

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.04.005

误诊为重症肌无力的 MT-ATP6 基因突变相关晚发性 Leigh 综合征 2 例及文献复习^{*}

袁 梦^{1,2,3}, 陈 俊^{1,2}, 张 佳^{1,2}, 杨作臻⁴, 甘 靖^{1,2△}

(1. 四川大学华西第二医院儿科/出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041;

2. 发育与妇儿疾病四川省重点实验室, 成都 610041; 3. 宜宾市第二人民医院儿科,

四川宜宾 644000; 4. 赛福解码(北京)基因科技有限公司, 北京 100089)

[摘要] **目的** 探讨 MT-ATP6 基因突变(m. 9176T>C)相关晚发性 Leigh 综合征的临床特点和治疗方法。**方法** 回顾性分析 2 例被误诊为重症肌无力的 MT-ATP6 基因突变(m. 9176T>C)相关晚发性 Leigh 综合征患儿的临床资料,并复习相关文献。**结果** 例 1,男,于 13 岁 4 个月起病;例 2,女,于 9 岁 11 个月起病。2 例患儿均以眼睑下垂为首发症状就诊,初步诊断为重症肌无力(眼肌型),但头颅核磁共振成像检查结果均提示基底节及脑干存在异常信号影,基因检测提示线粒体环基因 MT-ATP6 基因突变(m. 9176T>C)。经“鸡尾酒疗法”治疗后 2 例患儿症状缓解并出院。**结论** 早诊断及治疗有助于改善 MT-ATP6 基因突变相关晚发性 Leigh 综合征患者预后。

[关键词] 重症肌无力;晚发性;Leigh 综合征;MT-ATP6 基因;基因突变**[中图分类号]** R764**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)04-0502-06

Late-onset Leigh syndrome associated with MT-ATP6 gene mutation in 2 cases misdiagnosed as myasthenia gravis^{*}

YUAN Meng^{1,2,3}, CHEN Jun^{1,2}, ZHANG Jia^{1,2}, YANG Zuozhen⁴, GAN Jing^{1,2△}

(1. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University/

Key Laboratory of Birth Defects and Related Women and Children's Diseases,

Ministry of Education, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Sichuan Provincial Key Laboratory of

Development and Women and Children's Diseases, Chengdu, Sichuan 610041, China;

3. Department of Pediatrics, Yibin Second People's Hospital, Yibin,

Sichuan 644000, China; 4. Cipher Gene LLC, Beijing 100089, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical features and treatment of late-onset Leigh syndrome associated with MT-ATP6 gene mutation (m. 9176T>C). **Methods** The clinical data of two children with late-onset Leigh syndrome associated with MT-ATP6 gene mutation (m. 9176T>C) who were misdiagnosed as myasthenia gravis were retrospectively analyzed, and the relevant literature was reviewed. **Results** Case 1, male, onset at the age of 13 years and 4 months; Case 2, female, onset at the age of 9 years and 11 months. The two children both presented to the doctor with ptosis as the first symptom, and the initial diagnosis was myasthenia gravis (ocular muscle type). The results of cranial MRI all showed abnormal signal shadows in the basal ganglia and brainstem, and genetic testing revealed a mutation in the mitochondrial ring gene MT-ATP6 gene (m. 9176T>C). After the treatment of cocktail therapy, the symptoms of 2 children were relieved and discharged. **Conclusion** Early diagnosis and treatment can help improve the prognosis of these patients.

[Key words] myasthenia gravis; late-onset; Leigh syndrome; MT-ATP6 gene; gene mutation

Leigh 综合征(LS)是一种由线粒体氧化磷酸化缺陷造成的进行性神经退行性疾病^[1-2]。常见临床表现包括喂养困难、肌张力障碍、共济失调、眼肌麻痹、构音障碍、癫痫发作、精神运动发育迟缓等,伴血液、

脑脊液、尿液中乳酸(Lac)增高^[3]。LS 预后差,患儿常于症状出现后 2 年内死亡,晚发性 LS 较为罕见,病程相对缓和,但由于其临床表现缺乏特异性,常易被误诊为其他导致肌无力的疾病^[4]。本研究对 2 例被

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82071686);四川省科技厅重点研发项目(2021YFS0093);四川大学华西第二医院科研基金(KL115, KL072)。 作者简介:袁梦(1987—),主治医师,学士,主要从事小儿神经方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: gordonrachel@scu.edu.cn。

误诊为重症肌无力的晚发性 LS 患儿临床资料进行回顾性分析并复习相关文献,旨在为该类患儿的诊疗提供经验。

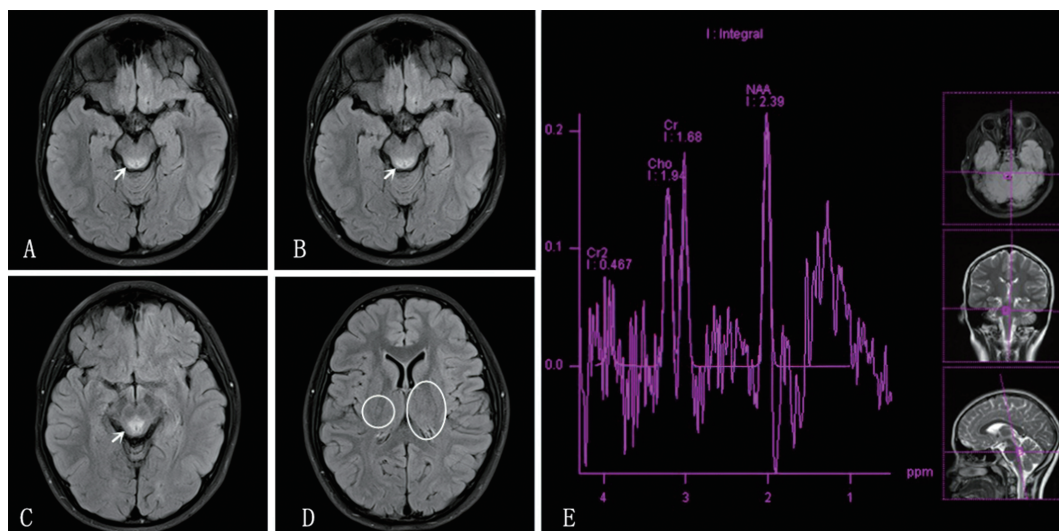
1 临床资料

1.1 基本病史

例 1,男,13 岁 4 个月,因“双侧眼睑下垂 1 个月”入院。眼睑下垂伴眼睑水肿、复视、眼痛,晨轻暮重,活动耐量稍下降,外院诊断“重症肌无力(眼肌型)”,给予溴吡斯的明及激素治疗但效果欠佳。既往史及个人史无特殊情况。家族史:患儿弟弟及表妹均于 9 岁左右患“呼吸道感染”后猝死;患儿表弟 4 岁时被开水烫伤,随后出现高热、语言和运动明显倒退(此前生长发育正常),不能行走、说话。基因检查提示 MT-ATP6 基因突变(m. 9176T>C),考虑 LS,给予“鸡尾酒疗法”治疗后语言、运动功能逐渐好转,目前 8 岁龄,运动正常,语言稍落后;患儿父母体健。查体:步态正常,视力、视野粗测正常,双侧眼睑下垂,瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,眼球活动正常,四肢肌力、肌张力正常。辅助检查:抗乙酰胆碱受体免疫球蛋白 G (IgG)抗体阳性(0.95 mmol/L);新斯的明试验、疲劳试验、重复电刺激、脑电图结果均正常;血 Lac、脑脊液

Lac 检测值均在正常范围内。头颅磁共振成像(MRI)示:导水管周围脑白质区纵行条片状异常信号,双侧背侧丘脑和基底节区片状异常信号。磁共振波谱成像(MRS)示:导水管周围脑白质呈 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/肌酸(Cr)减低,可见明显的 Lac 峰。见图 1。

例 2,女,9 岁 11 个月,因“双侧眼睑下垂、复视 6 d”入院。眼睑下垂,晨轻暮重,伴复视、眼球活动受限。门诊完善相关检查考虑“重症肌无力(眼肌型)”,予溴吡斯的明治疗但效果欠佳。既往史、个人史、家族史无特殊情况。查体:步态正常,双侧眼睑下垂,双侧眼球向上运动活动稍受限,复视、瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,四肢肌力、肌张力正常。辅助检查:新斯的明试验呈可疑阳性;抗乙酰胆碱受体 IgG 抗体阳性(0.92 mmol/L);疲劳试验、重复电刺激、脑电图结果均正常。入院后查血 Lac 升高(2.92 mmol/L)、脑脊液 Lac 升高(3.64 mmol/L)。头颅 MRI 示:中脑导水管周围组织、桥脑背侧和延髓有斑片样信号异常,以中脑导水管周围组织信号异常显著。MRS 示:倒置的 Lac 峰稍明显,提示遗传代谢性疾病可能性大。见图 2。



A、B、C、D:头颅 MRI 图像,白色箭头示导水管周围脑白质区纵行条片状异常信号,白色圆框示双侧背侧丘脑和基底节区片状异常信号;E: MRS 图像。

图 1 例 1 患儿头颅 MRI+MRS 图像

1.2 基因检测方法

1.2.1 高通量靶向测序

抽取先证者及父母外周血 2 mL,使用试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取外周血 DNA,采用 Qubit 定量后,使用超声破碎仪将 DNA 打碎至 150~350 bp,进行聚合酶链式反应(PCR)扩增和文库构建。采用覆盖全外显子和线粒体基因的 panel(iWES,北京赛福解码基因科技有限公司)进行捕获建库,采用双末端(Paired-End)测序策略。Raw data > 10 G, Q30 ≥ 80%,确保线粒体基因区域测序深度达到

8 000×以上。

1.2.2 生物信息学分析和 Sanger 测序验证

测序仪下机原始数据使用 BWA 软件比对人类参考基因组 GRCh38/hg38,采用 GATK 进行变异检出。使用 Annovar 工具对 .vcf 变异文件进行注释。致病变异位点筛选:(1)筛选出外显子区和线粒体区域变异、非同义变异位点;(2)HGMD、gnomAD 等数据库中未见或携带率小于 5%;(3)参考 dbSNP、OMIM、HGMD、ClinVar 等多种数据库对致病变异位点进行评估;(4)使用 SIFT、Polyphen2、LRT、MutationTast-

er 等多种预测软件进行基因突变打分预测。

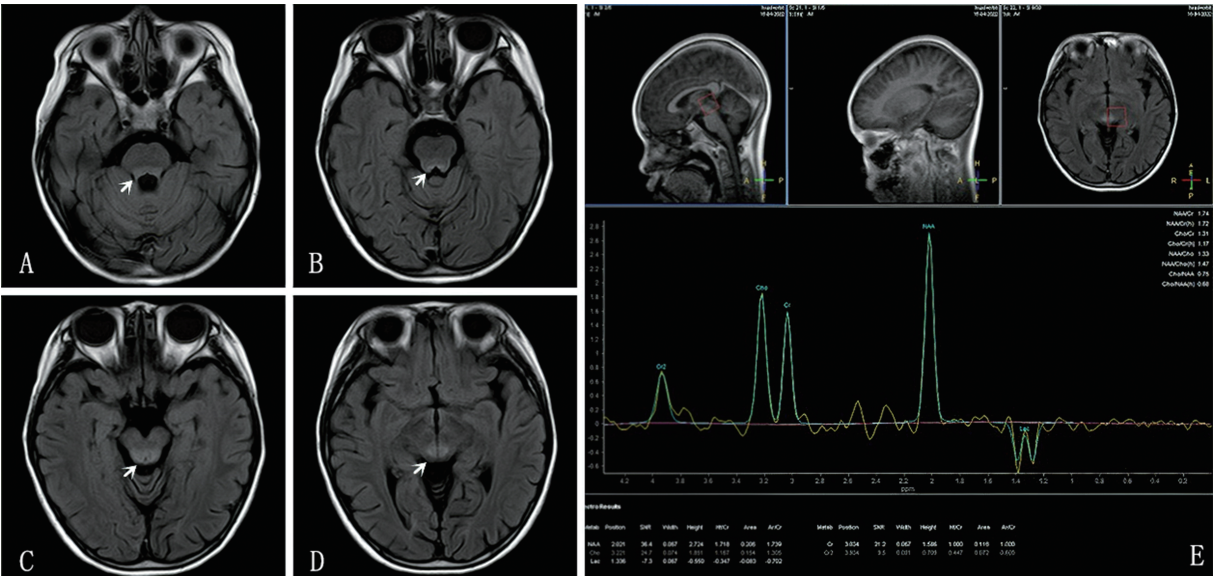
1.2.3 变异的致病性分析

根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)遗传变异分类标准与指南,对变异的致病性进行判定。

1.3 基因检测结果

2 例患儿均检出 MT-ATP6 基因存在 m. 9176T>C 突变(图 3),均为均质突变(即突变后绝

大部分线粒体基因的序列一致),突变比例分别为 99.4%和 100.0%。由于例 1 患儿家系中的表弟有明确的位点突变,作者对其家系进行线粒体基因突变验证(图 4),发现该患儿突变来源于外婆,突变比例为 21.19%;母亲突变比例为 97.95%,父亲为野生型;小姨突变比例为 95.50%,表弟(小姨的儿子)突变比例为 99.89%,舅舅突变比例为 57.44%。例 2 患儿变异来源于母亲,其母亲表型正常。



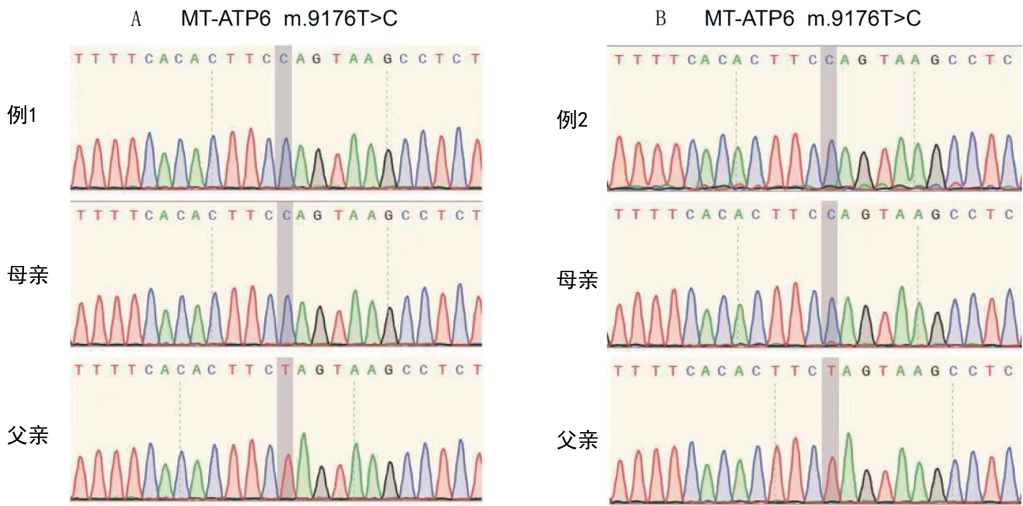
A、B、C、D:头颅 MRI 图像,白色箭头示中脑导水管周围组织、桥脑背侧和延髓有斑片样信号异常;E:MRS 图像。

图 2 例 2 患儿头颅 MRI+MRS 图像

1.4 诊疗经过及预后

根据临床表现及实验室检查、基因检查结果,明确 LS 诊断后,参考国内外报道的 MT-ATP6 基因突变(m. 9176T>C)所致晚发性 LS 的诊疗情况(表 1),对 2 例患儿采用“鸡尾酒疗法”(维生素 B₁,10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹;维生素 B₂,10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹;维生素 C,10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹;维生素 E,10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹;左

卡尼汀,50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹;辅酶 Q10,10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)改善代谢。例 1 患儿治疗 10 d 后双侧眼睑下垂恢复,其他临床表现正常;例 2 患儿治疗 3 个月,眼睑下垂及复视明显改善,但在长时间活动后仍有肢体乏力表现,复查血 Lac 为 1.29 mol/L,较此前明显下降。



A:例 1 患儿 MT-ATP6 基因突变(m. 9176T>C)图,变异来源于其母亲;B:例 2 患儿 MT-ATP6 基因突变(m. 9176T>C)图,变异来源于其母亲。

图 3 2 例患儿线粒体基因突变位点

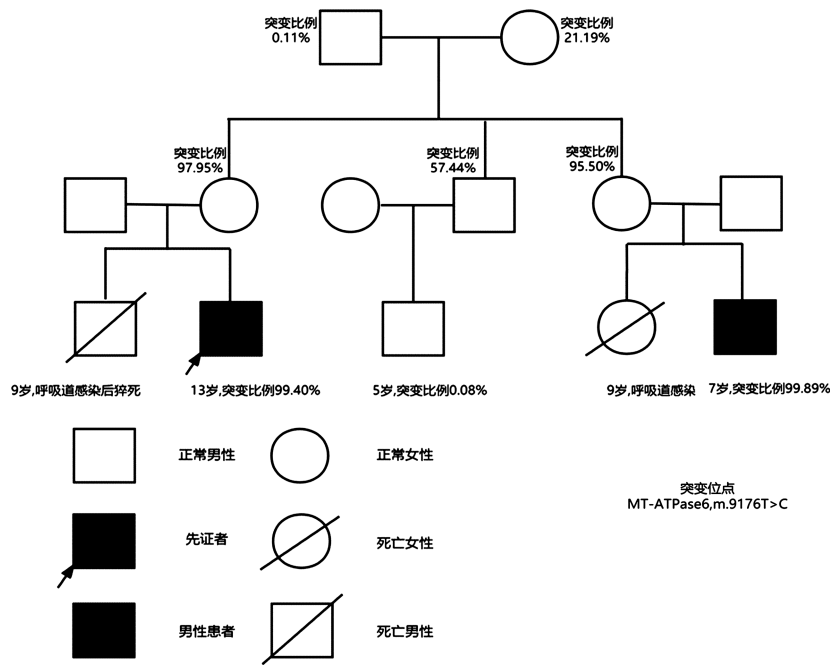


图 4 例 1 患儿家系图

表 1 MT-ATP6 基因突变(m. 9176T>C)相关晚发性 LS 患者临床资料

纳入文献	性别	起病年龄 (岁)	临床表现	头颅影像学表现	治疗	预后
OH 等 ^[5]	男	20	双侧疲劳性眼睑下垂	MRI:中脑导水管周围灰质对称高信号	未提及	未提及
ICHIKAWA 等 ^[6]	男	10	初为双侧眼睑下垂、波动性斜视,3周后突然出现头痛、恶心、呼吸困难、吞咽障碍,随后出现昏迷、呼吸衰竭	MRI:中脑背侧和丘脑内侧-下丘脑病变	鸡尾酒疗法	治疗至 12 岁,病情稳定
CAMPOS 等 ^[7]	男	3	初为共济失调,在发热后迅速出现昏迷、反复呼吸暂停、肌张力障碍	MRI:基底节、丘脑、导水管周围和脑室周围	未提及	死亡
LIANG 等 ^[8]	男	12	初为发热后出现上睑下垂、声音嘶哑、不能行走,2 个月后可嗜睡、肌张力障碍、吞咽困难、四肢无力及呼吸和循环衰竭	MRI:基底节、内侧丘脑、中脑和脑桥的导水管周围区域及侧脑室周围的双侧白质对称异常信号	鸡尾酒疗法	死亡
CHUQUILIN 等 ^[9]	女	20	进行性行为改变、复视、头痛、膀胱失禁、肌无力、吞咽困难	MRI:双侧基底节区高信号	血浆置换、丙种球蛋白	行为改变、肌无力等改善
JACOBS 等 ^[10]	男	2	共济失调,3 岁病毒感染后出现言语障碍、截瘫、呼吸困难、肌张力障碍、智力障碍	MRI:小脑半球皮质和皮质下区域广泛异常信号	鸡尾酒疗法	8 岁仍存活
JACOBS 等 ^[10]	女	2	共济失调、言语不清	MRI:小脑半球散在病灶	鸡尾酒疗法	6 岁仍存活
WEI 等 ^[11]	男	27	智力低下、共济失调、眼球活动受限、脑神经麻痹、锥体征阳性	MRI:脑干、脑桥、中脑、基底节、丘脑、灰白质、壳核、苍白球、尾状核病变	鸡尾酒疗法	仍存活
例 1	男	13	双侧眼睑下垂、活动耐量下降	MRI:导水管周围脑白质区纵行条片状异常信号,双侧背侧丘脑和基底节区片状异常信号	鸡尾酒疗法	症状消失
例 1 患者表弟	男	4	语言、运动显著倒退	不详	鸡尾酒疗法	目前 8 岁,运动正常,语言稍落后
例 2	女	9	双侧眼睑下垂、复视、眼球活动受限	MRI:中脑导水管周围组织、桥脑背侧和延髓有斑片样信号异常,以中脑导水管周围组织信号异常显著	鸡尾酒疗法	症状明显改善

2 讨 论

LS 具有显著的临床表型和遗传异质性,其遗传方式包括常染色体隐性遗传、X 连锁遗传、母系遗传,其中核基因突变占 70%~80%,线粒体基因(mtDNA)突变占 10%~20%^[12]。ATP 合成酶 6(ATPase 6)缺陷可导致 LS,其编码基因为 MT-ATP6 基因(OMIM 516060),位于 mtDNA 8527-9207,目前已发现多种 MT-ATP6 基因突变所导致的 LS,包括:m. 8993T>C、m. 8993T>G、m. 9176T>C、m. 9176T>G、m. 9185T>C、m. 8597T>C、m. 9035T>C、m. 8936T>A、m. 9191T>C^[11,13-19]。mtDNA 与核 DNA 在突变遗传和致病种类上有较多区别,其遗传特性包括母系遗传、高突变发生率、均质突变与异质突变相互变化、能量阈值效应和瓶颈效应、随细胞衰老突变发生率增加等。mtDNA 突变的异质性普遍存在,目前已明确阈值效应对 mtDNA 异质突变致病性的影响,当突变发生率达到一定的阈值后,患者可出现相应的临床表型。临床普遍认为,mtDNA 突变发生率>70%可达致相应的临床表型^[20]。在 MT-ATP6 异质突变中,突变发生率>90%可导致 LS 和代谢性中风;在较低的突变水平时,患者可出现神经病变、共济失调和视网膜色素变性^[21],但目前尚无其具体阈值的进一步研究报道。在作者所报道的例 1 患者家系中,先证者和其表弟、母亲、小姨的突变比例均>95%,其中先证者和表弟(先证者小姨的儿子)突变发生率达 99%以上,均出现了临床表现,而突变发生率稍低的先证者母亲、小姨目前表型均正常,可能与 m. 9176T>C 位点突变相关 LS 发病较晚、症状相对缓和有关。另外,先证者弟弟及表妹(先证者小姨的女儿)均患“呼吸道感染”后猝死,虽未行基因检测,但根据家系患病情况推测,两者均有极大可能也携带有 MT-ATP6 基因突变(m. 9176T>C)。因此,作者猜测对于该位点的阈值效应突变发生率可能>99%。

在 MT-ATP6 基因突变所致的 LS 中,以早发性更为多见,发育迟缓或倒退、共济失调是常见的起始临床表现^[22],但 m. 9176T>C 位点突变导致的 LS 则以晚发多见。作者所报道的 2 例病例突变位点均为 m. 9176T>C,该位点突变已报道共 15 例^[5-11,23-25],其中 7 例为早发性 LS,于 2 岁前起病(9 个月至 1 岁 9 个月);8 例为晚发性 LS,于 2 岁后起病(2~27 岁)。本研究 2 例患儿分别于 13 岁 4 个月、9 岁 11 个月起病,以眼睑下垂为主要临床表现,这与 OH 等^[5]报道的病例表现一致。不同的是,作者报道的 2 例患儿在新斯的明试验、抗乙酰胆碱受体 IgG 抗体检查中均提示阳性,而被误诊为重症肌无力(眼肌型),治疗效果均不佳。由此可见,晚发性 LS 的临床表现可能不典型,容易误诊为重症肌无力或其他以肌无力为首发症状的疾病,临床可根据头颅 MRI 和基因检测进行区分。

目前,LS 大多采用对症治疗,重点是改善能量状态和降低 Lac 水平,包括补充辅酶 Q10、多种维生素(鸡尾酒疗法)、丙酮酸、二氯乙酸,以及生酮饮食等^[12]。对于 m. 9176T>C 位点突变导致的晚发性 LS 患者,也有使用血浆置换及免疫球蛋白治疗有效的病例,但其机制尚未明确^[9]。雷帕霉素、低氧疗法、腺病毒相关病毒介导的基因治疗也有望在将来成为 LS 的有效治疗方法。“鸡尾酒疗法”是 LS 在临床中最常采用的治疗方法,对表 1 中 8 例(包括本研究 2 例患者及例 1 患者表弟)采用“鸡尾酒疗法”治疗的患者进行分析,所有患者均为晚发性 LS,其中 1 例患者死亡,可能与其启动“鸡尾酒疗法”时间较晚(起病 2 个月后)有关,另外 7 例患者存活至今,表明“鸡尾酒疗法”治疗 m. 9176T>C 位点突变的晚发性 LS 患者有效。WEI 等^[11]报道了 16 例线粒体基因突变所致的晚发性 LS 患者,其中 11 例患者接受了“鸡尾酒疗法”并随访超过 1 年,结果显示 5 例患者病情稳定,病变减少。因此,早期明确诊断并采用“鸡尾酒疗法”,能够有效改善晚发性 LS 患者临床症状及预后。

综上所述,MT-ATP6 基因突变(m. 9176T>C)导致的晚发性 LS 更为多见。晚发性 LS 临床表现不典型,常以眼肌无力起病,早期易误诊为重症肌无力,头颅 MRI 和基因检测是诊断该类患者最有效的手段。“鸡尾酒疗法”能够改善晚发性 LS 患者的临床症状和预后,阻止或减缓疾病进一步进展。

参考文献

- [1] LEIGH D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1951, 14(3): 216-221.
- [2] DARIN N, OLDFORS A, MOSLEMI A R, et al. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological biochemical and DNA abnormalities[J]. Ann Neurol, 2001, 49(3): 377-383.
- [3] GERARDS M, SALLEVELT S C, SMEETS H J. Leigh syndrome: resolving the clinical and genetic heterogeneity paves the way for treatment options[J]. Mol Genet Metab, 2016, 117(3): 300-312.
- [4] HONG C M, NA J H, PARK S, et al. Clinical characteristics of early-onset and late-onset leigh syndrome[J]. Front Neurol, 2020, 11: 267.
- [5] OH E H, CHAE S H, CHO J W, et al. Fatigable ptosis as an initial presentation of adult-onset Leigh syndrome[J]. Neurology, 2017, 89(16): 1754.
- [6] ICHIKAWA K, TSUYUSAKI Y, SHIMBO H, et al. Late-onset Leigh syndrome with m. 9176T

- >C mutation in the mitochondrial ATPase 6 gene[J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(10):1055-1056.
- [7] CAMPOS Y, MARTIN M A, RUBIO J C, et al. Leigh syndrome associated with the T9176C mutation in the ATPase 6 gene of mitochondrial DNA[J]. *Neurology*, 1997, 49(2):595-597.
- [8] LIANG J M, XIN C J, WANG G L, et al. Late-onset Leigh syndrome without delayed development in China: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(24):7133-7138.
- [9] CHUQUILIN M, GOVINDARAJAN R, PECK D, et al. Response to immunotherapy in a patient with adult onset Leigh syndrome and T9176C mtDNA mutation[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2016, 8:28-32.
- [10] JACOBS L J, COO I F, NIJLAND J G, et al. Transmission and prenatal diagnosis of the T9176C mitochondrial DNA mutation[J]. *Mol Hum Reprod*, 2005, 11(3):223-228.
- [11] WEI Y, CUI L, PENG B. Mitochondrial DNA mutations in late-onset Leigh syndrome[J]. *J Neurol*, 2018, 265(10):2388-2395.
- [12] CHEN L, CUI Y, JIANG D, et al. Management of Leigh syndrome: current status and new insights[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(6):1131-1140.
- [13] NG Y S, MARTIKAINEN M H, GORMAN G S, et al. Pathogenic variants in MT-ATP6: a United Kingdom-based mitochondrial disease cohort study[J]. *Annals of neurology*, 2019, 86(2):310-315.
- [14] SOFOU K, DE COO I F M, OSTERGAARD E, et al. Phenotype-genotype correlations in Leigh syndrome: new insights from a multicentre study of 96 patients[J]. *J Med Genet*, 2018, 55(1):21-27.
- [15] LARSON A A, BALASUBRAMANIAM S, CHRISTODOULOU J, et al. Biochemical signatures mimicking multiple carboxylase deficiency in children with mutations in MT-ATP6[J]. *Mitochondrion*, 2019, 44:58-64.
- [16] TSAI J D, LIU C S, TSAO T F, et al. A novel mitochondrial DNA 8597T > C mutation of Leigh syndrome: report of one case[J]. *Pediatr Neonatol*, 2012, 53(1):60-62.
- [17] ANGURAL A, SHARMA I, PANDOH P, et al. A case report on a novel MT-ATP6 gene variation in atypical mitochondrial Leigh syndrome associated with bilateral basal ganglia calcifications[J]. *Mitochondrion*, 2019, 46:209-213.
- [18] AKAGI M, INUI K, TSUKAMOTO H, et al. A point mutation of mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh syndrome[J]. *Neuromuscul Disord*, 2002, 12(1):53-55.
- [19] MOSLEMI A R, DARIN N, TULINIUS M, et al. Two new mutations in the MT-ATP6 gene associated with Leigh syndrome[J]. *Neuropediatrics*, 2005, 36(5):314-318.
- [20] 刘晓莉, 包新华, 马祎楠, 等. 儿童线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作临床、病理及分子生物学特点[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51, (2):130-135.
- [21] GANETZKY R D, STENDEL C, MCCORMICK E M, et al. MT-ATP6 mitochondrial disease variants: Phenotypic and biochemical features analysis in 218 published cases and cohort of 14 new cases[J]. *Hum Mutat*, 2019, 40(5):499-515.
- [22] NA J H, LEE Y M. Genotype-phenotype analysis of MT-ATP6-associated Leigh syndrome[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 145(4):414-422.
- [23] MARTIKAINEN M H, NG Y S, GORMAN G S, et al. Clinical, genetic and radiological features of extrapyramidal movement disorders in mitochondrial disease[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(6):668-674.
- [24] DIONISI-VICI C, SENECA S, ZEVIANI M, et al. Fulminant Leigh syndrome and sudden unexpected death in a family with the T9176C mutation of the mitochondrial ATPase 6 gene[J]. *J Inher Metab Dis*, 1998, 21(1):2-8.
- [25] THYAGARAJAN D, SHANSKE S, VAZQUEZ-MEMIJIE M, et al. A novel mitochondrial ATPase 6 point mutation in familial bilateral striatal necrosis[J]. *Ann Neurol*, 1995, 38(3):468-472.