

姜黄素对高糖诱导的 L6 细胞线粒体功能障碍的改善作用

薛春玲¹, 诸葛远莉², 曾静霞^{1*}(¹南京医科大学附属南京儿童医院, 南京 210008; ²南京中医药大学附属南京市中西医结合医院, 南京 210014)

摘要 考察姜黄素对高糖诱导的 L6 细胞线粒体功能障碍的改善作用。采用 40 mmol/L 葡萄糖处理 24 h, 建立 L6 细胞线粒体功能障碍模型, 姜黄素受试浓度分别为 10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 。结果显示, 高糖培养可引起 L6 细胞线粒体功能出现明显障碍, 主要表现为明显的线粒体膜电位降低、活性氧增多、ATP 含量减少, 线粒体生物合成 (mtDNA 数量) 部分下降, 同时 UCP2、PGC-1 α 和 Sirt3 mRNA 和蛋白表达下调。姜黄素对于高糖所致线粒体功能障碍 (膜电位下降, 活性氧增多、ATP 含量减少) 具有明显的改善作用, 同时升高 UCP2 的 mRNA 和蛋白表达, 对于线粒体生物合成 (mtDNA 数量) 未见明显影响。本研究提示姜黄素可能是通过多种途径的抗氧化作用而发挥线粒体保护作用。

关键词 姜黄素; 高糖; L6 细胞; 线粒体; 功能障碍

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)03-0342-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160316

引用本文 薛春玲, 诸葛远莉, 曾静霞. 姜黄素对高糖诱导的 L6 细胞线粒体功能障碍的改善作用[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(3): 342-347.

Cite this article as: XUE Chunling, ZHUGE Yuanli, ZENG Jingxia. Improved effect of curcumin on mitochondrial dysfunction induced by high glucose in L6 cells[J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(3): 342-347.

Improved effect of curcumin on mitochondrial dysfunction induced by high glucose in L6 cells

XUE Chunling¹, ZHUGE Yuanli², ZENG Jingxia^{1*}

¹Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008; ²Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210014, China

Abstract To investigate the effects of curcumin on mitochondrial dysfunction induced by high glucose (40 mmol/L glucose, 24 h) in L6 cells, curcumin (10, 20, 40 $\mu\text{mol/L}$) was administered for 24 h after high glucose culture. The effects of curcumin on the mitochondrial dysfunction were evaluated by mitochondrial membrane potential, reactive oxygen species (ROS), ATP content and mtDNA copy number. The mRNA and protein expression of uncoupling protein 2 (UCP2), PPAR γ coactivator 1 α (PGC-1 α) and sirtuin-1 (Sirt3) were also determined. As improvement of high glucose damage, curcumin significantly raised mitochondrial membrane potential and ATP content, and decreased ROS level. Curcumin significantly ameliorated the down regulation of UCP2 yet with little effect on mtDNA copy number and PGC-1 α and Sirt3 expression. In conclusion, curcumin could significantly ameliorate mitochondrial dysfunction in L6 cells induced by high glucose, which involved the mechanism of multiple antioxidants.

Key words curcumin; high glucose; L6 cells; mitochondria; dysfunction

线粒体是糖、脂等能量物质代谢的首要细胞器, 在 1 型和 2 型糖尿病中, 均可见骨骼肌和肝脏等组织中线粒体的功能异常^[1-2]。多项研究表明, 在肥胖和 2 型糖尿病患者的骨骼肌中往往伴随着

线粒体含量减少和线粒体功能缺陷^[3], 骨骼肌线粒体氧化磷酸化能力下降, 活性氧 (ROS) 释放增多, ATP 含量减少, 同时可见骨骼肌细胞中脂质的过量积累, 诱导氧化应激反应, 这又与骨骼肌胰岛

素抵抗及 2 型糖尿病的发生发展密切相关^[4]。

姜黄素是一种天然多酚类化合物。研究表明,姜黄素能够降低 2 型糖尿病大鼠的血糖、血脂,增加机体葡萄糖稳态^[5-6]。骨骼肌线粒体功能障碍是 2 型糖尿病的主要病理特征。目前对于姜黄素是否能够改善糖尿病状态下骨骼肌线粒体功能还未见报道。本研究以高糖培养的 L6 骨骼肌细胞为模型,考察姜黄素对高糖状态下骨骼肌细胞线粒体功能障碍的影响,进而探讨其改善胰岛素抵抗及糖尿病相关的作用及机制。

1 材 料

1.1 药物与试剂

姜黄素(纯度大于 98%)、 α -硫辛酸(纯度大于 98%)、青霉素、链霉素、MTT、胰酶、EDTA(美国 Sigma 公司);DMEM 无糖培养基、低糖培养基、高糖培养基、胎牛血清(美国 Gibco 公司);马血清(杭州四季青生物工程材料有限公司);JC-1 线粒体膜电位检测试剂盒、DCFH-DA 活性氧检测试剂盒、DEPC 水、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);CellTiter-Glo[®] 2.0 细胞活力检测试剂盒(美国 Promega 公司);全基因组 DNA 抽提试剂盒(德国 Qiagen 公司);TrizolRNA 提取试剂、逆转录试剂盒(美国 Thermo 公司);PVDF 膜(美国 Millipore 公司);化学发光试剂 ECL[™] Western blotting detection(美国 GE 公司);UCP2,PGC-1 α ,Sirt3, β -actin 抗体(美国 Santa Cruz 公司);二抗(南京凯基生物科技有限公司);相关基因引物由南京生兴生物公司合成,其余试剂均为市售分析纯。

本试验中目的基因引物的设计如表 1 所示。

Table1 Real-time qPCR primer sequence

Gene	Primers(5'→3')
Cox1	F:GGAGCAGTATTCGCCATCAT
	R:CGGCCGTAAGTGAGATGAAT
β -actin	F:TCACCCACACTGTGCCATCTACGA
	R:CAGCGGAACCGCTCATTGCCAATGG
UCP2	F:TGGAGGGAGACGCTCTGAGA
	R:TGATGTGCCGAGGCTTTGT
Sirt3	F:CGCCTTATCTCTAGTTCTCTGTG
	R:CGGTCTGTCAGCATCATCTTCC
PGC-1 α	F:CACCAAACCCACAGAGAACA
	R:GGGTCAATTGGTGA CTCTGG

F:forward primer;R:reverse primer

1.2 仪 器

BS210S 精密电子天平(德国赛多利斯有限公司);Milli-Q 超纯水仪(美国 Millipore 公司);LX-70 倒置显微镜(日本 Olympus 公司);FACS 流式细胞仪(美国 BD 公司);ABI-7500 荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司);电泳仪、GelDocXR 凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.3 细胞株

L6 大鼠成肌细胞购自上海中科院细胞库,由南京中医药大学附属南京市中西医结合医院实验室传代培养。

2 方 法

2.1 L6 成肌细胞常规培养及诱导分化

L6 成肌细胞用含 10% 胎牛血清的高糖 DMEM 培养液,在 37 ℃,5% CO₂ 条件下培养。待细胞达到 70% 融合后,用 0.25% 胰酶消化,传代培养。细胞生长至完全融合后,将培养液换成含有 2% 马血清的高糖 DMEM 培养液(分化诱导液),每 2 天换 1 次液,诱导分化 7~9 d,显微镜下观察 L6 细胞在培养基中融合形成多核的肌管,即可以进行实验干预。

2.2 高糖培养模型的建立

在前期的研究中,以线粒体膜电位水平作为检测指标,用 40 mmol/L 葡萄糖处理细胞 24 h,线粒体膜电位水平显著降低约 50%,适于评价受试药物的改善作用,因此本研究中高糖培养模型建立方法为:将 L6 细胞吹散(每毫升 1×10⁶ 个)均匀接种到 6 孔板,每孔 2 mL;细胞培养 12 h 后,更换为无血清 DMEM 低糖培养基继续培养,12 h 后更换为高糖培养基(含 40 mmol/L 葡萄糖)培养,24 h 后加入不同浓度受试药物处理 24 h,进行相关指标检测。实验以 α -硫辛酸作为阳性对照物。

2.3 细胞存活率测定(MTT 法)

将诱导分化 7 d 的 L6 成肌细胞分为 8 组,分别为正常培养对照组(培养基葡萄糖浓度为 25 mmol/L)、高糖培养对照组(培养基葡萄糖浓度为 40 mmol/L)和高糖培养+姜黄素 6 个浓度的剂量组。正常培养对照组常规培养 48 h,余下 7 组细胞首先用 40 mmol/L 高糖培养基作用 24 h,然后加入姜黄素,使其终浓度分别为 0,5,10,20,40,80,

160 $\mu\text{mol/L}$ 。姜黄素作用 24 h 后,通过 MTT 法测定细胞活力。

2.4 线粒体膜电位检测

按照“2.2”项下方法建立高糖培养 L6 细胞模型,分别将细胞分为正常对照组 (NC, 正常培养, 不作处理)、高糖 40 mmol/L 组 (HG)、高糖 40 mmol/L + α -硫辛酸 10 $\mu\text{mol/L}$ (HLA)、高糖 40 mmol/L + 姜黄素 (10, 20, 40 $\mu\text{mol/L}$) 组 (HCU), 加药后继续培养 24 h, 按照线粒体膜电位检测试剂盒说明书操作, 采用流式细胞仪测定线粒体膜电位。

2.5 细胞内 ATP 及 ROS 测定

高糖模型建立及分组给药方法同“2.4”项, 加药后继续培养 24 h, 按照 CellTiter-Glo[®] 2.0 细胞活力检测试剂盒和 ROS 检测试剂盒说明书操作, 分别测定细胞内 ATP 和 ROS 水平。

2.6 线粒体 DNA (mtDNA) 测定

常规消化分离药物处理的细胞, 用试剂盒提取细胞 DNA, 分装后 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。参考文献 [7] 方法, 分别设计 mtDNA 和核 DNA (nDNA) 的引物, 采用 Real-time PCR 方法分别检测 mtDNA 和 nDNA 的表达量, mtDNA 拷贝数相对表达量 = $2^{\Delta\text{CT}}$ ($\Delta\text{CT} = \text{Ct}_{\beta\text{-actin}} - \text{Ct}_{\text{mtDNA}}$)。

2.7 线粒体及能量代谢调节基因 mRNA 表达

选择线粒体及能量代谢调节相关的 3 个主要基因: 解偶联蛋白 2 (UCP2)、NAD⁺ 依赖的脱乙酰酶 3 (Sirt3) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子-1 α (PGC1 α), 采用 Real-time PCR 方法, 检测其表达量的变化, 考察姜黄素对模型细胞线粒体及能量代谢的调控作用。

2.8 线粒体及能量代谢调节蛋白表达

提取 L6 细胞蛋白, 采用试剂盒测定蛋白含量。蛋白变性后, 进行聚丙烯酰胺电泳, 蛋白上样量为 60 μg , 按相对分子质量大小不同, 制备不同浓度凝胶, 电泳条件为 80 V, 30 min; 120 V, 80 min。湿转条件为 0.32 A, 3 h; 一抗稀释比例: UCP2 (1: 300), PGC-1 α (1: 300), Sirt3 (1: 300), β -actin 抗体 (1: 200)。凝胶成像仪曝光 30 min, 并进行灰度扫描分析。

2.9 数据处理及统计

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS 11.5 统计学软件分

析, 行 One-Way ANOVA 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 姜黄素对高糖培养 L6 细胞活力的影响

MTT 试验结果显示, 与正常培养基相比, 40 mmol/L 高糖条件对细胞活力有轻度的抑制作用, 约降低 5% ~ 8%。在 40 mmol/L 高糖条件下, 当姜黄素浓度大于等于 80 $\mu\text{mol/L}$ 时, L6 细胞活力下降, 且与高糖模型组相比具有统计学显著差异 ($P < 0.05$), 提示较高浓度姜黄素具有一定的细胞毒性; 姜黄素浓度小于 40 $\mu\text{mol/L}$ 对细胞活力未见明显影响 (图 1)。因此后续试验中, 姜黄素的受试浓度选择为 10, 20, 40 $\mu\text{mol/L}$ 。

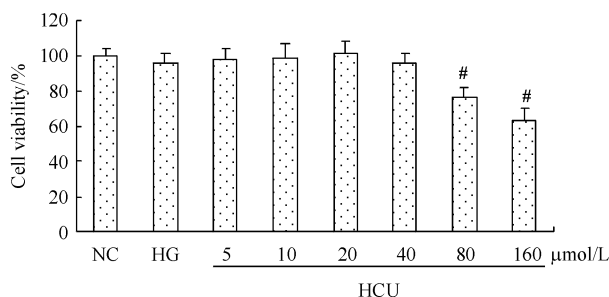


Figure 1 Effects of curcumin on viability of L6 cells cultured in 40 mmol/L glucose ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

NC: L6 cells cultured in DMEM with 25 mmol/L glucose; HG: L6 cells cultured in DMEM with 40 mmol/L glucose; HCU: L6 cells cultured in DMEM with 40 mmol/L glucose and curcumin. [#] $P < 0.05$ vs NC group

3.2 对线粒体膜电位的影响

如图 2 所示, 与正常浓度培养细胞相比, 40 mmol/L 葡萄糖处理 24 h 后, 细胞的线粒体膜电位出现明显的下降 (约 50%)。姜黄素 20, 40 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时, 可明显抑制高糖引起细胞线粒体膜电位的降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 而 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度改善作用不显著。10 $\mu\text{mol/L}$ α -硫辛酸亦可显著抑制高糖引起的细胞线粒体膜电位的降低 ($P < 0.01$)。

3.3 对细胞内 ATP 水平的影响

40 mmol/L 葡萄糖处理 24 h 后, 细胞的 ATP 线粒体膜电位出现明显的下降 (约 40%)。姜黄素 20, 40 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时, 可明显改善高糖引起细胞 ATP 水平下降 ($P < 0.05, P < 0.01$), 而 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度改善作用不显著。10 $\mu\text{mol/L}$ α -硫辛酸亦可显著改善高糖引起细胞 ATP 水平下降 ($P < 0.01$) (图 3)。

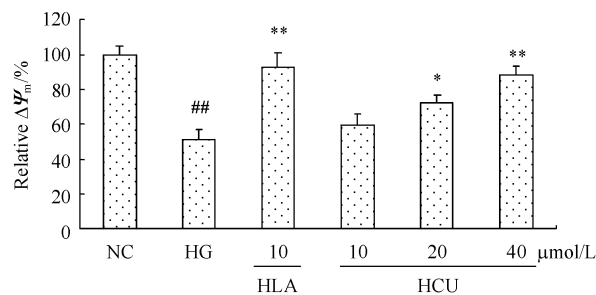


Figure 2 Effects of curcumin on mitochondrial membrane potential of L6 cells cultured in DMEM with 40 mmol/L glucose ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
$P < 0.01$ vs NC group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs HG group; HLA: L6 cells cultured in DMEM with 40 mmol/L glucose and α -lipoic acid

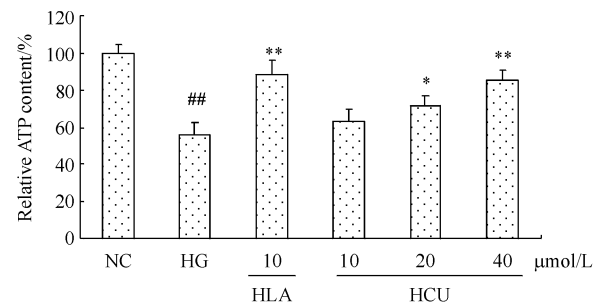


Figure 3 Effects of curcumin on ATP level of L6 cells cultured in 40 mmol/L glucose ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
$P < 0.01$ vs NC group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs HG group

3.4 对活性氧水平的影响

如图 4 所示,与正常培养细胞相比,40 mmol/L 葡萄糖处理 24 h 后,细胞内活性氧水平明显升高(约 1.5 倍)。姜黄素 10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时,均可明显抑制高糖引起细胞活性氧水平升高($P < 0.05, P < 0.01$)。10 $\mu\text{mol/L}$ α -硫辛酸亦可显著地抑制高糖引起的细胞活性氧水平升高($P < 0.01$)。

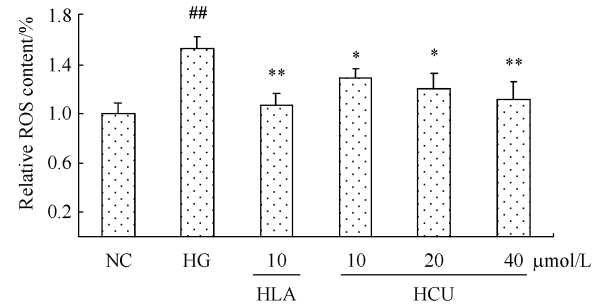


Figure 4 Effects of curcumin on reactive oxygen species level of L6 cells cultured in 40 mmol/L glucose ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
$P < 0.01$ vs NC group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs HG group

3.5 对线粒体生物合成(mtDNA 拷贝数)的影响

与正常培养相比,40 mmol/L 葡萄糖处理 24 h

后,L6 细胞的 mtDNA 拷贝数仅有部分下降趋势,提示此模型条件下对线粒体生物合成尚无显著影响。姜黄素各浓度和 α -硫辛酸对 L6 细胞的 mtDNA 拷贝数未见显著影响(图 5)。

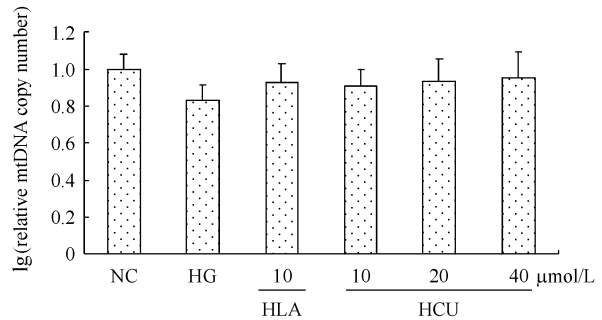


Figure 5 Effects of curcumin on mtDNA copy number of L6 cells cultured in 40 mmol/L glucose ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3.6 线粒体及能量代谢调节基因 mRNA 表达的影响

与正常培养相比,40 mmol/L 葡萄糖处理 24 h 后,L6 细胞中 UCP2、Sirt3 和 PGC-1 α 等线粒体及能量代谢调节基因的 mRNA 水平均出现明显下调($P < 0.05, P < 0.01$),姜黄素 40、20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时,可明显改善高糖引起 UCP2 表达降低($P < 0.05$),而 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度改善作用不显著。姜黄素各浓度和 α -硫辛酸对 L6 细胞 Sirt3 和 PGC-1 α 表达水平均未见明显影响(图 6)。

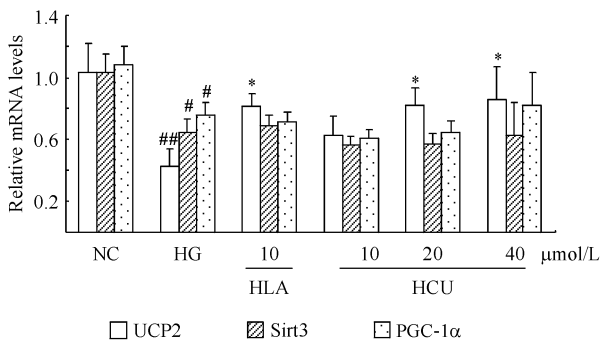


Figure 6 Effects of curcumin on UCP2, Sirt3 and PGC-1 α mRNA expression of L6 cells cultured in 40 mmol/L glucose ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
* $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs NC group; * $P < 0.05$ vs HG group

3.7 线粒体及能量代谢调节蛋白表达的影响

Western blot 结果显示,UCP2、Sirt3 和 PGC-1 α 等蛋白水平变化与 mRNA 变化趋势一致。与正常培养相比,40 mmol/L 葡萄糖处理 24 h 后,L6 细胞中 UCP2 的蛋白水平出现明显下调($P <$

0.01), 姜黄素 40 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时, 可明显改善高糖引起 UCP2 表达降低 ($P < 0.05$), 而 20 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度改善作用不显著。高糖造模可引起 Sirt3 和 PGC-1 α 蛋白水平部分降低, 同时姜黄素各浓度和 α -硫辛酸对 L6 细胞 Sirt3 和 PGC-1 α 蛋白水平有部分升高趋势, 但均未达统计学显著差异 (图 7)。

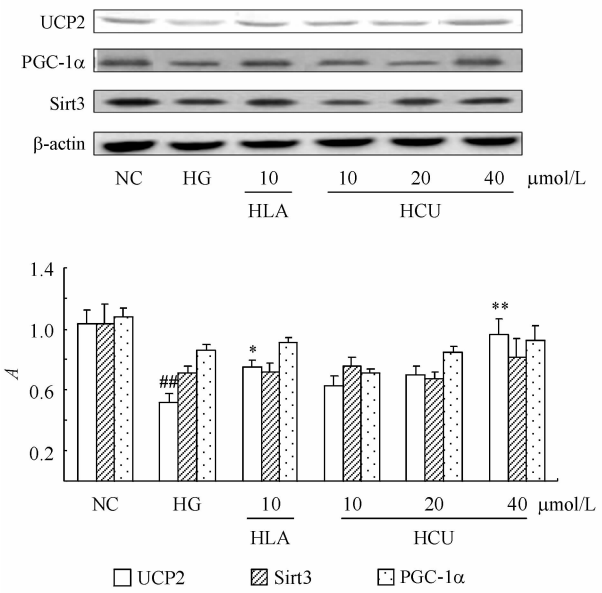


Figure 7 Effects of curcumin on expression of UCP2, Sirt3 and PGC-1 α protein in L6 cells cultured in 40 mmol/L glucose ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
$P < 0.01$ vs NC group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs HG group

4 讨论

糖尿病状态下可引起多种机体组织细胞内 ROS 生成的增加、氧化性蛋白积累增多、ATP 生成减少、线粒体 DNA 数量下降等线粒体相关的功能障碍, 进而诱发胰岛素抵抗。多项研究报道, 姜黄素能抑制过氧化氢等多种自由基对机体组织、细胞的损伤, 也可以减轻肝细胞线粒体氧化代谢和生物合成功能的下降^[8]。本研究通过建立高糖培养的 L6 细胞模型, 考察姜黄素对骨骼肌细胞线粒体功能的影响。

本研究中, 高糖培养可使得线粒体膜电位出现明显的下降, 这与文献^[9]报道一致, 而姜黄素 (20, 40 $\mu\text{mol/L}$) 可明显抑制高糖引起细胞线粒体膜电位的降低。同时, 高糖培养可使细胞 ATP 水平显著减少, 而姜黄素 (20, 40 $\mu\text{mol/L}$) 对细胞 ATP 水平具有明显的改善作用。由此可见, 姜黄素

对于高糖培养所致的 L6 细胞线粒体功能障碍具有明显的改善作用。

线粒体不仅是活性氧产生的主要部位, 而且是活性氧攻击的首要靶点^[10]。ROS 的过多可导致组织细胞中发生氧化应激, 激活了多元醇通路、AGEs 途径、PKC 途径, 并形成恶性循环, 最终导致了糖尿病各种并发症的发生^[11]。本研究发现, 姜黄素 (10, 20, 40 $\mu\text{mol/L}$) 可明显抑制高糖引起细胞活性氧水平升高, 这与目前公认的姜黄素抗氧化和清除自由基作用相一致。

机体能量和生理条件的变化会影响到线粒体生物合成的能力^[12-13]。细胞内活跃的 mtDNA 复制是线粒体生物合成的前提条件, 而 mtDNA 拷贝数则是线粒体生物合成的客观指标。在本实验的造模条件下, L6 细胞的 mtDNA 拷贝数仅有部分下降趋势, 提示线粒体生物合成尚无显著影响, 而仅是线粒体功能出现明显的障碍。姜黄素各浓度和 α -硫辛酸对 L6 细胞的 mtDNA 拷贝数未见显著影响。

本实验中, 高糖培养使 L6 细胞 UCP2 的 mRNA 和蛋白表达显著下调, 与细胞内 ROS 水平升高一致, 而姜黄素在降低 ROS 水平的同时, 也可以明显上调 UCP2 表达, 提示调节 UCP2 表达可能是姜黄素抑制 ROS 生成, 减轻氧化应激损伤和机制之一^[14]。

PGC-1 α 是目前已知调节线粒体生物合成最重要的因子。在糖尿病状态下, PGC-1 表达下调、活性降低与线粒体功能障碍以及胰岛素抵抗关系紧密^[15]。PGC-1 α 激活后, 可增强线粒体内 Sirt3 的活性, Sirt3 能调控线粒体许多蛋白质的乙酰化修饰^[16]。本实验中, 高糖培养使得 L6 细胞 PGC-1 α 和 Sirt3 表达下调, 同时 mtDNA 拷贝数也有降低趋势, 提示造模对于 L6 细胞的线粒体生物合成具有一定的抑制作用, 姜黄素在改善线粒体功能相关指标同时, 对于 PGC-1 α 和 Sirt3 表达未见明显影响, 提示本品对此模型条件下的线粒体生物合成改善作用不明显。

综上所述, 姜黄素对于高糖所致线粒体功能障碍具有明显的改善作用, 对于线粒体生物合成相关指标未见明显影响, 提示其可能是通过多种途径的抗氧化作用而发挥线粒体保护作用。

参考文献

- [1] Patti ME, Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. *Endocr Rev*, 2010, **31**(3):364–395.
- [2] Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, **12**(4):537–577.
- [3] Badin PM, Langin D, Moro C. Dynamics of skeletal muscle lipid pools[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, **24**(12):607–615.
- [4] Kelley DE, He J, Menshikova EV, et al. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2002, **51**(10):2944–2950.
- [5] Liu ZH, Yu W, Liu C, et al. Protective effect of curcumin on myocardium in diabetic rats[J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2014, **30**(4):725–728.
- [6] Wang ZF, Zhong L. Experimental study on the effects of curcumin on diabetes in rats[J]. *Chinese J Appl Physiol* (中国应用生理学杂志), 2014, **30**(1):66–69.
- [7] Li X, Xu ZM, Jiang ZZ, et al. Hypoglycemic effect of catalpol on high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice by increasing skeletal muscle mitochondrial biogenesis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2014, **46**(7):738–748.
- [8] Uo JJ, Chang HH, Tsai TH, et al. Positive effect of curcumin on inflammation and mitochondrial dysfunction in obese mice with liver steatosis[J]. *Int J Mol Med*, 2012, **30**(3):673–679.
- [9] Romano AD, Greco E, Vendemiale G, et al. Bioenergetics and mitochondrial dysfunction in aging: recent insights for a therapeutic approach[J]. *Curr Pharm Design*, 2014, **20**(18):2978–2992.
- [10] Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity[J]. *J Physiol*, 2007, **583**(Pt 1):9–24.
- [11] Zephy D, Ahmad J. Type 2 diabetes mellitus: Role of melatonin and oxidative stress[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, **9**(2):127–131.
- [12] Yoon Y, Galloway CA, Jhun BS, et al. Mitochondrial dynamics in diabetes[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, **14**(3):429–457.
- [13] Liesa M, Shirihai OS. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure[J]. *Cell Metab*, 2013, **17**(4):491–506.
- [14] Collins S, Pi J, Yehuda-Shnaidman E. Uncoupling and reactive oxygen species (ROS)—a double-edged sword for β -cell function? “Moderation in all things”[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, **26**(6):753–758.
- [15] Liu C, Lin JD. PGC-1 coactivators in the control of energy metabolism[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2011, **43**(4):248–257.
- [16] Park SH, Ozden O, Jiang H, et al. Sirt3, mitochondrial ROS, ageing, and carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, **12**(9):6226–6239.



中国药科大学学报

中国精品科技期刊 中国高校精品科技期刊
中国中文核心期刊 中国科学引文数据库核心期刊

传播医药科技创新研究成果的优秀媒体

药学前沿

提供药学领域的前沿信息 反映最新的药学研究进展

创新成果

展示医药科技最新成果 构建学术交流的平台

研究论文

科学研究原创论文 国家重大药学研究基金产出论文

邮发代号: 28-115, 欢迎订阅, 欢迎投稿!