

原发性辅酶 Q10 缺乏症 7 型的综合研究进展

陆 妹, 陈哲晖

厦门大学附属翔安医院儿内科, 福建 厦门 361100

【摘要】 原发性辅酶 Q10 缺乏症 7 型是一种罕见病, 为常染色体隐性遗传病, 导致线粒体病, 由于 COQ4 基因双等位基因致病性变异导致辅酶 Q10 生物合成障碍, 进而引起细胞线粒体能量代谢等异常, 造成多系统功能损害。近年来, 随着分子遗传学与代谢组学技术的进步, 原发性辅酶 Q10 缺乏症 7 型的临床表型及分子机制逐步得以阐明, 诊断仍具挑战性, 且治疗手段有限。本文对原发性辅酶 Q10 缺乏症 7 型的临床特征、病理机制、诊断及治疗方法进行综述, 并整合最新研究进展, 旨在促进该疾病的早期识别与精准干预, 为相关科研与临床实践提供理论依据。

【关键词】 原发性辅酶 Q10 缺乏症 7 型; COQ4 基因; 线粒体病; 能量代谢; 分子机制; 治疗策略

【中图分类号】 R58 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)01-0007-04

Comprehensive research progress on type 7 primary coenzyme Q10 deficiency LU Mei, CHEN Zhe-hui *Department of Pediatrics, Xiang'an Hospital, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361100, China*

【Corresponding author】 LU Mei

【Abstract】 Primary coenzyme Q10 deficiency type 7 is a rare disease. It is an autosomal recessive genetic disease which leads to mitochondrial disorder. It is caused by biallelic pathogenic variants in the COQ4 gene. The pathogenic variants cause coenzyme Q10 biosynthesis disorder, which in turn leads to abnormalities in mitochondrial energy metabolism and other functions. Finally, it results in multi-system damages. In recent years, advances in molecular genetics and metabolomics have gradually identified the clinical phenotypes and molecular mechanisms of primary coenzyme Q10 deficiency type 7. However, its diagnosis remains challenging. Its treatment options are also limited. This article reviews the clinical characteristics, molecular pathological mechanisms, diagnostic approaches and treatment for the disease. The aim is to facilitate early identification and precise intervention of the disease and provide a theoretical basis for related scientific research and clinical practice.

【Key words】 Primary coenzyme Q10 deficiency type 7; COQ4 gene; Mitochondrial diseases; Energy metabolism; Molecular mechanism; Treatment strategy

原发性辅酶 Q10 缺乏症(primary coenzyme Q10 deficiency, CoQ10D)是一类罕见病, 由于辅酶 Q10

(coenzyme 10, CoQ10)生物合成相关基因突变导致组织或细胞中 CoQ10 水平降低的遗传性疾病。原

[22] Jia N, Guo C, Nakazawa Y, et al. Dealing with transcription-blocking DNA damage: Repair mechanisms, RNA polymerase II processing and human disorders [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2021, 106:103192.

[23] 李东晓, 杨艳玲. Cockayne 综合征的临床及遗传学研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 9(33): 714-717.

[24] Rapin I, Lindenbaum Y, Dickson DW, et al. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum [J]. *Neurology*, 2000, 55(10):1442-1449.

[25] Karikkineth AC, Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, et al. Cockayne syndrome: clinical features, model systems and pathways [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 33:3-17.

[26] Jen M, Nallasamy S. Ocular manifestations of genetic skin disorders [J]. *Clin Dermatol*, 2016, 34(2):242-275.

[27] Wilson BT, Stark Z, Sutton RE, et al. The Cockayne Syndrome Natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care [J]. *Genet Med*, 2016, 18(5):483-493.

[28] Tsujimoto M, Nakano E, Nakazawa Y, et al. A case of Cockayne syndrome with unusually mild clinical manifestations [J]. *J Dermatol*, 2023, 50(4):541-545.

[29] Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C [J].

Neurology, 2012, 78(20):1560-1567.

[30] Damaj-Fourcade R, Meyer N, Obringer C, et al. Statistical approach of the role of the conserved CSB-PiggyBac transposase fusion protein (CSB-PGBD3) in genotype-phenotype correlation in Cockayne syndrome type B [J]. *Front Genet*, 2022, 13:762047.

[31] Cui S, Walker JR, Batenburg NL, et al. Cockayne syndrome group B protein uses its DNA translocase activity to promote mitotic DNA synthesis [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2022, 116:103354.

[32] Scheibye-Knudsen M, Ramamoorthy M, Sykora P, et al. Cockayne syndrome group B protein prevents the accumulation of damaged mitochondria by promoting mitochondrial autophagy [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(4): 855-869.

[33] Okur MN, Mao B, Kimura R, et al. Short-term NAD+supplementation prevents hearing loss in mouse models of Cockayne syndrome [J]. *NPJ Aging Mech Dis*, 2020, 6:1.

[34] Wang S, Min Z, Ji Q, et al. Correction to: Rescue of premature aging defects in Cockayne syndrome stem cells by CRISPR/Cas9-mediated gene correction [J]. *Protein Cell*, 2022, 13(8): 623-625.

(收稿日期:2025-10-16;修回日期:2025-10-20)

(本文编辑:侯晓林)

发性辅酶 Q10 缺乏症 7 型 (primary coenzyme Q10 deficiency type 7, CoQ10D7) 为 COQ4 基因变异引起,属于罕见亚型。COQ4 基因定位于 9q34.13, 编码的蛋白是辅酶 Q 生物合成途径中的核心成分之一,定位于线粒体内膜基质侧,作为辅酶 Q 合成酶复合体的关键结构蛋白,参与线粒体呼吸链电子传递过程^[1]。COQ4 双等位基因致病性变异可导致 CoQ10 合成障碍,引发线粒体结构与功能异常,主要表现为进行性神经系统损害^[2,3]。患者临床表现具有高度异质性,涵盖从遗传性痉挛性截瘫 (hereditary spastic paraplasia, HSP) 至复杂神经退行性病变等多种表型。

一项针对 87 例 HSP 患者的回顾性研究共鉴定出五种 COQ4 基因变异,患者主要临床表现为早发型单纯型痉挛性截瘫,扩展了 COQ4 相关疾病的表型谱^[2],进一步明确了 COQ4 基因在 HSP 中的致病作用,也首次报道了早发型单纯型 HSP 与 COQ4 基因之间的关联。笔者于 2019 年报道了我国一个线粒体脑肌病家系,患者的皮肤成纤维细胞中 CoQ10 浓度下降,线粒体呼吸链复合物 II 及 III 活性显著降低,确诊后口服大剂量 CoQ10 治疗,未再出现代谢危象等症,证实了 COQ4 基因 c.370G>A (p. Gly124Ser) 的致病性^[3]。同年, Ling^[4,5] 等分别报道了来自中国台湾和香港无血缘关系家庭的 14 例 CoQ10D7 患者,其中 13 例均携带 COQ4 基因 c.370G>A 变异。东亚人群中 COQ4 c.370G>A 的次要等位基因频率为 0.1504%,提示该突变可能为中国人中的一个奠基者突变。

随着基因检测技术和功能验证手段的发展,CoQ10D7 的诊断准确性不断提高,对其病理机制的理解亦日益深入。未来通过系统整合临床表型与分子遗传信息,有望推动 CoQ10D7 的精准诊断与个体化治疗策略的建立。

1 CoQ10D7 的临床表现与诊断

1.1 临床症状及体征 CoQ10D7 主要以神经系统损害为特征,常见症状包括肌无力、共济失调、癫痫发作及认知功能障碍。部分患者出现多系统损害,累及心脏、肾脏等器官,部分患者以运动障碍和肌张力异常为主,另一些则表现为癫痫或智力发育迟缓,偶有发展为多器官功能衰竭的重症病例,发病年龄、病情严重程度及进展速度差异显著,婴幼儿

期起病的患者并不少见。患者临床表型的多样性增加了诊断的复杂性。研究显示,临床表现与 COQ4 基因突变的类型及位置存在一定的基因型表型关联,提示在面对不明原因的神经肌肉疾病时,应结合家族史、临床特征及基因变异综合评估,以提高诊断准确性,减少误诊与漏诊^[6]。

1.2 实验室及影像学检查 在 CoQ10D7 的辅助诊断中,生化代谢检测与影像学评估具有重要价值。患者急性发作期血清乳酸水平升高,反映线粒体氧化磷酸化功能障碍所致的能量代谢异常。肌肉组织活检可见线粒体形态异常,如线粒体肿胀、嵴结构紊乱,并伴随组织中辅酶 Q10 含量显著降低。颅脑磁共振成像常提示中枢神经系统受累,典型表现为小脑萎缩、基底节区及脑白质信号异常等结构性改变,提示疾病对中枢神经系统的影响广泛。联合应用生化指标与神经影像特征有助于提升诊断敏感性与特异性,尤其在临床表现不典型或疾病早期阶段,可为后续分子遗传学检测提供线索,促进早期确诊与干预^[6]。

1.3 分子遗传学诊断 CoQ10D7 的遗传学病因主要为 COQ4 基因的双等位基因致病性变异,常见变异类型包括错义突变、无义突变、剪接位点变异及小片段插入/缺失。基因变异的位置与临床表型存在一定的相关性,位于第 1~4 号外显子的变异多与较轻表型相关,发病年龄较晚,辅酶 Q10 补充治疗反应良好,预后相对较好;而位于第 5~7 号外显子的变异则常导致早发、进展迅速的严重表型,对 CoQ10 治疗反应不佳,预后不良。东亚人群中常见的 c.370G>A 变异与严重的早发性多系统受累表型相关。高通量测序技术,特别是全外显子组测序,在 COQ4 基因变异筛查中展现出高效性和准确性,已成为确诊的核心手段。此外,基因型表型关系的研究不仅有助于预测疾病进程和预后,变异位点与类型对临床表现的预测相关性强,为制定个体化治疗方案与遗传咨询提供依据^[6]。

2 CoQ10D7 的分子机制与病理生理学

2.1 COQ4 蛋白的功能及其在 CoQ10 生物合成中的作用 COQ4 蛋白是线粒体内 CoQ10 生物合成所必需的关键组分,作为 CoQ10 合成酶复合体的核心结构蛋白,主要负责维持该多蛋白复合体的组装稳定性与功能完整性。研究证实,COQ4 不仅发挥结构支架作用,还直接参与 CoQ10 合成过程中的关键催化步骤。COQ4 介导辅酶 Q 前体分子 C1 位点的氧化脱羧反应,该反应为 CoQ10 生物合成通路中尚未完全阐明的两个关键步骤“脱羧与羟基化”的共

【基金项目】福建省自然科学基金面上项目(编号:2024J011347)

【通讯作者简介】陆妹,女,硕士,主任医师。中国医师协会医学遗传医师分会遗传咨询学组委员,中国妇幼保健协会儿童药食同源代谢干预专业委员会委员。主要研究方向:儿童遗传代谢病。

同化学过程,发生于同一氧化脱羧事件中^[7]。

COQ4 蛋白结构与其生物学功能密切相关。其功能缺陷可导致 COQ4 蛋白表达减少,合成酶复合体不稳定,从而阻碍 CoQ10 的正常合成,最终引发原发性 CoQ10 缺乏。患者的成纤维细胞研究表明,COQ4 突变导致 COQ4 蛋白水平下降,细胞及线粒体内 CoQ10 含量显著减少,同时代谢中间产物 6 脱甲氧基泛醌异常积聚,提示 CoQ10 合成通路在特定节点被阻断^[8]。

COQ4 作为 CoQ10 合成酶复合体的关键结构与催化蛋白,在维持辅酶 Q10 正常生物合成中发挥核心作用;其功能缺失通过破坏复合体稳定性和催化活性,导致 CoQ10 合成障碍,进而引发线粒体功能紊乱及相关临床表现。

2.2 CoQ10 缺乏对线粒体功能的影响 CoQ10 在线粒体电子传递链中作为移动电子载体,连接复合体 I、II 与复合体 III,保障电子传递效率,支持 ATP 的高效生成。CoQ10 缺乏可直接导致电子传递链功能受损,电子传递效率下降,ATP 合成减少,造成细胞能量供应不足,影响高能量依赖组织(如神经元、心肌细胞)的功能与存活^[9,10]。此外,CoQ10 作为一种脂溶性抗氧化剂,能够有效清除线粒体内的活性氧(reactive oxygen species, ROS),防止氧化应激损伤。当 CoQ10 水平降低时,ROS 清除能力减弱,导致线粒体内氧化应激水平升高,引发脂质过氧化、DNA 损伤及蛋白质氧化修饰,进而触发线粒体膜通透性改变、细胞凋亡及组织损伤^[11]。

CoQ10 在线粒体功能调控中的核心地位决定了其缺乏不仅导致能量代谢障碍,还加剧氧化应激,形成恶性循环,最终导致多系统器官损伤。因此,针对 CoQ10 缺乏症的治疗策略除补充外源性 CoQ10 外,还应考虑改善线粒体功能与减轻氧化应激的联合干预措施。

2.3 细胞和动物模型在 CoQ10D7 研究中的应用

细胞与动物模型是研究 CoQ10D7 病理机制及潜在治疗靶点的重要工具。通过基因编辑技术构建的模型可有效模拟 COQ4 突变所致的线粒体功能障碍与 CoQ10 缺乏表型。例如,来源于患者的皮肤成纤维细胞模型能够重现 COQ4 蛋白表达减少、CoQ10 水平降低、代谢中间产物积聚以及线粒体呼吸功能受损等特征,已成为研究疾病分子机制和筛选潜在药物的有效平台^[9]。

在动物模型方面,通过基因敲除或引入致病性 COQ4 变异的转基因小鼠,可表现出类似人类疾病的神经系统症状及多器官功能障碍,为研究疾病进

展动态及评估治疗干预效果提供了可靠的体内系统^[12]。

不同模型各有优劣。体外细胞模型便于分子机制解析和高通量药物筛选,但缺乏系统性;动物模型虽能反映复杂的病理生理过程,但构建周期长且成本较高。未来将二者结合,利用基因编辑技术优化模型的病理相关性,将为开发有效的治疗策略提供科学基础。

综上,细胞及动物模型在 CoQ10D7 的研究中发挥着不可替代的作用,不仅加深了对疾病机制的认识,也推动了新型疗法的探索和验证。

3 CoQ10D7 的治疗策略与未来方向

3.1 CoQ10 补充治疗的现状与挑战 口服补充 CoQ10 目前是治疗 CoQ10D7 的主要手段,基于其在线粒体电子传递链中的关键电子载体作用及抗氧化特性,可在一定程度上缓解因 CoQ10 合成障碍所致的线粒体功能异常。然而,临床应用仍面临诸多挑战。首先,口服 CoQ10 生物利用度较低,且个体间差异显著,影响治疗反应的稳定性与可预测性。其次,现有临床研究的给药方案(如剂型、剂量和给药途径)存在较大异质性,文献中常缺乏详细的剂量信息,导致疗效评估难以直接比较和评估。例如,口服补充多采用分次给药方案,治疗周期从数周至数月不等。此外,早期干预被认为对改善预后具有积极意义;部分病例研究表明,早期启动口服 CoQ10 补充可显著降低蛋白尿水平,延缓肾功能恶化^[13]。然而,仍需高质量的临床研究以明确最佳给药方案及治疗时间窗。另一方面,CoQ10 总体安全性良好,少数研究未报告严重不良事件,但其长期安全性仍需通过系统性随访进一步验证。因此,作为 CoQ10D7 的基础治疗策略,口服补充 CoQ10 亟需规范剂型与剂量选择,并结合患者个体特征优化治疗方案,以提升疗效与安全性。

3.2 新型治疗方法的研究进展 除传统 CoQ10 补充治疗外,近年来多种新型治疗策略正在积极探索,旨在针对 CoQ10 缺乏的分子机制实现更有效干预。基因治疗是一种潜在根治性手段,可通过修复或替代缺陷基因从根本上纠正 CoQ10 合成通路障碍,相关临床前研究已在动物模型中取得初步进展,但其临床转化仍受限于递送效率与安全性等问题^[14]。此外,线粒体靶向药物的研发受到广泛关注,此类药物可直接作用于线粒体,增强其功能或减轻氧化应激,从而改善细胞能量代谢状态。抗氧化剂联合治疗已被证实在线粒体病及相关疾病中

具有潜在优势;CoQ10 本身具备抗氧化活性,联合其他抗氧化剂如硫辛酸、N 乙酰半胱氨酸等,可能协同减轻氧化损伤^[15]。部分临床前研究及临床报道表明,这些新策略在神经退行性疾病、心力衰竭等 CoQ10 相关疾病中展现出良好的治疗前景^[13,14]。然而,上述方法在安全性、长期疗效及个体差异方面存在一定局限,需进一步优化治疗靶点与递送系统。基于 CoQ10D7 的分子机制,未来个体化治疗路径可能包括利用基因编辑技术精准修复特定突变,根据患者基因型与临床表型制定多模式联合治疗方案,以实现更优治疗效果。

4 未来研究方向与临床应用展望

未来 CoQ10D7 的研究与临床应用将依赖多学科协作与大数据分析技术。整合临床表型、基因组学、代谢组学等多组学数据,并结合机器学习与人工智能技术,深入解析疾病机制,识别新的治疗靶点与生物标志物,推动精准医疗^[16,17]。此外,建立国际合作数据库以促进罕见病例共享与治疗经验积累,对于 CoQ10D7 等罕见病尤为重要,有助于整合全球资源,开展大规模、多中心临床试验,优化治疗策略^[13]。基因编辑技术的快速发展,特别是 CRISPR/Cas9 等高精度基因修饰工具,为 CoQ10D7 的治疗带来革命性前景,未来有望实现根本性干预。在精准医疗理念推动下,基于个体遗传背景的定制化治疗将成为趋势,结合新型递送系统与分子靶向药物,有望显著提高治疗的针对性与有效性。CoQ10D7 的治疗将是多学科交叉融合的成果,依托大数据与先进技术,实现从基础研究到临床应用的无缝衔接,极大改善患者生活质量与预后。

5 结论

CoQ10D7 是一种罕见的线粒体疾病,临床表现异质性显著,遗传学与分子机制高度,研究证实 COQ4 基因在辅酶 Q10 生物合成中有关键调控作用,为靶向治疗提供了明确的干预靶点,标志着从传统症状管理向精准分子治疗转变的重要里程碑。CoQ10D7 的研究进展不仅对线粒体疾病研究具有深远意义,也为罕见病的诊治提供了宝贵范式。期待在多领域协同努力下,实现该病的精准诊断与个体化治疗,改善患者预后。

【参考文献】

[1] Laugwitz L, Seibt A, Herebian D, et al. Human COQ4 deficiency: delineating the clinical, metabolic and neuroimaging phenotypes [J]. J Med Genet, 2022,59(9):878-887.
[2] Wei Q, Yu H, Wang PS, et al. Biallelic variants in the COQ4 gene

caused hereditary spastic paraplegia predominant phenotype [J]. CNS Neurosci Ther, 2024,30(4):e14529.
[3] Lu M, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical phenotype, in silico and biomedical analyses, and intervention for an East Asian population-specific c.370G>A (p.G124S) COQ4 mutation in a Chinese family with CoQ10 deficiency-associated Leigh syndrome [J]. J Hum Genet, 2019,64(4):297-304.
[4] Ling TK, Law CY, Yan KW, et al. Clinical whole-exome sequencing reveals a common pathogenic variant in patients with CoQ(10) deficiency: An underdiagnosed cause of mitochondrialopathy [J]. Clin Chim Acta, 2019,497:88-94.
[5] Yu MH, Tsang MH, Lai S, et al. Primary coenzyme Q10 deficiency-7: expanded phenotypic spectrum and a founder mutation in southern Chinese [J]. NPJ Genom Med, 2019,4:18.
[6] Xie J, Jiang J, Guo Q. Primary coenzyme Q10 deficiency7 and pathogenic COQ4 variants: clinical presentation, biochemical analyses, and treatment [J]. Front Genet,2022,12:776-807.
[7] Pelosi L, Morbiato L, Burgardt A, et al. COQ4 is required for the oxidative decarboxylation of the C1 carbon of coenzyme Q in eukaryotic cells [J]. Mol Cell, 2024,84(5):981-989.
[8] Laugwitz L, Seibt A, Herebian D, et al. Human COQ4 deficiency: delineating the clinical, metabolic and neuroimaging phenotypes [J]. J Med Genet, 2022,59(9):878-887.
[9] Hargreaves I, Heaton RA, Mantle D. Disorders of human coenzyme Q10 metabolism: an overview [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18):6695.
[10] Mantle D, Millichap L, CastroMarrero J, et al. Primary coenzyme Q10 deficiency: an updated Review [J]. Antioxidants (Basel), 2023,12(8):1652.
[11] Vassiliou AG, Mastora Z, Jahaj E, et al. decreased serum coenzyme Q10 levels in critically ill patients with sepsis: results from a preliminary study [J]. Biol Res Nurs,2021,23(2):198-207.
[12] Pu TT, Wu W, Liang PD, et al. Evaluation of Coenzyme Q10 Deficiency and Therapeutic Interventions in Mouse Models of Cardiomyopathy [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2023, 81(4):259-269.
[13] Zhang L, Hall G, Han P, et al. Clinical followup of two families with glomerulopathy due to COQ8B gene variants and literature review [J]. Front Pediatr,2024,12:1378083.
[14] Al Saadi T, Assaf Y, Farwati M, et al. Coenzyme Q10 for heart failure [J]. Cochrane Database Syst Rev,2021,2:CD008684.
[15] Peugnet V, Chwastyniak M, Mulder P, et al. Mitochondrial targeted therapies require mitophagy to prevent oxidative stress induced by SOD2 inactivation in hypertrophied cardiomyocytes [J]. Antioxidants (Basel),2022,11(4):723.
[16] Li Z, Jiang X, Wang Y, et al. Application of machine learning in alzheimer's disease research: integration of omics, imaging, and clinical data [J]. Emerg Top Life Sci,2021,5(6):765-777.
[17] Zhang Y, Zhou M, Liu T, et al. Spatio temporal tensor multiTask learning for alzheimer's disease prediction in longitudinal studies [J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc,2022,2022:979-985.

(收稿日期:2025-10-15;修回日期:2025-10-20)

(本文编辑:侯晓林)