

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.014

线粒体 tRNA^{Leu(UUR)}基因 A3243G 突变型糖尿病患者的家系分析及随访*

马惠敏¹ 邵雪景² 温洪华¹ 冯亚敏¹ 祝群^{1Δ}

(1 南京医科大学第二附属医院内分泌科 江苏 南京 210011; 2 武进人民医院内分泌科 江苏 常州 213002)

摘要 目的: 探讨线粒体糖尿病家系中的基因突变位点及临床转归。**方法:** 收集 1 例线粒体糖尿病患者家系的临床资料, 采用 PCR、DNA 直接测序法对家系成员进行线粒体基因突变高发区域 tRNA^{Leu(UUR)}检测, 以了解 mtDNA3243 位点突变情况, 并随访 8 年进一步了解研究对象的临床转归情况及胰岛功能变化。**结果:** 6 例家系成员中有 5 例携带 mtDNA3243A→G 位点的突变, 其中 4 例为糖尿病患者且伴发不同程度的双侧听力受损(神经性耳聋), 1 例父亲患者后代未检测出突变位点。随访过程中, 先证者死亡, 余 3 例糖尿病患者除常规治疗外, 长期口服辅酶 Q10, 血糖控制较为稳定、尚未出现严重并发症但双侧听力严重下降, 胰岛分泌功能明显下降, 1 例携带者已出现糖耐量受损。**结论:** 线粒体 tRNA^{Leu(UUR)}点突变与糖尿病具有显著相关性。

关键词: 线粒体糖尿病; 基因突变; 遗传特性

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2018)01-65-05

The Follow-up Analysis of a Diabetes Mellitus Pedigree with Mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} Gene Mutation in A3243G*

MA Hui-min¹, SHAO Xue-jing², WEN Hong-hua¹, FENG Ya-min¹, ZHU Qun^{1Δ}

(1 Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210011, China;

2 Department of Endocrinology, Wujin People's Hospital, Changzhou, Jiangsu, 213002, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the gene mutation site and investigate the outcomes of mitochondrial diabetes mellitus. **Methods:** Clinical data of a family with mitochondrial diabetes mellitus were collected. High incidence of mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene mutation in the family with mitochondrial diabetes mellitus was detected by PCR and DNA direct sequencing assays. These members were followed up for eight years to further observe the changes of their clinical conditions and pancreatic β -cell function. **Results:** In the 6 cases of family members, 5 cases carried mt3243A→G gene mutation, 4 cases were diabetic patients with different degrees of hearing loss (sensorineural deafness), and one father's daughter didn't get the mutation. During follow-up of the family, the proband died. Based on conventional treatment, the other three diabetic patients also received long-term oral coenzyme Q10 combinedly. Their blood glucose were controlled stably, and there were no serious complications. However, the bilateral hearing loss was becoming severe and pancreatic secretion function decreased significantly. One case of carriers had impaired glucose tolerance. **Conclusions:** It is confirmed that there is a correlation of diabetes with the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} point mutation.

Key words: Mitochondrial diabetes mellitus; Gene mutation; Genetic characteristics

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-65-05

前言

线粒体糖尿病(mitochondrial diabetes mellitus, MDM)主要是由线粒体基因突变导致进行性胰岛 β 细胞分泌功能缺陷型糖尿病, 是目前所知患病率最高的单基因突变糖尿病^[1], 已于 1999 年被世界卫生组织归入特殊类型糖尿病中^[2]。近年来, 研究^[3]显示至少有 20 多种线粒体基因突变位点与糖尿病有关, 其中被公认且最常见的为 tRNA^{Leu(UUR)}基因 3243 位点 A→G 的突变, 即线粒体编码亮氨酸 tRNA 的基因发生突变。A3243G 突变

在临床表型上有很大的异质性^[4], 使携带同一突变的个体呈现不同类型、不同程度的临床表型, 因此该类型糖尿病除了表现为不典型的糖尿病症状外, 多伴有不同程度的听力受损以及肌肉、神经精神系统等多系统受累, 这种多重临床效应不仅取决于细胞的异质性, 还与不同组织对能量代谢的依赖程度密切相关^[5]。本文通过对 1 例 MDM 家系行基因测序并长时期随访, 旨在探讨线粒体基因突变型糖尿病的特点、转归和治疗方法。

1 对象与方法

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81270898)

作者简介: 马惠敏(1991-), 女, 硕士研究生, E-mail: 291645580@qq.com

Δ 通讯作者: 祝群, 男, 博士, 副教授, 主要从事糖尿病的诊治及发病机制的研究, E-mail: qun_zhu@163.com

(收稿日期: 2017-05-26 接受日期: 2017-06-21)

1.1 对象

本家系先证者为女性, 年龄 76 岁, 为家系中第一代, 于 2009 年在我院诊疗时发现以下临床特征: 发病年龄 < 45 岁, 体型偏瘦, 伴发神经性耳聋, 早期有磺脲类药物继发性失效, 后使用胰岛素控制血糖。通过对先证者及家系中 5 例个体进行询问及相关检查, 根据 WHO 制定的 DM 相关分型标准对其诊断治疗。

1.2 方法

抽取外周血 2~3 mL, EDTA 抗凝, 用 Promega Wizard® 基因组 DNA 纯化试剂盒提取 DNA, 并溶解在 Tris/EDTA 缓冲液中, 进行 PCR, PCR 的条件: 200 ng 的 DNA, dNTP 200 μ mol, 初始浓度 50 pmol, PCR 总反应体系 50 μ L, 引物^[6]: G16: 5'-TTCACAAAGCGCCTTCCCC-3', G17: 5'-GCGATGGTGAGAGCTAAGGTC-3', 扩增条件: 94℃ 1 分钟, 一个循环, 94℃ 1 分钟, 50℃ 1 分钟, 72℃ 1 分钟, 30 个循环后 72℃ 维持 4 分钟, PCR 产物的长度为 397 bp, 取一部分 PCR 的产物用限制性内切酶 *APaI* 在 30℃ 的条件下消化过夜, 酶切产物用 2% 琼脂凝胶电泳(2h, 100V), 另取部分 PCR 的产物做基因测序。并对家系成员空腹及餐后静脉血糖、胰岛素及 C 肽水平进行检测。确诊后随访 8 年, 动态了解家系成员的临床病情变化。

2 结果

2.1 家系成员的一般情况

该家系的遗传特点表现为典型的母系遗传, 即只有女性患者可将致病基因传递给后代, 后代无论男女均可携带该突变基因。在该家系遗传病家谱中(图 1), 6 例个体中有 5 例(I 1、II 2、

II 3、II 5、III 1) 均携带 mtDNA3243A→G 突变位点, 其中 4 例(I 1、II 2、II 3、II 5) 患有糖尿病伴发不同程度的听力受损, III 1 为基因突变携带者未发病, III 2 系正常。4 例患者中, 发病年龄均小于 45 岁, 属非肥胖体型, 电测听结果显示均伴有不同程度听力损害(感音性耳聋), 随访期间均因口服药物继发失效后改用胰岛素治疗, 先证者在确诊当年死于糖尿病心血管病变, II 3 伴有肌无力肌痛、手足麻木, 心电图检查显示神经肌肉受累。

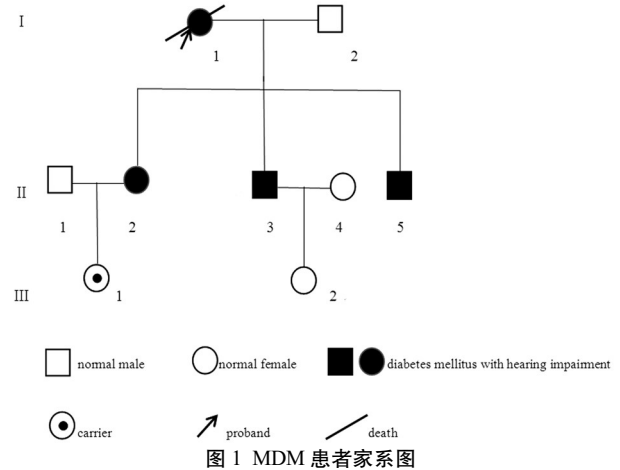


图 1 MDM 患者家系图

Fig.1 Pedigree of the MDM patients

2.2 线粒体基因突变测序结果

该家系 6 例成员中 5 例有 mtDNA3243A→G 位点突变, 分别为: I 1、II 2、II 3、II 5、III 1, 一例正常(III 2), 且 DNA 测序图显示 I 1 在 mtDNA3243 位点的突变 G/A 峰在家系中最低, II 2、II 3、II 5 的居中且相似, III 1 的最高, 检测结果如下。

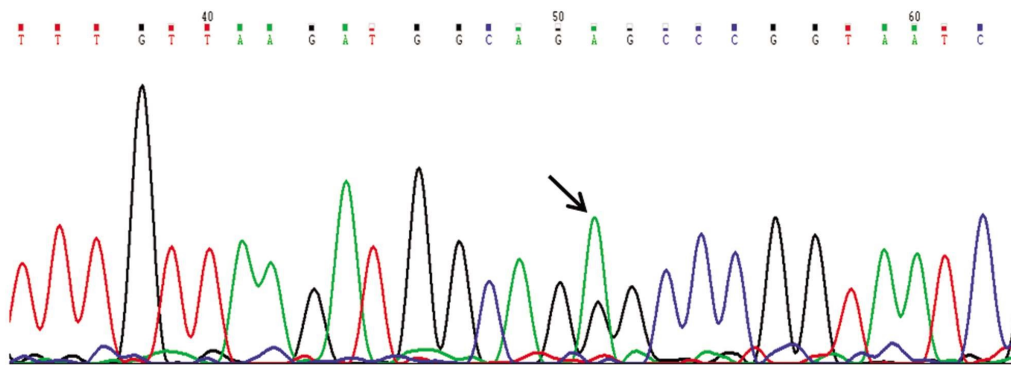


图 2 线粒体 DNA 基因位点 3243 A→G 突变(成员 III 1)

Fig.2 Mitochondrial DNA 3243 A→G mutation (member III 1)

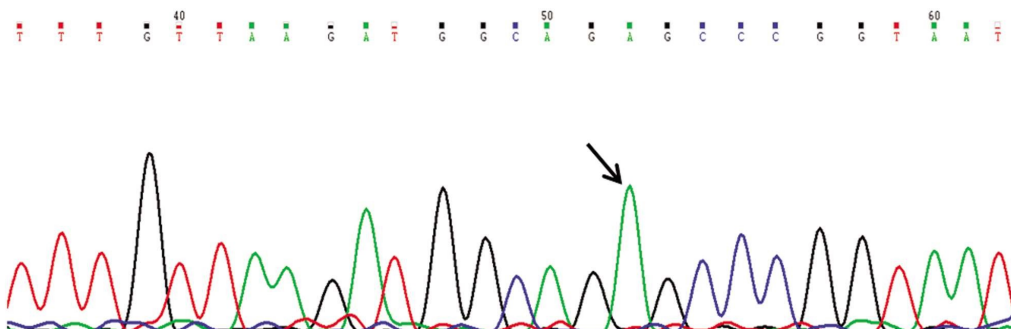


图 3 正常线粒体 DNA 基因 3243 位点(成员 III 2)

Fig.3 Normal mitochondrial DNA gene 3243 locus (member III 2)

2.3 家系成员的胰岛功能

家系成员诊断时及随访 8 年后行 OGTT 胰岛功能检测(C 肽能更好地反映胰岛素分泌状况)。结果显示:与诊断时相比

较,携带突变基因的家系成员的空腹和餐后 2hC 肽均明显下降,见表 1。

表 1 MDM 患者家系成员的 C 肽检测结果(单位:ng/ml;正常范围:1.10~4.40 ng/mL)

Table 1 C peptide detection results of MDM family members (unit: ng/ml; normal range: 1.10~4.40 ng/mL)

Family members	Initial diagnosis time		8 years later	
	Fasting	Postprandial 2 h	Fasting	Postprandial 2 h
I 1	0.72	4.01	-	-
II 2	1.81	11.97	1.01	2.24
II 3	1.53	10.25	0.94	1.62
II 5	1.42	7.51	0.80	1.37
III1	1.48	6.84	1.32	6.53
III2	1.64	5.28	1.73	6.76

2.4 随访结果

先证者 I 1 已死于糖尿病心血管病变,3 例糖尿病患者(II 2、II 3、II 5)现均需胰岛素治疗,血糖控制尚可,未出现新发糖尿病并发症,但双侧听力均严重受损直至耳聋,此 3 例家系成员 8 年间均遵医嘱口服辅酶 Q10(150 mg/d),其中 II 3 曾有肌无力肌痛,经规律口服辅酶 Q10 后肌肉疼痛无力情况逐渐好转。III1 为基因突变携带者,8 年前未出现任何病症,现已出现糖耐量受损。

3 讨论

MDM 自 1992 年由 van den Ouweland 等^[7]首次报道后,已成为近年来糖尿病研究领域的热点,国内外纷纷报道了与此类特殊类型糖尿病相关的多种线粒体基因突变位点,其中最常见的是为编码亮氨酸 tRNA 的基因 3243 位点 A→G 突变。该突变使 tRNA^{Leu}(UUR)反密码子上摆动碱基 U 的牛磺酸修饰异常,识别亮氨酸密码子障碍,导致线粒体蛋白质翻译过程中断和氧化磷酸化障碍,ATP/ADP 比值下降,胰岛 β 细胞分泌胰岛素障碍;并且含突变 DNA 的线粒体氧化应激水平增高加重 β 细胞凋亡^[89],进一步导致 β 细胞功能缺陷。本家系成员中糖尿病患者随着病程延长,反映胰岛功能的 C 肽分泌明显下降,超过普通 2 型糖尿病患者。有研究^[10]显示在全球糖尿病人群中,由 mtDNA 突变引发的糖尿病约占 1.5%,国内报道约为 0.4%~1.8%。然而,临床上对该病重视不够,绝大多数 MDM 被误诊为普通 2 型糖尿病而未进行针对性治疗。因此,早期识别 MDM 显得至关重要。

线粒体基因组由分布在母体线粒体 DNA 和核 DNA 的大约 1500 个基因组成。线粒体 DNA 是位于细胞核之外的双链环状 DNA 分子,能够自我复制、转录、翻译,其总长度为 16569 bp,含 37 个基因,编码 2 种 rRNA、22 种 tRNA、13 种蛋白质,基因排列紧凑,无内含子,唯一的非编码区为 D 环(包括 mtDNA 重链复制的起始点和轻链转录的启动子以及四个高度保守的序列),因此 mtDNA 任何部位的突变都会累及基因组中的重要功能区域。mtDNA 直接暴露于氧化磷酸化过程所产生的自由基中,缺乏组蛋白的保护,且修复酶又相对不足,因此其突

变率比核 DNA 高 10~20 倍,但因其突变具有细胞杂质性,体现出一定的阈值效应,即当突变 mtDNA 的比例达到一定程度才足以引起某种组织或器官功能异常。因此疾病的临床表现与严重程度取决于突变型与野生型 mtDNA 的相对比例以及各组织对氧化磷酸化供能的依赖性(脑>骨骼肌>心脏>肾脏>肝脏等)。

线粒体遗传有两个重要特性:母系遗传以及 mtDNA 突变的细胞杂质性。其基因遗传特点与临床表型密切相关,且线粒体基因存在于除红细胞以外的所有细胞中,因此线粒体基因突变可累及多个组织器官,故线粒体基因 A3243G 位点突变型糖尿病的临床特点表现为:① 母系遗传家族史,本家系的病史特点及基因测序结果亦与此吻合;② 糖尿病的临床表现介于 T1DM 和 T2DM 之间,多类似于不典型的 T2DM^[11],发病年龄早(≤ 45 岁),出现临床症状的平均年龄是 38 岁^[12],体型非肥胖,初期饮食及口服磺脲类药物控制有效,后期需胰岛素维持治疗,本家系中患病成员类似:发病年龄偏年轻,在起病 5 年内均需使用胰岛素治疗,从口服药转化为胰岛素的治疗过程远短于普通 2 型糖尿病患者;③ 神经性耳聋,为常见伴随症状,亦呈母系遗传,可发生在糖尿病发病之前或之后,多表现为高频听力受损^[13],常累及双侧,其严重程度常与糖尿病无关,该家系成员经随访发现听力随着病程延长逐渐下降直至耳聋,但与糖尿病病情的严重程度却无明显相关。听力受损部位在耳蜗^[14],因耳蜗血管纹对能量的高度依赖,随着突变 mtDNA 的积累,ATP 产生不足使神经传导阻滞,渐出现神经(感音)性耳聋;④ 多器官系统症状,如可累及近端肌表现为肌无力、肌痛,累及神经系统可表现为线粒体肌病脑病伴乳酸中毒及卒中样发作综合征(MELAS)^[15],黄斑视网膜营养不良,肾脏及循环系统病变等。本家系一例成员在病程中出现明显肌痛,加用辅酶 Q10 治疗后好转。但因异质性存在,MDM 也并不一定表现为典型的母系遗传及明显线粒体功能障碍^[16],临床上应予以注意。

线粒体遗传还有遗传瓶颈^[17]的特性,所谓遗传瓶颈是指线粒体在卵母细胞成熟时数目锐减的现象,通过此瓶颈后保留下来的线粒体完全是随机的,导致不同卵母细胞含有不同比例的突变型 mtDNA,故而子代各个体的线粒体中亦含有不同比例

的突变基因。本家系中 5 个突变基因测序图显示随着子代的延续,在 mtDNA3243 位点上的突变 G/A 峰越来越高,即 G/A 的杂合度随着子代延续而增高,有研究表明 mtDNA3243 位点 A→G 突变 G/A 峰值比与起病年龄呈显著负相关^[18],但是此突变基因的杂合度是否因为某种因素的影响随着后代遗传而呈一定的增高趋势,还是只是由于线粒体遗传的随机导致本家系的子代恰好遗传了高比例的突变基因,尚需进一步研究阐明。

MDM 现已成为能够进入临床基因诊断的一种糖尿病亚型,早期主要通过 PCR-RFLP(聚合酶链反应-限制性片段长度多态)或 Sanger 测序法(双脱氧链终止法)检测 mtDNA3243 位点突变,但 PCR-RFLP 定量范围小、结果不够准确。有研究采用 RT-ARMS-qPCR(实时荧光定量 PCR 结合突变阻滞形成系统)和焦磷酸测序技术检测 mtDNA A3243G 异质性突变水平,RT-ARMS-qPCR 能精确检测含突变位点的 DNA 片段中低于 10%和高于 90%的突变,且可得出野生型和突变型线粒体拷贝数,操作简便快速,焦磷酸测序技术也有精确测量的优点但其成本技术高不易普及^[19]。也有报道采用高分辨率融解曲线分析(HRM)和焦磷酸测序技术的“二步法”定量分析技术,能够显著提高低杂合线粒体突变的检出率和检测精度。因线粒体在不同组织中的拷贝数是不同的,以外周血细胞突变率最低,肌肉及胰岛组织较高,体液中尿沉渣和唾液突变比例也较高,因此进行 mtDNA 筛查时选择肌肉、胰岛组织活检或者尿沉渣比外周血细胞 DNA 筛查更有效,应用于临床时因具体情况而定。

MDM 是由于基因突变导致线粒体功能下降,胰岛β细胞进行性功能缺陷所致糖尿病,因此其治疗方案不同于一般类型糖尿病:① 一般治疗:与 2 型糖尿病相比,适当放宽饮食控制,因 MDM 患者体型多非肥胖;提倡轻度运动,不宜运动幅度太大,以免加重乳酸堆积。② 降糖药物选择:二甲双胍虽然作为 2 型糖尿病患者治疗的首选及基础用药,但 MDM 患者不宜使用,因为此类药物可抑制线粒体氧化还原能力,致 ATP 浓度下降,有导致乳酸酸中毒风险^[20]。③ 胰岛素治疗:随着胰岛β细胞功能进行性缺陷,本家系中 4 例糖尿病患者均发生口服磺脲类药物继发性失效,胰岛素维持治疗成为必需,应尽早使用。④ 改善呼吸链功能药物^[21]:辅酶 Q10 治疗,CoQ10 是线粒体呼吸链的电子传递体,其还原形式泛醌具有防止自由基的氧化损害,长期服用辅酶 Q10 可以改善胰岛细胞功能及延缓糖尿病相关并发症发生^[22,23],本家系成员 II 2、II 3、II 5 确诊后规律口服此药,通过长期随访发现血糖控制稳定、无严重并发症发生,且缓解了 II 3 的肌肉疼痛无力情况,这进一步说明了辅酶 Q10 对于 MDM 的治疗意义^[24];此外还有硫辛酸^[25]等抗氧化剂。⑤ 基因治疗:是根本治疗,只有将突变的 mtDNA 破坏或取代,恢复正常的线粒体功能方可保证胰岛素的分泌,如已有研究^[26]发现通过小窝蛋白-1 依赖途径利什曼原虫的 RNA 可被人线粒体摄取并参与修补线粒体缺陷,但尚未实施应用于临床,基因治疗仍需进一步探索研究。

参 考 文 献(References)

- [1] Suijun W, Songhua W, Taishan Z, et al. Mitochondrial DNA mutations in diabetes mellitus patients in Chinese Han population [J]. Gene, 2013, 531(2): 472-475
- [2] 王遂军,吴松华,郑泰山,等.线粒体 tRNA^{Leu}(UUR)基因 nt3243A→G 突变糖尿病临床特点分析 [J]. 中华医学遗传学杂志,2009,26(2): 191-195
- [3] Wang Sui-jun, Wu Song-hua, Zheng Tai-shan, et al. Prevalence and clinical characteristics of the mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene 3243 A to G mutation in familial diabetes mellitus in Chinese population[J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2009, 26(2): 191-195
- [4] 孙衍.线粒体基因突变所致糖尿病的发病机制及治疗[J].中国实用医刊, 2015, 42(11): 108-109
- [5] Sun Yan. Pathogenesis and treatment of diabetes mellitus caused by mitochondrial gene mutation [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2015, 42(11): 108-109
- [6] Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender?[J]. Journal of Neurology, 2014, 261(3): 504-510
- [7] 祝洁,杨蓬,张曼娜,等.线粒体糖尿病伴急性胰腺炎家系分析[J].中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(9): 734-738
- [8] Zhu Jie, Yang Peng, Zhang Manna, et al. Study on a pedigree of mitochondrial diabetes with acute pancreatitis [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2016, 32(9): 734-738
- [9] Hosszufalusi N, Karcagi V R. A detailed investigation of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) including clinical characteristics, C-peptide secretion, HLA-DR and -DQ status and autoantibody pattern [J]. Diabetes/metabolism Research & Reviews, 2009, 25 (2): 127-135
- [10] Van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness[J]. Nature Genetics, 1992, 1(5): 368-371
- [11] 李莉,胡纯,孙林.线粒体与胰岛β细胞研究进展[J].临床与病理杂志, 2016, 36(6): 830-841
- [12] Li Li, Hu Chun, Sun Lin. Progress in the study on mitochondrial regulation of pancreatic β-cell function [J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2016, 36(6): 830-841
- [13] 陈大贵,董红萍.浅谈线粒体基因突变糖尿病[J].医药卫生:引文版, 2016, (2): 209-209
- [14] Chen Da-gui, Dong Hong-ping. A brief discussion on mitochondrial diabetes mellitus[J]. Medicine and Hygiene, 2016, (2): 209-209
- [15] 李方,董伦,王彩玲,等.线粒体基因突变糖尿病一家系分析[J].山东医药, 2009, 49(5): 68-69
- [16] Li Fang, Dong Lun, Wang Cai-ling, et al. Analysis of mitochondrial gene mutation in a family with diabetes mellitus [J]. Shandong Medical Journal, 2009, 49(5): 68-69
- [17] 王子琦,王斯琪.线粒体基因突变糖尿病及 NT3243A→G 点突变相关研究进展[J].中国医疗前沿月刊, 2011, 6(5): 25-26
- [18] Wang Zi-xun, Wang Si-qi. Related research progress of mitochondrial diabetes mellitus and point mutation of NT3243A→G [J]. National Medical Frontiers of China, 2011, 6(5): 25-26
- [19] 王从容.线粒体基因 tRNA^{Leu}(UUR)A3243G 突变糖尿病的多系统临床特征与基因诊断[J].中华糖尿病杂志, 2016, 8(6): 333-336
- [20] Wang Cong-rong. Clinical features and gene diagnosis of mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR)A3242G mutation in patients with diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2016, 8(6): 333-336
- [21] Vignesh S S, Jaya V, Moses A, et al. Identifying Early Onset of Hear-

- ing Loss in Young Adults With Diabetes Mellitus Type 2 Using High Frequency Audiometry [J]. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 2015, 67(3): 234-237
- [14] 张博,韩睿.线粒体基因与糖尿病的研究进展[J].中华临床医师杂志, 2012, 6(22): 7341-7343
- Zhang Bo, Han Rui. Research progress of mitochondrial gene and diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Clinicians, 2012, 6 (22): 7341-7343
- [15] Jin Z, Guo J, Fang W, et al. Clinical features of MELAS and its relation with A3243G gene point mutation [J]. International Journal of Clinical & Experimental Pathology, 2015, 8(10): 13411
- [16] 杨蓬,张曼娜,盛春君,等.线粒体 tRNA^{Leu}(UUR)基因 A3243G 突变糖尿病患者的临床特征[J].中华糖尿病杂志, 2015, 23(2): 97-101
- Yang Peng, Zhang Man-na, Sheng Chun-jun, et al. Clinical characteristics of diabetes with mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR)gene 3243 A to G mutation[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2015, 23(2): 97-101
- [17] 王鉴,顾鸣敏.线粒体基因突变与糖尿病的相关性研究进展[J].现代生物医学进展, 2012, 12(24): 4752-4756
- Wang Jian, Gu Ming-min. Study on Mitochondrial Gene Mutation Associated with Diabetes Mellitus [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(24): 4752-4756
- [18] 周美岑, 闵锐, 纪建军, 等. 母系遗传伴耳聋糖尿病患者线粒体 DNA3243A>G 突变与临床特点之间的关系[J].中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(1): 33-37
- Zhou Mei-cen, Min Rui, Ji Jian-jun, et al. Association of clinical features with mitochondrial DNA 3243 A to G mutation heteroplasmy levels in patients with maternally inherited diabetes and deafness[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2016, 32 (1): 33-37
- [19] 张小勤,陈琳,杨宇,等.线粒体 DNA3243A→G 异质水平定量检测方法的建立及应用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(4): 438-443
- Zhang Xiao-qin, Chen Lin, Yang Yu, et al. Establishment and application of quantitative detection for heteroplasmic mtDNA mutation 3243A→G [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2014, 31 (4): 438-443
- [20] 王晓兵.二甲双胍相关性乳酸酸中毒的研究进展 [J]. 安徽医学, 2014, 35(1): 130-133
- Wang Xiao-bing. Research progress of metformin-induced lactic acidosis [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2014, 35 (1): 130-133
- [21] 刘晓燕,陈凤玲.线粒体基因突变糖尿病的基因诊断与治疗进展[J].医学临床研究, 2009, 26(2): 336-339
- Liu Xiao-yan, Chen Feng-ling. Advances in gene diagnosis and treatment of mitochondrial diabetes mellitus [J]. Journal of Clinical Research, 2009, 26(2): 336-339
- [22] Tsai H Y, Lin C P, Huang P H, et al. Coenzyme Q10 Attenuates High Glucose-Induced Endothelial Progenitor Cell Dysfunction through AMP-Activated Protein Kinase Pathways [J]. Journal of Diabetes Research, 2016, 2016(4): 1-14
- [23] Noor Kadhim Mohammed-Jawad, May Al-Sabbagh, Kaiss A. AL-Jezaeri. Role of L-carnitine and Coenzyme Q10 as Adjuvant Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. American Journal of Pharmacological Sciences, 2014, 2(5): 82-86
- [24] Shen Q, Pierce J D. Supplementation of Coenzyme Q10 among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Healthcare, 2015, 3 (2): 296-309
- [25] Liu J. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient alpha-lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: an overview [J]. Neurochemical Research, 2008, 33(1): 194-203
- [26] Mahata B, Mukherjee S, Mishra S, et al. Functional delivery of a cytosolic tRNA into mutant mitochondria of human cells [J]. Science, 2006, 314: 471-474

(上接第 22 页)

- Mao Ji-yan, Xu Xin-yun, He Xiao-yang, et al. Construction and identification of lentivirus vectors interfering CYP2E1 gene expression in L02 cells[J]. Carcinogenesis; Teratogenesis & Mutagenesis, 2012, 24 (4): 290-294
- [20] 刘晨辉,乐江.细胞色素 P450 CYP2E1 酶构型特征及其表达调控机制的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(2): 155-160
- Liu Chen-hui, Yue Jiang. Progress of research on characteristics of cytochrome P-450 CYP2E1 in protein structure and regulation mechanisms [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2010, 24(2): 155-160
- [21] 裴彦宇,高虹.细胞色素 P450 2E1 的毒性机制研究进展 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(19): 39-44
- Pei Yan-yu, Gao Hong. Research progress on toxicity mechanism of cytochrome P450 2E1[J]. China Medical Herald, 12(19): 39-44