epilepticus in sleep (ESES) [J]. Epilepsia, 2009, 50(6): 1517-1524.
[9] SANCHEZ F I, CHAPMAN K E, PETERS J M, et al. Continuous spikes and waves during sleep: electroclinical presentation and suggestions for management [J]. Epilepsy Res Treat, 2013: 583531. doi: 10.1155/2013/583531.
[10] FERNANDEZ I S, PETERS J M, HADJILOIZOU S, et al. Clinical staging and electroencephalographic evolution of continuous spikes and waves during sleep [J]. Epilepsia, 2012, 53(7): 1185-1195.
[11] FORTINI S, CORREDERA L, PASTRANA A L, et al. Encephalopathy with hemi-status epilepticus during sleep or hemi-continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a study of 21 patients [J]. Seizure, 2013, 22(7): 565-571.
[12] OZTOPRAK U, YAYICI K O, AKSOY E, et al. Spike-wave index assessment and electro-clinical correlation in patients with encephalopathy associated with epileptic state during slow sleep (ESES/CSWS), single-center experience [J]. Epilepsy Res, 2021, 170: 106549.
[13] MARESCAUX C, HIRSCH E, FINCK S, et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases [J]. Epilepsia, 1990, 31(6): 768-777.
[14] VAN DEN MUNCKHOF B, VAN DEE V, SAGI L, et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: a pooled analysis of 575 cases [J]. Epilepsia, 2015, 56(11): 1738-1746.
[15] 孟丽萍, 戴园园. 儿童睡眠中癫痫性电持续状态的临床分析及甲泼尼龙冲击治疗的随访研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 348-353.
[16] VAN DEN MUNCKHOF B, DE VRIES E E, BRAUN K P, et al. Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome [J]. Epilepsia, 2016, 57(2): e45-e50.
[17] RAPIN I. Autistic regression and disintegrative disorder: how important the role of epilepsy? [J]. Semin Pediatr Neurol, 1995, 2(4): 278-285.
[18] HOLMES G L, MCKEEVER M, SAUNDERS Z. Epileptiform activity in aphasia of childhood: an epiphenomenon? [J]. Epilepsia, 1981, 22(6): 631-639.
[19] MITCHELL W G. Status epilepticus and acute repetitive seizures in children, adolescents, and young adults: etiology, outcome, and treatment [J]. Epilepsia, 1996, 37(Suppl 1): S74-S80.
[20] HU L Y, SHI X Y, FENG C, et al. An 8-year old boy with continuous spikes and waves during slow sleep presenting with positive onconeuronal antibodies [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2015, 19(2): 257-261.
[21] SANCHEZ F I, TAKEOKA M, TAS E, et al. Early thalamic lesions in patients with sleep-potentiated epileptiform activity [J]. Neurology, 2012, 78(22): 1721-1727.
[22] KESSI M, PENG J, YANG L, et al. Genetic etiologies of the electrical status epilepticus during slow wave sleep: systematic review [J]. BMC Genet, 2018, 19(1): 40.
[23] BERG A T, BERKOVIC S F, BRODIE M J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 [J]. Epilepsia, 2010, 51(4): 676-685.
[24] GENCPINAR P, DUNDAR N O, TEKGUL H. Electrical status epilepticus in sleep (ESES)/continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) syndrome in children: an electroclinical evaluation according to the EEG patterns [J]. Epilepsy Behav, 2016, 61: 107-111.
[25] CARABALLO R H, FORTINI S, FLESLER S, et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep: unusual EEG patterns [J]. Seizure, 2015, 25: 117-125.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2022-07-05 修回日期:2022-11-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.12.011

· 综述 ·

儿童原发性辅酶 Q_{10} 缺乏症相关肾病研究进展

刘晨[1],陈丽清[2],赵玉华[2](1.内蒙古医科大学,呼和浩特 010000;2.内蒙古医科大学附属内蒙古自治区妇幼保健院,呼和浩特 010050)

[中图分类号]R725.9 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)12-0048-06

Progress of Primary CoQ_{10} Deficiency Related Nephropathy in Children

Liu Chen[1], Chen Liqing[2], Zhao Yuhua[2](1. *Inner Mongolia Medical University, Hohhot* 010000, *China*; 2. *Maternal and Child Health Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region Affiliated to Inner Mongolia Medical University, Hohhot* 010050, *China*)

肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)是一种儿童常见肾小球疾病,可对患儿健康造成严重不良影响。据统计,NS 在全球儿童中发病率为 2/100 000~7/100 000,普遍在 3~5 岁发病,青春期前男性发病率高于女性,青春期发病率无性别差异[1-2]。其中,激素耐药型肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome,SRNS)治疗效果

基金项目:内蒙古自治区卫生健康科技计划项目,编号 202201141。
作者简介:刘晨(1997.01-),女,硕士,主要从事儿童肾脏疾病及心血管疾病研究,E-mail:2207185326@qq.com。
通信作者:赵玉华(1976.01-),女,大学本科,主任医师,主要从事儿童肾脏疾病研究,E-mail:18347665766@163.com。

差，越来越多的研究开始探索 SRNS 的发病机制[3]，原发性辅酶 Q_{10}（CoQ_{10}）缺乏症引起广泛关注。CoQ_{10} 是脂溶性类维生素分子[4]，对线粒体氧化磷酸化过程及三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）的产生至关重要。原发性 CoQ_{10} 缺乏症导致 SRNS 的原因是参与 CoQ_{10} 生物合成的基因发生突变，主要致病基因有 *PDSS1*、*PDSS2*、*COQ2*、*COQ6*、*ADCK4*[5-6]。早期补充 CoQ_{10} 可明显降低尿蛋白、改善肾功能，甚至可以使患者痊愈。现对原发性 CoQ_{10} 缺乏症相关肾病进行综述。

1 CoQ_{10} 的生物合成

CoQ_{10} 又称“泛琨”，属于脂溶性蛋白，存在于真核生物的细胞膜上，主要通过氧化-还原循环作为酶反应的辅助因子[4]。CoQ_{10} 合成在线粒体内膜上的多酶复合体中进行。CoQ_{10} 主要由亲水性氧化还原活性苯醌环和嵌入细胞膜脂质双层的疏水性异戊二烯尾巴组成[5,7]，$CoQH_2$、CoQ 及 CoQH 是其不同氧化还原状态下的分子表达式。其中，CoQ_{10} 异戊二烯基尾巴上的残基个数在不同物种中存在差异。例如，人体中的 CoQ_{10} 包含 10 个异戊二烯单位，而在啮齿动物中及大肠埃希菌中分别为 9 个和 8 个。尽管饮食摄入可以提供少量的 CoQ_{10}，但人体中的 CoQ_{10} 仍主要依赖于内源性合成。具体包括 3 个步骤（图 1）[8]：（1）由 4-羟基苯甲酸酯合成包含氧化还原活性位点的苯醌结构，4-羟基苯甲酸酯是由酪氨酸、苯丙氨酸及对氨基苯甲酸经过一系列反应合成；（2）由乙酰 CoA 通过甲戊酸途径合成聚异戊二烯侧链，该步骤发生在线粒体外，这个侧链由酵母模型的 COQ1P 组装（PDSS1 和 PDSS2 作为异四聚体，是人类同源异构体），也决定了它的长度，其中 PDSS1/PDSS2 异戊四聚体形成异戊二烯磷酸合成酶，催化多异戊二烯尾部的合成，异戊二烯尾巴则是将 CoQ_{10} 定位在各种细胞的磷脂双分子层上；（3）这两个结构结合后通过羟基化、甲基化和脱羧基进一步修饰苯醌环结构，进一步形成 CoQ_{10}。

遗憾的是，目前关于 CoQ_{10} 生物合成的研究大多是在酵母模型中完成，其在人体中的合成途径尚未完全清楚。值得注意的是，目前已确定 *PDSS1*、*PDSS2*、*COQ2*、*COQ6*、*ADCK4*（*COQ8B*）等基因均参与 CoQ_{10} 的生物合成。其中，PDSS1/PDSS2 异戊四聚体催化多异戊二烯尾部的合成；*COQ2* 参与了异戊二烯链与苯醌环的缩合；*COQ6* 参与了对羟基苯甲酸酯的修饰；*ADCK4* 则是增加了复合物的催化活性，将中间产物的逃逸降到最低[9]。在人体中，参与 CoQ_{10} 生物合成途径任意一个基因发生突变，都会引起原发性 CoQ_{10} 缺乏症。

2 CoQ_{10} 的功能

2.1 参与线粒体氧化磷酸化

氧化磷酸化（oxidative phosphorylation）是一种代谢途径，依靠位于线粒体内膜的氧化呼吸链将碳水化合物和脂肪酸转化为富含能量的 ATP。氧化呼吸链是由嵌入线粒体膜的 5 种蛋白复合体组成，这些蛋白质复合体有 2 个主要功能：（1）将还原的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NADH）和黄素腺嘌呤二核苷酸（flavin adenine dinucleotide，FADH2）中的电子传递给氧分子；（2）合成 ATP[7]。CoQ_{10} 作为氧化呼吸链的中间物质，负责将电子从复合体Ⅰ和复合体Ⅱ传递到复合体Ⅲ，CoQ_{10} 合成缺乏时机体没有足够的 ATP 供能，从而导致乳酸堆积。肾小球足细胞作为高能量需求细胞，在机体供能不足的条件下功能受损，选择性滤过功能失调，从而导致 SRNS 引起蛋白尿。

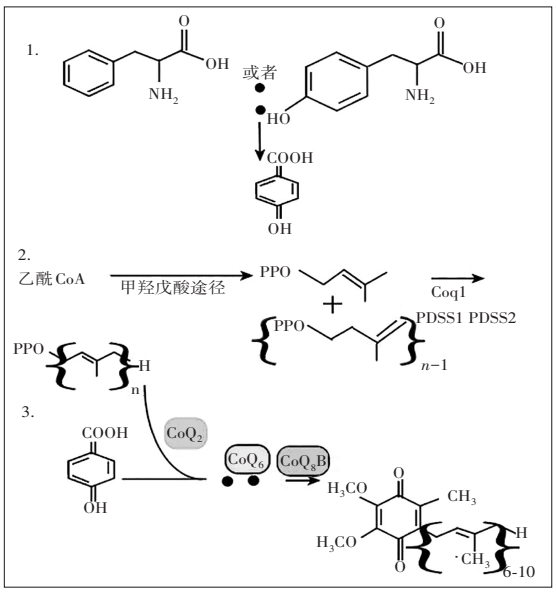


图 1 CoQ_{10} 的生物合成

2.2 抗氧化及抑制细胞凋亡

目前对 CoQ 如何发挥抗氧化作用的研究重点是 $CoQH_2$ 与脂质过氧化过程中形成的碳和氧中心自由基的相互作用。CoQ 是氧化呼吸链中重要的递电子体，它的还原形式 $CoQH_2$ 则可以作为抗氧化剂，灭活活性氧（reactive oxygen species，ROS），使细胞膜免受脂质过氧化。$CoQH_2$ 别名“泛醇”，是一种酚类抗氧化剂，通过递 H^+ 给脂质过氧化中产生的碳和氧中心自由基，可有效减少脂质过氧化[11-12]，同时还可间接产生其他类型的抗氧化剂，如 α-生育酚和抗坏血酸，有效灭活 ROS[13]。除抗氧化作用外，CoQ_{10} 还可抑制细胞凋亡。线粒体内存在线粒体通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore，MPTP），是细胞凋亡的开关。CoQ_{10} 缺乏的 *COQ6* 突变也会导致凋亡因子的上调[14]。从 *COQ2* 基因突变所致的 CoQ_{10} 缺乏的患者分离出的成纤维细胞显示 ROS 增多，证实了 *COQ2* 突变与 ROS 生成增加及促进细胞凋亡有关[5,15]。

2.3 参与嘧啶的从头合成

CoQ_{10} 在细胞中另一个重要的生化作用是通过其作为二氢罗酸脱氢酶的重要辅助因子来调节核苷酸的从头合成。二氢罗酸脱氢酶作为尿苷单磷酸（uridine monophosphate，UMP）合成必不可少的酶，定位于线粒体上，分为Ⅰ类酶和Ⅱ类酶，Ⅱ类酶为哺乳动物所特有，并且通过 CoQ_{10} 与氧化磷酸化过程联系紧密。CoQ_{10} 作为电子载体，可将从二氢罗酸脱氢酶中获得的电子与从复合体Ⅰ和复合体Ⅱ获得的电子共同运输到复合体Ⅲ。因此，CoQ_{10} 缺乏不仅会导致氧化磷酸化无法进行，还会使二氢罗酸脱氢酶丧失功能。

3 CoQ_{10} 缺陷相关基因突变所致的 SRNS

原发性 CoQ_{10} 缺乏症导致的肾脏表现为 SRNS，通常以蛋白尿开始，晚期可进展为终末期肾脏病，肾脏病变在 *COQ6*、*ADCK4* 基因突变中占主导地位[16]。发病年龄

可从婴儿期到青春期，偶有成人发病病例[13]。迄今为止，已知有 18 个基因参与人体 CoQ_{10} 的生物合成，其中 *COQ2*、*COQ6*、*PDSS1*、*PDSS2*、*ADCK4* 的突变（表 1）与 SRNS 关系密切[17-18]。*COQ2*、*COQ6* 或 *ADCK4* 的沉默会导致肾小球细胞 2 项关键功能（蛋白摄取和毒素隔离）的缺失[19-20]。因为这些基因具有多样性，同一基因的突变可与几种临床表现有关。该病的影响是全身性的，除了肾脏表现，还包括中枢神经系统、感官系统、骨骼肌、心脏等[13-14]。中枢神经系统表现为癫痫、脑病、共济失调、肌张力低下、小脑发育不良等；感官系统主要表现为双侧感音神经性耳聋（sensorineural hearing loss，SNHL）、视神经萎缩、视网膜病变等。

表 1　相关基因突变的特点

基因	定位	功能	主要发病年龄	肾脏表型	肾外表型
CoQ2	4q21.22-q21.23	参与异戊二烯链与苯醌环的缩合	婴儿期、幼儿期	FSGS	婴儿多系统疾病、癫痫、脑病、视网膜病变、SNHL
CoQ6	14q24.3	参与对羟基苯甲酸酯的修饰	婴儿期	FSGS	SNHL、视神经萎缩
PDSS2	6q16.3-q21	催化多异戊二烯尾部的合成	-	FSGS、DMS	进行性脑病、癫痫、肥厚型心肌病
ADCK4	19q	增加复合物的催化活性	青春期	FSGS	髓质肾钙质沉着症、癫痫

注：FSGS-局灶节段肾小球硬化症；DMS-弥漫性系膜硬化

3.1　*COQ2*

COQ2 位于 4q21.22-q21.23，是第一个被发现与原发性 CoQ_{10} 缺乏症相关的基因[21-22]。通常在婴儿期或幼儿期发病，也可青春期发病[23-24]。与其他参与 CoQ_{10} 生物合成的基因相比，*COQ2* 突变所致的临床表现更为广泛，包括 SRNS、婴儿多系统疾病、癫痫发作、脑病、视网膜病变等多系统功能障碍[14,24-25]。就肾脏而言，*COQ2* 的突变导致足细胞裂隙隔的异常定位，腔隙通道的崩溃以及线粒体畸形，还表现出有丝分裂吞噬水平和 ROS 的升高以及对氧化应激的敏感性增加[19]。肾脏病理以 FSGS 为主，电镜下通常表现为广泛消失的足细胞足突和异常增殖的线粒体。2020 年，Abdelhakim A H 等[20]发现了 *COQ2* 基因中 2 个新的隐性突变—NM_015697.8：c.288dupC，p.Ala97Argfs*56 和 NM_015697.8：c.376C>G，p。当它们在复合杂合状态下共同作用时，表现为肾病和视网膜病变。与其他形式 *COQ2* 突变导致的表型不同，这里并没有神经系统表现。值得注意的是，*COQ2* 是 CoQ_{10} 生物合成途径中唯一一个被明确报道与色素性视网膜炎样表现相关的基因，但原因至今未明[20]。尽管 *COQ2* 突变临床表型大多以脑病或脑病伴肾病出现，但也可以孤立性肾脏病的形式出现[24]。2021 年 Li M 等[24]对 1 个中国家庭中 2 例 SRNS 患儿及其家庭成员进行研究，发现了 *COQ2* 复合杂合突变 c.1058A>G，p.Y353C，父系；c.973A>G，p.T325A，母系，其中 p.Y353C 为新的突变。2 例患儿均表现为孤立的 SRNS，肾脏病理为 FSGS，但足细胞内大部分线粒体无异常增殖。这点与之前的报道不同，可进一步研究。

3.2　*COQ6*

原发性 CoQ_{10} 缺乏症患者的中枢神经系统常受影响，但在 *COQ6* 突变患者中并不典型。*COQ6* 位于 14q24.3，突变大多表现在感官系统和肾脏，主要为 SNHL 和进行性 SRNS，肾脏最常见的表型是 FSGS[3,23,26]。2017 年 Park E 等[27]报道，10 例 SRNS 合并 SNHL 的患儿，发现 6 例 *COQ6* 双等位基因突变。2020 年 Justine P R 等[17]报道了土耳其 2 例 *COQ6* 突变的案例（同胞），除肾脏表型外，还表现出 SHNL 和视神经萎缩。因此，对于有 SRNS 合并 SNHL 的患儿，应考虑 *COQ6* 突变导致的原发性 CoQ_{10} 缺乏症。Heeringa S F 等[28]证实，大鼠模型中 *COQ6* 位于肾小球足细胞的细胞突起和高尔基体及内耳的血管纹细胞中，与耳肾疾病的表型一致。α-CoQ6-TPEP2 免疫荧光研究显示，*COQ6* 表达于螺旋神经节以及血管纹和螺旋韧带细胞，这些细胞参与维持耳蜗管中的高钾浓度，这是 Corti 器官毛细胞声音传导所必需的。事实上，*COQ6* 突变不仅导致 SRNS 合并 SNHL，还会引起促凋亡因子的上调[28]。尽管 *COQ6*、*ADCK4* 突变以肾脏表现为主，但 *COQ6* 突变并没有伴随髓质肾钙质沉着症，这可能与 *COQ6* 和 *ADCK4* 蛋白质表达部位有关[29]。*ADCK4* 通常在近端小管和集合管中表达，而 *COQ6* 几乎只在肾小球中表达，而不是在小管中表达[28]。

3.3　*PDSS1* 及 *PDSS2*

尽管对 PDSS 的特性了解较少，但它们的功能在酵母模型中已被间接验证。*PDSS2* 基因位于 6q16.3-q21，编码十碳烯基二磷酸合成酶亚基 2，负责合成 CoQ_{10} 的十碳烯基尾巴，该基因与 *PDSS1* 基因形成异源四聚体[30-32]。*PDSS1* 及 *PDSS2* 基因突变与肾小球受累有关，携带 *PDSS2* 基因突变的小鼠肾脏表型为 FSGS[31]。肾脏表现既可以作为孤立的疾病出现，也可合并其他系统疾病，包括进行性脑病、癫痫发作和肥厚型心肌病等。Peng M 等[33]证明，肾小球足细胞对 *PDSS2* 基因突变表现出了极大的敏感性，因此 *PDSS2* 导致的 SRNS 更多见。2017 年 Iványi B 等[30]报告 1 例死亡男婴，患有 NS、多器官衰竭，临床怀疑为原发性 CoQ_{10} 缺乏症，尸检的基因检测发现 2 个新的未发表的 *PDSS2* 突变，这 2 个突变被认为是导致致命疾病的原因。肾小球尸检结果显示 DMS。Gasser D L 等[34]发现，在欧美 *PDSS2* 单倍型与 FSGS 和塌陷性肾小球病变的风险增加有关。但 *PDSS1* 基因突变引起的 SRNS 极少，目前因 *PDSS1* 基因突变导致的 SRNS 且伴其他系统表现的患者仅有 1 例[30]。患儿在生后前 6 个月出现 NS、发育不全、发育迟缓，迅速进展为肾衰竭，并在 16 个月时死亡[35]。

3.4　*ADCK4*（*COQ8B*）

ADCK4（编码含有 AARF 结构域的蛋白激酶 4）又称 *COQ8B*，属于蛋白激酶超家族，含有 1 个保守的结构域，具有蛋白激酶的催化活性，位于 19 号染色体上，是一种与内膜密切联系的线粒体基质蛋白[36-37]。Widmeier E 等[38]利用小鼠模型证明，*ADCK4* 是 CoQ_{10} 生物合成必不可少的一部分，并证明 *ADCK4* 稳定了肾小球足细胞中 CoQ 复合物。*ADCK4* 突变会破坏足细胞的 CoQ 复合体和细胞骨架的稳定性[37]。*COQ2*、*COQ6*、*PDSS2* 突变表现为多系统病变，肾脏病变只作为其中 1 个表型出现[39]。反之，*ADCK4* 突变通常表现为青春期发作的孤立性肾脏病，可伴有髓质肾钙质沉着症或癫痫在内的肾外表现[18,38]。Park E 等[29]对韩国在 1999－2016 年由

ADCK4 突变引起 SRNS 的儿童进行研究，肾活检显示所有患儿的足细胞线粒体异常，均伴有髓质肾钙质沉着症，均未出现其他肾外表现。值得注意的是，足细胞线粒体的异常程度在不同患者之间以及在同一患者的细胞之间不同，这是线粒体细胞病变特有的特征[29]。因此，原发性 CoQ_{10} 缺乏症可被认为是线粒体疾病[25]。Park E 等[29]认为，髓质肾钙质沉着症可能是 *ADCK4* 突变的另一个诊断标准。Fareed M 等[36]证明，*ADCK4* 具有在青春期发病的特点，多数患者幼年无症状，确诊时已进展为慢性肾脏病晚期。*ADCK4* 突变导致的慢性肾脏病晚期进展迅速，通常发生在 10～20 岁[39]。Widmeier E 等[38]认为，*ADCK4* 突变导致 SRNS 发病较晚的原因除了与基因突变有关，还可能与细胞氧化应激有关。有研究[40]显示 *ADCK4* 隐性突变在 SRNS、非肾病蛋白尿或原因不明的慢性肾脏病患者中的患病率为 5.8%。因此，对于青春期出现的孤立性蛋白尿或不明原因的慢性肾脏病晚期，可怀疑 *ADCK4* 突变。

4 原发性 CoQ_{10} 缺乏症相关 SRNS 的诊断

早期识别原发性 CoQ_{10} 缺乏症至关重要，考虑到及时补充 CoQ_{10} 可能延缓疾病进展、改善临床症状[25]。早期基因筛查可协助诊断[3]。儿童时期尿液筛查发现孤立性蛋白尿和不明原因的慢性肾脏病晚期，可怀疑原发性 CoQ_{10} 缺乏症[29-30]。对于可疑患者，首先应测定血乳酸水平[14]，血乳酸水平升高提示患原发性 CoQ_{10} 缺乏症可能性大。其次可完善骨骼肌活检和皮肤成纤维细胞活检，测定 CoQ_{10} 的浓度[27]。此外，生化分析也可协助诊断，分析复合体Ⅰ～Ⅲ的联合活性，若活性下降可认为是 CoQ_{10} 缺乏[25]。有专家[27]建议早期肾活检，认为虽然肾活检更具侵袭性但比生化和遗传学诊断更能提供线索，即发现足细胞线粒体异常增殖，这可能是诊断线索。2014 年 Ozaltin F[14]提出高效液相色谱法是诊断原发性 CoQ_{10} 缺乏症的金标准。

5 潜在且有效的治疗方案

5.1 补充 CoQ_{10}

早期补充 CoQ_{10} 被认为是有效的治疗方法[17,27]。然而，目前关于具体剂量的选择仍存在争议，大多数患者每天接受 CoQ_{10} 的经验剂量为 5～30 mg/kg[14,41-44]。Desbats M A 等[4]和 Eroglu F K 等[10]证明，早期每天 30 mg/kg 的 CoQ_{10} 治疗对肾脏有效。Korkmaz E 等[39]认为，在病程早期补充 CoQ_{10} 可逆转蛋白尿、改善肾功能。临床病例报告[28,45-46]显示，原发性 CoQ_{10} 缺乏症相关 SRNS 的患者补充 CoQ_{10} 后，蛋白尿显著减少。2018 年 Stańczyk M 等[3]报告了 1 例 *COQ6* 突变导致 SRNS 的 4 岁女孩，钙调神经磷酸酶抑制剂治疗无效，但口服 CoQ_{10} 30 mg/(kg·d) 12 个月后尿蛋白明显减少，并且认为 SRNS 患者补充 CoQ_{10} 时，剂量应根据蛋白尿程度做调整，而不是根据体质量；他们还推测不应把血清中 CoQ_{10} 的浓度作为治疗成功的指标，因为 CoQ_{10} 剂量、血清水平和临床改善之间缺乏相关性。补充 CoQ_{10} 除对 SRNS 有效外，也可改善慢性肾脏病患者的肾功能，减少对透析的需求[47-48]。尽管补充 CoQ_{10} 可改善肾功能，但也存在轻微的副作用，包括胃部不适、食欲不振、恶心、呕吐、腹泻、皮肤过敏反应和血压降低等[3]。部分患者存在对 CoQ_{10} 反应不佳，可能的原因：(1) CoQ_{10} 属于脂溶性化合物，具有高亲脂性和低亲水性，口服不利于全身吸收，而且进入中枢神经系统的药物浓度可能不足[38,49]；(2)除生物利用度低外，口服 CoQ_{10} 的亚细胞分布可能也存在问题，CoQ_{10} 靶向到脂质膜需要通过 CoQ_{10}A/B 穿梭，外源性 CoQ_{10} 在多大程度上可有效地进入这一途径尚不清楚[49]；(3)当出现不可逆转的肾脏损害或严重的其他系统损害时，补充 CoQ_{10} 也不能改善临床症状[27]。

5.2 CoQ_{10} 前体类似物

由于补充 CoQ_{10} 生物利用度较低，因此可选择水溶性更强的 CoQ_{10} 前体类似物 2,4-二羟基苯甲酸(2,4-dihydroxybenzoic acid，2,4-diHB)或香草酸。部分研究推测补充 CoQ_{10} 前体类似物可能会绕过合成途径中的缺陷[20]。2,4-diHB 就可绕过 CoQ_7 羟基酶介导的 CoQ_{10} 生物合成倒数第二步中的缺陷。补充 2,4-diHB 可以部分升高 CoQ_{10} 水平，显著延长存活时间；补充 2,4-diHB 后尽管仍有蛋白尿，但改善了肾小球硬化、血栓标志物的表达、提高血浆白蛋白水平、改善肾功能；使足细胞增加肾素和突触素的表达，保留了裂隙形态，不会使足突消失[37]。然而，2,4-diHB 不能改善 *ADCK4* 突变引起的足细胞细胞骨架的萎缩，提示这种细胞表型可能与 CoQ_{10} 缺乏无关[38]。尽管 2,4-diHB 或香草酸被预测为治疗由原发性 CoQ_{10} 缺乏症引起的 SRNS 的药物，然而到目前为止仍缺乏临床研究[49]。

5.3 环孢素

环孢素治疗对部分患者有效，其原因是环孢素能够通过与 MPTP 的基本成分亲环素 D 相互作用来抑制 MPTP，从而降低线粒体的通透性；同时环孢素还可稳定足细胞的细胞骨架[50-51]。2018 年 Stańczyk M 等[3]报告的 1 例 *COQ6* 突变导致 SRNS 的 4 岁女孩，在血管紧张素转换酶抑制剂和泼尼松治疗无效的情况下改用环孢素治疗后，尿蛋白轻度减少，但不久后出现了药物副作用如血清尿酸、尿素及血压升高。

6 展望

已知有超过 50 个基因可导致 SRNS，明确致病基因后可提供个性化的治疗方案。遗憾的是，SRNS 的病因和发病机制尚未完全清楚、药物治疗效果差，这仍然是目前临床研究的热点、难点。原发性 CoQ_{10} 缺乏症作为儿童 SRNS 的罕见病因近期已被报道。诊断原发性 CoQ_{10} 缺乏症相关的 SRNS 早期主要依靠于尿液筛查和基因检测，相关的突变基因主要有 *PDSS1*、*PDSS2*、*COQ2*、*COQ6*、*ADCK4*。早期补充 CoQ_{10} 及其前体类似物可改善临床症状甚至逆转病变。这强调了早期诊断、早期干预的重要性。同时，部分专家建议对所有 SRNS 儿童补充 CoQ_{10} 进行经验性治疗，这无疑为儿童 SRNS 的治疗提供了新思路。然而部分患者补充 CoQ_{10} 后症状并未改善，还需进一步研究 CoQ_{10} 的药代动力学及生物利用度。

参考文献：

[1] 张良，李志辉，段翠蓉，等. 原发性肾病综合征患儿 B 细胞活

化因子的表达及意义[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(7): 1-3.
[2] TAPIA C, BASHIR K. Nephrotic syndrome [M]. Stat Pearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
[3] STAŃCZYK M, BALASZ-CHMIELEWSKA I, LIPSKA-ZIETKIEWICZ B, et al. CoQ_{10}-related sustained remission of proteinuria in a child with *COQ6* glomerulopathy--a case report [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(12): 2383-2387.
[4] DESBATS M A, LUNARDI G, DOIMO M, et al. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q_{10} (CoQ_{10}) deficiency [J]. Journal of inherited metabolic disease, 2015, 38(1): 145-156.
[5] TAN W, AIRIK R. Primary coenzyme Q_{10} nephropathy, a potentially treatable form of steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(11): 3515-3527.
[6] DROVANDI S, LIPSKA-ZIĘTKIEWICZ B S, OZALTIN F, et al. Variation of the clinical spectrum and genotype-phenotype associations in coenzyme Q_{10} deficiency associated glomerulopathy [J]. Kidney international, 2022, 12(6): S0085-2538(22)00338-6.
[7] HERNÁNDEZ-CAMACHO J D, GARCÍA-CORZO L, FERNÁNDEZ-AYALA D J M, et al. Coenzyme Q at the hinge of health and metabolic diseases [J]. Antioxidants, 2021, 10(11): 1785.
[8] HARGREAVES I, HEATON R A, MANTLE D. Disorders of human coenzyme Q_{10} metabolism: an overview [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6695.
[9] HARGREAVES I P. Ubiquinone: cholesterol's reclusive cousin [J]. Ann Clin Biochem, 2003, 40: 207-218.
[10] EROGLU F K, OZALTIN F, GONC N, et al. Response to early coenzyme Q_{10} supplementation is not sustained in CoQ_{10} deficiency caused by *COQ2* mutation [J]. Pediatr Neurol, 2018, 88: 71-74.
[11] ERNSTER L, DALLNER G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function [J]. Biochim Biophys Acta, 1995, 1271(1): 195-204.
[12] JAMES A M, SMITH R A, MURPHY M P. Antioxidant and prooxidant properties of mitochondrial coenzyme Q [J]. Archives of biochemistry and biophysics, 2004, 423(1): 47-56.
[13] ALCAZAR-FABRA M, TREVISSON E, BREA-CALVO G. Clinical syndromes associated with coenzyme Q_{10} deficiency [J]. Essays Biochem, 2018, 62(3): 377-398.
[14] OZALTIN F. Primary coenzyme Q_{10} (CoQ_{10}) deficiencies and related nephropathies [J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(6): 961-969.
[15] SANTORO M M. The antioxidant role of non-mitochondrial CoQ_{10}: mystery solved! [J]. Cell Metab, 2020, 31(1): 13-15.
[16] BOUKALOVA S, HUBACKOVA S, MILOSEVIC M, et al. Dihydroorotate dehydrogenase in oxidative phosphorylation and cancer [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(6): 165-759.
[17] JUSTINE P R, ROUSSET-ROUVIERE C, GARAIX F, et al. *COQ6* mutation in patients with nephrotic syndrome, sensorineural deafness, and optic atrophy [J]. JIMD Rep, 2020, 54(1): 37-44.
[18] LOLIN K, CHIODINI B D, HENNAUT E, et al. Early-onset of *ADCK4* glomerulopathy with renal failure: a case report [J]. BMC Med Genet, 2017, 18(1): 28.
[19] ZHU J Y, FU Y, RICHMAN A, et al. A personalized model of CoQ_2 nephropathy rescued by the wild-type CoQ_2 allele or dietary coenzyme Q_{10} supplementation [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(9): 2607-2617.
[20] ABDELHAKIM A H, DHARMADHIKARI A V, RAGI S D, et al. Compound heterozygous inheritance of two novel CoQ_2 variants results in familial coenzyme Q deficiency [J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 320.
[21] QUINZII C, NAINI A, SALVIATI L, et al. A mutation in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (CoQ_2) causes primary coenzyme Q_{10} deficiency [J]. American journal of human genetics, 2006, 78(2): 345-349.
[22] DESBATS M, ANDREA M, VETRO E, et al. Primary coenzyme Q_{10} deficiency presenting as fatal neonatal multiorgan failure [J]. European journal of human genetics, 2015, 23(9): 1254-1258.
[23] GIGANTE M, DIELLA S, SANTANGELO L, et al. Further phenotypic heterogeneity of CoQ_{10} deficiency associated with steroid resistant nephrotic syndrome and novel CoQ_2 and CoQ_6 variants [J]. Clin Genet, 2017, 92(2): 224-226.
[24] LI M, YUE Z, LIN H, et al. *COQ2* mutation associated isolated nephropathy in two siblings from a Chinese pedigree [J]. Ren Fail, 2021, 43(1): 97-101.
[25] SCHIJVENS A M, VAN DE KAR N C, BOOTSMA-ROBROEKS C M, et al. Mitochondrial disease and the kidney with a special focus on CoQ_{10} deficiency [J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(12): 2146-2159.
[26] 万灵, 陈朝英. 原发性辅酶 Q_{10} 缺乏相关肾病的分子遗传学进展[J]. 临床儿科杂志, 2022(1): 73-77.
[27] PARK E, AHN Y H, KANG H G, et al. *COQ6* mutations in children with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis and sensorineural hearing loss [J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(1): 139-144.
[28] HEERINGA S F, CHERNIN G, CHAKI M, et al. *COQ6* mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness [J]. J Clin Invest, 2011, 121(5): 2013-2024.
[29] PARK E, KANG H G, CHOI Y H, et al. Focal segmental glomerulosclerosis and medullary nephrocalcinosis in children with *ADCK* mutations [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(9): 1547-1554.
[30] IVÁNYI B, RÁCZ G Z, GÁL P, et al. Diffuse mesangial sclerosis in a *PDSS2* mutation-induced coenzyme Q_{10} deficiency [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(3): 439-446.
[31] SAIKI R, LUNCEFORD A L, SHI Y, et al. Coenzyme Q_{10} supplementation rescues renal disease in *PDSS2* kd/kd mice with mutations in prenyl diphosphate synthase subunit 2 [J]. American journal of physiology renal physiology, 2008, 295(5): 1535-1544.
[32] SAIKI R, NAGATA A, KAINOU T, et al. Characterization of solanesyl and decaprenyl diphosphate synthases in mice and humans [J]. The FEBS Journal, 2005, 272(21): 5606-5622.
[33] PENG M, FALK M J, HAASE V H, et al. Primary coenzyme Q deficiency in *PDSS2* mutant mice causes isolated renal disease [J]. PLoS Genet, 2008, 4(4): 1-11.
[34] GASSER D L, WINKLER C A, PENG M, et al. Focal segmental glomerulosclerosis is associated with a *PDSS2* haplotype and, independently, with a decreased content of coenzyme Q_{10} [J]. American journal of physiology renal physiology, 2013, 305(8): F1228-F1238.
[35] VASTA V, MERRITT J L, SANETO R P, et al. Next-generation sequencing for mitochondrial diseases: a wide diagnostic spectrum [J]. Pediatrics international, 2012, 54(5): 585-601.
[36] FAREED M, MAKKAR V, ANGRAL R, et al. Whole-exome sequencing reveals a novel homozygous mutation in the *COQ8B* gene associated with nephrotic syndrome [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1-11.
[37] DAEHN I S. Mitochondria matter: a critical role of *ADCK4* in stabilizing the CoQ complex in podocytes in steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(6): 1167-1169.

[38] WIDMEIER E, YU S, NAG A, et al. *ADCK4* deficiency destabilizes the coenzyme Q complex, which is rescued by 2, 4-dihydroxybenzoic acid treatment [J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(6): 1191-1211.
[39] KORKMAZ E, LIPSKA-ZIETKIEWICZ B S, BOYER O, et al. *ADCK4*-associated glomerulopathy causes adolescence--onset FSGS [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(1): 63-68.
[40] SONG X, FANG X, TANG X, et al. *COQ8B* nephropathy: early detection and optimal treatment [J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(8): e1360.
[41] QUINZII C M, HIRANO M. Coenzyme Q and mitochondrial disease [J]. Developmental disabilities research reviews, 2010, 16(2): 183-188.
[42] EMMANUELE V, LóPEZ L C, BERARDO A, et al. Heterogeneity of coenzyme Q_{10} deficiency: patient study and literature review [J]. Archives of neurology, 2012, 69(8): 978-983.
[43] MONTINI G, MALAVENTURA C, SALVIATI L. Early coenzyme Q_{10} supplementation in primary coenzyme Q_{10} deficiency [J]. The new England journal of medicine, 2008, 358(26): 2849-2850.
[44] QUINZII C M, HIRANO M. Primary and secondary CoQ_{10} deficiencies in humans [J]. Bio Factors (Oxford, England), 2011, 37(5): 361-365.
[45] ASHRAF S, GEE H Y, WOERNER S, et al. *ADCK4* mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ_{10} biosynthesis disruption [J]. J Clin Invest, 2013, 123(12): 5179-5189.
[46] ATMACA M, GULHAN B, KORKMAZ E, et al. Follow-up results of patients with *ADCK4* mutations and the efficacy of CoQ_{10} treatment [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(8): 1369-1375.
[47] MACUNLUOGLU B, KAYA Y, ATAKAN A, et al. Serum coenzyme Q_{10} levels are associated with coronary flow reserve in hemodialysis patients [J]. Hemodialysis international, 2013, 17(3): 339-345.
[48] YEUNG C K, BILLINGS F T T, CLAESSENS A J, et al. Coenzyme Q_{10} dose-escalation study in hemodialysis patients: safety, tolerability, and effect on oxidative stress [J]. BMC Nephrol, 2015, 16: 183.
[49] HEREBIAN D, LOPEZ L C, DISTELMAIER F. Bypassing human CoQ_{10} deficiency [J]. Mol Genet Metab, 2018, 123(3): 289-291.
[50] FAUL C, DONNELLY M, MERSCHER-GOMEZ S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A [J]. Nature medicine, 2008, 14(9): 931-938.
[51] WALDMEIER P C, ZIMMERMANN K, QIAN T, et al. Cyclophilin D as a drug target [J]. Current medicinal chemistry, 2003, 10(16): 1485-1506.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2022-06-02 修回日期:2022-08-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.12.012

· 综述 ·

霉酚酸药动学及治疗药物监测在儿科中的研究进展

岳相燕 综述,樊继山 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)12-0053-06

Progress of Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid and Therapeutic Pharmacological Monitoring in Pediatrics

Yue Xiangyan, Fan Jishan (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

霉酚酸(mycophenolic acid,MPA)是一种常用免疫抑制剂,用于临床预防和治疗实体器官移植术后的抗免疫排斥反应和自身免疫性疾病。其主要作用机制是通过抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(inosine monophosphate dehydrogenase,IMPDH)活性,从而抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖和分化[1]。MPA 还可减少粘附分子的表达与炎症组织中淋巴细胞的浸润,发挥免疫抑制作用[2]。但 MPA 治疗窗窄,体内代谢呈非线性方式,且具有肝肠循环等特点,导致相同剂量下不同个体间存在药动学差异[3]。儿童生长发育迅速,各器官系统的功能随月龄/年龄的增长不断变化,儿童对 MPA 的药物代谢过程与成人明显不同,导致个体差异更为显著。因此在儿科患者的临床应用中,对 MPA 进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,TDM)非常必要。通过计算药时曲线下面积(area under the concentration time curve,AUC)评估药物暴露量,并实施个体化治疗。本文对 MPA 的药代动力学、目前常用于儿童 MPA 治疗药物监测的方法、AUC 的评估策略及其临床应用进行综述。

1 MPA 的药代动力学特征

临床上常用的 MPA 制剂包括霉酚酸酯(mycophenolate-mofetil,MMF)普通片、胶囊、分散片和霉酚酸钠肠溶片

基金项目:重庆市 2020 年科卫联合医学科研项目,编号 2020MSXM069。
作者简介:岳相燕(1999.11-),女,硕士,主要从事临床药学工作,E-mail:1780160836@qq.com。
通信作者:樊继山(1972.09-),男,博士,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail:river080@163.com。