

· 罕见病系列研究 ·

RRM2B 基因突变致线粒体 DNA 耗竭综合征：两例不同类型（8A 和 8B）患儿的临床特点和基因分析



扫描二维码
查看原文

邓琳¹, 逯军^{1, 2*}

1.570208 海南省海口市, 中南大学湘雅医学院附属海口医院儿童医学部

2.524000 广东省湛江市, 广东医科大学附属第一医院儿童医学中心

*通信作者: 逯军, 教授/主任医师/博士生导师; E-mail: Lu139762@163.com

【摘要】 RRM2B 基因突变相关疾病根据遗传方式和临床表型可分为线粒体 DNA 耗竭综合征 8A 型 (MTDPS8A), 线粒体 DNA 耗竭综合征 8B 型 (MTDPS8B), 锥杆营养不良、感音神经性耳聋和范可尼型肾功能障碍 (RCDFRD), 常染色体显性进行性眼外肌麻痹伴线粒体 DNA 缺失 5 型 (PEOA5) 这 4 种类型。其中 MTDPS8A、MTDPS8B 均属于线粒体 DNA 耗竭综合征, 遗传方式相同, 在疾病早期临床表型复杂且具有异质性, 难以鉴别。本文通过系统回顾分析 2 例分别确诊 MTDPS8A、MTDPS8B 患儿的临床特点、基因检测结果、诊治经过等病例资料, 并复习相关文献来总结这两型的遗传学特点, 为今后遇到疑似病例提供诊断思路, 进一步提高 RRM2B 基因突变相关线粒体脑肌病的临床诊断率, 也有助于评估预后情况。

【关键词】 RRM2B 基因; 线粒体 DNA 耗竭综合征 8A 型; 线粒体 DNA 耗竭综合征 8B 型; 基因检测; 全外显子测序

【中图分类号】 R 725.9 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0520

Mitochondrial DNA Depletion Syndrome Caused by RRM2B Gene Mutation: Clinical Characteristics and Genetic Analysis of Two Cases with Different Types (8A and 8B)

DENG Lin¹, LU Jun^{1, 2*}

1.Department of Pediatrics, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou 570208, China

2.Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

*Corresponding author: LU Jun, Professor/Chief physician/Doctoral supervisor; E-mail: Lu139762@163.com

【Abstract】 RRM2B gene mutation-related diseases can be divided into four types according to genetic pattern and clinical phenotype of mitochondrial DNA depletion syndrome 8A (MTDPS8A), mitochondrial DNA depletion syndrome 8B (MTDPS8B), rod-cone dystrophy, sensorineural deafness, and fanconi-type renal dysfunction (RCDFRD), progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial and deletions, autosomal dominant 5 (PEOA5). Among them, MTDPS8A and MTDPS8B are both mitochondrial DNA depletion syndromes with the same genetic pattern, and the clinical phenotypes are complex and heterogeneous in the early stage, making it difficult to identify them. This paper systematically reviewed and analyzed the clinical characteristics, genetic test results, diagnosis and treatment process and other case data of two children diagnosed with MTDPS8A and MTDPS8B, and reviewed relevant literature to summarize the genetic characteristics of these two types, so as to provide diagnostic ideas for future suspected cases and further improve the clinical diagnosis rate of RRM2B mutation-related mitochondrial encephalomyopathy, which also helps to assess the prognosis.

【Key words】 RRM2B gene; Mitochondrial DNA depletion syndrome 8A; Mitochondrial DNA depletion syndrome 8B; Genetic testing; Whole-exome sequencing

基金项目: 海南省重点研发计划项目 (ZDYF2021SHFZ241)

引用本文: 邓琳, 逯军. RRM2B 基因突变致线粒体 DNA 耗竭综合征: 两例不同类型 (8A 和 8B) 患儿的临床特点和基因分析 [J]. 中国全科医学, 2024, 27 (29): 3704-3708. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0520. [www.chinagp.net]

DENG L, LU J. Mitochondrial DNA depletion syndrome caused by RRM2B gene mutation: clinical characteristics and genetic analysis of two cases with different types (8A and 8B) [J]. Chinese General Practice, 2024, 27 (29): 3704-3708.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

RRM2B 基因突变可导致多种遗传性线粒体疾病, 目前已报道的疾病类型包括线粒体 DNA 耗竭综合征 8A 型 (mitochondrial DNA depletion syndrome 8A, MTDP8A), 线粒体 DNA 耗竭综合征 8B 型 (mitochondrial DNA depletion syndrome 8B, MTDP8B), 锥杆营养不良、感音神经性耳聋和范可尼型肾功能障碍 (rod-cone dystrophy, sensorineural deafness, and fanconi-type renal dysfunction, RCDFRD), 常染色体显性进行性眼外肌麻痹伴线粒体 DNA 缺失 5 型 (progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial and deletions, autosomal dominant 5, PEOA5) [1-2]。RRM2B 基因突变所致的综合征中 MTDP8A、MTDP8B、RCDFRD 为常染色体隐性遗传, 而 PEOA5 为常染色体显性遗传, 根据遗传方式可初步鉴别各类综合征 [3]。本文通过描述 2 例携带 RRM2B 相同致病基因而分别出现 MTDP8A 及 MTDP8B 两种不同临床表型的患儿临床资料, 分析表型与基因型的相关性, 以期提高临床医师对 RRM2B 基因突变相关疾病不同分型遗传学的认识及诊治水平。

1 病例简介

患儿 1, 女, 6 个月, 因“肌张力低下, 竖头无力, 重症肺炎”于 2022-12-25 入住三亚市妇幼保健院。患儿于感染后出现四肢肌张力低下, 竖头无力, 伴呼吸困难, 嗜睡, 吃奶差, 精神反应差。患儿系 G2P2, 足月顺产, 出生时无窒息史及产伤史, 既往体健, 6 月龄前生长发育同于正常同龄儿; 有一胞兄, 哥哥 5 月龄时发现先天性心脏病 (室间隔缺损), 遂行室间隔缺损封堵术, 术后哥哥病情加重, 反复感染, 四肢骨骼肌及呼吸肌无力, 血乳酸值偏高, 一直住院治疗至 1 岁 9 月龄时因呼吸衰竭、心力衰竭死亡, 住院期间完善全外显子测序未发现与临床表型高度相关且致病性证据充分的基因变异, 在其他变异中发现哥哥 8 号常染色体上存在 RRM2B 基因 c.125T>G、c.175G>C 的复合杂合变异, 但其临床意义尚不明确; 父母均体健, 非近亲婚配, 母妊娠期无异常。查体: 精神反应差, 颈软, 呼吸急促, 三凹征阳性, 双肺呼吸音粗糙, 可闻及湿性啰音, 心律不齐, 心音有力, 未闻及病理性杂音; 四肢肌力 III 级, 肌张力低下, 余腹部及神经系统未见异常。辅助检查: 血串联质谱示乙酰肉碱升高; 尿有机酸分析示乳酸 -2、2- 羟基丁酸 -2、丙酮酸 -OX-2、3- 羟基丁酸 -2、乙酰乙酸 -OX-2 升高; 血气分析示乳酸 3.38 mmol/L (参考范围: 1.0~1.4 mmol/L); 肝功能示丙氨酸氨基转移酶 88.29 U/L (参考范围: 9~60 U/L), 天冬氨酸氨基转移酶 161.72 U/L (参考范围: 15~45 U/L); 心肌酶谱示乳酸脱氢酶 795.16 U/L (参考范围: 180~430 U/L), 乳酸脱氢酶同工酶 331.6 U/L (参考范围: ≤ 90 U/L), 肌酸激酶 557.81 U/L (参考范围: <190 U/L), 肌酸激酶 -MB 同工酶 89.83 U/L (参考范

围: 0~25 U/L); 肾功能示肌酐 19.54 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围: 59~104 $\mu\text{mol/L}$), 尿酸 175.93 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围: 120~330 $\mu\text{mol/L}$)。尿常规、甲功五项、优生五项、呼吸道病原学、颅脑 MRI、心脏彩超未见异常。行全外显子测序发现患儿第 8 号染色体上的 RRM2B 基因存在 2 个杂合突变, c.125T>G、c.175G>C 构成复合杂合变异。经 Sanger 测序验证, 2 个杂合突变分别遗传自患儿父母。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 指南致病等级评估, c.125T>G 为疑似致病变异, c.175G>C 为临床意义未明, 考虑诊断为 MTDP8A。病初持续无创呼吸机辅助通气, 予以环磷腺苷营养心肌, 联合其他多种抗心力衰竭药降低心肌耗氧量, 复合辅酶、B 族维生素补充能量, 以及抗感染等对症治疗半月余, 呼吸功能及心功能未见明显好转, 家属要求转至上级医院进一步治疗, 随访至 2023-03-15, 患儿由无创呼吸支持改为气管切开机械通气 1 个月后, 呼吸费力较前改善, 又调整为无创持续正压通气 (CPAP), 经加拿大、美国等多国会诊后加用单核苷酸调节细胞代谢, 病情较平稳, 但仍需呼吸机维持支持治疗。

患儿 2, 男, 10 个月, 因“间断腹泻、呕吐 5 月余, 咳嗽 3 个月”于 2020-07-28 入住首都儿科研究所附属儿童医院。患儿于入院前 5 月余无明显诱因出现腹泻, 解黄色稀便, 6~8 次/d, 伴有呕吐, 3~5 次/d, 胃纳差; 近 3 个月出现咳嗽, 喉中有痰鸣, 偶有呼吸困难, 1 个月内体质量减轻 1 kg。患儿系 G1P1, 足月顺产, 6 月龄添加辅食, 8 月龄不会爬行, 生长、运动发育落后于正常同龄儿, 否认生后缺氧窒息史, 家中未发现类似疾病史者。否认药物、食物中毒史。体格检查: 嗜睡状态, 精神疲倦, 易激惹, 全身均匀性消瘦, 重度营养不良, 皮下脂肪菲薄, 皮肤弹性欠佳, 哭声微弱, 眼球稍凹陷, 双眼各向活动正常, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏, 颅脑无畸形, 全身皮肤及黏膜无黄染, 颈软无抵抗, 舟状腹, 腹软, 无胃肠型及蠕动波, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未扪及, 肠鸣音 6~8 次/min, 四肢肌力 IV 级, 肌张力偏低。辅助检查: 血气分析示乳酸 4.0 mmol/L; 电解质示钠离子 125 mmol/L (参考范围: 137~147 mmol/L); 钾离子 3.3 mmol/L (参考范围: 3.5~5.3 mmol/L); 胸部 CT、胸片均提示肺炎; 血串联质谱、尿有机酸分析、大便常规、粪便培养及涂片、轮状病毒、肝肾功能、心肌酶谱、血脂全项、自身抗体、类风湿因子、腹部彩超及腹部 CT 未见异常。经全外显子测序发现患儿在第 8 号染色体上的 RRM2B 基因存在两处杂合变异——c.420G>C 和 c.321+1G>A, 家系验证结果显示此复合杂合变异分别来源于其父母。根据 ACMG 指南, c.420G>C 为临床意义未明, c.321+1G>A 为疑似致病变异, 考虑诊断为 MTDP8B。患儿曾于外院多次求诊, 完善相关检查均未明确病因, 予以深度水解蛋白奶粉喂养、益生

菌调节肠道菌群紊乱等处理后仍反复腹泻、呕吐，体质量增加不满意。在本次住院期间，针对消化道症状积极给予止泻、肠内及肠外营养、抑酸护胃、维持电解质平衡和酸碱平衡等治疗；因呼吸肌无力合并感染，肺炎加重，甚至出现呼吸衰竭，予以无创呼吸机辅助通气20余天及抗感染治疗后，肺部体征逐渐好转。随后经基因测序证实为线粒体疾病，予以补充辅酶Q10、B族维生素、左卡尼汀等能量合剂改善细胞代谢。出院后继续口服能量合剂，随访至2023-05-06，腹泻、呕吐频次较前减少，胃纳尚可，仍易反复肺部感染，严重时使用家用呼吸机可有效改善通气，体质量9 kg (<-3 SD)，生长发育缓慢，智力、运动发育稍落后。

对上述2例RRM2B基因突变患儿的对比分析见表1。本研究经过中南大学湘雅医学院附属海口医院伦理委员会审核批准[伦理审查批件编号：2022-(伦审)-035]，并已获得患儿父母的知情同意。

表1 两例RRM2B基因突变患儿表型与基因型对比

Table 1 Comparison of phenotypes and genotypes in two children with RRM2B gene mutation

项目	病例1	病例2
发病年龄	6个月	4个月
性别	女	男
主要临床表现	肌张力低下，竖头无力，重症肺炎	反复腹泻、呕吐，重症肺炎
家族史	哥哥类似病史，有相同基因变异	无
血乳酸	3.38 mmol/L	4.0 mmol/L
突变基因	RRM2B 基因	RRM2B 基因
遗传方式	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
突变位点	c.125T>G (母源)/c.175G>C (父源)	c.420G>C (母源)/c.321+1G>A (父源)
致病性证据	PM1+PM2+PP3/PM2+PP3	PM2+PM3+PP3/PVS1+PM2
初步致病等级 (参考ACMG)	疑似致病变异/临床意义未明	临床意义未明/疑似致病变异
确诊疾病	线粒体DNA耗竭综合征8A型	线粒体DNA耗竭综合征8B型
预后	较差，仍需呼吸机维持支持	症状较前改善

注：ACMG=美国医学遗传学与基因组学学会。

2 讨论

MTDPS8A是由RRM2B基因纯合或复合杂合突变引起的一类严重的脑肌病型线粒体DNA耗竭综合征^[4]。该病多于婴幼儿期发病，病情进展快，死亡率高，临床表现以肌无力、肌张力低下、中枢神经系统受损和肾小管病变为特征。RRM2B基因突变患者中还可出现较为温和的临床表型，通常以顽固性腹泻、呕吐为首发症状，称为MTDPS8B。其特征为胃肠运动障碍、恶病质、眼肌麻痹、上睑下垂、呼吸衰竭、周围神经病变和大脑MRI改变，与线粒体神经胃肠脑肌病(mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE)表型

相似^[5]。回顾国内外文献，截至目前全球共有16篇文献报道了约39例MTDPS8A综合征，国内仅有4例报道；MTDPS8B综合征更为罕见，国内外各有1例报道，均为成年发病病例，本文患儿2为报道的年龄最小的病例。上述两病例各含1个突变位点——c.125T>G、c.321+1G>A在国内外数据库中未见文献报道，本文为全世界首次报道，扩大了MTDPS8A和MTDPS8B的基因谱。

MTDPS8A可导致多系统严重受累，除了常见的肌无力、肌张力低下和中枢神经系统受损外，还表现为喂养困难、生长发育迟滞、呼吸衰竭以及伴肾小管疾病等^[6]。若累及中枢神经系统可表现为精神运动发育迟滞、认知障碍、癫痫发作、听力丧失、智力低下、步态共济失调等，多出现于病程后期。若发生呼吸衰竭通常需要进行机械辅助通气才能有所缓解。KOLLBERG等^[7]描述了具有亲缘关系的患有MTDPS8A综合征的兄弟，表型严重，分别在3月龄和5月龄去世，均存在喂养困难、发育迟缓、严重的肌张力低下和高乳酸血症的表现，其中哥哥还发展为肾小管疾病。根据病情的严重程度，可对与MTDPS8A具有相似临床表型的MTDPS8B进行鉴别诊断，MTDPS8B型患者临床异质性更高，但普遍较MTDPS8A型患者症状轻，病程也相对较长，患者甚至可以成年期起病，多见有胃肠蠕动障碍、眼外肌麻痹和/或眼睑下垂、周围神经病变等特异性表现^[8]。不同于由TYMP基因导致的经典MNGIE综合征，MTDPS8B患者颅脑MRI常无弥漫性脑白质病变，而表现为斑片状脑白质病变或正常^[9]。SHAIBANI等^[5]在2009年报道了1名42岁的女性表现为MNGIE样表型，其在30岁时出现反复恶心、呕吐和体质量减轻，37岁时眼球活动受限、眼肌无力、步态不稳，最后基因测序发现RRM2B基因c.329G>A、c.362G>A复合杂合变异。早期症状不典型的MTDPS8B患者易被误诊为急性胃肠炎、食物蛋白过敏相关性直肠结肠炎、神经性厌食、肠易激综合征等而延误诊治。

病例1中具有亲缘关系的兄妹先后发病，具有相似的临床发展过程。妹妹于出生6个月先后出现肌张力低下、竖头无力、喂养困难、重症肺炎、呼吸衰竭等症状，血清中肌酸激酶、乳酸、酰基肉碱升高，尿液中多种有机酸如乳酸、丙酮酸、三羧酸循环及脂肪酸β-氧化的中间代谢产物浓度增加，肝功能及心功能相关指标也异常增高，提示患儿存在线粒体功能障碍。对比哥哥病史，哥哥于5月龄时手术创伤后感染导致发病，表现为肌无力及肌张力低下、乳酸酸中毒、反复肺部感染，对症治疗1年后，因出现严重并发症抢救无效去世。兄妹均在婴儿期发病，在肌无力出现后伴随病情的严重暴发，提示临床医生当确诊或疑似患者出现肌无力症状后，应在早期积极提供呼吸支持和营养支持，以延缓疾病进展。

由于兄妹发病较早,尚不能对中枢神经系统发育进行评估,随着妹妹逐渐成长,可能会并发肾小管病变、抽搐、眼外肌麻痹、听力下降等新的临床表现,这需要后期定期随访。从上述兄妹临床表现来看,均符合MTDPS8A的典型表现,但若随访过程中出现新的异常表型提示其他综合征,可能需要重新诊断评估。病例2患儿4月龄发病,以腹泻、呕吐起病,逐渐发展为营养不良导致恶病质,完善腹部影像学检查未发现异常,但患儿胃肠道动力障碍问题明显并呈慢性进行性加重,无法单纯以胃肠道感染性或器质性疾病解释,结合其严重的营养不良、低BMI、肌张力低下、肌无力等表现,不排除线粒体疾病可能是引起难治性腹泻的重要原因。由于患儿年龄尚小,主要表现为胃肠道及呼吸道症状,缺乏眼肌麻痹或周围神经病症状,亦未进行肌肉活检及颅脑MRI检查,除了基因检测外还需长期随访得到进一步证据支持诊断。出院后患儿长期线粒体鸡尾酒疗法效果较为满意,强烈提示MTDPS8B的诊断。

MTDPS8A相关致病突变目前报道了4种突变类型,包括错义突变、无义突变、缺失突变、剪接突变,以错义突变多见^[10]。国内确诊MTDPS8A患儿的基因型均为复合杂合变异,包括RRM2B基因c.16delA和c.175G>C突变,c.587A>G和c.424G>A突变,c.231delC和c.806C>G突变,c.456-2A>G和c.212T>C突变。病例1家系中哥哥先发病但行全外显子测序未发现与表型相关的明确致病性变异,对于其他变异信息也未予特别关注,诊断不明。直到哥哥去世不久后妹妹也在感染后出现相同表型,这一巧合提示两兄妹可能存在相同的致病基因,于是再次对妹妹进行全外显子测序发现可疑变异——RRM2B基因存在c.125T>G和c.175G>C复合杂合变异,父母为无症状携带者。随后对哥哥基因检测结果进行回顾分析有了新的发现——在其非相关致病基因中,存在与妹妹相同的基因变异。结合临床表现,可以证实该兄妹为同一种遗传性疾病。上述2个突变位点均为错义突变,c.125T>G为第125号核苷酸由胸腺嘧啶T突变为鸟嘌呤G的核苷酸变异,导致第42号氨基酸由苯丙氨酸变成半胱氨酸;该变异位于突变热点区域,在正常人群数据库中,其突变频率未知,通过生物信息学蛋白功能预测软件REVEL、SIFT、PolyPhen_2、MutationTaster、GERP+进行分析,均认为是有害变异,满足致病性证据“中等致病性证据PM1+中等致病性证据PM2+支持致病性证据PP3”,可初步判断为疑似致病性变异(LP)。c.175G>C为第175号核苷酸由鸟嘌呤G突变为胞嘧啶C的核苷酸变异,导致第59号氨基酸由丙氨酸变成脯氨酸,与c.125T>G存在相同的致病性证据“中等致病性证据PM2+支持致病性证据PP3”,因没有位于热点突变区域而缺少中等致病性证据PM1,致病变异等级初步判定为临床意义未明(VUS)。王彦红等^[4]

发现1例2月龄女患儿的RRM2B基因存在c.16delA和c.175G>C复合杂合致病突变并确诊为MTDPS8A,利用了SWISS-MODEL软件对c.175G>C突变位点进行分析,该位点发生的氨基酸变异p.Ala59Pro位于 α 螺旋结构域上,突变后取代丙氨酸的脯氨酸氨基将缺少一个氢原子,分子即失去一个中心氢键,而 α 螺旋作为蛋白质二级结构是靠氢键维持稳定,此外该位点在进化过程中高度保守,若发生突变将影响蛋白功能。BOURDON等^[10]也建立了分子模型发现RRM2B基因突变通过改变分子内相互作用破坏了蛋白质的保守 α 螺旋区域,再次验证了这一突变的破坏性。经上述综合分析,尽管目前缺乏基础实验支持,但通过对蛋白功能进行预测分析,c.125T>G和c.175G>C突变的致病性相对明确。

MTDPS8B目前国内外仅报道过2种基因型——RRM2B基因c.329G>A和362G>A复合杂合变异、c.420G>C纯合突变^[5,11]。病例2患儿为c.420G>C和c.321+1G>A复合杂合变异,c.420G>C为第420号核苷酸由鸟嘌呤G突变为胞嘧啶C的核苷酸变异,导致第140号氨基酸由亮氨酸变成苯丙氨酸;该变异在正常人群数据库中未见报道,REVEL软件预测为有害,并且存在隐性遗传模式,与另一疑似致病变异反式分布,综合“中等致病性证据PM2+中等致病性证据PM3+支持致病性证据PP3”,初步判定为VUS。王建力等^[11]建立了RRM2B基因c.420G>C纯合突变细胞模型,研究发现突变细胞中RRM2B基因蛋白表达水平下调,线粒体DNA含量也显著下降,证明了此突变会导致RRM2B基因功能受损,满足“强致病性证据PS3”,因此可升级致病性证据为LP。c.321+1G>A为第321号氨基酸由鸟嘌呤G突变为腺嘌呤A的核苷酸变异,导致氨基酸发生5'端剪切变异,该变异在正常人群数据库中也未见报道;c.321+1G>A为存在功能丧失(loss of function, LOF)致病机制的基因发生经典剪切位点变异,综合“非常强致病性证据PVS1+中等致病性证据PM2”,即可判定为LP。结合表型与基因型特点,病例2患儿MTDPS8B诊断明确。

RRM2B基因是定位于常染色体8q22.3区的核基因,该基因编码核糖核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase, RNR)的p53诱导型小亚基(p53R2)^[12]和R2亚基。RNR是由结合底物和具有变构效应的同二聚体大亚基R1(由RRM1基因编码)和含有高度保守的酪氨酸残基的同二聚体小亚基R2或p53R2组成的一种异源四聚体酶^[13]。RNR可以还原二磷酸核糖核苷酸(NDP)生成二磷酸脱氧核糖核苷酸(dNDP),催化三磷酸脱氧核糖核苷酸(dNTP)从头合成的末端步骤,dNTP最后被定位到线粒体和细胞核以参与mtDNA的合成和nDNA的损伤后修复过程。p53R2蛋白可参与维持细胞有丝分裂过程,负责供应dNTP以满足细胞或器官

功能所需, 尤其对于不断复制的 mtDNA 至关重要^[14]。如果 RRM2B 基因发生突变, 则 p53R2 蛋白功能受损, 将干扰 dNTPs 库的稳定, 影响 mtDNA 合成及修复, 从而导致 mtDNA 拷贝数减少或多个 mtDNA 缺失积累而致病。TANAKA 等^[15]提出 p53R2 蛋白的失活导致 RNR 活性不足, 直接干扰 DNA 损伤时的转录, 无法进行正常的 DNA 修复; p53R2 的错误调控也可能引起 dNTP 池失衡和 DNA 修复机制失调, 从而增加突变的频率。KIMURA 等^[16]培养了一批存在 RRM2B 基因缺陷的小鼠, 这些小鼠在断奶前发育正常, 但此后出现生长迟缓和早期死亡, 病理检查显示多器官衰竭。上述研究表明 RRM2B 基因所编码的 p53R2 亚基在维持 dNTP 水平, 以及修复 DNA 损伤方面具有关键作用, 有助于明确临床表型与潜在的遗传缺陷之间的相关性。对于不同形式的线粒体 DNA 耗竭综合征, 已经提出, 通过补充脱氧核糖核苷酸绕过核苷挽救的缺陷步骤可能成为该疾病的治疗策略。有研究者建立了另外一种致病基因 TK2 缺陷的小鼠模型, 并得出结论口服补充的单磷酸脱氧胞苷 (dCMP) 和单磷酸脱氧胸苷 (dTMP) 可以延迟疾病发作和延长生存期^[17]。对于 RRM2B 基因缺乏的治疗, 由于现有的动物模型无法充分概括人类疾病, 因此尚未使用合适的动物敲除模型来进行体内研究, 补充脱氧核糖核苷酸的有效性还需要更深入的分子生物学基础研究来进一步验证。患儿 1 已尝试应用单核苷酸治疗, 其疗效待继续随访评估。

综上, RRM2B 基因突变携带者的表型和基因型较为广泛, 正确鉴别分型及全面分析变异信息存在一定困难, 尤其是 MTDPS8A、MTDPS8B 两型极易被漏诊或误诊。大多数 MTDPS8A 的预后不良, 受影响的患者无法存活到成年, 而 MTDPS8B 预后相对较好。目前临床上针对 RRM2B 基因突变患者暂无特效治疗, 一般给予补充能量、维持器官功能等对症治疗以改善症状, 但仍迫切需要新的治疗方法。

作者贡献: 邓琳进行文章的构思与设计, 病例资料及文献的收集, 撰写和修订论文; 逯军负责文章的质量控制及审校, 指导写作, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ROBERTS L, JULIUS S, DAWLAT S, et al. Renal dysfunction, rod-cone dystrophy, and sensorineural hearing loss caused by a mutation in RRM2B [J]. *Hum Mutat*, 2020, 41 (11): 1871-1876. DOI: 10.1002/humu.24094.
- [2] TAKATA A, KATO M, NAKAMURA M, et al. Exome sequencing identifies a novel missense variant in RRM2B associated with autosomal recessive progressive external ophthalmoplegia [J]. *Genome Biol*, 2011, 12 (9): R92.
- [3] PITCEATHLY R D, SMITH C, FRATTER C, et al. Adults with

- RRM2B-related mitochondrial disease have distinct clinical and molecular characteristics [J]. *Brain*, 2012, 135 (Pt 11): 3392-3403. DOI: 10.1093/brain/aws231.
- [4] 王彦红, 郑璇, 王向蝶, 等. RRM2B 基因复合杂合变异导致的线粒体耗竭综合征家系的临床特征和遗传学分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39 (1): 26-30.
- [5] SHAIIBANI A, SHCHELOCHKOV O A, ZHANG S L, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy due to mutations in RRM2B [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66 (8): 1028-1032.
- [6] FINSTERER J, ZARROUK-MAHJOU S. Phenotypic and genotypic heterogeneity of RRM2B variants [J]. *Neuropediatrics*, 2018, 49 (4): 231-237. DOI: 10.1055/s-0037-1609039.
- [7] KOLLBERG G, DARIN N, BENAN K, et al. A novel homozygous RRM2B missense mutation in association with severe mtDNA depletion [J]. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19 (2): 147-150.
- [8] KROPACH N, SHKALIM-ZEMER V, ORENSTEIN N, et al. Novel RRM2B mutation and severe mitochondrial DNA depletion: report of 2 cases and review of the literature [J]. *Neuropediatrics*, 2017, 48 (6): 456-462. DOI: 10.1055/s-0037-1601867.
- [9] FINSTERER J. Diagnosing mitochondrial, neurogastrointestinal leukoencephalopathy requires mutations in TYMP1, POLG1, LIG1, or RRM2B [J]. *J Med Case Rep*, 2023, 17 (1): 162.
- [10] BOURDON A, MINAI L, SERRE V, et al. Mutation of RRM2B, encoding p53-controlled ribonucleotide reductase (p53R2), causes severe mitochondrial DNA depletion [J]. *Nat Genet*, 2007, 39 (6): 776-780. DOI: 10.1038/ng2040.
- [11] 王建力, 畅雪丽, 张炜, 等. RRM2B 基因 c.420G>C 新突变细胞模型的建立及初步研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18 (9): 1497-1502.
- [12] AIT EL CADI C, KRAMI A M, CHAROUTE H, et al. Prediction of the impact of deleterious nonsynonymous single nucleotide polymorphisms on the human RRM2B gene: a molecular modeling study [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7614634.
- [13] KESHAVAN N, ABDENUR J, ANDERSON G, et al. The natural history of infantile mitochondrial DNA depletion syndrome due to RRM2B deficiency [J]. *Genet Med*, 2020, 22 (1): 199-209.
- [14] CHO E C, KUO M L, CHENG J H, et al. RRM2B-mediated regulation of mitochondrial activity and inflammation under oxidative stress [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 287345.
- [15] TANAKA H, ARAKAWA H, YAMAGUCHI T, et al. A ribonucleotide reductase gene involved in a p53-dependent cell-cycle checkpoint for DNA damage [J]. *Nature*, 2000, 404 (6773): 42-49. DOI: 10.1038/35003506.
- [16] KIMURA T, TAKEDA S, SAGIYA Y, et al. Impaired function of p53R2 in Rrm2b-null mice causes severe renal failure through attenuation of dNTP pools [J]. *Nat Genet*, 2003, 34 (4): 440-445. DOI: 10.1038/ng1212.
- [17] GARONE C, GARCIA-DIAZ B, EMMANUELE V, et al. Deoxypyrimidine monophosphate bypass therapy for thymidine kinase 2 deficiency [J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6 (8): 1016-1027. DOI: 10.15252/emmm.201404092.

(收稿日期: 2023-06-28; 修回日期: 2023-10-28)

(本文编辑: 贾萌萌)