激、调控异常激活的凋亡相关信号通路，包括应用抗氧化剂缓解ROS积聚，以及通过调节mTORC1相关信号轴，改善线粒体功能并维持心肌细胞存活。

7　线粒体网络动态学缺陷

除凋亡异常外，线粒体融合与分裂过程异常也会削弱其整体功能，进一步改变线粒体形态和网络动态。线粒体网络动态学（包括线粒体的融合、分裂及其形态维持）是维持线粒体功能的关键。核基因突变可通过干扰上述过程引发线粒体功能障碍，进而导致儿童MCM[54]。*MFN2*基因编码线粒体融合蛋白2，主要负责介导线粒体的聚集及外膜融合，其突变可导致线粒体融合障碍，引发线粒体网络过度分裂，从而导致儿童期心肌病并伴发神经病变，临床常表现为进行性心力衰竭和心律失常[55-56]。*OPA1*基因编码线粒体内膜融合蛋白，参与维持线粒体嵴结构和内膜融合，其突变可引发致命性脑病伴肥厚型心肌病，部分患者伴有神经系统受累。对于线粒体动态学异常相关心肌病，恢复融合/分裂平衡被认为是潜在的调控方向，通过抑制过度分裂或促进融合，有望改善线粒体网络结构和功能状态。

8　总结和展望

核基因突变相关研究系统揭示了儿童MCM高度复杂且异质的遗传基础，不仅明确了多类核基因缺陷与疾病发生发展的因果关联，还从分子层面阐明了这些突变通过干扰氧化磷酸化、线粒体基因表达、膜结构稳态及线粒体网络动态等核心通路，最终导致心肌能量代谢衰竭和结构病变的机制。基于上述机制，临床治疗策略正逐步演进：对病因明确、靶点清晰的单酶缺陷（如CoQ10合成障碍），靶向代谢补充已成为有效干预手段；对致病机制更复杂的病例，则以维持能量稳态、减轻氧化损伤的综合支持治疗为基础。目前，针对特定遗传缺陷的基因治疗、RNA靶向调控及线粒体稳态修复等新兴策略已逐步进入探索阶段，为实现从分子机制到精准干预的转化提供了重要方向。

作者贡献声明：王子威负责文献检索、资料整理及综述初稿撰写；王钰琪参与文献筛选、数据汇总；杨世伟参与稿件的修改与格式审校；王春莉负责研究构思与总体指导，对稿件进行关键性修改与最终定稿。

利益冲突声明：所有作者声明不存在利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Mazzaccara C, Mirra B, Barretta F, et al. Molecular epidemiology of mitochondrial cardiomyopathy: a search among mitochondrial and nuclear genes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5742. PMID: 34072184. PMCID: PMC8197938. DOI: 10.3390/ijms22115742.

[2] Palmer CS, Anderson AJ, Stojanovski D. Mitochondrial protein import dysfunction: mitochondrial disease, neurodegenerative disease and cancer[J]. FEBS Lett, 2021, 595(8): 1107-1131. PMID: 33314127. DOI: 10.1002/1873-3468.14022.

[3] Fernandez-Vizarra E, Zeviani M. Mitochondrial disorders of the OXPHOS system[J]. FEBS Lett, 2021, 595(8): 1062-1106. PMID: 33159691. DOI: 10.1002/1873-3468.13995.

[4] Bozdemir N, Cakir C, Topcu U, et al. A comprehensive review of mitochondrial complex I during mammalian oocyte maturation [J]. Genesis, 2025, 63(3): e70017. PMID: 40452557. PMCID: PMC12127898. DOI: 10.1002/dvg.70017.

[5] Alkhaldi HA, Vik SB. Analysis of compound heterozygous and homozygous mutations found in peripheral subunits of human respiratory Complex I, *NDUFS1*, *NDUFS2*, *NDUFS8* and *NDUFV1*, by modeling in the *E. coli* enzyme[J]. Mitochondrion, 2023, 68: 87-104. PMID: 36462614. PMCID: PMC9805526. DOI: 10.1016/j.mito.2022.11.007.

[6] Loeffen J, Elpeleg O, Smeitink J, et al. Mutations in the complex I *NDUFS2* gene of patients with cardiomyopathy and encephalomyopathy[J]. Ann Neurol, 2001, 49(2): 195-201. PMID: 11220739. DOI: 10.1002/1531-8249(20010201)49:2<195::aid-ana39>3.0.co;2-m.

[7] Liu HY, Liao PC, Chuang KT, et al. Mitochondrial targeting of human NADH dehydrogenase (ubiquinone) flavoprotein 2 (*NDUFV2*) and its association with early-onset hypertrophic cardiomyopathy and encephalopathy[J]. J Biomed Sci, 2011, 18 (1): 29. PMID: 21548921. PMCID: PMC3117770. DOI: 10.1186/1423-0127-18-29.

[8] Kalantari S, Veraldi D, Politano D, et al. Mitochondrial complex I deficiency: unraveling the relevance of *NDUFAF1* in pediatric hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Med Genet A, 2025, 197 (5): e63994. PMID: 39821332. DOI: 10.1002/ajmg.a.63994.

[9] Abu Hanna F, Zehavi Y, Cohen-Barak E, et al. Lack of mitochondrial complex I assembly factor *NDUFAF2* results in a distinctive infantile-onset brainstem neurodegenerative disease with early lethality[J]. Orphanet J Rare Dis, 2024, 19(1): 92. PMID: 38419071. PMCID: PMC10900632. DOI: 10.1186/s13023-024-03094-0.

[10] Du Z, Zhou X, Lai Y, et al. Structure of the human respiratory complex II[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(18): e2216713120. PMID: 37098072. PMCID: PMC10161127. DOI: 10.1073/pnas.2216713120.

[11] Courage C, Jackson CB, Hahn D, et al. *SDHA* mutation with dominant transmission results in complex II deficiency with ocular, cardiac, and neurologic involvement[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(1): 225-230. PMID: 27683074. DOI: 10.1002/ajmg.a.37986.

[12] Liu C, Zhou D, Yang K, et al. Research progress on the pathogenesis of the SDHB mutation and related diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167: 115500. PMID: 37734265. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115500.

[13] Lin S, Fasham J, Al-Hijawi F, et al. Consolidating biallelic SDHD variants as a cause of mitochondrial complex II deficiency[J]. Eur J Hum Genet, 2021, 29(10): 1570-1576. PMID: 34012134. PMCID: PMC8484551. DOI: 10.1038/s41431-021-00887-w.

[14] Gusic M, Schottmann G, Feichtinger RG, et al. Bi-allelic *UQCRFS1* variants are associated with mitochondrial complex III deficiency, cardiomyopathy, and alopecia totalis[J]. Am J Hum Genet, 2020, 106(1): 102-111. PMID: 31883641. PMCID: PMC7042493. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.12.005.

[15] Capaci V, Zupin L, Magistrati M, et al. Uncovering a novel pathogenic mechanism of *BCS1L* in mitochondrial disorders: insights from functional studies on the c.38A>G variant[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(8): 3670. PMID: 40332224. PMCID: PMC12027322. DOI: 10.3390/ijms26083670.

[16] Incognito C, Hedley J, Posadas KT, et al. Pathogenic *BCS1L* mutation resulting in hypertrophic cardiomyopathy: a unique presentation of nuclear mitochondrial disease[J]. Tex Heart Inst J, 2023, 50(2): e217730. PMID: 37001142. PMCID: PMC10178648. DOI: 10.14503/THIJ-21-7730.

[17] Dennerlein S, Rehling P, Richter-Dennerlein R. Cytochrome c oxidase biogenesis: from translation to early assembly of the core subunit COX1[J]. FEBS Lett, 2023, 597(12): 1569-1578. PMID: 37247261. DOI: 10.1002/1873-3468.14671.

[18] Abdulhag UN, Soiferman D, Schueler-Furman O, et al. Mitochondrial complex IV deficiency, caused by mutated *COX6B1*, is associated with encephalomyopathy, hydrocephalus and cardiomyopathy[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(2): 159-164. PMID: 24781756. PMCID: PMC4297913. DOI: 10.1038/ejhg.2014.85.

[19] Lee IC, Chiang KL. Clinical diagnosis and treatment of leigh syndrome based on *SURF1*: genotype and phenotype[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(12): 1950. PMID: 34943053. PMCID: PMC8750222. DOI: 10.3390/antiox10121950.

[20] Kose M, Canda E, Kagnici M, et al. *SURF1* related Leigh syndrome: clinical and molecular findings of 16 patients from Turkey[J]. Mol Genet Metab Rep, 2020, 25: 100657. PMID: 33134083. PMCID: PMC7586243. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100657.

[21] Tang JX, Cabrera-Orefice A, Meisterknecht J, et al. COA5 has an essential role in the early stage of mitochondrial complex IV assembly[J]. Life Sci Alliance, 2025, 8(3): e202403013. PMID: 39779219. PMCID: PMC11711468. DOI: 10.26508/lsa.202403013.

[22] Aich A, Boshnakovska A, Witte S, et al. Defective mitochondrial COX1 translation due to loss of COX14 function triggers ROS-induced inflammation in mouse liver[J]. Nat Commun, 2024, 15 (1): 6914. PMID: 39134548. PMCID: PMC11319346. DOI: 10.1038/s41467-024-51109-y.

[23] 李溪远, 杨艳玲. 线粒体呼吸链酶复合物V缺陷与线粒体病[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(7): 596-600. PMID: 23866288. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2013.07.022.

[24] Tauchmannová K, Pecinová A, Houštěk J, et al. Variability of clinical phenotypes caused by isolated defects of mitochondrial ATP synthase[J]. Physiol Res, 2024, 73(Suppl 1): S243-S278. PMID: 39016153. PMCID: PMC11412354. DOI: 10.33549/physiolres.935407.

[25] Mantle D, Dewsbury M, Hargreaves IP. The ubiquinone-ubiquinol redox cycle and its clinical consequences: an overview [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(12): 6765. PMID: 38928470. PMCID: PMC11203502. DOI: 10.3390/ijms25126765.

[26] Wang Y, Lilienfeldt N, Hekimi S. Understanding coenzyme Q[J]. Physiol Rev, 2024, 104(4): 1533-1610. PMID: 38722242. PMCID: PMC11495197. DOI: 10.1152/physrev.00040.2023.

[27] Scalais E, Chafai R, Van Coster R, et al. Early myoclonic epilepsy, hypertrophic cardiomyopathy and subsequently a nephrotic syndrome in a patient with CoQ10 deficiency caused by mutations in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (*COQ2*)[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2013, 17(6): 625-630. PMID: 23816342. DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.05.013.

[28] Pettenuzzo I, Carli S, Sánchez-Cuesta A, et al. *COQ7* defect causes prenatal onset of mitochondrial CoQ_{10} deficiency with cardiomyopathy and gastrointestinal obstruction[J]. Eur J Hum Genet, 2024, 32(8): 938-946. PMID: 38702428. PMCID: PMC11291740. DOI: 10.1038/s41431-024-01615-w.

[29] Donis R, Al Badi M, Alhashmi N, et al. Two cases of neonatal hyperglycemia caused by a homozygous *COQ9* stop-gain variant [J]. J Diabetes Investig, 2025, 16(5): 959-963. PMID: 40062559. PMCID: PMC12057368. DOI: 10.1111/jdi.70022.

[30] Manicki M, Aydin H, Abriata LA, et al. Structure and functionality of a multimeric human COQ7: COQ9 complex[J]. Mol Cell, 2022, 82(22): 4307-4323. e10. PMID: 36306796. PMCID: PMC10058641. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.10.003.

[31] Akbari M, Nilsen HL, Montaldo NP. Dynamic features of human mitochondrial DNA maintenance and transcription[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 984245. PMID: 36158192. PMCID: PMC9491825. DOI: 10.3389/fcell.2022.984245.

[32] Nicholas Russo S, Shah EG, Copeland WC, et al. A new pathogenic *POLG* variant[J]. Mol Genet Metab Rep, 2022, 32: 100890. PMID: 35860755. PMCID: PMC9289853. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100890.

[33] Kornblum C, Nicholls TJ, Haack TB, et al. Loss-of-function mutations in MGME1 impair mtDNA replication and cause multisystemic mitochondrial disease[J]. Nat Genet, 2013, 45(2): 214-219. PMID: 23313956. PMCID: PMC3678843. DOI: 10.1038/ng.2501.

[34] 吉照明, 杨世伟. *GTPBP3* 基因突变致线粒体功能障碍与肥厚型心肌病的研究进展[J]. 心脏杂志, 2024, 36(4): 437-441. DOI: 10.12125/j.chj.202212029.

[35] Zhou C, Wang J, Zhang Q, et al. Clinical and genetic analysis of combined oxidative phosphorylation defificiency-10 caused by *MTO1* mutation[J]. Clin Chim Acta, 2022, 526: 74-80. PMID: 34990597. DOI: 10.1016/j.cca.2021.12.025.

[36] Rubalcava-Gracia D, Bubb K, Levander F, et al. LRPPRC and SLIRP synergize to maintain sufficient and orderly mammalian mitochondrial translation[J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(18): 11266-11282. PMID: 39087558. PMCID: PMC11472161. DOI: 10.1093/nar/gkae662.

[37] Oláhová M, Hardy SA, Hall J, et al. *LRPPRC* mutations cause early-onset multisystem mitochondrial disease outside of the French-Canadian population[J]. Brain, 2015, 138(Pt 12): 3503-3519. PMID: 26510951. PMCID: PMC4655343. DOI: 10.1093/brain/awv291.

[38] Xue C, Tian J, Chen Y, et al. Structural insights into human ELAC2 as a tRNA 3' processing enzyme[J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(21): 13434-13446. PMID: 39494506. PMCID: PMC11602120.DOI: 10.1093/nar/gkae1014.

[39] Gokalp S, Inci A, Kilic A, et al. A very rare presentation of mitochondrial elongation factor Tu deficiency-*TUFM* mutation and literature review[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2024, 37 (6): 571-574. PMID: 38630895. DOI: 10.1515/jpem-2023-0569.

[40] Baertling F, Haack TB, Rodenburg RJ, et al. *MRPS22* mutation causes fatal neonatal lactic acidosis with brain and heart abnormalities[J]. Neurogenetics, 2015, 16(3): 237-240. PMID: 25663021. DOI: 10.1007/s10048-015-0440-6.

[41] Beutner G, Huyck HL, Deutsch G, et al. Dysfunctional electron transport chain assembly in COXPD8[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2025, 12(8): 318. PMID: 40863384. PMCID: PMC12386341. DOI: 10.3390/jcdd12080318.

[42] Mayr JA. Lipid metabolism in mitochondrial membranes[J]. J Inherit Metab Dis, 2015, 38(1): 137-144. PMID: 25082432. DOI: 10.1007/s10545-014-9748-x.

[43] Wu CW, Caha M, Smoot L, et al. Sengers syndrome and AGK-related disorders: minireview of phenotypic variability and clinical outcomes in molecularly confirmed cases[J]. Mol Genet Metab, 2023, 139(3): 107626. PMID: 37354892. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107626.

[44] Barbosa-Gouveia S, Vázquez-Mosquera ME, Gonzalez-Vioque E, et al. Characterization of a novel splicing variant in acylglycerol kinase (*AGK*) associated with fatal sengers syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13484. PMID: 34948281. PMCID: PMC8708263. DOI: 10.3390/ijms222413484.

[45] Pena LD, van Calcar SC, Hansen J, et al. Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with *VLCAD* deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database[J]. Mol Genet Metab, 2016, 118(4): 272-281. PMID: 27209629. PMCID: PMC4970910. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.05.007.

[46] Vieira Neto E, Wang M, Szuminsky AJ, et al. Mitochondrial

bioenergetics and cardiolipin remodeling abnormalities in mitochondrial trifunctional protein deficiency[J]. JCI Insight, 2024, 9(17): e176887. PMID: 39088276. PMCID: PMC11385086. DOI: 10.1172/jci.insight.176887.

[47] Lim CC, Vockley J, Ujah O, et al. Outcomes and genotype correlations in patients with mitochondrial trifunctional protein or isolated long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency enrolled in the IBEM-IS database[J]. Mol Genet Metab Rep, 2022, 32: 100884. PMID: 35677112. PMCID: PMC9167967. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100884.

[48] Read AD, Bentley RE, Archer SL, et al. Mitochondrial iron-sulfur clusters: Structure, function, and an emerging role in vascular biology[J]. Redox Biol, 2021, 47: 102164. PMID: 34656823. PMCID: PMC8577454. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102164.

[49] Kollberg G, Tulinius M, Melberg A, et al. Clinical manifestation and a new *ISCU* mutation in iron-sulphur cluster deficiency myopathy[J]. Brain, 2009, 132(Pt 8): 2170-2179. PMID: 19567699. DOI: 10.1093/brain/awp152.

[50] Iijima H, Imai-Okazaki A, Kishita Y, et al. Role of *BOLA3* in the mitochondrial Fe-S cluster clarified by metabolomic analysis[J]. Mol Genet Metab, 2025, 145(2): 109113. PMID: 40273865. DOI: 10.1016/j.ymgme.2025.109113.

[51] Lebigot E, Schiff M, Golinelli-Cohen MP. A review of multiple mitochondrial dysfunction syndromes, syndromes associated with defective Fe-S protein maturation[J]. Biomedicines, 2021, 9 (8): 989. PMID: 34440194. PMCID: PMC8393393. DOI: 10.3390/biomedicines9080989.

[52] Schlingmann KP, Jouret F, Shen K, et al. mTOR-Activating mutations in *RRAGD* are causative for kidney tubulopathy and cardiomyopathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(11): 2885-2899. PMID: 34607910. PMCID: PMC8806087. DOI: 10.1681/ASN.2021030333.

[53] Qiu H, Sun Y, Wang X, et al. Lamin A/C deficiency-mediated ROS elevation contributes to pathogenic phenotypes of dilated cardiomyopathy in iPSC model[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7000. PMID: 39143095. PMCID: PMC11324749. DOI: 10.1038/s41467-024-51318-5.

[54] Tokuyama T, Yanagi S. Role of mitochondrial dynamics in heart diseases[J]. Genes (Basel), 2023, 14(10): 1876. PMID: 37895224. PMCID: PMC10606177. DOI: 10.3390/genes14101876.

[55] Franco A, Li J, Kelly DP, et al. A human mitofusin 2 mutation can cause mitophagic cardiomyopathy[J]. Elife, 2023, 12: e84235. PMID: 37910431. PMCID: PMC10619978. DOI: 10.7554/eLife.84235.

[56] Chen L, Liu B, Qin Y, et al. Mitochondrial fusion protein Mfn2 and its role in heart failure[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 681237. PMID: 34026850. PMCID: PMC8138128. DOI: 10.3389/fmolb.2021.681237.

（本文编辑：杨丹）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）