

## · 综述 ·

## 线粒体损伤及其相关眼病

陈强 综述 梁丽娜 审校

100040 北京,中国中医科学院眼科医院

通信作者:梁丽娜,Email:lianglina163@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.017

**【摘要】** 线粒体是“细胞的能量工厂”,目前发现许多常见眼病与线粒体 DNA (mtDNA) 突变和/或线粒体功能异常有关。引起眼病的新的 mtDNA 致病性突变位点不断被发现,这些突变通常影响视神经、视网膜和眼外肌。另一方面,人们逐渐意识到许多常见眼病与线粒体的功能异常密切相关,包括糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性 (AMD) 和青光眼等。随着个体化基因组医学时代的到来,一些充满前景的有效治疗手段正逐渐从实验走向临床,如神经保护药物分子、基因替代和基于干细胞的再生疗法等。此外,通过体外受精线粒体替代技术可以阻止致病性的 mtDNA 突变从亲代传给子代。本文从发病机制和治疗等方面就线粒体相关眼病的研究进展进行综述。

**【关键词】** 线粒体; 线粒体 DNA 突变; 线粒体功能异常; 基因治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (81674033); 国家自然科学基金青年基金项目 (81503621); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金项目 (ZZ0908027)

**Mitochondrial damage and related ocular disorders Chen Qiang, Liang Lina**

*Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China*

*Corresponding author: Liang Lina, Email: lianglina163@163.com*

**[Abstract]** Mitochondria are recognized to function as the powerhouse of the cell. The etiology of many common ocular disorders is increasingly recognized to involve either an accumulation of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations and/or secondary mitochondrial damage. Novel pathogenic mtDNA mutations continue to be detected for primary mitochondrial ophthalmologic disorders that commonly affect the optic nerve, retina, and extraocular muscles. Mitochondrial dysfunction is also increasingly implicated in common ophthalmologic disorders, including diabetic retinopathy, age-related macular degeneration (AMD), and glaucoma. As the promise of personalized genomic medicine is becoming a reality, effective therapies for mitochondrial disorders are beginning to translate from bench to bedside along the paths of neuroprotection, gene replacement and stem cell-based regenerative paradigms. Additionally, preventing the transmission of pathogenic mtDNA mutations from mother to child is now a reality with *in vitro* fertilization mitochondrial replacement techniques.

**[Key words]** Mitochondria; Mitochondrial DNA mutation; Mitochondrial dysfunction; Gene therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81674033); National Natural Science Foundation of China (81503621); Fundamental Research Funds for the Central Public Welfare Research Institutes (ZZ0908027)

线粒体是真核细胞氧化磷酸化及能量提供的场所,是细胞的能量工厂。线粒体的主要作用是产生 ATP,控制细胞代谢和调节细胞凋亡,线粒体功能障碍将严重影响组织动态平衡。线粒体疾病常累及眼,其中以眼外肌、睑肌、晶状体、视网膜和视神经等易受累<sup>[1]</sup>。目前发现许多常见眼病与线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 突变的积累和/或线粒体功能异常有关,本文对各种线粒体相关眼病从发病机制和治疗等方面的研究进展进行综述。

### 1 线粒体基因突变与相关眼病

线粒体 DNA 突变可致多种眼部疾病,通常相互之间有明显的表型重叠,仅基于临床数据无法鉴别特异的遗传病因<sup>[2]</sup>。特定线粒体致病基因的突变可能表现出一系列不同的临床表型<sup>[3]</sup>。

#### 1.1 显性视神经萎缩

显性视神经萎缩 (dominant optic atrophy, DOA) 是一种主要

影响神经节细胞和视网膜神经纤维层的遗传疾病,北欧地区 DOA 的发病率约为 1/35 000<sup>[4]</sup>。视力通常下降到 20/80 ~ 20/120, 视盘神经纤维层变薄是 DOA 的普遍特征, 早期的视盘形态特征常表现为视盘局域性颜色变淡<sup>[5~6]</sup>。

*OPAI* (optic atrophy 1) 基因属于核基因, 编码的蛋白是线粒体内源发动蛋白。*OPAI* 突变与大多数 DOA 有关, *OPAI* 基因参与线粒体融合<sup>[7]</sup>。相比之下, 仅有 2 例报道线粒体上另一功能未知基因 *OPA3* 的突变与家族性视神经萎缩、早熟性白内障有关<sup>[8~10]</sup>。约 20% 的 *OPAI* 基因相关疾病也可能涉及神经肌肉方面的表征, 由线粒体呼吸链复合物 IV 继发性损伤引起<sup>[11~12]</sup>。*OPAI* 不仅在视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 中表达, 在其他视网膜细胞层也表达, 包括内丛状层、外丛状层和光感受器层, 以及在耳蜗和大脑等非眼部器官, *OPAI* 突变导致的线粒体病也可不伴有视神经萎缩<sup>[13]</sup>。

Yu-Wai-Man 等<sup>[14]</sup> 进行的一项回顾性研究对遗传诊断的临床价值进行了评价, 该研究中通过对 38 例常染色体显性遗传家族性视神经萎缩和 150 例散发性双侧视神经萎缩的研究发现大约 14% 的患者中鉴定出 *OPAI* 突变, 未发现 *OPA3* 基因突变。*OPAI* 突变在伴有家族史的视神经萎缩病例和散发病例中的检出率分别为 50.0% 和 5.3%, 这与 Bargiela 等<sup>[4]</sup> 的结果类似, 该研究在有家族史的个体中 *OPAI* 突变的检出率为 57.6%, 在散发病例中的检出率为 14.0%。以上研究结果提示筛查 *OPAI* 基因突变对伴有家族史的视神经萎缩有重要的诊断作用。

有研究借助杂合突变的 *OPAI* 突变小鼠模型对 DOA 的发病机制进行研究, 这种小鼠有视觉功能障碍及视网膜和视神经的结构改变, 结果发现自 10 个月起小鼠视功能开始出现障碍, 但此前 RGC 已发生树突修剪。*OPAI* 维持视网膜细胞树突形态的这一作用证实线粒体融合和裂变的平衡对视网膜和视神经的结构和功能极其重要<sup>[15~16]</sup>。

目前对于 DOA 尚无有效的预防和治疗措施, 可以通过遗传咨询降低出生缺陷, 同时建议患者戒烟、戒酒及避免服用对线粒体代谢有影响的药物, 视功能损害严重者可通过助视器改善视觉质量。相信随着对 DOA 发病机制研究的不断深入, 针对突变基因及神经保护的方法会给患者带来更有效的防治效果。

## 1.2 Leber 遗传性视神经病变

Leber 遗传性视神经病变 (Leber hereditary optic neuropathy, LHON) 临床主要表现为双眼同时或先后急性或亚急性无痛性视力减退, 是首个被鉴定出的与 mtDNA 点突变有关的母系遗传疾病<sup>[17]</sup>。在英格兰东北部, LHON 的发病率约为 1/25 000<sup>[18]</sup>, 其中 90% ~ 95% 的 LHON 患者与 3 个原发性 mtDNA 点突变有关, 它们参与呼吸链复合物 I 亚基的编码, 这 3 个位点分别是 ND4 的 G11778A、ND1 的 G3460A 以及 ND6 的 T14484C。其他的 mtDNA 致病突变位点亦不断被发现, 特别是在非白种人群中, 比如最近鉴定出的 ND5 T12338C 突变似乎在汉族人群中很普遍<sup>[19]</sup>。

LHON 的病理改变包括视网膜神经纤维层初期增厚及后期 RGC 的丢失<sup>[5~6]</sup>。最近对 LHON 患者白细胞进行全基因组

表达谱研究发现, G11778A 突变下调了 *OPAI* 的表达, 可能会导致线粒体网络破碎, 如视神经细胞线粒体膜电位的消失、线粒体嵴结构紊乱等<sup>[20]</sup>。经典的 LHON mtDNA 点突变的外显率受核基因、线粒体基因以及环境因素的影响。ND6 T14484C 突变在某些个体预后良好, 视力可自发恢复<sup>[18]</sup>。汉族人群中 ND6 T14502C 突变增加了携带 ND4 G11778A 突变的 LHON 患者的临床外显率<sup>[21]</sup>。最近对来自 125 个 LHON 家系的 196 位受影响携带者和 206 位未受影响携带者进行流行病学研究, 发现所有人均携带 LHON 的 3 个原发性 mtDNA 突变位点之一, 且他们的视力下降与吸烟、饮酒有很强的关联, 在吸烟男性中 LHON 的临床外显率为 93%, 大量饮酒也会导致视觉故障<sup>[22]</sup>。基于这些研究发现, 研究人员建议无症状的 LHON mtDNA 突变携带者应该禁烟, 饮酒也要有节制。

目前对 LHON 尚无根治方法, 一些有前景的临床试验正在进行中, 如辅酶 Q10 的衍生物艾地苯醌对 LHON 的治疗作用<sup>[23]</sup>。Schrier 等<sup>[24]</sup> 研究比较了 LHON 患者口服安慰剂和艾地苯醌的视力, 结果表明艾地苯醌处理组的视力较正常对照组明显改善。近年来, LHON 基因治疗实验和临床研究也取得了一定的进展<sup>[25~26]</sup>。Yang 等<sup>[27]</sup> 对 9 例接受重组 *ND4* 基因的腺相关病毒血清型 2 (recombinant Adenovirus associated virus 2-NADH dehydrogenase subunit 4, rAAV2-ND4) 玻璃体腔注射治疗的 LHON 患者进行了 36 个月的临床观察, 包括全身系统检查以及视功能检测, 其中视力是首要观察指标, 其他包括视野、视觉诱发电位、肝功能和肾功能检查、外周血 AAV2 抗体等, 结果发现 8 例接受单眼注射治疗的患者视力提高, 其中注射眼视力提高 4 眼, 非注射治疗眼视力提高 5 眼, 视功能恢复情况与发病年龄、病程、残余视神经数量无显著相关性。1 例患者接受双眼注射治疗, 第一眼治疗后视力提高, 3 个月后接受对侧眼注射后视力下降, 所有患者随诊期间未发现严重不良反应。rAAV2-ND4 玻璃体腔注射作为一项侵入性治疗方法, 在广泛推广应用之前仍需进一步明确其有效性。

## 1.3 慢性进行性眼外肌麻痹

慢性进行性眼外肌麻痹 (chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO) 是一种复杂的疾病, 影响眼外肌的运动并伴上睑下垂, 但复视少见。少数患者可能会发展为视神经萎缩或视网膜受累, 但大多数视力不受损害。这种疾病通常是由单一的 mtDNA 缺失突变引起的, 这种缺失突变通常只能在骨骼肌中检测到。CPEO 临床罕见, 因为 mtDNA 缺失发生在受影响个体中, 不遗传给该个体的后代。其他可能导致 CPEO 的 mtDNA 结构重排或点突变以母系遗传的方式传给后代。此外, 也有其他 mtDNA 缺失或重排导致该病的发生, 但这些缺失或重排通常是由某个核基因突变引起的, 这些核基因参与线粒体 DNA 的维护。这种核基因突变通常以常染色体显性遗传的方式遗传, 相关的核基因有 *TYMP*、*ANTI*、*PEO1*、*POLG*、*POLG2* 以及 *OPAI*<sup>[28]</sup>。

CPEO 的诊断通常需要骨骼肌活检, 肌肉组织病理学表现为典型的、粗糙的、红色纤维, 这是继发性线粒体增生的特征, 以及细胞色素氧化酶阴性纤维, 与线粒体复合物 IV 的继发性缺

陷一致加以证实。眼外肌亦被用作 CPEO 诊断用组织来源,回顾性病例研究发现,在 CPEO 可疑患者进行眼袋手术或上睑下垂手术中获得的肌肉标本也可以进行有效的基因检测,同时避免了后续肢体肌肉活检以及随之造成的医疗成本增加<sup>[29]</sup>。

CPEO 的发生也可能是广义的线粒体肌病的一部分。最近研究发现,59 例有明确线粒体病患者中 51 例眼外肌受累,包括斜视、上睑下垂、进行性外眼肌麻痹<sup>[30]</sup>。另外一项回顾性研究显示,40 例迟发性 CPEO 多数表现为多系统受累,60% 的患者合并胃肠功能失调,40% 的患者合并偏头痛,5% 的患者合并心脏传导缺陷,2.5% 的患者合并色素性视网膜病<sup>[31]</sup>。这些研究表明,线粒体疾病的表现多为疾病谱而不是单一组织疾病,CPEO 的眼部表现很可能仅是临床表现的一个方面<sup>[1]</sup>。

CPEO 为进行性发展性疾病,目前尚无有效的治疗方法。发病初期以保守治疗为主,日常注意增进患者的营养状况,饮食中应有较多的动物蛋白,糖类和脂肪则应少食。大多数眼科医师早期不予任何药治疗,当累及眼肌出现上睑下垂并影响视功能时,手术是主要的治疗方法,手术方式的选择取决于提上睑肌的功能,如提上睑肌功能轻度受损,首选提上睑肌缩短和/或腱膜加强术;当提上睑肌功能进一步受损时,则倾向于额肌悬吊术,尽管面瘫在 CPEO 很常见,幸运的是患者的额肌总能保留足够的功能<sup>[32]</sup>。如果 Bell 征很差,患者术后发生暴露性角膜炎的概率会很高,因此建议患者局部应用人工泪液等润滑剂<sup>[33]</sup>。如果出现轻度复视或者斜视,可以采用棱镜进行校正。由于 CPEO 患者眼外肌虚弱通常融合力很差,因此达到棱镜精确校正很困难<sup>[33]</sup>。对于斜视非常明显的患者可考虑手术治疗,但术前一定要对术后预期效果有心理准备,因为许多患者术后斜视会复发并残留永久性复视<sup>[34-35]</sup>。随着基因诊断技术的日新月异,及早发现线粒体 DNA 的缺失及点突变可以帮助人们更好地诊断和认识 CPEO,从而能降低该病的发病率和死亡率,而将来的基因治疗则有望根治 CPEO。

#### 1.4 色素性视网膜病和其他眼部问题

色素性视网膜病变是一些线粒体源性疾病的非特异性表现,目前了解的比较清楚的有 NARP (neuropathy ataxia and retinitis pigmentosa), 临床表现为感觉神经障碍、共济失调和视网膜色素变性,NARP 是 mtDNA 上 T8993C 突变的结果,该位点位于线粒体复合体 V 上的 ATP 酶 6 亚基基因上。色素性视网膜病变也可以发生在其他许多线粒体疾病,包括 Leigh 综合征(累及基底节和脑干的退行性疾病)、MELAS 型线粒体脑病、MERRF 型线粒体脑病、Kearns Sayre 综合征和线粒体肌病<sup>[30]</sup>。最近一项回顾性研究发现,59 例已确诊线粒体疾病患儿中有 16 例伴视网膜色素改变<sup>[30]</sup>,其中 81% 的患儿至少罹患 1 种以上其他眼部疾病,包括上睑下垂(16 例)、眼球运动障碍(22 例)、严重的眼外肌麻痹(9 例)、斜视(4 例)、眼球震颤(9 例)、低视力(21 例)、屈光不正(26 例)、畏光(4 例)和部分或全部视神经萎缩(25 例)<sup>[30]</sup>。这些数据提示在临床中对疑似线粒体病患儿一定要行扩瞳后眼底检查和视网膜电图检查。

## 2 线粒体功能异常与眼部疾病

目前,一些常见眼病,如糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄

斑变性(age-related macular degeneration, AMD)等传统上认为不是线粒体起源,但越来越多的研究证实这些眼病的发生和发展与线粒体功能受损密切有关。

#### 2.1 线粒体病理生理学

作为一个高能量需求器官,眼特别容易受到线粒体损害的影响。线粒体是氧化应激产生和清除的主要场所。此外,线粒体通过释放线粒体内膜间隙里的细胞色素 C 启动细胞凋亡,细胞色素 C 在呼吸链的能量产生中具有不可或缺的作用。由于 mtDNA 不稳定性导致的累积氧化损伤目前已被公认与一些致盲眼病的发病机制有关,如糖尿病视网膜病变、AMD 和青光眼<sup>[31]</sup>。

#### 2.2 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变是年轻人盲的主要原因,该病的发病机制包括高血糖背景下视网膜线粒体进行性功能障碍,视网膜毛细血管细胞线粒体 DNA 损伤与细胞凋亡加速。基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinases-2, MMP2) 是介导此过程的核心蛋白,活化的 MMP2 通过调节 Hsp60 导致线粒体膜降解,同时损害间隙连接蛋白 43,该蛋白能激活凋亡程序,继而引发视网膜细胞凋亡<sup>[36]</sup>。锰超氧化物清除酶 (manganese superoxide dismutase, MnSOD) 的过度表达能降低 MMP2 介导线粒体损伤,从而抑制糖尿病视网膜病变的发展<sup>[37]</sup>。抑制 MMP2 活化的靶向治疗可能为糖尿病视网膜病变的治疗提供新的研究方向。

其他可能导致糖尿病视网膜病变氧化应激损伤的生物标志物亦被确定。通过对视网膜光损伤小鼠模型和氧化应激视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 损伤模型进行蛋白质组学分析鉴定,发现抗增生蛋白是视网膜细胞氧化应激新的生物标志物<sup>[38]</sup>。抗增生蛋白调控被认为是在衰老或糖尿病等氧化应激条件下视网膜细胞反应的早期信号。

最近的一些研究聚焦于抗氧化剂清除糖尿病诱导的氧化应激损伤。牛 RPE 细胞中 MnSOD 的过表达能保护这些细胞免于 mtDNA 损伤及呼吸链功能障碍,后者是葡萄糖诱导的氧化损伤<sup>[39]</sup>。另一项研究对一种新的抗氧化剂 SS31 进行了探讨,结果发现与单纯高糖介质模型组相比,SS31 处理后能降低葡萄糖诱导的视网膜细胞损伤,具体机制与减少氧化物的产生,减少对细胞的破坏,抑制细胞色素 C 释放有关<sup>[40]</sup>。这些发现提示,氧化应激介导的糖尿病视网膜损害具有潜在的可逆性。

#### 2.3 AMD

视网膜退行性疾病,尤其是 AMD 是导致老年人盲的主要原因,目前美国有 900 万 AMD 患者,预计 2050 年会达到 1780 万。中国 AMD 患者也有逐年增加的趋势。AMD 的重要发病因素是紫外线照射。研究发现,波长为 400~760 nm 的光线可特异地影响富含线粒体的组织,表现为降低线粒体脱氢酶活性和增加活性氧释放<sup>[41]</sup>。为了明确 mtDNA 异常是否与 AMD 有关,Kenney 等<sup>[42]</sup>对 AMD 患者和年龄匹配的对照人群视网膜和血中 mtDNA 进行比较,发现视网膜细胞中 mtDNA 重配和缺失比外周血中要多。AMD 患者有大量潜在致病意义的非同义基因变异,这些视网膜神经细胞中的线粒体基因改变似乎随着时间的推移而增加,这可能是 AMD 病变的结果,也可能是 AMD 进展的原因。

近年来,湿性 AMD 的治疗随着抗新生血管因子药物的应用取得突破性进展,但干性 AMD 尚无有效疗法,临床应用的 AREDS(age-related eye disease study)营养补充剂只能降低向进展期发展的风险,不能防止视觉丧失和地图状萎缩进展,目前的研究热点集中于减少来自视循环的有毒产物沉积、阻止玻璃膜疣形成、减轻炎症反应、减少视网膜感光细胞和 RPE 细胞凋亡等方面<sup>[43]</sup>。针对线粒体功能障碍在 AMD 发病中作用的干预研究近年也有相关报道,Sreekumar 等<sup>[44]</sup>发现线粒体源性多肽 Humanin 可以保护叔丁基过氧化氢(tert-Butyl hydroperoxide,tBH)诱导的人 RPE 细胞氧化损伤,减少细胞凋亡,重建线粒体功能,显示 Humanin 可能对防治 AMD 具有潜在作用。Terluk 等<sup>[45]</sup>对 AMD 患者视网膜标本进行了检测,发现线粒体 DNA 的损伤主要集中在 RPE 细胞,而损伤位点与线粒体 DNA 功能密切相关,推测 RPE 线粒体可能是防治 AMD 发生和发展的新靶点。

#### 2.4 青光眼

青光眼是全球致盲的第二大病因。截至 2010 年,世界范围内因青光眼致盲患者达 6 000 万余,预计到 2020 年青光眼盲患者近 8 000 万。青光眼是一种视神经疾病,与原发性线粒体视神经病变类似<sup>[46]</sup>。视神经充满线粒体,因此,当线粒体呼吸功能受到损害时 RGC 容易受累<sup>[47]</sup>。线粒体功能可能因核或 mtDNA 基因突变而受损,其他因素包括眼压增高引起的机械应力、慢性低灌注、有毒物质和光诱导的氧化应激等<sup>[46]</sup>。最近研究发现,OPA1 过表达对青光眼小鼠模型的 RGC 有保护作用,可降低细胞凋亡率,减轻青光眼视神经改变<sup>[48]</sup>。正常眼压性青光眼与几个核基因序列的累积变异有关,这些基因编码线粒体蛋白,包括参与线粒体融合的蛋白<sup>[49]</sup>。

小梁网发育不良是原发性先天性青光眼的主要特征,发育中的小梁对氧化应激造成的损害特别敏感,线粒体在原发性先天性青光眼发展中的作用是近年研究的热点之一。Tanwar 等<sup>[50]</sup>对 35 例先天性青光眼患者研究发现,与正常对照组比较,先天性青光眼组潜在致病性 mtDNA 突变增加,这些 mtDNA 突变可能导致小梁网细胞线粒体功能障碍,这些线粒体介导的小梁网损害也许可以采用抗氧化的方法进行早期治疗。

#### 3 小结

目前,线粒体病的治疗现状仍不尽如人意,大多数的研究是小样本的回顾性病例研究,缺乏正常对照,治疗和随访的时间均无统一标准,研究结果不一致。随着靶向药物发现、基因治疗和干细胞再生等技术的发展、融合和对疾病自然史的更全面的理解,尤其是对线粒体相关眼病而言,伴随着一些高度精密的无创诊断工具的出现,将其用于治疗前和治疗后评估眼的结构和功能,个体化基因组医学时代很快将要到来<sup>[51-52]</sup>。在欧洲和北美洲,许多针对 LHON 患者的神经保护药物分子已进入早期临床试验,关键基因治疗试验也已启动<sup>[53]</sup>。随着精确遗传操作技术的发展,直接纠正细胞内遗传缺陷可能成为未来的治疗手段,借助于体外受精技术阻断致病性 mtDNA 突变从亲代传给子代也是未来发展的方向之一。线粒体置换疗法包

括原核转移和减数分裂纺锤体核移植技术 2 种<sup>[54]</sup>。最近报道采用线粒体置换技术治疗 1 例携带 m. 8993T>G 突变的 Leigh 综合症女性患者,多次不明原因流产和胎停育,治疗后顺利生产 1 个男婴,跟踪 7 个月后婴儿身体正常,此报道引起广泛关注<sup>[55]</sup>。尽管上述治疗手段还不太成熟,或存在安全性和伦理争议,但它们的研究进展令人备受鼓舞,并终将让线粒体病患者受益。

#### 参考文献

- [1] Falk MJ. Neurodevelopmental manifestations of mitochondrial disease [J]. J Dev Behav Pediatr, 2010, 31 (7) : 610-621. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3181ef42c1.
- [2] Shamseldin HE, Alshammari M, Al-Sheddi T, et al. Genomic analysis of mitochondrial diseases in a consanguineous population reveals novel candidate disease genes [J]. J Med Genet, 2012, 49 (4) : 234-241. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-100836.
- [3] Chi CS. Diagnostic approach in infants and children with mitochondrial diseases [J]. Pediatr Neonatol, 2015, 56 (1) : 7-18. DOI: 10.1016/j.pedneo.2014.03.009.
- [4] Bargiela D, Yu-Wai-Man P, Keogh M, et al. Prevalence of neurogenetic disorders in the North of England [J]. Neurology, 2015, 85 (14) : 1195-1201. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001995.
- [5] Fraser JA, Biouss V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease [J]. Surv Ophthalmol, 2010, 55 (4) : 299-334. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.10.002.
- [6] Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, et al. Toxic optic neuropathies: an updated review [J]. Acta Ophthalmol, 2015, 93 (5) : 402-410. DOI: 10.1111/ao.s.12515.
- [7] Yu-Wai-Man P, Votruba M, Burté F, et al. A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies [J]. Acta Neuropathol, 2016, 132 (6) : 789-806. DOI: 10.1007/s00401-016-1625-2.
- [8] Anikster Y, Kleta R, Shaag A, et al. Type III 3-methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome, or Costeff optic atrophy syndrome): identification of the OPA3 gene and its founder mutation in Iraqi Jews [J]. Am J Hum Genet, 2001, 69 (6) : 1218-1224. DOI: 10.1086/324651.
- [9] Huizing M, Dorward H, Ly L, et al. OPA3, mutated in 3-methylglutaconic aciduria type III, encodes two transcripts targeted primarily to mitochondria [J]. Mol Genet Metab, 2010, 100 (2) : 149-154. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.03.005.
- [10] Reynier P, Amati-Bonneau P, Verny C, et al. OPA3 gene mutations responsible for autosomal dominant optic atrophy and cataract [J/OL]. J Med Genet, 2004, 41 (9) : e110 [2017-10-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342707. DOI: 10.1136/jmg.2003.016576.
- [11] González-Menéndez I, Reinhard K, Tolivia J, et al. Influence of opal mutation on survival and function of retinal ganglion cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56 (8) : 4835-4845. DOI: 10.1167/iov.15-16743.
- [12] Yu-Wai-Man P, Sitarz KS, Samuels DC, et al. OPA1 mutations cause cytochrome c oxidase deficiency due to loss of wild-type mtDNA molecules [J]. Hum Mol Genet, 2010, 19 (15) : 3043-3052. DOI: 10.1093/hmg/ddq209.
- [13] Milone M, Younge BR, Wang J, et al. Mitochondrial disorder with OPA1 mutation lacking optic atrophy [J]. Mitochondrion, 2009, 9 (4) : 279-281. DOI: 10.1016/j.mito.2009.03.001.
- [14] Yu-Wai-Man P, Shankar SP, Biouss V, et al. Genetic screening for OPA1 and OPA3 mutations in patients with suspected inherited optic neuropathies [J]. Ophthalmology, 2011, 118 (3) : 558-563. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.07.029.
- [15] Williams PA, Morgan JE, Votruba M. Opal deficiency in a mouse model of dominant optic atrophy leads to retinal ganglion cell dendropathy [J]. Brain, 2010, 133 (10) : 2942-2951. DOI: 10.1093/brain/awq218.
- [16] 胡欣欣,戴毅.线粒体动力学与视网膜神经节细胞[J].中华实验眼科杂志,2017,35(1):74-78. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.016.
- Hu XX, Dai Y. The role of mitochondrial dynamics in retinal ganglion

- cells [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(1): 74–78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.016.
- [17] Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy [J]. *Science*, 1988, 242(4884): 1427–1430.
- [18] Meyerson C, van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives [J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 1165–1176. DOI: 10.2147/OPTH.S62021.
- [19] Liu XL, Zhou X, Zhou J, et al. Leber's hereditary optic neuropathy is associated with the T1238C mutation in mitochondrial ND5 gene in six Han Chinese families [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(5): 978–985. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.09.003.
- [20] Abu-Amro KK, Jaber M, Hellani A, et al. Genome-wide expression profile of LHON patients with the 11778 mutation [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(2): 256–259. DOI: 10.1136/bjophthalmol.2009.165571.
- [21] Zhang J, Zhou X, Zhou J, et al. Mitochondrial ND6 T14502C variant may modulate the phenotypic expression of LHON-associated G11778A mutation in four Chinese families [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399(4): 647–653. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.07.135.
- [22] Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy [J]. *Brain*, 2009, 132(9): 2317–2326. DOI: 10.1093/brain/awp158.
- [23] Sadun AA, Morgia CL, Carelli V. Leber's Hereditary optic neuropathy [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2011, 13(1): 109–117. DOI: 10.1007/s11940-010-0100-y.
- [24] Schrier SA, Falk MJ. Mitochondrial disorders and the eye [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011, 22(5): 325–331. DOI: 10.1097/ICU.0b013e328349419d.
- [25] Wan X, Pei H, Zhao MJ, et al. Efficacy and safety of rAAV2-ND4 treatment for Leber's hereditary optic neuropathy [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21587 [2017-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26892229>. DOI: 10.1038/srep21587.
- [26] 张阳阳, 庞继景. Leber遗传性视神经病变研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(8): 755–759. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.018. Zhang YY, Pang JJ. Research progress of Leber hereditary optic neuropathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(8): 755–759. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.018.
- [27] Yang S, Ma SQ, Wan X, et al. Long-term outcomes of gene therapy for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy [J]. *EBio Medicine*, 2016, 10: 258–268. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.07.002.
- [28] Chinnery PF, Hudson G. Mitochondrial genetics [J]. *Br Med Bull*, 2013, 106: 135–159. DOI: 10.1093/bmb/ldt017.
- [29] McClelland C, Manousakis G, Lee MS. Progressive external ophthalmoplegia [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16(6): 53–57. DOI: 10.1007/s11910-016-0652-7.
- [30] Grönlund MA, Honarvar AK, Andersson S, et al. Ophthalmological findings in children and young adults with genetically verified mitochondrial disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(1): 121–127. DOI: 10.1136/bjophthalmol.2008.154187.
- [31] Picard M, Wallace DC, Burelle Y. The rise of mitochondria in medicine [J]. *Mitochondrion*, 2016, 30: 105–116. DOI: 10.1016/j.mito.2016.07.003.
- [32] de Castro FA, Cruz AA, Sobreira CF. Brow motility in mitochondrial myopathy [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2010, 26(6): 416–419. DOI: 10.1097/IOP.0b013e3181cb57a7.
- [33] Ahn J, Kim NJ, Choung HK, et al. Frontalis sling operation using silicone rod for the correction of ptosis in chronic progressive external ophthalmoplegia [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(12): 1685–1688. DOI: 10.1136/bjophthalmol.2008.144816.
- [34] Wallace DK, Sprunger DT, Helveston EM, et al. Surgical management of strabismus associated with chronic progressive external ophthalmoplegia [J]. *Ophthalmology*, 1997, 104(4): 695–700.
- [35] Tinley C, Dawson E, Lee J. The management of strabismus in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia [J]. *Strabismus*, 2010, 18(2): 41–47. DOI: 10.3109/09273971003758388.
- [36] Santos JM, Tewari S, Lin JY, et al. Interrelationship between activation of matrix metalloproteinases and mitochondrial dysfunction in the development of diabetic retinopathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(4): 760–764. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.07.066.
- [37] Mohammad G, Kowluru RA. Novel role of mitochondrial matrix metalloproteinase-2 in the development of diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3832–3841. DOI: 10.1167/iovs.10-6368.
- [38] Sripathi SR, Sylvester O, He W, et al. Prohibitin as the Molecular binding switch in the retinal pigment epithelium [J]. *Protein J*, 2016, 35(1): 1–16. DOI: 10.1007/s10930-015-9641-y.
- [39] Madsen-Bouterse SA, Zhong Q, Mohammad G, et al. Oxidative damage of mitochondrial DNA in diabetes and its protection by manganese superoxide dismutase [J]. *Free Radic Res*, 2010, 44(3): 313–321. DOI: 10.3109/10715760903494168.
- [40] Li J, Chen X, Xiao W, et al. Mitochondria-targeted antioxidant peptide SS31 attenuates high glucose-induced injury on human retinal endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(1): 349–356. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.11.122.
- [41] Osborne NN, Kamalden TA, Majid AS, et al. Light effects on mitochondrial photosensitizers in relation to retinal degeneration [J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(12): 2027–2034. DOI: 10.1007/s11064-010-0273-5.
- [42] Kenney MC, Attilano SR, Boyer D, et al. Characterization of retinal and blood mitochondrial DNA from age-related macular degeneration patients [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(8): 4289–4297. DOI: 10.1167/iovs.09-4778.
- [43] 许凯, 梁丽娜. 干性年龄相关性黄斑变性的治疗研究进展 [J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34(11): 1134–1136. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2016.11.003.
- [44] Sreekumar PG, Ishikawa K, Spee C, et al. The mitochondrial-derived peptide humanin protects RPE cells from oxidative stress, senescence, and mitochondrial dysfunction [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(3): 1238–1253. DOI: 10.1167/iovs.15-17053.
- [45] Terluk MR, Kapphahn RJ, Soukup LM, et al. Investigating mitochondria as a target for treating age-related macular degeneration [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(18): 7304–7311. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0190-15.2015.
- [46] Lee S, van Bergen NJ, Kong GY, et al. Mitochondrial dysfunction in glaucoma and emerging bioenergetic therapies [J]. *Exp Eye Res*, 2011, 93(2): 204–212. DOI: 10.1016/j.exer.2010.07.015.
- [47] Yang XJ, Ge J, Zhuo YH. Role of mitochondria in the pathogenesis and treatment of glaucoma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(22): 4358–4365.
- [48] Ju WK, Kim KY, Duong-Polk KX, et al. Increased optic atrophy type 1 expression protects retinal ganglion cells in a mouse model of glaucoma [J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 1331–1342.
- [49] Kumar S, Malik MA, Goswami S, et al. Candidate genes involved in the susceptibility of primary open angle glaucoma [J]. *Gene*, 2016, 577(2): 119–131. DOI: 10.1016/j.gene.2015.11.032.
- [50] Tanwar M, Dada T, Sihota R, et al. Mitochondrial DNA analysis in primary congenital glaucoma [J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 518–533.
- [51] 杨硕, 刘磊, 裴晗, 等. 腺相关病毒2-ND4基因转染细胞线粒体的研究 [J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(8): 693–695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.08.15. Yang S, Liu L, Pei H, et al. Study on transfection of adeno associated virus 2-ND4 gene into mitochondria [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(8): 693–695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.08.15.
- [52] 朱瑞琳, 杨柳. 视网膜内源性干细胞研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(9): 855–859. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.09.017. Zhu RL, Yang L. Advances of research on endogenous retinal stem cells [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(9): 855–859. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.09.017.
- [53] Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, et al. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(5): 521–537. DOI: 10.1038/eye.2014.37.
- [54] Shoubridge EA. Biomedicine: Replacing the cell's power plants [J]. *Nature*, 2016, 540(7632): 210–211. DOI: 10.1038/nature20483.
- [55] Zhang J, Liu H, Luo S, et al. Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease [J]. *Reprod Biomed*, 2017, 34(4): 361–368. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.01.013.

(收稿日期:2017-05-02 修回日期:2018-09-07)

(本文编辑:杜娟)