

环境因素在 Leber 遗传性视神经病变中的作用

冀延春 综述 管敏鑫 审校

【摘要】 Leber 遗传性视神经病变(LHON)是一种常见的与线粒体突变相关的母系遗传性疾病,在不同种族人群的 LHON 家系中,有 50% 以上是由于线粒体 DNA (mtDNA) 编码呼吸链复合体 I 上 ND1 G3460A、ND4 G11778A 和/或 ND6 T14484C 的原发性突变引起的。然而,线粒体病呈现多样化的表型,相同的线粒体 DNA 突变可以产生不同的表现型,且不同的 mtDNA 突变又可以产生相似的表现型。LHON 临床表型的多样性、男性多发、不完全外显和不同的基因表现度等现象提示还有其他因素(如环境、核修饰基因等)对疾病的发生及发展过程起到修饰作用,而环境因素如慢性氰化物中毒、吸烟、饮酒、创伤应激、营养缺乏及 mtDNA 甲基化等均可能影响正常的线粒体功能。因此,环境与基因遗传模式的相互作用可能对 LHON 产生影响。

【关键词】 Leber 遗传性视神经病变; 线粒体; 突变; 环境因素

Effect of environmental factors on Leber hereditary optic neuropathy Ji Yanchun, Guan Minxin. Giuseppe Attardi Institute of Mitochondrial Biomedicine, School of Life Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

Corresponding author: Guan Minxin, Email: gminxin88@zju.edu.cn

【Abstract】 Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is a maternally inherited disorder associated with mitochondrial DNA (mtDNA) mutations. In the LHON families in different ethnic backgrounds, the mutations of ND1 G3460A, ND4 G11778A and/or ND6 T14484C in the genes encoding subunits of respiratory chain complex I account for more than 50%. But, as we know, the phenotypes of mitochondrial diseases are varied, so the same mutational points may generate different clinical phenotypes, and conversely, different mtDNA mutation variants may generate the similar phenotypes. Some states of LHON including the prone to male, incomplete penetrance, and phenotypic variability of vision loss suggest that other modifier factors probably play a synergic role in the development of LHON. Environmental factor, such as chronic cyanide poisoning, smoking, drinking, trauma, nutrition deficiency and mtDNA methylation, affects mitochondrial function. Therefore, there is an inheritance of gene and environment interactions affecting LHON.

【Key words】 Leber hereditary optic neuropathy; Mitochondrion; Mutation; Environmental factor

Leber 遗传性视神经病变(Leber hereditary optic neuropathy, LHON)是一种双眼先后或同时发生的急性或亚急性无痛性视力减退、伴有中心视野缺失和色觉障碍且与线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 突变相关的母系遗传性眼底病变,主要累及视网膜、巩膜筛板前部的视盘黄斑束纤维,最后导致视神经退行性变^[1-2]。LHON 好发于男性,常于 20~35 岁发病。本病由 1858 年 von Graefe 等首先报告,1871 年 Theodor Leber 最早描述了该病的临床特征使之成为独立的疾病,因此将该病命名为 Leber 遗传性视神经病变。1988 年美国 Wallace

等^[3]发现了第一个与 LHON 有关的 mtDNA 突变位点 G11778A 后,认为 LHON 由 mtDNA 突变所致。目前认为 LHON 是由氧化磷酸化复合体 I 亚基 ND4 G11778A、ND1 G3460A 和 ND6 T14484C 这 3 个原发突变位点和一些致病性突变位点如 ND1 T3394C、tRNA^{Met} A4435G、ND4 G11696A、tRNA^{Thr} A15951G 突变等所致^[4-7],目前已报道有 50 多个 mtDNA 突变位点与 LHON 相关^[8]。然而在携带这些位点突变的母系成员中并不是所有成员都会出现 LHON 临床特征,而且在同一个家系内或不同家系间携带相同 mtDNA 突变的患者的发病年龄、视力损伤程度及发病过程也都不完全一致。LHON 的这种男性多发、不完全外显率和不同的基因表现度引起了学者的关注,Qu 等^[9-10]和 Tong 等^[11]发现,分别携带有原发性突变位点 G11778A、T14484C、G3460A 的中国 LHON 家系呈现极低的外显率,提示还有其他因素在该疾病的发生及发展过程中起到了修饰作用,包括个人因素、环境因素、核修饰基因等,特别是环境因素如慢

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.018

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAI09B03);浙江省教育厅高校科研计划项目(Y201225490)

作者单位:325035 温州医科大学 Attardi 线粒体生物医学研究院(冀延春);310058 杭州,浙江大学遗传学研究所(管敏鑫)

通信作者:管敏鑫,Email:gminxin88@zju.edu.cn

性氰化物中毒、吸烟、饮酒、创伤应激、营养缺乏以及 mtDNA 甲基化。本文着重阐述环境因素在 LHON 发生和发展中的作用。

1 氰化物中毒

人体内氰化物 (cyanide, CN) 的主要代谢途径是利用硫氰酸酶的作用将机体中的硫氰酸盐排出体外,硫氰酸酶可使 CN^- 变成低毒 SCN^- , 大约 90% 以上的 SCN^- 经肾脏随尿代谢产物排出体外,因此硫氰酸酶是 CN 解毒过程中的关键酶。硫氰酸酶主要存在于有机生物体多种组织细胞的线粒体中,肝脏和肾脏中含量较高。Nikoskelainen 等^[12] 和 Wilson 等^[13] 认为部分 LHON 患者硫氰酸酶的活性低下,导致 CN 在体内积聚,体内 CN 含量升高,抑制线粒体中细胞色素 C 氧化酶活性,使机体新陈代谢过程中线粒体氧化呼吸链功能障碍,引起神经毒性,最终导致视神经和其他中枢或周围神经的脱髓鞘病变。

Berninger 等^[14] 对急性期 LHON 患者白细胞中硫氰酸酶活性进行检测,发现 1 例患者血 CN 水平较高。Cagnianut 等^[15] 和 Poole 等^[16] 分别发现 LHON 患者肝活体组织细胞和直肠黏膜中的硫氰酸酶含量低于正常人,认为可能与硫氰酸酶有组织特异性同工酶有关,建议肝、直肠黏膜硫氰酸酶活性低的患者应进行白细胞等多种组织细胞的酶活性检测。由此可见,CN 的代谢障碍影响人体内线粒体呼吸链功能,提示 CN 可能是 LHON 的危险因素,但尚待更明确的实验加以证实。

2 吸烟和饮酒

吸烟和饮酒均能使人体内的小分子物质积聚从而与之相关的线粒体功能,有些甚至与 CN 发生协同作用而影响线粒体功能,使视神经发生病变,导致视力在短期内降低,出现典型的 LHON 表现。

2.1 吸烟

人体长期吸烟后可产生大量氧自由基,对生物大分子具有生物毒性作用,使生物体内脂质过处于氧化状态,需氧的线粒体不能及时供氧,导致内膜结构和功能的异常,如:(1)线粒体膜的信息传递功能降低,氧化呼吸链功能障碍。(2)膜的选择通透性和流动性减弱,线粒体氧自由基增多,导致线粒体功能和膜内酶活性下降。(3)线粒体膜的损伤导致膜酶活力失常。由于线粒体膜发生磷脂降解,使细胞色素 C 氧化酶及 ATP 合成酶二酶的活性减低,ATP 合成减少,mtDNA 损伤导致相关代谢酶转录和合成障碍,使能量需求高的视神经发生病变。另外,香烟可导致 CN 神经毒性,损害视神经^[17-18]。由此可见,烟草中含有引起线粒体发生氧化呼吸链改变的小分子物质,这些物质的积聚导致线粒体功能降低,产能减少,使视神经发生进行性改变。

Tsao 等^[19] 报道了一个 LHON 家系,该家系共包括六代 81 个母系成员,携带原发性 G11778A 和继发性 G13708A 突变。对该家系成员进行年龄、性别分层后,调查家系成员吸烟、年龄与 LHON 发病的关系,发现该家系疾病的好发年龄为 35 岁,与常见年龄为 25 岁不同,证实吸烟程度与 LHON 的表现型有关,且男性的表现率高于女性,老年组深度吸烟者表现率更高,说

明该家系中吸烟多和时间长增加 LHON 发生的风险。

2.2 饮酒

正常情况下,饮酒后 90% ~ 98% 的乙醇主要由胃吸收,然后在肝脏内的脱氢酶作用下代谢和分解,少量则由肾、肺及皮肤排出体外,仅有 3% 由尿液排出。由于乙醇是脂溶性的,因此进入体内后可迅速透过神经细胞膜,抑制神经细胞的活性,对中枢神经系统产生抑制作用。乙醇代谢产物中的乙醛对线粒体产生毒性作用,导致线粒体肿胀、线粒体嵴紊乱或消失,甚至导致线粒体膜破裂,使线粒体的氧化磷酸化呼吸链功能及脂肪酸氧化功能受损。此外,长期饮酒导致维生素的吸收和利用障碍,如硫胺物质的缺乏可影响脂类的合成与更新,长期缺乏造成中枢神经及周围神经的轴索变性及脱髓鞘,而其他类维生素如叶酸、烟酸、吡多醇等缺乏可引起神经细胞蛋白质和神经递质合成等异常,累及视神经则导致双眼视力进行性下降,出现中心暗点或旁中心暗点,这是 LHON 的典型症状^[20]。

Isashiki 等^[21] 对 2 型醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase 2, ADH₂) 和 2 型醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH₂) 的低 Km 值基因型进行 PCR 检测,包括 29 例携带线粒体 G11778A 突变的 LHON 患者、24 例线粒体 G11778A 突变携带者和无突变的 57 名正常对照者,未发现 LHON 患者和基因携带者的等位基因频率与正常人有所不同,但该研究的 LHON 患者仅有 6 例有过度饮酒史,而携带者和正常对照者均无饮酒史,因此不能得出饮酒对 LHON 具有影响的结论。Kirkman 等^[22] 收集了 125 个家系,包含 196 例患者和 206 个携带者,他们均携带 3 个原发性突变位点中的 1 个,分析家系成员的吸烟、饮酒史和其生活环境因素,发现 93% 的有吸烟史而无其他相关因素的男性有 LHON 样视力丧失,只有大量饮酒者由于 ADH₂ 和 ALDH₂ 的减少而表现出 LHON 的症状,因此认为吸烟和饮酒可能对 LHON 的表型产生影响。

3 创伤应激

创伤,尤其是颅脑外伤是多种病理和生化代谢参与的过程。颅脑外伤后急性线粒体破坏可导致线粒体结构、功能和代谢等一系列的改变,最终引起细胞死亡,包括:(1)主要表现在神经递质聚集,如兴奋性氨基酸。Gofort 等^[23] 在大鼠皮质神经细胞培养液中加入兴奋性氨基酸 5 min 后,大鼠视神经细胞肿胀,最后发生坏死。(2)线粒体中信号传递表达 Ca^{2+} 超载。Xiong 等^[24] 发现颅脑创伤后的细胞内线粒体的呼吸率以及呼吸过程中的控制比和 P/O 均呈下降状态,但是在实验中检测到线粒体内 Ca^{2+} 浓度却为增高状态,并持续 14 d,而当在这种状态下给予 Ca^{2+} 螯合剂 EGTA 后,以上几种相关指标则接近正常水平,表明颅脑损伤能够造成 Ca^{2+} 代谢稳态失调,过多的 Ca^{2+} 通过线粒体膜进入线粒体,抑制氧化呼吸链电子的传递和能量的转换。(3)颅脑损伤后的氧化应激主要是由于突然刺激线粒体后线粒体本身的抗氧化系统受到损伤或者代谢紊乱产生大量的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 所致,ROS 使蛋白质和 DNA 氧化,导致线粒体膜的流动性下降,酶活性减低甚至失活,并发生线粒体 DNA 突变,大量研究表明线粒体的酶活

性、代谢过程、分子形态、结构蛋白的改变对线粒体的稳定性和功能存在着广泛影响,最终将导致线粒体功能受损,ATP 合成减少,影响需求能量高的视神经功能。

Nagai 等^[25]报道,携带有 G11778A 突变的患者颅脑钝性外伤前未曾出现与视力损伤相关的眼科临床症状,但是受到伤及眼部的颅脑损伤并 9 个月后出现右眼进行性视力下降,并表现出典型的 LHON 症状。这可能是由于颅脑损伤后的病理生理过程和生化代谢产物影响到线粒体的功能,使携带 G11778A 突变者 LHON 隐性表型得以表达所致。此类患者在发病过程中,颅脑外伤起到的作用类似于吸烟和饮酒,与原发突变位点发生协同作用,从而影响 LHON 表型的表达。说明创伤应激可在短时间内诱导线粒体发生结构和功能损害,进而诱发 LHON 表型的出现。

4 营养缺乏

一些营养物质,如维生素如内硫胺、烟酸、吡多醇、维生素 B1、B12、叶酸等吸收及利用障碍,尤其维生素 B₁₂ 等缺乏可影响氧化呼吸链酶琥珀酸脱氢酶活性,使线粒体氧化磷酸化过程发生障碍,线粒体能量合成障碍,引起神经、肝脏、肾脏、骨髓等多脏器损伤。Pott 等^[26]发现 3 例线粒体原发突变的 LHON 患者同时血清中维生素 B12 降低,推测维生素 B₁₂ 的缺乏可能是这些患者发病的诱因。在各种内在因素和外在环境因素的相互作用下,营养缺乏导致线粒体氧化呼吸链功能改变,引起视神经发生病变,进而诱发 LHON。

5 mtDNA 甲基化

DNA 甲基化是由 DNA 甲基转移酶催化 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体,将胞嘧啶转变为 S-甲基胞嘧啶(^mC)的反应。CG (即 CpG) 二核苷酸是最主要的甲基化位点,在基因组中呈不均匀分布并广泛存在。DNA 甲基化后导致基因沉默,阻止甲基化区域的基因表达,使致病性基因得以表达,这种状态可在细胞分裂时传递给子代细胞^[27]。MtDNA 甲基化与细胞核 DNA 甲基化相类似^[28]。Minczuk 等^[29]报道了嵌合式锌指甲基化酶的 mtDNA 甲基化位点,通过在人 mtDNA 建立锌指结构选择性的连接序列研究,发现其不能连接普通的的目的序列,而是连接在具有母系遗传性的肌萎缩性共济失调的色素性视网膜炎和 Leigh 综合征 T8993G 突变位点上,该位点突变后其前一位点的胞嘧啶发生甲基化,从而使表型表达出来,而未甲基化的其他母系成员则没有表型表达,说明 mtDNA 甲基化在发病过程中与突变基因共同作用,促使疾病表型的表达。MtDNA 的甲基化是热点问题,LHON 也是以线粒体基因突变为特征的母系遗传病,可能也存在环境作用导致的 mtDNA 甲基化,造成线粒体拷贝数发生改变,线粒体转录因子不能正常发挥作用,使复制和表达受阻,原有的基因序列表达的表型也随之发生改变,蛋白质合成受阻,造成视神经萎缩。

6 其他因素

一些环境因素可致体内酸碱平衡、内分泌系统损害,引起

氧自由基、钙超载以及 NO 增多,造成线粒体缺氧性损害,如:(1)线粒体受到氧自由基损伤后使膜流动性发生异常,导致线粒体功能障碍和膜内酶活性下降。而线粒体膜磷脂降解则影响线粒体内细胞色素 C 氧化酶及 ATP 合成酶二酶的活性,使线粒体氧化磷酸化过程受阻,ATP 合成减少,线粒体功能受损。(2)可以增加一氧化氮合成酶(nitric oxide synthetase, NOS)活性,产生的 NO 增多。NO 能结合于线粒体内膜上,抑制氧化呼吸链中的辅酶 Q,使细胞色素氧化酶和细胞色素氧化还原酶的活性降低。上述这些小分子物质均可能诱导 mtDNA 突变,使线粒体稳定性发生改变,从而致使线粒体编码蛋白、能量代谢及线粒体功能发生改变,产能减少,诱发 LHON。DeHaan 等^[30]发现,神经胶质瘤细胞中由于缺氧导致线粒体复合体 I ND6 T14634C 发生突变, Qi 等^[31]报道了缺氧状态下产生的大量 ROS 在与线粒体复合体 I 突变相关的 LHON 致病过程中的作用,说明 ROS 可以增加线粒体突变所致视神经萎缩的表现度。

一些内分泌失调导致的疾病,如胰岛素依赖型糖尿病和生育过程等可诱发线粒体功能障碍,从而导致 LHON 的发生,如果能及时纠正这种由内分泌失调引起的症状则可使部分患者视力得到一定程度的恢复。Stone 等^[32]曾报道 1 个携带原发性 mtDNA G11778A 突变家系,其中的患者同时伴有胰岛素依赖型糖尿病,诊断为胰岛素依赖型糖尿病伴视神经萎缩,通过建立合理化的糖尿病治疗方案而控制血糖后,患者视力得到很大程度的恢复。Yen 等^[33]收集了 1 例携带 G11778A 突变但视力正常的女性,其生育第二个孩子后视力发生损害,证实为 LHON 患者。另外,有学者提出 LHON 的发病可能受雄激素的影响,而雌激素在情绪应激中呈现一定的保护作用。雌激素和雄激素也被认为是一种影响不同性别 mtDNA 突变者的特异性代谢因素。

上述因素能够诱使线粒体发生原发性或继发性突变,导致线粒体功能异常,线粒体编码的蛋白质不能按时合成,造成线粒体功能和稳定性发生改变,产生代谢废物如 ROS,使能量达不到视神经的需求。综上所述,环境因素可能在 LHON 的发生过程中发挥重要作用。

7 结语

LHON 是与 mtDNA 突变相关并受多因素影响的眼科遗传性视神经退行性病变,线粒体致病基因的突变达 50 余种,多种影响因素可修饰其临床表型,如遗传代数、种族、营养状态等。携带原发性突变位点的中国家系呈现极低的外显率,这些位点包括 8 个 G11778A、10 个 T14484C 和 5 个 G3460A^[9-11]以及 T3394C、G11696A、T14502C、A14693G 等^[7,34-36],提示环境因素可能影响该病的发生和发展,但是这些结论仍需确切证据加以证实。因此,就目前而言,对 LHON 发病过程中一些不能解释的现象仍需进行深入研究,为开展 LHON 的遗传咨询、预防和治疗提供理论依据。

参考文献

[1] Man PY, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy[J]. J

- Med Genet, 2002, 39(3) : 162-169. doi:10.1136/jmg.39.3.162.
- [2] Qu J, Guan MX. Molecular pathogenetic mechanism of Leber's hereditary optic neuropathy [J]. Chin J Optometry Ophthalmol, 2006, 8(6) : 341-348. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2006.06.001.
- [3] 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. doi:10.1126/science.3201231.
- [4] Qu J, Li RH, Zhou XT, et al. The novel A4435G mutation in the mitochondrial tRNA^{Met} may modulate the phenotypic expression of the LHON-associated ND4 G11778A mutation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(2) : 475-483. doi:10.1167/iovs.05-0665.
- [5] Qu J, Li RH, Zhou XT, et al. Cosegregation of the ND4 G11696A mutation with the LHON-associated ND4 G11778A mutation in a four generation Chinese family [J]. Mitochondrion, 2007, 7(1-2) : 140-146. doi:10.1016/j.mito.2006.11.015.
- [6] Li RH, Qu J, Zhou XT, et al. The mitochondrial tRNA^{Thr} A15951G mutation may influence the phenotypic expression of the LHON-associated ND4 G11778A mutation in a Chinese family [J]. Gene, 2006, 376(1) : 79-86. doi:10.1016/j.gene.2006.02.014.
- [7] Liang M, Guan MQ, Zhao FX, et al. Leber's hereditary optic neuropathy is associated with mitochondrial ND1 T3394C mutation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 383(3) : 286-292. doi:10.1016/j.bbrc.2009.03.097.
- [8] Brandon MC, Lott MT, Nguyen KC, et al. MITOMAP: a human mitochondrial genome database-2004 update [J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(suppl 1) : D611-D613. doi:10.1093/nar/gki079.
- [9] Qu J, Zhou XT, Zhang JJ, et al. Extremely low penetrance of Leber's hereditary optic neuropathy in 8 Han Chinese families carrying the ND4 G11778A mutation [J]. Ophthalmology, 2009, 116(3) : 558-564. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.022.
- [10] Qu J, Zhou XT, Zhao FX, et al. Low penetrance of Leber's hereditary optic neuropathy in ten Han Chinese families carrying the ND6 T11484C mutation [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(3) : 305-312. doi:10.1016/j.bbagen.2009.08.010.
- [11] Tong Y, Sun YH, Zhou XT, et al. Very low penetrance of Leber's hereditary optic neuropathy in five Han Chinese families carrying the ND1 G3460A mutation [J]. Mol Genet Metab, 2010, 99(4) : 417-424. doi:10.1016/j.ymgme.2009.12.004.
- [12] Nikoskelainen E, Sogg RL, Rosenthal AR, et al. The early phase in Leber's hereditary optic atrophy [J]. Arch Ophthalmol, 1977, 95(5) : 969-978. doi:10.1001/archoph.1977.
- [13] Wilson J, Linnell JC, Matthews DM. Plasma-cobalamins in neuro-ophthalmological diseases [J]. Lancet, 1971, 1(7693) : 256-261.
- [14] Berninger TA, Bird AC, Arden GB. Leber's hereditary optic atrophy [J]. Ophthalmic Paediatr Genet, 1989, 10(3) : 211-227.
- [15] Cagnianut B, Schnebli HP, Rhyner K, et al. Decreased thiosulfate sulfur transferase (rhodanese) in Leber's hereditary optic atrophy [J]. Klin Wochenschr, 1984, 62(18) : 850-854.
- [16] Poole CJ, Kind PR. Deficiency of thiosulphate sulphurtransferase (rhodanese) in Leber's hereditary optic neuropathy [J]. Br Med J, 1986, 292(6530) : 1229-1230.
- [17] Chang SS, Jiang WW, Smith I, et al. Chronic cigarette smoke extract treatment selects for apoptotic dysfunction and mitochondrial mutations in minimally transformed oral keratinocytes [J]. Int J Cancer, 2010, 126(1) : 19-27. doi:10.1002/ijc.24777.
- [18] Tan D, Goerlitz DS, Dumitrescu RG, et al. Associations between cigarette smoking and mitochondrial DNA abnormalities in buccal cells [J]. Carcinogenesis, 2008, 29(6) : 1170-1177. doi:10.1093/carcin/bgn034.
- [19] Tsao K, Aitken PA, Johns DR. Smoking as an aetiological factor in a pedigree with Leber's hereditary optic neuropathy [J]. Br J Ophthalmol, 1999, 83(5) : 577-581. doi:10.1136/bjo.83.5.577.
- [20] Cakir Y, Yang Z, Knight CA, et al. Effect of alcohol and tobacco smoke on mtDNA damage and atherogenesis [J]. Free Radic Biol Med, 2007, 43(9) : 1279-1288. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.07.015.
- [21] Isashiki Y, Tabata Y, Kamimura K, et al. Genotypes of aldehyde dehydrogenase and alcohol dehydrogenase polymorphisms in patients with Leber's hereditary optic neuropathy [J]. Jpn J Human Genet, 1997, 42(1) : 187-191. doi:10.1007/BF02766921.
- [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] Goforth PB, Ellis EF, Satin LS. Enhancement of AMPA-mediated current after traumatic injury in cortical neurons [J]. J Neurosci, 1999, 19(17) : 7367-7374.
- [24] Xiong Y, Peterson PL, Lee CP. Effect of N-acetylcysteine on mitochondrial function following traumatic brain injury in rats [J]. J Neurotrauma, 1999, 16(11) : 1067-1082.
- [25] Nagai A, Nakamura M, Kusuhara S, et al. Unilateral manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy after blunt ocular trauma [J]. Jpn J Ophthalmol, 2005, 49(1) : 65-67. doi:10.1007/s10384-004-0140-5.
- [26] Pott JW, Wong KH. Leber's hereditary optic neuropathy and vitamin B12 deficiency [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006, 244(10) : 1357-1359. doi:10.1007/s00417-006-0269-7.
- [27] Laird PW, Jaenisch R. The role of DNA methylation in cancer genetic and epigenetics [J]. Annu Rev Genet, 1996, 30 : 441-464. doi:10.1146/annurev.genet.30.1.441.
- [28] Vanyushin BF, Kirnos MD. Structure of animal mitochondrial DNA (base composition, pyrimidine clusters, character of methylation) [J]. Biochim Biophys Acta, 1977, 475(2) : 323-336. doi:10.1016/0005-2787(77)90023-5.
- [29] Minczuk M, Papworth MA, Kolasinska P, et al. Sequence-specific modification of mitochondrial DNA using a chimeric zinc finger methylase [J]. Proc Natl Acad Sci, 2006, 103(52) : 19689-19694. doi:10.1073/pnas.0609502103.
- [30] DeHaan C, Habibi-Nazhad B, Yan E, et al. Mutation in mitochondrial complex I ND6 subunit is associated with defective response to hypoxia in human glioma cells [J]. Mol Cancer, 2004, 3 : 19. doi:10.1186/1476-4598-3-19.
- [31] Qi X, Lewin AS, Hauswirth WW, et al. Optic neuropathy induced by reductions in mitochondrial superoxide dismutase [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(3) : 1088-1096. doi:10.1167/iovs.02-0864.
- [32] Stone EM, Newman NJ, Miller NR, et al. Visual recovery in patients with Leber's hereditary optic neuropathy and the 11778 mutation [J]. J Clin Neuroophthalmol, 1992, 12(1) : 10-14.
- [33] Yen MY, Yen TC, Pang CY, et al. Mitochondrial DNA mutation in Leber's hereditary optic neuropathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992, 33(8) : 2561-2566.
- [34] 赵福新, 周翔天, 瞿佳, 等. 中国 Leber 遗传性视神经病变 G11696A 突变的两个家系分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2007, 24(5) : 556-559. doi:10.3760/j.issn:1003-9406.2007.05.016.
- [35] 张永梅, 冀延春, 刘晓玲, 等. 线粒体 tRNA^{Glu} A14693G 可能是与 Leber 遗传性视神经病变相关的基因突变 [J]. 遗传, 2010, 32(4) : 353-359. doi:10.3724/SP.J.1005.2010.00353.
- [36] Zhao FX, Guan MQ, Zhou XT, et al. Leber's hereditary optic neuropathy is associated with mitochondrial ND6 T14502C mutation. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 389(3) : 466-472. doi:10.1016/j.bbrc.2009.08.168.

(收稿日期:2014-07-29)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)