

1 型糖尿病小鼠肝脏线粒体电子传递链功能的研究

于雪颖 米日阿依·阿里木江 殷 峻

摘要 目的 探讨 1 型糖尿病小鼠肝脏线粒体功能的变化。方法 将 10 只 6 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠随机分为两组:①腹腔注射链脲霉素造成 1 型糖尿病小鼠模型;②正常对照。实验期间监测血糖、体重等指标;造模结束后,用腹腔注射葡萄糖耐量实验(IPGTT)和胰岛素耐量实验(ITT)评估糖代谢,提取肝脏线粒体做氧化磷酸化测定,同时检测线粒体膜极性、钙离子蓄积能力、过氧化氢产生、柠檬酸合酶活性;检测血清和肝组织活性氧、总超氧化物歧化酶、丙二醛和总抗氧化能力等。**结果** 与对照小鼠相比,1 型糖尿病小鼠在高血糖的同时胰岛素敏感度亦显著上调,肝脏线粒体分别加入复合物 I、复合物 II 和复合物 IV 的底物后耗氧率明显上升($P < 0.05$);肝脏活性氧($P < 0.01$)和丙二醛($P < 0.05$)含量明显上升,总抗氧化能力明显下降($P < 0.05$)。**结论** 1 型糖尿病小鼠肝脏线粒体电子传递链氧化磷酸化的活性明显增强,可能导致氧化应激的发生。

关键词 1 型糖尿病 肝脏 线粒体 氧化磷酸化

中图分类号 R589.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.007

Function of Hepatic Mitochondrial Electron Transport Chain in Type 1 Diabetic Mice. Yu Xueying, Miriayi · Alimujiang, Yin Jun. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Key Clinical Center for Metabolic Disease, Shanghai, 200233, China

Abstract Objective To investigate the changes in hepatic mitochondrial function of type 1 diabetic mice. **Methods** Six-week-old C57BL/6J male mice were randomly divided into 2 groups, one of which was treated with streptozotocin to develop type 1 diabetes, and the other was used as control group. The blood glucose and body mass of the mice were monitored during the experiment. After the development of type 1 diabetes, glucose metabolism was assessed with intraperitoneal glucose tolerance test and insulin tolerance test. The liver mitochondria were extracted and examined for oxidative phosphorylation, membrane potential, calcium retention capacity, hydrogen peroxide production and citrate synthase activity. Total superoxide dismutase, malondialdehyde and total antioxidant capacity of liver, serum reactive oxygen species (ROS) and liver ROS were measured. **Results** Compared with control group, the oxygen consumption rate of hepatic mitochondrial Complex I, Complex II and Complex IV in the type 1 diabetic group enhanced greatly ($P < 0.05$). The total antioxidant capacity of the liver increased significantly ($P < 0.05$). The hepatic ROS of the type 1 diabetes mice was increased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** Compared with the control group, the activity of the hepatic mitochondria enhanced significantly.

Key words Type 1 diabetic mice; Liver; Mitochondria; Oxidative phosphorylation

1 型糖尿病源自胰岛 β 细胞遭到自身免疫破坏并以胰岛素绝对缺乏导致的高血糖为特征^[1,2]。肝脏在机体葡萄糖代谢中起中枢作用,当餐后糖类充裕时,肝脏把葡萄糖转化为糖原和脂肪而储存;在饥饿或者禁食状态下肝脏通过糖异生维持血糖浓度^[3,4]。目前已知,线粒体功能异常在糖尿病的病理生理机制中起重要的作用,然而,以往的报道多集中在 2 型糖尿病的骨骼肌代谢上,涉及肝脏线粒体功能的研究较

少,针对 1 型糖尿病线粒体功能的研究则鲜见报道。因此本研究讨论 1 型糖尿病小鼠肝脏线粒体功能的变化,观察单纯性的高血糖是否会引发肝脏线粒体的功能异常。

材料与方法

1. 材料:健康 6 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠实验组及对照组各 5 只均购自上海斯莱克实验动物有限责任公司。链脲霉素购自 Life 公司。BCA 测定试剂盒购自上海碧云天技术公司。Calcium Green-5N、TM-RM、鱼藤酮、辣根过氧化氢酶、胆酸、乙酰辅酶 A 锂盐购自 Sigma 公司。Amplex red 购自 Life 公司。总超氧化物歧化酶测定试剂盒、丙二醛测定试剂盒、总抗氧化能力测定试剂盒均购自南京建成生物工程研

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31171128)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科、上海市糖尿病研究所、上海市糖尿病重点实验室、上海市糖尿病临床医学中心、上海市代谢病临床医学中心

通讯作者:殷峻,电子信箱:yinjun@sjtu.edu.cn

究所。

2. 糖尿病小鼠模型的构建:选取6周龄体重23~24g的C57BL/6J雄性小鼠,经适应性喂养1周后随机分为以下2组,每组5只:①1型糖尿病小鼠:造模采用多次小剂量链脲霉素给药法。以小鼠随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 为造模成功的标志;②正常对照小鼠不做任何处理。

3. 两组小鼠IPGTT实验和ITT实验:10只小鼠禁食不禁水6h后,采用小鼠尾静脉取血法检测空腹血糖作为0min的血糖值。随后根据小鼠体重,按 0.1g/kg 腹腔注射葡萄糖溶液,分别在第15、30、60、120min检测血糖水平并记录。ITT实验步骤与以上步骤相似,腹腔注射按照小鼠体重 1.5U/kg 胰岛素溶液。

4. 肝脏线粒体提取:小鼠肝脏组织置于线粒体提取缓冲液中,并用缓冲液清洗掉残留血块。随后用电动玻璃匀浆机匀浆,匀浆转速 350g ,3~4次。匀浆结束后,将匀浆液倒入离心管中,利用差速离心法,提取肝脏线粒体,最后用0.2倍肝重的线粒体提取缓冲液重悬沉淀,吹打混匀后转移到预冷的离心管中,此为提取的肝脏线粒体悬液^[5]。整个操作置于冰上进行,并将提好的线粒体悬液置于冰中。BCA测定试剂盒测定线粒体蛋白浓度。

5. 肝脏线粒体氧化磷酸化的测定:使用仪器为线粒体呼吸仪,控制水浴箱温度为 37°C 。在线粒体呼吸仪A腔中加入反应介质 0.5ml ,调整好仪器后,加入线粒体和复合物I底物(谷氨酸钠+苹果酸钠+ADP)检测耗氧速率。检测复合物II、复合物IV时使用B腔,预先加入鱼藤酮阻断复合物I,加入反应介质 0.5ml 后加入线粒体和琥珀酸钠+ADP或线粒体和TMPD-asc+ADP分别检测复合物II和复合物IV的耗氧速率^[6]。

6. 线粒体膜极性测定:使用仪器为荧光分光光度计, 37°C 恒温水浴箱。在石英比色皿中加入 2ml 的缓冲液后,加入TMRM和线粒体检测线粒体膜极性^[7,8]。

7. 钙蓄积能力测定:使用仪器为荧光分光光度计, 37°C 恒温水浴箱,分别检测在线粒体复合物I和复合物II运转情况下的钙蓄积能力。在石英比色皿中加入 2ml 复合物I或复合物II的缓冲液并加入Calcium Green-5N和线粒体后,按固定时间加入氯化钙试剂,直至线粒体崩解。结果分析用量化氯化钙的方式,表示线粒体的钙蓄积能力^[9]。

8. 检测线粒体过氧化氢产生:使用仪器为荧光分光光度计, 37°C 恒温水浴箱。利用辣根过氧化氢酶还原过氧化氢同时偶联荧光指示剂Amplex red产生荧光产物试卤灵的原理检测过氧化氢生成^[10]。

9. 柠檬酸合酶活性的检测:使用仪器为紫外可见分光光度计, 37°C 恒温水浴箱。胆酸处理线粒体后,利用乙酰辅酶A锂盐检测柠檬酸酶的活性^[11]。

10. 血清标本与肝脏组织标本检测:血清、肝脏活性氧用活性氧测定试剂盒测定。肝脏组织的总超氧化物歧化酶、丙二醛、总抗氧化能力分别用总超氧化物歧化酶测定试剂盒、丙二醛测定试剂盒、总抗氧化能力测定试剂盒检测。

11. 统计学方法:统计学处理使用SPSS 16.0统计学软件处理分析,并使用Graph Pad Prism 5软件做图,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1型糖尿病小鼠造模成功后,行IPGTT和ITT实验。1型糖尿病小鼠葡萄糖负荷后各时点血糖值均明显升高(图1, $P < 0.01$)。ITT结果用两组小鼠血糖下降百分比(%)表示,后两个时间点差异有统计学意义($P < 0.05$),1型糖尿病小鼠血糖下降幅度明显增加(图2A)。IPGTT和ITT结果显示,1型糖尿病小鼠葡萄糖耐量严重受损,与此同时,该小鼠不仅未出现胰岛素抵抗,甚至胰岛素敏感度较正常鼠显著上调(图2B)。

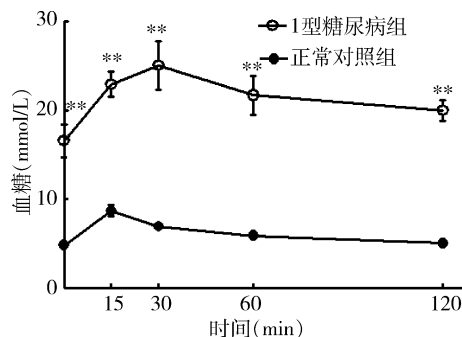


图1 腹腔注射葡萄糖耐量试验结果($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)
与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

通过测定线粒体耗氧速率,检测线粒体电子传递链中复合物I、复合物II和复合物IV的活性,在分别加入3种复合物底物检测复合物活性时均发现,小鼠肝脏线粒体耗氧速率明显大于对照组($P < 0.05$)。线粒体蛋白含量和柠檬酸合酶活性差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。1型糖尿病小鼠与正常对照

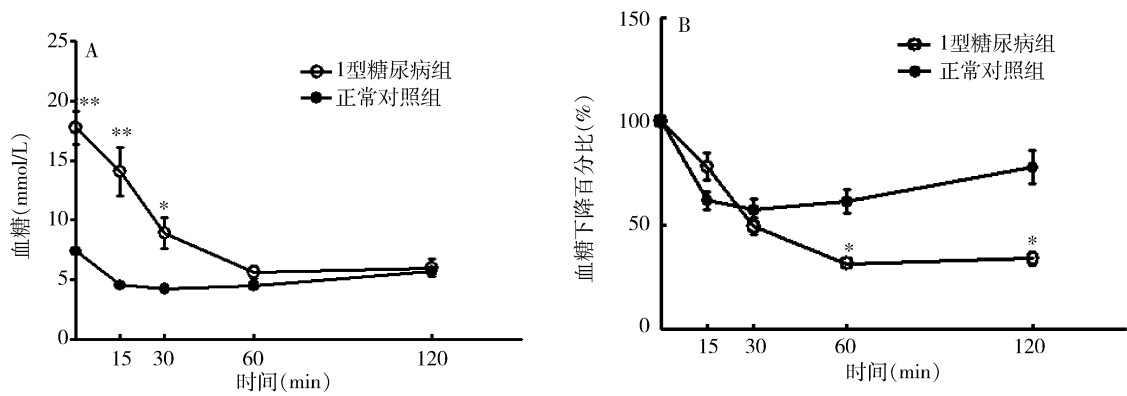


图2 胰岛素耐量试验

A. 胰岛素耐量试验结果;B. 胰岛素耐量试验血糖下降百分比(%)。
与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

小鼠线粒体膜极性、钙蓄积能力、过氧化氢产生的测定和比较,与正常对照小鼠相比,1型糖尿病小鼠的

肝脏线粒体膜极性、钙蓄积能力、过氧化氢的产生差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

表1 两组小鼠肝脏线粒体氧化磷酸化比较($\bar{x}\pm s,n=5$)

指标	正常对照组	1型糖尿病组
柠檬酸合酶活性[$\text{nmol}/(\text{min}\cdot\text{mg})$]	271.64 ± 12.54	240.53 ± 19.31
复合物I的底物($\text{nAO}/\text{min}\cdot\text{mg protein}$)		
谷氨酸盐和苹果酸盐	43.28 ± 2.79	$162.67\pm24.50^*$
ADP	153.54 ± 7.77	$219.50\pm23.22^*$
复合物II的底物($\text{nAO}/\text{min}\cdot\text{mg protein}$)		
琥珀酸盐	135.02 ± 9.30	$227.60\pm36.12^*$
ADP	155.23 ± 5.80	$235.71\pm24.97^*$
复合物IV的底物($\text{nAO}/\text{min}\cdot\text{mg protein}$)		
三甲基戊二醇-抗坏血酸盐	354.07 ± 6.51	$608.00\pm69.22^*$
ADP	231.90 ± 16.10	$531.66\pm94.32^*$
叠氮化物	32.80 ± 4.16	55.30 ± 4.49

与正常对照组比较,* $P<0.05$

表2 两组小鼠肝脏线粒体钙离子蓄积能力、过氧化氢产生、膜极性的比较($\bar{x}\pm s,n=5$)

指标	肝脏线粒体	
	正常对照组	1型糖尿病组
钙蓄积能力(复合物I, $\mu\text{molCaCl}_2/\text{mg}$)	0.70 ± 0.04	0.70 ± 0.04
钙蓄积能力(复合物II, $\mu\text{molCaCl}_2/\text{mg}$)	0.30 ± 0.02	0.40 ± 0.04
过氧化氢[$\text{nmol}/\text{min}\cdot\text{mg}$]	2.02 ± 0.48	1.88 ± 0.51
膜极性(RFU)	0.73 ± 0.04	0.75 ± 0.04

肝脏和血清活性氧测定结果显示,1型糖尿病小鼠肝脏活性氧含量明显高于对照组($P<0.01$),而血清活性氧与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。肝脏组织的丙二醛、总抗氧化能力、总超氧化物歧化酶的测定:1型糖尿病小鼠肝脏组织丙二醛明显高于正常对照小鼠($P<0.05$);总抗氧化能力明显低于正常对照小鼠($P<0.05$);总超氧化物歧

化酶明显低于正常对照小鼠($P<0.05$,表4)。

表3 两组小鼠肝脏和血清的活性氧含量比较($\bar{x}\pm s,n=5,\text{nmol/L}$)

指标	正常对照组	1型糖尿病组
肝脏	0.65 ± 0.02	$0.97\pm0.07^*$
血清	0.33 ± 0.01	0.30 ± 0.01

与正常对照组比较,* $P<0.01$

表4 两组小鼠肝脏氧化应激的比较($\bar{x}\pm s,n=5$)

指标	正常对照组	1型糖尿病组
丙二醛含量(nmol/ml)	0.55 ± 0.15	$1.23\pm0.21^*$
总抗氧化能力(U/mg)	8.00 ± 1.16	$4.56\pm0.46^*$
总超氧化物歧化酶(U/mg)	67.14 ± 4.12	$48.03\pm4.58^*$

与正常对照组比较,* $P<0.05$

讨 论

肝脏在全身能量代谢平衡中扮演着重要角色,其代谢功能由胰岛素等多种激素控制。线粒体是一种能执行多种功能的复杂细胞器,它们通过脂质和糖代谢调节 ATP 合成、活性氧产生、钙稳态等,从而在细胞存活和死亡中起重要作用^[9]。因此线粒体功能的任何改变都可以影响到细胞的存活和组织的功能^[12]。

笔者研究发现,与正常对照小鼠相比,1 型糖尿病小鼠葡萄糖耐量明显受损,胰岛素敏感度增强。在正常情况下,当糖类充足时,肝脏不仅把葡萄糖作为主要的能源燃料,而且把多余的葡萄糖转换成脂肪酸储存^[4]。1 型糖尿病小鼠肝脏线粒体功能的增强是否也可认为是对现在高血糖状态的适应? 过剩的葡萄糖进入肝脏,导致肝脏线粒体活性适应性增强,以适应机体的能量需求。有文献指出,胰岛素缺乏,肝脏细胞葡萄糖转运体 2 表达上调,葡萄糖进入肝脏细胞增加^[13]。已有研究显示,改善人类的骨骼肌线粒体功能可以提高胰岛素敏感度^[14]。

线粒体电子传递链是由镶嵌在线粒体内膜的 5 种酶复合物组成。糖类和脂肪酸氧化产生的还原当量经过一系列氧化还原反应,从复合物 I 或复合物 II 经复合物 III 流向复合物 IV。由这个过程释放的能量用于维持线粒体内膜的电势能,促使 ATP 合成酶(复合物 V)驱动 ADP 生成 ATP 和无机磷酸盐^[14]。以往有报道 STZ 小鼠肝脏线粒体复合物 I 的氧化磷酸化较正常鼠轻度上调^[15]。笔者的研究数据显示,除复合物 I 外,复合物 II 和复合物 IV 的活性也明显增强,甚至较正常鼠高出 1 倍左右。笔者首次发现 1 型糖尿病小鼠肝脏整个呼吸链的活性都显著增加,说明高血糖不仅不能导致肝脏线粒体功能障碍,反而会使线粒体氧化磷酸化活性上调。

1 型糖尿病小鼠血糖升高的情况下,小鼠肝脏产生的活性氧和丙二醛含量均明显高于正常对照组,而肝脏总超氧化物歧化酶明显低于正常对照组。肝脏氧化压力明显增高,抗氧化能力却明显降低,在线粒体活性增强的条件下,氧化压力是否来源于线粒体? 已知,高血糖还可以驱动过多的电子进入线粒体电子传递链,导致线粒体超极化,促进活性氧簇产生。以上均加剧体内过氧化物与抗氧化能力的失衡^[16]。在线粒体功能增强的同时,氧化应激产物活性氧等随后增多,反过来活性氧对线粒体产生不利影响。

有研究者提出线粒体重塑这个概念,当饮食、锻

炼和药物等因素引起线粒体代谢条件发生改变时,线粒体的活性和氧化能力可以发生相应的变化。严重的胰岛素缺乏和高血糖可能导致线粒体呼吸功能增强和线粒体重塑,这是对燃料超载和高能需求的一种适应。而检测线粒体钙蓄积能力、膜极性和过氧化氢生成时则差异无统计学意义($P > 0.05$),说明了在 1 型糖尿病小鼠高血糖条件下,线粒体处于代偿状态,而线粒体的寿命及代谢以外的其他功能并没有受到影响。

本研究揭示 1 型糖尿病小鼠肝脏线粒体电子传递链的活性明显增强,说明高血糖本身会刺激氧化磷酸化的运转,后者又导致氧化应激的发生。

参考文献

- 1 Pimson C, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Improvement of antioxidant balance in diabetes mellitus type 1 mice by glutathione supplement[J]. Pak J Pharm Sci, 2014,27(6):1731-1737
- 2 Zhang T, Dong HH. Glucose-regulated insulin production in the liver improves glycemic control in type 1 diabetic mice[J]. Mol Metab, 2015,4(1):70-76
- 3 Rodgers JT, Lerin C, Haas W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1[J]. Nature, 2005,434(7029):113-118
- 4 Rui L. Energy metabolism in the liver[J]. Compr Physiol, 2014,4(1):177-197
- 5 Porceddu M, Buron N, Roussel C, et al. Prediction of liver injury induced by chemicals in human with a multiparametric assay on isolated mouse liver mitochondria[J]. Toxicol Sci, 2012,129(2):332-345
- 6 Bridges HR, Jones AJ, Pollak MN, et al. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria[J]. Biochem J, 2014,462(3):475-487
- 7 Kucera O, Mezera V, Moravcova A, et al. In vitro toxicity of epigallocatechin gallate in rat liver mitochondria and hepatocytes[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015,2015:476180
- 8 Hickmann FH, Cecatto C, Kleemann D, et al. Uncoupling, metabolic inhibition and induction of mitochondrial permeability transition in rat liver mitochondria caused by the major long-chain hydroxyl monocarboxylic fatty acids accumulating in LCHAD deficiency[J]. Biochim Biophys Acta, 2015,1847(6-7):620-628
- 9 Contreras L, Drago I, Zampese E, et al. Mitochondria: the calcium connection[J]. Biochim Biophys Acta, 2010,1797(6-7):607-618
- 10 Grimpo K, Kutschke M, Kastl A, et al. Metabolic depression during warm torpor in the Golden spiny mouse (Acomys russatus) does not affect mitochondrial respiration and hydrogen peroxide release[J]. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2014,167:7-14
- 11 Flamment M, Arvier M, Gallois Y, et al. Fatty liver and insulin resistance in obese Zucker rats: no role for mitochondrial dysfunction[J]. Biochimie, 2008,90(9):1407-1413 (下转第 28 页)

的准确性。Duraker 等^[8]及 Selçukbiricik 等^[9]研究发现胃癌中 PNI 的阳性率与分化程度、淋巴结转移、浸润深度及血管浸润相关。

本研究结果显示,高分化胃癌中 PNI 及 LVI 发生率低于中、未-低分化胃癌,两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示肿瘤分化程度较低或未分化者具有较强的侵袭能力。淋巴结转移方面,有淋巴结转移者 PNI 及 LVI 的发生率显著增高,PNI 及 LVI 的发生率越大,淋巴结转移的发生率也越大。本研究还发现,肿瘤侵犯胃壁全层者较未侵犯胃壁全层者 PNI 及 LVI 发生率明显增加($P < 0.05$),且 PNI 及 LVI 发生率与癌的胃壁浸润深度呈正相关,癌浸润胃壁的程度越深,PNI 及 LVI 的发生率越大,这可能与癌细胞本身的浸润能力有关。

相关研究表明,Hp 为胃癌的高发因素^[10]。本研究中,胃癌 PNI 及 LVI 携带 Hp 患者 20 例(44.44%);无 PNI 及 LVI 转移携带 Hp 患者 14 例(30.43%),单因素分析结果发现,两组 Hp 差异比较无统计学意义。因此,Hp 对肿瘤的转移与复发无显著影响,可能仅与胃癌的发生有关。研究显示,肿瘤直径与肿瘤的 PNI 有关^[11]。而本研究中肿瘤直径与 PNI 及 LVI 发生与否无直接联系,PNI 及 LVI 在 $\geq 6\text{cm}$ 的肿物中的发生率为 37.5%, $< 6\text{cm}$ 中为 55.22%,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。这与文献报道不尽相同,可能与病例样本较小有关,有待于进一步研究证实。

目前,次全、全胃切除结合淋巴结清扫术仍是胃癌治疗的基础。然而,术后如果确定具有影响预后的高危险因素,这些患者可行辅助治疗延长预后。Ji 等^[12]证实,胃癌伴有 PNI、LVI 者给予术后化疗和辅助免疫治疗可以更好的控制患者病情进展,明显改善患者的预后,有效降低肿瘤复发率。本研究结果提示,肿瘤分化程度、淋巴结转移个数和肿瘤浸润深度是影响胃癌 PNI 及 LVI 的独立危险因素,且肿瘤分化程度越差、浸润深度越深,淋巴结转移个数越多越容

易发生 PNI 及 LVI。因此对于分化程度低、淋巴结转移枚数较多、浸润深度深的胃癌患者,可在术后行积极有效的围手术期化疗、新辅助化疗及辅助免疫治疗措施,制定个体化的监测计划,提供一个更准确、合理治疗方案,从而提高胃癌患者的生存率。

参考文献

- Yin C, Li D, Sun Z. Clinicopathologic features and prognosis analysis of mucinous gastric carcinoma[J]. Med Oncol, 2012, 29(2): 864 - 870
- 谢洪虎, 黄文斌. 胃癌神经旁浸润的临床特征与预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(6): 413 - 416
- Li S, Sun Y, Gao D. Role of the nervous system in cancer metastasis[J]. Oncol Lett, 2013, 5(4): 1101 - 1111
- Gakis G, Perner S. Immunohistochemical assessment of lymphatic and blood vessel invasion in T1 urothelial carcinoma of the bladder[J]. Scand Urol, 2015, 28: 1 - 6
- 王萍, 胡国清. HER-2、贫血和前白蛋白与胃癌预后的关系[J]. 肿瘤防治杂志, 2013, 40(5): 439 - 443
- Scartozzi M, Cascinu S. Lymphatic, blood vessel and perineural invasion identifies early-stage high-risk radically resected gastric cancer patients[J]. Brit J Cancer, 2006, 95(4): 445 - 449
- 刘磊. 肝外胆管癌神经及脉管浸润转移的危险因素[J]. Tumor, 2012, 32(5): 376 - 379
- Duraker N, Sisman S, Can G. The significance of perineural invasion as a prognostic factor in patients with gastric carcinoma[J]. Surg Today, 2003, 33(2): 95 - 100
- Selçukbiricik F, Serdengeçti S. Perineural invasion independent prognostic factors in patients with gastric cancer[J]. Asian Pacific J Cancer Prev, 2012, 13(7): 3149 - 3152
- Timothy L Coverl and Richard M Peek Jr. Diet, microbial virulence, and Helicobacter pylori-induced gastric cancer[J]. Gut Microbes, 2013 4(6): 482 - 493
- Luo T, Ma L. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12(7): 1263 - 1267
- Ji YC, Tae KH, Sung JK. Clinicopathol characteristics of gastric cancer patients according to the timing of the recurrence after curative surgery[J]. J Gastric Cancer 2011, 11(1): 46 - 54

(收稿日期: 2015 - 08 - 05)

(修回日期: 2015 - 09 - 29)

(上接第 25 页)

- Mishiro K, Imai T, Sugitani S, et al. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103818
- Narasimhan A, Chinnaiyan M, Karundevi B. Ferulic acid regulates hepatic GLUT2 gene expression in high fat and fructose-induced type-2 diabetic adult male rat[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 761: 391 - 397
- Bobba A, Amadoro G, Valenti D, et al. Mitochondrial respiratory chain Complexes I and IV are impaired by beta-amyloid via direct

interaction and through Complex I-dependent ROS production, respectively[J]. Mitochondrion, 2013, 13(4): 298 - 311

- Franko A, von Kleist-Retzow JC, Neschen S, et al. Liver adapts mitochondrial function to insulin resistant and diabetic states in mice[J]. J Hepatol, 2014, 60(4): 816 - 823
- Wu J, Yan LJ. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic beta cell glucotoxicity[J]. Diabetes Metab Syndr Obes. 2015, 8: 181 - 188

(收稿日期: 2015 - 09 - 22)

(修回日期: 2015 - 10 - 09)