

抑制线粒体氧化磷酸化系统各复合物功能对糖酵解的影响

米日阿依·阿里木江 殷 峻

摘 要 目的 探讨抑制线粒体氧化磷酸化系统各复合物对细胞糖酵解的影响。方法 培养 HepG2 细胞,铺于 96 孔板,用不同浓度的线粒体氧化磷酸化系统各复合物抑制剂处理 24 h 后,通过检测乳酸脱氢酶(LDH)释放量确定其最大无毒剂量;用小于该最大无毒剂量的各复合物抑制剂处理细胞后,通过检测培养基的葡萄糖和乳酸浓度,判断各复合物抑制剂对细胞糖酵解的影响。结果 线粒体复合物 I、Ⅲ、V 抑制剂二甲双胍(metformin, Met)、黏噻唑(myxothiazol, Myxo)和寡霉素 A(oligomycin A, Olig)可促进 HepG2 细胞葡萄糖消耗和乳酸生成,且其中二甲双胍的作用最强,黏噻唑其次,寡霉素 A 的作用最弱;线粒体复合物 II 抑制剂 2-噻吩甲酰三氟丙酮(2-thenoyltrifluoroacetone, TTFA)则可减少 HepG2 细胞葡萄糖消耗和乳酸生成;线粒体复合物 IV 抑制剂氰化钾(KCN)对 HepG2 细胞葡萄糖消耗和乳酸生成无影响。结论 抑制线粒体复合物 I、Ⅲ、V 对细胞糖代谢是有益处的;抑制线粒体复合物 IV 对细胞糖代谢无作用;而抑制线粒体复合物 II 阻碍了细胞的糖代谢。

关键词 线粒体 电子传递链 葡萄糖消耗 乳酸生成 糖酵解

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.04.006

Effect of Inhibiting Each Complexes in Mitochondrial Oxidative Phosphorylation (OXPHOS) System on Glycolysis. 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 effect of inhibiting each complexes in mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) system on glycolysis. **Methods** After human liver hepatocellular cell line HepG2 were treated with different concentrations of each inhibitor of the complexes in OXPHOS system about 24 hours, lactic dehydrogenase (LDH) release test was performed to investigate the highest nontoxic dose of each inhibitor. Then, after the cells were treated with lower concentrations than the highest nontoxic dose about 24 hours, glucose consumption and lactate production were tested to evaluate the anaerobic glycolysis effect of these inhibitors. **Results** The inhibition of complex I, Ⅲ and ATP synthase (complex V) increased the glucose consumption and lactic release in HepG2, among which the effect of complex I inhibitor metformin was the most significant, and the effect of ATP synthase inhibitor Oligomycin A was the weakest. However, The inhibitor of complex II 2-Thenoyltrifluoroacetone (TTFA) reduced the glucose consumption and lactic release in HepG2. Last but not least, The inhibitor of complex IV KCN had no significant effect on glycolysis in HepG2. **Conclusion** The inhibition of I, Ⅲ and V can be beneficial to cell glucose metabolism. However, inhibition of complex II can reduce cell glycolysis, which is not ideal for promoting glucose consumption, and inhibition of complex IV have no effect on cell glycolysis.

Key words Mitochondria; Electron transport chain; Glucose consumption; Lactic release; Glycolysis

线粒体是细胞的“能量工厂”,除了能依靠光合作用的植物以外,真核生物三磷酸腺苷(ATP)主要来源于线粒体,而高能化合物 ATP 驱动细胞基本功

能^[1]。被线粒体内膜包围的线粒体基质容纳了参与三羧酸循环、脂肪酸氧化和氨基酸降解及尿素循环等重要代谢通路的酶^[2]。线粒体也是血红蛋白和磷脂合成的场所,还参与钙信号通路和应激反应。因此,线粒体是对细胞及机体内稳态至关重要的细胞器。线粒体氧化磷酸化系统由复合物 I、II、III、IV 及 ATP 合成酶(俗称复合物 V)组成,前四者组成电子传递链^[3]。以往研究发现二甲双胍、小檗碱和噻唑烷二酮类均可通过抑制线粒体电子传递链复合物 I 而发

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(31171128);上海浦江人才计划项目(11PJ1407700)

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

挥抗糖尿病作用^[4~6]。而笔者的工作也表明小檗碱与二甲双胍的降糖作用不依赖于单磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMPK),其直接作用靶点为线粒体复合物 I^[7]。上述研究都表明抑制线粒体功能对糖代谢是有益的,并且也有研究者提出线粒体抑制剂可能作为新的胰岛素增敏剂^[8]。然而,有关糖代谢与线粒体功能抑制的研究往往只涉及电子传递链复合物 I。因此,本研究着重探讨抑制线粒体电子传递链复合物 II、III、IV 及 ATP 合成酶对细胞糖代谢的影响。

材料与方法

1. 实验细胞:人肝胚胎瘤细胞系 HepG2 由上海市第六人民医院糖尿病研究所实验平台提供。

2. 实验试剂:低糖 DMEM 培养液、胎牛血清(FBS)、青链霉素、胰酶(Trypsin-EDTA)、二甲基亚砜(DMSO)购自美国 Gibco 公司;乳酸脱氢酶细胞毒性检测试剂盒购自中国碧云天公司;葡萄糖测定试剂盒购自北京普利莱基因技术有限公司;乳酸测定试剂盒购自上海聚创生物科技有限公司;2-噻吩甲酰三氟丙酮(2-thenoyltrifluoroacetone, TTFA)、黏噻唑(myxothiazol)、氰化钾(KCN)和寡霉素 A(oligomycin A)购自美国 Sigma 公司。

3. 细胞培养及处理:HepG2 细胞培养于含 1% 青链霉素及 10% 胎牛血清的低糖 DMEM 培养液中,于 37℃ 5% CO₂ 培养箱中培养。待细胞进入对数生长期后,在 10cm 直径的培养皿内细胞密度达 80%~85% 时,用胰酶消化、离心后按一定比例稀释,铺于 96 孔板。种板后,当每个孔细胞密度都达到约 85% 时,换以含 0.25% BSA、15mmol/L 葡萄糖(低糖 DMEM 与高糖 DMEM 1:1 体积混合得到)及不同浓度的线粒体电子传递链各复合物及 ATP 合成酶抑制剂的 DMEM 培养液培养 24h。

4. 乳酸脱氢酶(LDH)细胞毒性检测:笔者采用的是 LDH 释放检测,96 孔板处理 23h 后,按照乳酸脱氢酶细胞毒性检测试剂盒说明书,一半的对照孔加入乳酸脱氢酶释放试剂,继续在孵育箱孵育 1h。按说明书配检测工作液,取处理后的 96 孔板培养基上清 120μl,再加 60μl 工作液,室温(约 25℃)避光孵育 30min,然后在 490nm 处测定吸光度。其中无细胞的培养液孔为背景空白对照孔,未经药物处理的对照细胞孔为样品对照孔,未经药物处理的用于后续裂解的细胞孔为样品最大酶活性对照孔,以及药物处理的细胞孔即药物处理样品孔。

5. 葡萄糖消耗试验:用不同浓度的线粒体电子传

递链各复合物及 ATP 合成酶抑制剂处理 24h 后的 96 孔板中培养液用于检测,以葡萄糖氧化酶法测定培养液的葡萄糖浓度,按照试剂盒说明操作。以 ddH₂O 作为空白孔调零,以 10mmol/L 葡萄糖标准品作为标准孔用于定量,以未接种细胞的培养液葡萄糖浓度作为本底。

6. 乳酸含量测定:处理后的 96 孔板中培养液用于检测,每孔取 3μl 培养液加入 96 孔酶标板,再加入 240μl 工作液 1,37℃ 孵育 5min,在 500nm 波长下读取第 1 点吸光度。再向每孔内加入 60μl 乳酸测定试剂盒中的工作液 2,37℃ 孵育 5min,在 500nm 波长下读取第 2 点吸光度。以第 1 点吸光度值作为本底调零,以 2mmol/L 乳酸标准品作为标准孔用于定量。

7. 统计学处理方法:采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量数据用平均数±标准误($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 线粒体各复合物抑制剂细胞毒性及最大无毒剂量的确定:图 1 中为使用不同浓度的复合物 II、III、IV 和 ATP 合成酶抑制剂 TTFA、黏噻唑、氰化钾和寡霉素 A 处理 HepG2 细胞后的活细胞百分比。通过与未作任何处理的样品对照孔做比较,确定各抑制剂对 HepG2 细胞的毒性剂量及最大无毒剂量,这些结果是笔者在小于最大无毒剂量的范围内探索各抑制剂有效剂量的基础。由图 1 可以看出,线粒体电子传递链复合物 II 特异性抑制剂 TTFA 在 2.5mmol/L 和 5mmol/L 浓度时活细胞百分比分别下降到 $92.64\% \pm 1.74\%$ 和 $52.57\% \pm 0.76\%$ ($P = 0.000$);而在 0.5mmol/L 和 1mmol/L 浓度时,活细胞百分比与对照组无明显改变($P = 0.18$ 和 $P = 0.064$)。线粒体电子传递链复合物 III 特异性抑制剂黏噻唑浓度为 5μmol/L 和 10μmol/L 时,HepG2 活细胞百分比分别下降到 $97.27\% \pm 0.28\%$ 和 $64.13\% \pm 1.05\%$ ($P = 0.001$ 和 $P = 0.000$),而浓度为 0.5、1 和 2.5μmol/L 时活细胞百分比无明显改变($P = 0.619$, $P = 0.909$ 和 $P = 0.884$)。线粒体电子传递链复合物 IV 特异性抑制剂氰化钾浓度为 10mmol/L 和 15mmol/L 时,HepG2 活细胞百分比分别下降到 $85.56\% \pm 2.54\%$ 和 $79.75\% \pm 5.06\%$ ($P = 0.000$),而浓度为 0.5、1 和 5mmol/L 时活细胞百分比无明显改变($P = 1.000$ 、 $P = 1.000$ 和 $P = 0.442$)。ATP 合成酶特异性抑制剂寡霉素 A 浓度为 10μmol/L 和 15μmol/L 时,

HepG2 活细胞百分比分别下降到 $97.71\% \pm 0.38\%$ 和 $89.81\% \pm 1.25\%$ ($P = 0.036$ 和 $P = 0.000$), 而浓

度为 $2.5\mu\text{mol/L}$ 和 $5\mu\text{mol/L}$ 时活细胞百分比无明显改变 ($P = 0.998, P = 0.757$)。

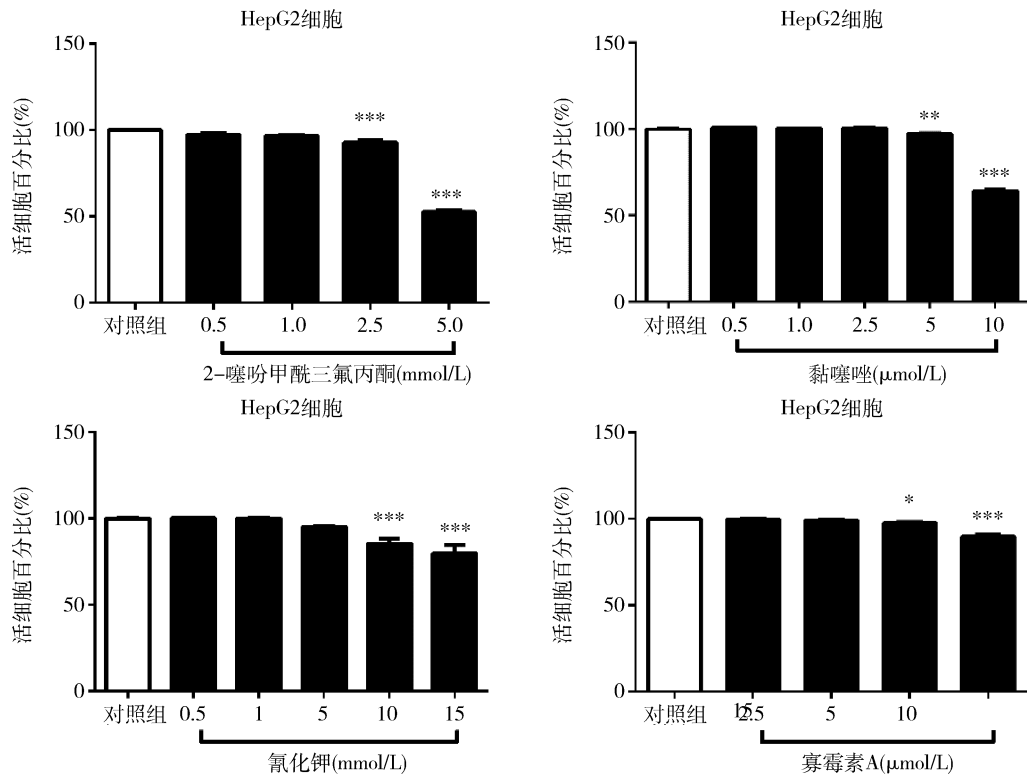


图 1 不同浓度的线粒体复合物 II、III、IV 和 ATP 合成酶抑制剂与活细胞百分比
与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P = 0.000$

2. 抑制线粒体电子传递链复合物 II 功能可降低 HepG2 细胞葡萄糖消耗和乳酸生成: HepG2 细胞使用 0.25mmol/L 和 0.5mmol/L 浓度的线粒体电子传递链复合物 II 特异性抑制剂 TTFA 处理 24h 后, 葡萄糖消耗分别从 $1.92 \pm 0.04\text{mmol}$ 减少到 $1.43 \pm 0.06\text{mmol}$ 和 $1.49 \pm 0.05\text{mmol}$ ($P = 0.000$), 乳酸生成分别从 $2.89 \pm 0.03\text{mmol/L}$ 减少到 $2.28 \pm 0.01\text{mmol/L}$ 和 $2.62 \pm 0.04\text{mmol/L}$ ($P = 0.000$, 图 2)。

3. 抑制线粒体电子传递链复合物 III 功能可促进细胞葡萄糖消耗和乳酸生成: HepG2 细胞使用 $0.5\mu\text{mol/L}$ 和 $1\mu\text{mol/L}$ 浓度的线粒体电子传递链复合物 III 特异性抑制剂黏噻唑处理 24h 后, 葡萄糖消耗分别从 $1.92 \pm 0.04\text{mmol}$ 增加到 $2.93 \pm 0.15\text{mmol}$ 和 $2.65 \pm 0.07\text{mmol}$ ($P = 0.000$), 乳酸生成分别从 $2.89 \pm 0.03\text{mmol/L}$ 增加到 $4.96 \pm 0.21\text{mmol/L}$ 和 $4.66 \pm 0.05\text{mmol/L}$ ($P = 0.000$, 图 3)。

4. 抑制线粒体电子传递链复合物 IV 功能对细胞葡萄糖消耗和乳酸生成无影响: HepG2 细胞使用

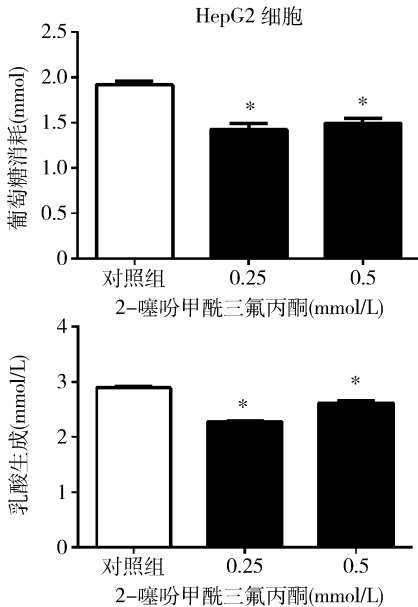


图 2 线粒体电子传递链复合物 II 抑制剂 2-噻吩甲酰三氟丙酮 (TTFA) 对 HepG2 细胞糖消耗与乳酸生成的影响
与对照组比较, * $P = 0.000$

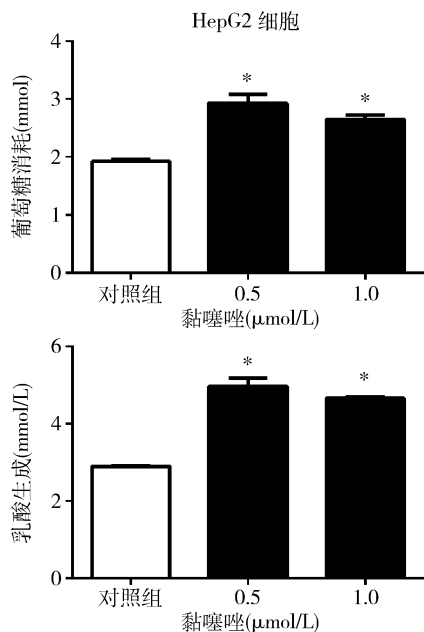


图3 线粒体电子传递链复合物Ⅲ抑制剂黏嗪唑对 HepG2 细胞糖消耗与乳酸生成的影响
与对照组比较, * $P = 0.000$

0.25mmol/L 和 0.5mmol/L 浓度的线粒体电子传递链复合物Ⅳ特异性抑制剂氰化钾处理 24h 后,葡萄糖消耗分别为 $2.63 \pm 0.12\text{mmol}$ 、 $2.83 \pm 0.16\text{mmol}$ 和 $2.79 \pm 0.17\text{mmol}$ ($P = 0.57$, $P = 0.68$),乳酸生成分别为 $6.66 \pm 0.20\text{mmol/L}$ 、 $5.97 \pm 0.46\text{mmol/L}$ 和 $6.78 \pm 0.28\text{mmol/L}$ ($P = 0.26$, $P = 0.96$, 图 4)。

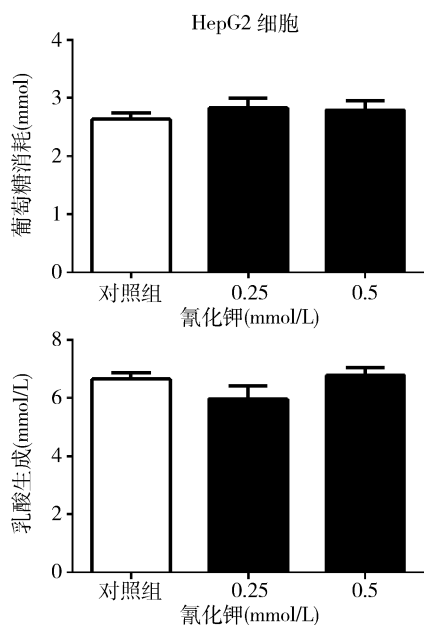


图4 线粒体电子传递链复合物Ⅳ抑制剂氰化钾对 HepG2 细胞糖消耗与乳酸生成的影响

5. 抑制线 ATP 合成酶功能可促进细胞葡萄糖消耗和乳酸生成: HepG2 细胞使用 0.5μmol/L 和 1μmol/L 浓度的 ATP 合成酶特异性抑制剂寡霉素 A 处理 24h 后,葡萄糖消耗分别从 $1.92 \pm 0.04\text{mmol}$ 增加到 $2.39 \pm 0.05\text{mmol}$ 和 $2.41 \pm 0.05\text{mmol}$ ($P = 0.000$),乳酸生成分别从 $2.89 \pm 0.03\text{mmol/L}$ 增加到 $4.04 \pm 0.02\text{mmol/L}$ 和 $3.87 \pm 0.07\text{mmol/L}$ ($P = 0.000$, 图 5)。

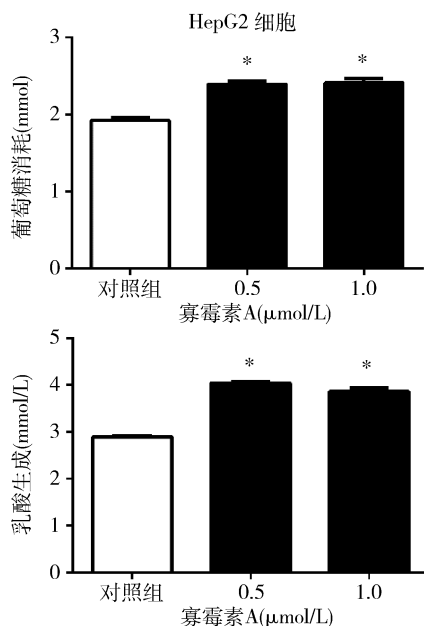


图5 线粒体 ATP 合成酶抑制剂寡霉素 A 对 HepG2 细胞糖消耗与乳酸生成的影响
与对照组比较, * $P = 0.000$

6. 线粒体电子传递链各复合物及 ATP 合成酶抑制剂对细胞糖消耗和乳酸生成影响的横向比较: 以往研究证实二甲双胍可通过抑制线粒体电子传递链复合物 I 发挥其降糖作用,因此在横向比较线粒体 5 个复合物功能抑制对细胞糖酵解影响时选用二甲双胍为线粒体电子传递链复合物 I 抑制剂。抑制线粒体复合物 I、Ⅲ和 ATP 合成酶均可增加细胞葡萄糖消耗和乳酸生成,但是抑制复合物 I 促进细胞糖酵解作用最强,其次是复合物Ⅲ,最弱是 ATP 合成酶。在线粒体 5 个复合物中,唯独抑制复合物Ⅱ可抑制细胞糖酵解,而抑制复合物Ⅳ对细胞糖代谢无明显影响(图 6)。

讨 论

线粒体电子传递链复合物 I 或Ⅱ进入呼吸链是氧化磷酸化的开端。来自还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen,

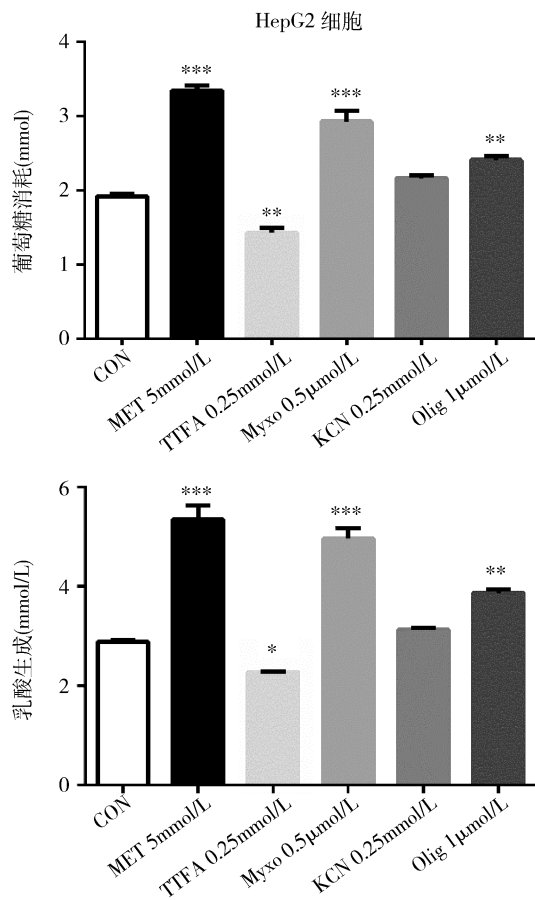


图 6 线粒体各复合物功能抑制对 HepG2 细胞糖消耗与乳酸生成影响的横向比较

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P = 0.000$

NADH) 的电子由复合物 I, 来自琥珀酸的电子由复合物 II 传递给泛醌。复合物 III 把电子从还原的泛醌传递给细胞色素 C, 复合物 IV 再把电子从细胞色素 C 传递给氧, 完成电子的传递^[9]。电子传递与质子从内膜转移到膜间隙偶联, 造成跨膜质子梯度, 从而为 ATP 合成酶合成 ATP 提供驱动力^[10]。三羧酸循环里丙酮酸盐转化为乙酰辅酶 A 而生成的每个 NADH 可产生 3 个 ATP, 而每个还原型黄素腺嘌呤二核苷酸 (reduced flavin adenine dinucleotide, FADH_2 ; 由琥珀酸脱氢变成延胡索酸时产生, 该反应由琥珀酸脱氢酶即线粒体复合物 II 催化) 可产生 2 个 ATP, 以上为理论值, 实际数值分别为 2.5 和 1.5^[11]。

降糖药物二甲双胍、小檗碱和噻唑烷二酮类均被证实可以抑制线粒体电子传递链复合物 I, 并且抑制线粒体功能很可能是其发挥降糖作用的关键。众所周知, 一分子糖经过有氧化可产生 30 ~ 32 分子 ATP (包括发生在胞质里的糖酵解产生的 5 ~ 7 分子

ATP 和经过三羧酸循环产生的 25 分子 ATP), 而通过无氧化则仅产生 8 ~ 10 分子 ATP^[12]。因此, 当上述几个药物抑制线粒体复合物 I 时, 就相当于把来自 NADH 的电子进入氧化磷酸化系统的入口截断, 线粒体电子传递及有氧化被阻滞, 细胞通过无氧化来获得所需能量, 而无氧化能产生的 ATP 远不及有氧化多, 因此细胞会消耗更多的葡萄糖来弥补无氧化产能效率低的缺陷。笔者的研究结果也显示, 当抑制线粒体复合物 I、III、V 时均能促进细胞葡萄糖消耗和乳酸生成, 只是程度不同。

线粒体电子传递链复合物 I 是氧化磷酸化系统中相对分子质量最大, 结构最复杂的, 代表着复合物 I 功能在氧化磷酸化系统中的重要地位, 这也许能解释抑制复合物 I 功能促进细胞糖酵解作用最强^[13]。然而, 抑制线粒体复合物 II 时, 有可能电子进入线粒体的另一条入口即复合物 I 功能代偿性亢进, 而每一个 NADH 比 FADH_2 多产生一分子 ATP, 且三羧酸循环里产生的 NADH 比 FADH_2 多, 由此细胞则高效能地利用葡萄糖产生 ATP, 而细胞无氧化相应减少。而且, 复合物 II 既参与三羧酸循环也参与电子传递链, 因此复合物 II 直接链接了三羧酸循环和电子传递链^[14]。所以, 抑制复合物 II 的作用与抑制其他只参与电子传递链的复合物效果不同。除此之外, 每一分子 NADH 被氧化伴随着 10 个质子从线粒体内转运到膜间隙, 其中复合物 I 和 III 各转运 4 个质子, 复合物 IV 转运 2 个质子。因此, 单独抑制复合物 IV 时, 线粒体膜电位可能受影响不大, 而 ATP 合成酶仍可以利用由复合物 I 和 III 造成的质子梯度产生 ATP, 即有氧化受影响不明显, 从而没有糖酵解的改变。

综上所述, 抑制线粒体复合物 I、III、V 可促进糖酵解, 这些复合物也许可以成为新型降糖药物的作用靶点, 而抑制复合物 II 却减少细胞糖酵解, 抑制复合物 IV 对细胞糖酵解几乎无影响, 后两点为笔者了解线粒体氧化磷酸系统能量代谢提供新的思路。

参考文献

- Kühlbrandt W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes[J]. BMC Biol, 2015, 29, 13:89
- Dölle C, Rack JG, Ziegler M. NAD and ADP-ribose metabolism in mitochondria[J]. FEBS J, 2013, 280(15):3530-3541
- Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health[J]. Cell, 2012, 148(6):1145-1159
- 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

(下转第 31 页)

实了雷公藤红素可以通过增加瘦素 (leptin) 的敏感度,令肥胖小鼠食欲降低,使其体重下降至正常水平^[9]。这点与本实验结果相符。本实验通过观察雷公藤红素干预后的肥胖型哮喘小鼠的体重变化,发现该组小鼠给药 7 天后体重下降 24% (从 $41.300 \pm 1.958\text{g}$ 降至 $31.260 \pm 1.620\text{g}$),较肥胖组 ($40.973 \pm 1.632\text{g}$) 和肥胖型哮喘组 ($40.090 \pm 3.051\text{g}$) 显著降低,但仍较正常对照组小鼠 ($27.560 \pm 0.915\text{g}$) 高 ($P > 0.05$),这可能与给药天数有关,若适当延长给药天数,干预组小鼠体重可能降至正常水平。

肥胖是加重哮喘患病的重要因素,严重的 AHR 是症状之一^[10]。全世界肥胖儿童的比例不断增加,儿童哮喘的发生率也呈上升趋势,雷公藤红素能有效改善肥胖,那么,其是否能有效缓解肥胖型哮喘 AHR,正是本实验的目的所在。

此外,雷公藤红素在治疗哮喘方面也有一定作用。已有研究表明雷公藤红素对哮喘过敏性气道炎症具有改善作用^[3,4]。但是尚未有雷公藤红素应用于肥胖型哮喘的研究。肥胖型哮喘作为一种激素抵抗型哮喘,其对于典型哮喘的激素治疗反应较差,故其在治疗方面还面临许多问题和挑战^[2]。本实验将雷公藤红素应用于肥胖型哮喘小鼠,初步探讨其对肥胖型哮喘小鼠气道反应性的影响。结果显示,雷公藤红素干预 7 天后,干预组小鼠呼吸气道阻力 Rn 较肥胖型哮喘组和哮喘组相比显著降低。而干预组 Rn 与正常对照组相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明经雷公藤红素干预后,肥胖型哮喘小鼠气道阻力恢复至正常水平,证实雷公藤红素可以降低肥胖型哮喘气道阻力。经过乙酰甲胆碱激发后,哮喘组和肥胖组小鼠 Rn 值上升幅度较正常对照组相比显著增加,肥胖型哮喘组小鼠 Rn 值上升幅度最大,与其余各组相比

差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),而干预组小鼠 Rn 值上升平缓,较哮喘组和肥胖型哮喘小鼠相比显著降低,其上升趋势接近正常组水平。表明经雷公藤红素干预后,肥胖型哮喘小鼠的气道反应性恢复至正常水平。

综上所述,雷公藤红素对于肥胖型哮喘的气道高反应具有改善作用,这一研究结果为肥胖型哮喘这一激素抵抗型哮喘的治疗提供了重要的指导意义,但其具体作用机制有待于进一步阐明。

参考文献

- Kim JY, Sohn JH, Lee JH, *et al.* Obesity increases airway hyperresponsiveness via the TNF - alpha pathway and treating obesity induces recovery[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116540
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches[J]. *Nat Med*, 2012, 18(5): 716 - 725
- Kim DY, Park JW, Jeoung D, *et al.* Celastrol suppresses allergen - induced airway inflammation in a mouse allergic asthma model[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 612(1 - 3): 98 - 105
- Kim Y, Kim K, Lee H, *et al.* Celastrol binds to ERK and inhibits FcepsilonRI signaling to exert an anti - allergic effect[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 612(1 - 3): 131 - 142
- Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, *et al.* International consensus on (ICON) pediatric asthma [J]. *Allergy*, 2012, 67(8): 976 - 997
- Arteaga - Solis E, Zee T, Emala CW, *et al.* Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight - associated asthma[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1): 35 - 48
- Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, *et al.* Interleukin - 17 - producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity - associated airway hyperreactivity[J]. *Nat Med*, 2014, 20(1): 54 - 61
- Kannaiyan R, Shanmugam MK, Sethi G. Molecular targets of celastrol derived from Thunder of God Vine: potential role in the treatment of inflammatory disorders and cancer[J]. *Cancer letters*, 2011, 303(1): 9 - 20
- Liu J, Lee J, Salazar Hernandez MA, *et al.* Treatment of obesity with celastrol[J]. *Cell*, 2015, 161(5): 999 - 1011
- Permaul P, Kanchongkittiphon W, Phipatanakul W. Childhood asthma and obesity - what is the true link[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113(3): 244 - 246

(收稿日期: 2016 - 08 - 04)

(修回日期: 2016 - 09 - 08)

(上接第 21 页)

- Phielix E, Szendroedi J, Roden M. The role of metformin and thiazolidinediones in the regulation of hepatic glucose metabolism and its clinical impact[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(10): 607 - 616
- Turner N, Li JY, Gosby A, *et al.* Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: A mechanism for the action of berberine to activate AMP - activated protein kinase and improve insulin action[J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1414 - 1418
- Xu M, Xiao Y, Yin J, *et al.* Berberine promotes glucose consumption independently of AMP - activated protein kinase activation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103702
- Zhang Y, Ye J. Mitochondrial inhibitor as a new class of insulin sensitizer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2012, 2(4): 341 - 349
- Scheffler I E. Mitochondria[M]. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011

- Birsoy K, Wang T, Chen WW, *et al.* An essential role of the mitochondrial electron transport chain in cell proliferation is to enable aspartate synthesis[J]. *Cell*, 2015, 162(3): 540 - 551
- Sádaba MC, Martín - Estal I, Puche JE, *et al.* Insulin - like growth factor 1 (IGF - 1) therapy: mitochondrial dysfunction and diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(7): 1267 - 1278
- Nelson DL, Lehninger AL, Cox MM. Lehninger principles of biochemistry[M]. New York: Macmillan, 2008
- Sazanov LA. A giant molecular proton pump: structure and mechanism of respiratory complex I[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(6): 375 - 388
- Huang S, Taylor NL, Ströher E, *et al.* Succinate dehydrogenase assembly factor 2 is needed for assembly and activity of mitochondrial complex II and for normal root elongation in Arabidopsis[J]. *Plant J*, 2013, 73(3): 429 - 441

(收稿日期: 2016 - 10 - 26)

(修回日期: 2016 - 10 - 27)