

## 以原发性肺动脉高压为表现的 NDUFAF2 基因突变 1 例

颜晓丹 陈艳艳 陶莉

(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心新生儿科, 广东广州 510600)

**[摘要]** 男性患儿, 生后 1 d, 因持续性肺动脉高压入院, 经积极治疗后肺动脉高压仍进行性加重, 且早期出现右心衰竭。家系全外显子组测序提示患儿存在 *NDUFAF2* 基因复合杂合变异 c.192del 和 c.192\_193del, 分别遗传自父母, 符合美国医学遗传学与基因组学学会的致病性变异标准。尸检结果提示肺动脉扩张及心肌肥厚, 肺组织电镜检查未见肺泡毛细血管发育不良。*NDUFAF2* 基因突变与线粒体复合体 I 缺乏症相关, 该病例首次将其与新生儿原发性肺动脉高压关联, 为原发性肺动脉高压的遗传病因提供新证据, 并强调遗传学及病理学在新生儿重症疾病研究中的重要性。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (5): 609-612]

**[关键词]** 原发性肺动脉高压; *NDUFAF2* 基因; 新生儿

### *NDUFAF2* gene mutation presenting as primary pulmonary hypertension: a case report

YAN Xiao-Dan, CHEN Yan-Yan, TAO Li. Department of Neonatology, Women and Children's Medical Center Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510600, China (Email: 993260113@qq.com)

**Abstract:** A male neonate was admitted on postnatal day 1 with persistent pulmonary hypertension. Despite aggressive treatment, the pulmonary hypertension progressively worsened, leading to early right heart failure. Whole-exome sequencing of the family revealed compound heterozygous mutations c.192del and c.192\_193del in the *NDUFAF2* gene, inherited from each parent, meeting the pathogenic variant criteria of the American College of Medical Genetics and Genomics. Autopsy showed pulmonary artery dilation and myocardial hypertrophy, with no evidence of alveolar capillary dysplasia on lung tissue electron microscopy. Mutations in the *NDUFAF2* gene are associated with mitochondrial complex I deficiency. This is the first reported case associating *NDUFAF2* mutations with neonatal primary pulmonary hypertension, providing new genetic evidence for this condition and highlighting the importance of genetic and pathological studies in severe neonatal diseases.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(5): 609-612]

**Key words:** Primary pulmonary hypertension; *NDUFAF2* gene; Neonate

患儿, 男, 2 d, 因呼吸困难 1 d 转入我院。患儿系第 2 胎第 1 产, 胎龄 35<sup>+</sup>6 周, 出生时羊水、脐带、胎盘未见异常, 因“宫内窒息”于出生时行气囊面罩加压给氧, Apgar 评分 1 min 8 分 (肤色、肌张力各扣 1 分), 5 min 9 分 (肤色扣 1 分), 10 min 10 分。脐血血气分析提示严重代谢性酸中毒: pH 7.075 (参考值: 7.35~7.45), 碱剩余 -13 mmol/L (参考值: -3~3 mmol/L), 乳酸 10.3 mmol/L (参考值: 0.5~1.6 mmol/L)。生后呼吸

困难进行性加重, 于当地医院接受抗感染、有创呼吸支持、多次生理盐水扩容及血管活性药物治疗 1 d, 呼吸困难无改善, 且动脉导管前后血氧饱和度差异逐渐大于 5%。心脏彩超提示肺动脉主干增宽。遂转入我院进一步诊治。

入院体格检查: 呼吸机辅助通气下, 体温 37.0℃, 心率 146 次/min, 呼吸 45 次/min, 血压 63/37 mmHg, 动脉导管前后血氧饱和度分别为 90% 和 88%。新生儿处于镇静状态, 前囟平软, 颈软。双

[收稿日期] 2024-11-27; [接受日期] 2025-04-07

[作者简介] 颜晓丹, 女, 硕士研究生, 住院医师。Email: 993260113@qq.com。

肺呼吸音粗，心音有力，心律齐，未闻及杂音。四肢末端稍凉。腹部及神经系统检查未见异常。

入院辅助检查：实验室检查显示 B 型脑钠肽进行性升高（最高  $>35\ 000\ \text{pg/mL}$ ），乳酸及电解质水平正常。C-反应蛋白、白细胞计数、肠道病毒聚合酶链反应、单纯疱疹病毒聚合酶链反应、肝功能及血病原学检查均未见异常。住院期间复查心脏彩超示肺动脉压波动在  $69\sim 85\ \text{mmHg}$  之间，肺动脉主干增宽（ $9\sim 12\ \text{mm}$ ），左心室后壁肥厚（ $2.4\sim 2.6\ \text{mm}$ ）、室间隔肥厚（ $4.4\sim 6.5\ \text{mm}$ ）、右心室前壁肥厚（ $2.4\sim 2.6\ \text{mm}$ ），右心增大（图 1）。

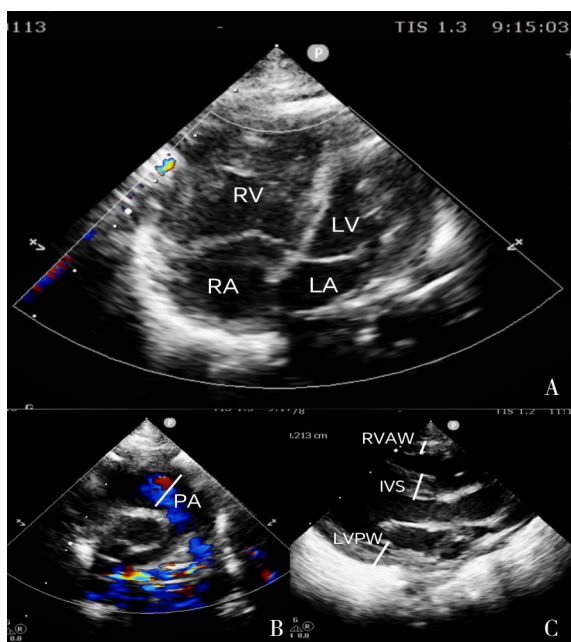


图 1 患儿最后一次（生后 24 d）心脏彩超结果 A：右心室（RV）、右心房（RA）增大；B：肺动脉主干（PA）增宽，宽约  $12\ \text{mm}$ ；C：右心室前壁（RVAW）、室间隔（IVS）及左心室后壁（LVPW）增厚，分别宽约  $2.6\ \text{mm}$ 、 $6.5\ \text{mm}$  及  $2.6\ \text{mm}$ 。

入院后，患儿接受氨苄西林联合头孢噻肟抗感染 48 h，并行有创呼吸支持、一氧化氮（inhaled nitric oxide, iNO）吸入及血管活性药物治

疗以稳定血压，肺动脉高压一过性好转。入院第 4 天，逐渐下调 iNO 浓度及血管活性药物，其间患儿经皮血氧饱和度稳定在 95% 以上，动脉导管前后血氧饱和度无明显变化。当 iNO 浓度降至 5 ppm 并持续 6 h 后，患儿肺动脉高压反弹，呼吸机参数需进一步上调。痰病原体宏基因组测序结果显示铜绿假单胞菌检出序列数较高，遂调整为哌拉西他唑巴坦抗感染，并联合曲前列尼尔联合 iNO 降肺动脉高压，但患儿肺动脉高压仍进行性加重，逐渐出现全身水肿、肝脾增大等右心衰竭表现。

患儿家系全外显子组测序示 *NDUFAF2* 基因（NM\_174889.5）存在复合杂合变异 c.192del（p. Asp66Ilefs\*24）及 c.192\_193del（p. Asp66Tyrfs\*10），均为无义变异，分别遗传自患儿父亲和母亲（图 2）。c.192\_193del 变异诱导的提前终止密码子位于第 8 外显子（该基因倒数第二编码外显子）3' 末端 50 bp 区域，而 c.192del 变异所致提前终止密码子定位于第 9 外显子（最末端编码外显子）同源区域。两变异均导致 *NDUFAF2* 蛋白 C 端结构域截短，预测造成氨基酸序列缺失率分别为 43.2% 及 45.7%，影响线粒体复合体 I 组装关键功能域（PVS1\_Strong），且在 gnomAD 数据库中未见报道（PM2\_Supporting）。根据美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）<sup>[1]</sup> 的遗传变异分类标准与指南，两个变异均判定为致病性变异。家属在充分了解患儿病情及预后后，经慎重考虑决定放弃治疗。在给予临终关怀并拔除气管插管 10 min 后，患儿宣布临床死亡。家属同意进行尸检，以明确病因及病理改变。尸检病理结果显示，肺动脉周径显著增粗（较正常增加 40%），心肌肥厚（较正常增加约 50%），心脏重量明显增加，符合肺动脉高压及右心衰竭的病理特征。肺组织电镜检查未见肺泡毛细血管发育不良（alveolar capillary dysplasia, ACD）及肺静脉错位，排除 ACD 和肺静脉错位的诊断。

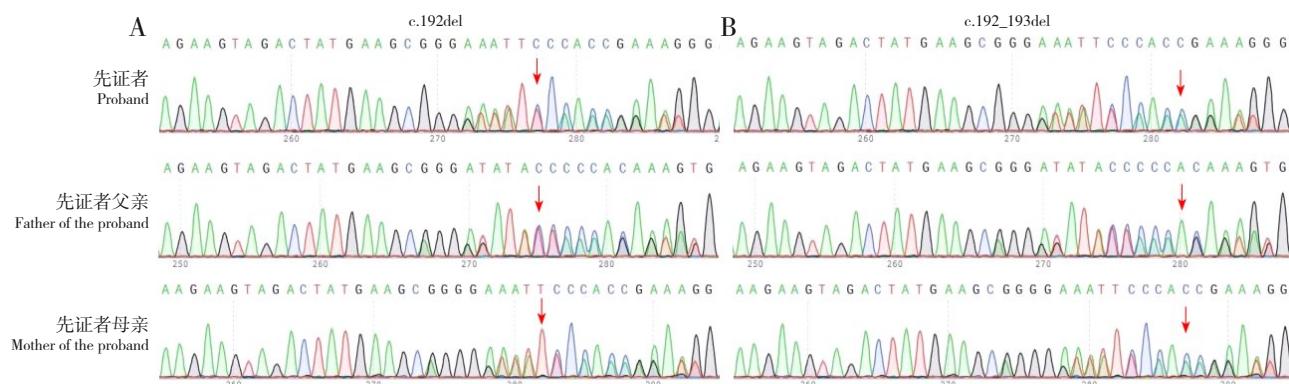


图2 患儿及其父母 *NDUFAF2* 基因检测 A: 患儿及父亲存在 c.192del 杂合变异, 母亲是野生型; B: 患儿及母亲存在 c.192\_193del 杂合变异, 父亲为野生型。箭头所示为变异位点。

**讨论:** 新生儿持续性肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) 是新生儿重症监护病房中常见的危重疾病之一, 其病因复杂, 病死率较高, 是新生儿死亡的重要病因之一<sup>[2]</sup>。右心衰竭是肺动脉高压死亡的主要原因<sup>[1]</sup>, 当右心室扩张和心肌代偿性肥厚无法代偿血流动力学高负荷时, 右心衰竭随之发生。本例患儿在疾病早期即出现肺动脉扩张、右心室壁增厚及右心增大, 并迅速进展为水肿、肝脾增大等右心衰竭的终末期表现, 药物治疗效果不佳。对于药物治疗无效且继发于肺动脉高压的心力衰竭患儿, Potts 分流术和反向 Potts 吻合术<sup>[3-4]</sup> 等外科干预手段虽可部分缓解症状, 但难以显著改善已失调的右心功能<sup>[5]</sup>, 且存在较高的术后并发症风险。此外, 肺移植虽为终末期患儿的潜在治疗选择, 但由于新生儿肺源紧缺、等待时间漫长以及终身免疫抑制剂使用的限制, 其临床应用受到显著制约<sup>[6]</sup>。在与家属充分沟通患儿的预后情况, 并综合考虑经济压力及治疗效果后, 家属最终决定放弃治疗。

大部分 PPHN 继发于感染、胎粪吸入综合征、新生儿呼吸窘迫综合征或先天性心脏病等常见病因, 其中以围产期缺氧和肺血管重塑为主要病理生理机制。在 PPHN 中, 10%~20% 的病例无法用肺实质性疾病解释, 此类肺动脉高压被归类为原发性肺动脉高压 (primary pulmonary hypertension, PPH)<sup>[7]</sup>。研究表明, 高达 25% 的 PPH 患者携带相关基因突变<sup>[2]</sup>, 目前已明确的致病基因包括 *BMPR2*、*ALK1*、*SMAD9*、*CAV1* 和 *KCNK3* 等<sup>[6, 8-9]</sup>, 这些基因突变通过影响肺血管平滑肌细胞增殖、内皮功能失调及血管重塑, 在疾病的发生和发展中起关键作用。本例患儿肺动脉高压病

因不明, 经全外显子组测序发现 *NDUFAF2* 基因突变。截至 2025 年 1 月, PubMed 数据库中尚未检索到 *NDUFAF2* 基因与肺动脉高压相关的病例报道。*NDUFAF2* 基因突变与线粒体复合体 I 缺乏症相关, 其临床表现多样, 包括视神经萎缩、眼球震颤、眼外肌麻痹、发作性呼吸暂停、中枢性低通气、呼吸衰竭、喂养困难、吞咽障碍、肌张力减退、发作性脑病、全面发育迟缓、癫痫发作及共济失调等, 发病年龄多为 3~20 月龄<sup>[10]</sup>。研究表明, *NDUFAF2* 基因突变可导致小鼠线粒体呼吸链功能紊乱<sup>[11]</sup>, 而 PPHN 动物模型进一步提示, 线粒体呼吸链功能降低可能与右心室肥大及右心衰竭的发生相关<sup>[12]</sup>。然而, 目前尚缺乏独立的复制研究或对功能后果的全面评估, 以明确 *NDUFAF2* 基因突变与肺动脉高压之间的因果关系。是否存在不同的表型或临床过程仍需进一步研究。明确该患儿的潜在遗传病因可为父母提供遗传咨询和产前诊断的可能性。

对于不明原因肺动脉高压的新生儿, 临床诊断需高度警惕 ACD 的可能性。ACD 是一种罕见的先天性肺血管发育异常, 病理特征为肺泡毛细血管床减少及肺静脉错位, 常表现为严重肺动脉高压和难治性低氧血症。肺活检是诊断 ACD 的金标准<sup>[13]</sup>, 早期实施可为明确病因、评估预后及指导治疗提供关键信息<sup>[14]</sup>。本例患儿虽具备肺活检适应证 (如难治性低氧血症及肺动脉高压进行性加重), 但因家属拒绝, 仅在死亡后通过肺组织电镜检查获取病理信息排除 ACD。对于病因不明的 PPHN 患儿, 建议联合基因检测以提高诊断率。全外显子组测序技术已揭示 *BMPR2*、*ALK1* 等基因突变与 PPH 的相关性。此外, 尸检在揭示罕见先天异常或遗传性疾病方面具有不可替代的价值, 可

为病因诊断及遗传咨询提供依据。然而，全球尸体解剖率显著下降，主要因家属接受度低、对尸检认识不足及病理科资源有限<sup>[15]</sup>。

对于病情进展迅速且不符合继发性 PPHN 病理生理特征的病例，应高度警惕 PPH 或 ACD 等罕见病因，尽早建议肺活检及基因检测。对于死亡患儿，应积极劝导尸检并保存器官样本，以支持病因诊断及遗传咨询。

作者贡献声明：颜晓丹负责文章设计、撰写及病例收集；陈艳艳和陶莉负责病例筛选和审核。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [2] Mukherjee D, Konduri GG. Pediatric pulmonary hypertension: definitions, mechanisms, diagnosis, and treatment[J]. *Compr Physiol*, 2021, 11(3): 2135-2190. PMID: 34190343. PMCID: PMC8289457. DOI: 10.1002/cphy.c200023.
- [3] Grady RM, Eghtesady P. Potts shunt and pediatric pulmonary hypertension: what we have learned[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(4): 1539-1543. PMID: 26518375. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.068.
- [4] Latus H, Apitz C, Moysich A, et al. Creation of a functional Potts shunt by stenting the persistent arterial duct in newborns and infants with suprasystemic pulmonary hypertension of various etiologies[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(5): 542-546. PMID: 24630407. DOI: 10.1016/j.healun.2014.01.860.
- [5] Lancaster TS, Shahanavaz S, Balzer DT, et al. Midterm outcomes of the Potts shunt for pediatric pulmonary hypertension, with comparison to lung transplant[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(3): 1139-1148. PMID: 33454101. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.10.163.
- [6] Hayes D, Jennerich AL, Coleman RD, et al. Interventional strategies for children with progressive pulmonary hypertension despite optimal therapy: an official American Thoracic Society clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2025, 211(2): 157-173. PMID: 39531626. PMCID: PMC11812548. DOI: 10.1164/rccm.202410-1901ST.
- [7] Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Clin Perinatol*, 2021, 48(3): 595-618. PMID: 34353582. PMCID: PMC8351908. DOI: 10.1016/j.clp.2021.05.009.
- [8] Lambert M, Mendes-Ferreira P, Ghigna MR, et al. Kcnk3 dysfunction exaggerates the development of pulmonary hypertension induced by left ventricular pressure overload[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(12): 2474-2488. PMID: 33483721. DOI: 10.1093/cvr/cvab016.
- [9] Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Vissia-Kazemier TR, et al. The genetic epidemiology of pediatric pulmonary arterial hypertension[J]. *J Pediatr*, 2020, 225: 65-73. e5. PMID: 32502478. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.051.
- [10] Herzer M, Koch J, Prokisch H, et al. Leigh disease with brainstem involvement in complex I deficiency due to assembly factor NDUFAF2 defect[J]. *Neuropediatrics*, 2010, 41(1): 30-34. PMID: 20571988. DOI: 10.1055/s-0030-1255062.
- [11] Schlehe JS, Journal MS, Taylor KP, et al. The mitochondrial disease associated protein Ndufaf2 is dispensable for Complex-I assembly but critical for the regulation of oxidative stress[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 58: 57-67. PMID: 23702311. PMCID: PMC3748239. DOI: 10.1016/j.nbd.2013.05.007.
- [12] Gallo G, Forte M, Cotugno M, et al. Polymorphic variants at *NDUFC2*, encoding a mitochondrial complex I subunit, associate with cardiac hypertrophy in human hypertension[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 107. PMID: 37558995. PMCID: PMC10410816. DOI: 10.1186/s10020-023-00701-x.
- [13] MacMAHON HE. Congenital alveolar dysplasia; a developmental anomaly involving pulmonary alveoli[J]. *Pediatrics*, 1948, 2(1): 43-57. PMID: 18874463.
- [14] Chan CD, Niyogi A, Jaffray B, et al. Lung biopsy in children: when is it useful? [J]. *Arch Dis Child*, 2021, 106(3): 291-293. PMID: 32349979. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318443.
- [15] Swinton CH, Weiner J, Okah FA. The neonatal autopsy: can it be revived? [J]. *Am J Perinatol*, 2013, 30(9): 739-744. PMID: 23322390. DOI: 10.1055/s-0032-1332798.

(本文编辑：王颖)

(版权所有©2025 中国当代儿科杂志)