

## · 专论与综述 ·

## 线粒体基因突变与糖尿病的相关性研究进展\*

王 鉴 顾鸣敏<sup>△</sup>

(上海交通大学医学院医学遗传学教研室 上海 200025)

**摘要** 线粒体 DNA(mtDNA)突变可引起多种遗传性疾病,其中包括糖尿病。与 mtDNA 突变相关的糖尿病中最常见的变异是 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>3243 A→G。文章描述了 mtDNA 线粒体突变与糖尿病的相关性,介绍了线粒体糖尿病的临床特点和发病机制,概括了线粒体糖尿病相关变异基因位点,重点介绍了 m.3243A→G、3310C→T、16189T→C 基因突变与线粒体糖尿病病理生理的联系。文章认为 mtDNA 突变位点的研究为糖尿病的发生机制提供新的视角,也为糖尿病的治疗提供了新方向。

**关键词** 糖尿病;线粒体;基因突变;遗传病;发病机制

中图分类号:R587.1、Q75、Q78 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)24-4752-05

## Study on Mitochondrial Gene Mutation Associated with Diabetes Mellitus\*

WANG Jian, GU Ming-min<sup>△</sup>

(Department of Medical Genetics, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

**ABSTRACT:** Mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) can lead to various genetic diseases, including diabetes mellitus. The most common mutation associated with mtDNA mutation is tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 3243 A→G. This article describes the links between mtDNA and diabetes mellitus, and makes an introduction of clinical characteristics and pathogenesis of diabetes mellitus, summarizes several mutational genetic loci associated with diabetes mellitus, and mainly introduces mutational sites m.3243A→G, 3310C→T, 16189T→C associated with pathophysiology of maternally inherited diabetes. The authors believe that the study of genetic loci mutations provides new insights of diabetic pathogenesis and offers new directions for treatment of diabetes mellitus.

**Key words:** Diabetes mellitus; Mitochondria; Gene mutation; Genetic disease; Pathogenesis

**Chinese Library Classification (CLC):** R587.1, Q75, Q78 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2012)24-4752-05

## 前言

糖尿病是由遗传因素和众多环境因素相互作用引发的代谢综合征。目前,糖尿病被分为了两种特发形式,第一种形式和胰岛功能有关,分为 1 型糖尿病(胰岛素依赖型糖尿病 Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, IDDM)和 2 型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病 Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM);另一种形式是 60 多种遗传综合征的集合,而糖尿病是它们的其中一个症状<sup>[1]</sup>。1992 年, Van den Ouweland 等首次报道了线粒体基因突变[tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>]3243 A→G 引起母系遗传糖尿病伴耳聋综合征(maternally inherited diabetes and deafness syndrome, MIDD)<sup>[2]</sup>。近年来,由线粒体基因突变引发糖尿病的研究受到重视。有报道 mtDNA 变异是母系遗传糖尿病和代谢综合征的特征,通过动物模型和人类遗传学研究表明<sup>[3]</sup>,线粒体基因突变和功能障碍与衰老和衰老相关的疾病如糖尿病有关。在全球范围逐渐扩大的糖尿病人群中,由 mtDNA 突变引发的糖尿病约为 1.5%,其中 60%表现为 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>突变。线粒体功能障碍在胰岛素抵抗和糖尿病的发病机理中扮演着

重要角色,可以从下面两方面加以证实:一是流行病学研究揭示了 NIDDM 具有较强的母系传递;二是观察发现糖尿病常常与线粒体疾病有所联系<sup>[4]</sup>。目前,世界卫生组织(WHO)已将线粒体糖尿病归为其他特殊类型糖尿病中 β 细胞功能遗传性缺陷中的一类。本文侧重综述线粒体基因主要突变位点与糖尿病的相关性,并对其治疗前景作一展望。

## 1 线粒体基因突变的遗传特征

线粒体(mitochondria)是真核细胞的能量代谢中心。因为细胞呼吸作用中的氧化还原反应在线粒体中进行,并在此过程中产生大量能量供给整个机体使用,所以它被称为细胞的氧化中心和动力工厂。

线粒体 DNA(mtDNA)突变的遗传特性包括:①人类受精卵中的线粒体绝大部分来自卵母细胞,为母系遗传,不符合孟德尔遗传规律;②线粒体基质膜内侧带负电荷,其聚集的亲脂类阳离子是胞核的近 1000 倍;③mtDNA 无蛋白保护易受损,其突变率比核 DNA 高 10~20 倍,而且氧化磷酸化基因的突变率也远比核 DNA 高;④mtDNA 突变具有能量阈值效应,即异

\* 基金项目:国家自然科学基金项目资助(31071107)

作者简介:王鉴(1989-),女,07 级临床医学专业八年制学生,E-mail:jxlucywang@hotmail.com

<sup>△</sup>通讯作者:顾鸣敏,E-mail:gumm@sjtu.edu.cn

(收稿日期:2012-02-05 接受日期:2012-02-28)

质线粒体中突变型 mtDNA 的数量与相关疾病的临床表现呈正相关；⑤mtDNA 的复制具有半自主性，因为线粒体具有自己的遗传物质，能够独立地复制、转录和翻译，但亦受核 DNA 的影响；⑥有瓶颈效应，即随卵母成熟线粒体数目从 10 万个锐减至少于 100 个，可以增大突变基因所占的比例；⑦ mtDNA 所用的遗传密码和通用密码不同；⑧体细胞 mtDNA 和性细胞 mtDNA 的突变对表型有不同的影响，前者阻碍能量产生，后者引起表型的改变<sup>[5]</sup>。

## 2 线粒体基因突变糖尿病的特征及发病机制

### 2.1 线粒体基因突变糖尿病的特征

在临床上，线粒体糖尿病的表现形式通常并不引人注目。糖尿病的本质取决于胰岛素缺乏的严重程度，可以是 1 型或 2 型糖尿病。Guillausseau PJ 等<sup>[6]</sup>对 MIDD 患者临床症状进行的多中心研究发现，87% 的病人在发病初期为非胰岛素依赖性，而 46% 非胰岛素依赖性糖尿病病人大约 10 年之后都发展到需要胰岛素治疗。类似 2 型糖尿病表型的病人，起先可以通过饮食和磺酰脲类药物治疗。为预防乳酸中毒的危险，双胍类药物禁用。胰岛素缺乏导致的症状是进行性的，大多数病人在糖尿病发病之后就需要进行数年胰岛素治疗。

大多数线粒体糖尿病先证者都有母系家族糖尿病史，多数是由 [tRNA<sup>Leu</sup>(UUR)]3243 A→G 突变引起的<sup>[7]</sup>。A3243G 突变起初在患有线粒体肌病、脑病、乳酸性酸中毒和卒中样发作 (MELAS 综合征患者) 的病人中发现。尽管病人的自然选择可能引起确认偏倚，但在日本人群中，MELAS 与 A3243G 突变似乎关联更大<sup>[8]</sup>。mtDNA A3243G 突变有关的线粒体糖尿病出现临床症状的平均年龄是 38 岁，但是发病年龄的范围很大。在病人的细胞中，A3243G 变异表现为异质性的形式，即野生型 mtDNA 和带有 A3243G 变异的 mtDNA 的共存<sup>[9]</sup>。

线粒体糖尿病的合并症中，神经性听力损伤——主要是高频音调的感知降低，是多数 A3243G 变异携带者的共同表现，通常在糖尿病发病之前数年出现。听力受损主要反映在听力测试中对于 5kHz 以上的频率感知能力下降。许多 A3243G 变异携带者还伴有视网膜色素沉着<sup>[10]</sup>。发生较为频繁的其他合并症有胃肠道异常、心肌病、肾功能不全以及与 Alport 综合征相似的临床过程。

此外，线粒体糖尿病病人白细胞中的异质性水平可以非常低，这会阻碍变异的发现。除此之外，白细胞的异质性水平随着年龄增加每年下降约 0.7%<sup>[11]</sup>。口腔粘膜细胞比白细胞的基因折叠异质值平均高出 1.7 个折叠，因此可将口腔粘膜用作检测线粒体是否突变的组织。研究观察到白细胞的异质性程度和临床表型反映在发病年龄的严重程度并没有显著的联系，但是高异质性的发病年龄有更早的趋势。因此，高异质性水平的病人更倾向于在糖尿病的早期发病。

线粒体糖尿病的最终诊断为基因分析。线粒体基因变异的识别使得在糖尿病临床症状出现之前作出诊断成为可能，并且能通过评估 A3243G 突变的异质性程度来预计发病年龄<sup>[12]</sup>。

### 2.2 线粒体基因突变糖尿病的发病机制

胰岛 β 细胞分泌胰岛素主要有以下过程：ATP 水平升高→依赖性 K<sup>+</sup> 通道关闭→膜电位极化→Ca<sup>2+</sup> 通道开放→细胞

内 Ca<sup>2+</sup> 浓度增加→胰岛素释放。一般认为胰岛 β 细胞内 mtDNA 突变可导致线粒体蛋白合成缺陷，氧化磷酸化水平下降，ATP/ADP 比值下降，影响 K<sup>+</sup> 通道与 Ca<sup>2+</sup> 通道的开关，致使葡萄糖介导的胰岛素的分泌下降<sup>[13]</sup>。

线粒体功能障碍与常见的 2 型糖尿病 (NIDDM) 和胰岛素损伤均有关联，是糖尿病的中间表型和危险因素之一，患有 NIDDM 人群的骨骼肌中线粒体数量明显下降<sup>[14]</sup>。线粒体的氧化磷酸化 (OXPHOS) 活动是细胞能量产生的中心环节，但与健康骨骼肌相比糖尿病和胰岛素抵抗人群 OXPHOS 基因的表达被抑制，氧化磷酸化功能也相对的降低<sup>[15]</sup>。研究提示 NIDDM 可能的机制是 OXPHOS 活动的下降，使得肌细胞中脂肪酸的堆积，从而抑制胰岛素刺激的葡萄糖的摄取，导致 NIDDM 的形成。或者通过减少胰腺 β 细胞分泌的葡萄糖刺激胰岛素，间接地减少 ATP 的产生。但是这些线粒体分子和生理学的改变究竟是糖尿病的病因还是表现形式依旧不清楚<sup>[16]</sup>。关于神经性听力损伤的机制，Olmos PR 等<sup>[17]</sup>最近发现 m.3243A>G 突变不仅是胰腺细胞分泌胰岛素障碍的基础，还导致了内耳血管边缘细胞三磷酸腺苷的减少，使柯蒂氏器 (又称螺旋器，是人类的听觉感受器) 的外毛细胞所需要的能量 (以钾离子梯度的形式) 减少从而放大声波，特别是高频率的声波，最终引发听力损伤。

Dogan SA 等<sup>[18]</sup>根据人类线粒体糖尿病的特征建立了胰岛细胞 Tfam 基因缺乏的小鼠模型，表型分析发现小鼠在 5 周时形成糖尿病，并且显示了 mtDNA 的严重损耗以及氧化磷酸化不足，并在 7~9 周时发现胰岛内出现异常的线粒体。病理生理学研究表明，线粒体膜电位超极化的减少，Ca<sup>2+</sup> 信号的损坏，使得在葡萄糖的刺激下胰岛素释放相应的减少。该动物模型提供了基因学证据，说明胰岛素分泌中呼吸链的关键作用。

Yoshino J 等在《Nature》杂志发表的一项研究中指出，核心频率 (机械性规划昼夜节律) 的组件调控 β 细胞功能，并将胰岛素分泌整合入节律性的代谢调节，为糖尿病的发病机制提供了新的视角<sup>[19]</sup>。他们首先检测葡萄糖动态平衡的重要组成部分之一的胰岛 β 细胞，希望知道胰岛 β 细胞是否也有生物节律性 (核心频率)。他们发现 Per2Luc 基因敲入并且表达 PERIOD2-荧光素酶融合蛋白的小鼠，其主要胰岛呈现一种强烈并且自主的生物发光节奏，而核心频率突变小鼠的胰岛则没有这种节律性。在胰岛内，许多基因 (包括 mtDNA) 参与了胰岛素信号传导、葡萄糖摄取和代谢、细胞周期调控、β 细胞的生长和发展的节奏表达模式。而核心频率突变的胰岛则表现为这些基因的表达减少和 / 或改变。频率突变的胰岛中观察到的转录缺陷，可能导致胰岛分泌葡萄糖和其他促分泌激素的障碍，降低胰岛细胞增殖。因此，频率突变小鼠通过整个光 / 暗周期，对葡萄糖刺激的胰岛素释放减少和血液葡萄糖水平升高表现出葡萄糖耐受障碍。与光周期 (ZT2) 相比，这些突变表型在暗周期 (ZT14) 中更为明显<sup>[20]</sup>。

## 3 糖尿病相关线粒体基因突变位点

目前国内外研究报道与糖尿病相关的 mtDNA 突变位点已达 50 余种<sup>[21]</sup> (见表 1)，其中最常见的是 [tRNA<sup>Leu</sup>(UUR)]3243 A→G 突变率和突变位点因地域和种族而异。由于 mtDNA 本身具有高度的多态性，因此多数从事人类线粒体遗传学的学者

认为 mtDNA 突变必须满足以下 4 条标准中的 3 条才具有致病性:①出现在同种无关个体的同类疾病中,②不出现在对照组中,③突变位点和特性可表明疾病的发病机制,④存在异质

性<sup>[22]</sup>。下面举例说明之。

3.1 位点 m.3243A→G

Lindroos MM 等<sup>[23]</sup>利用正电子发射断层摄影术和 2-[18F]

表 1 糖尿病相关线粒体基因突变位点

Table 1 The mitochondrial gene mutation associated with diabetes mellitus

突变位点 (Locus)	碱基置换 (Base pair)						
1310	C→T	3260	A→G	3434	A→G	5301	A→G
1438	G→A	3264	A→G	3460	G→A	8344	A→G
1520	T→C	3271	T→C	3537	A→G	8381	A→G
1888	G→A	3290	T→C	3593	T→C	12026	A→G
3098	C→G	3302	A→G	3606	A→G	12153	C→T
3200	T→C	3303	C→G	3618	T→C	12258	C→A
3205	C→T	3310	C→T	3688	G→C	14577	T→C
3206	C→T	3316	G→A	4164	A→G	14693	A→G
3243	A→G	3394	T→C	4200	A→T	14709	T→C
3250	T→C	3398	T→C	4216	T→C	14783	T→C
3251	A→G	3399	A→T	4833	A→G	15182	G→A
3252	A→G	3421	G→T	4833	C→T	15954	A→G
3254	C→T	3423	G→T	4917	A→G	16189	T→C
3256	C→T	3426	A→G	4973	T→C		

氟-2-脱氧葡萄糖水,对 15 例有[tRNA<sup>Leu</sup>(UUR)]3243 A→G 突变的病人在正常血糖高胰岛素血症时的骨骼肌葡萄糖摄取和灌注量进行测量。这些患者包括 5 名通过口服糖耐量试验(OGTT)没有明确糖尿病的患者(第 1 组),3 名糖化血红蛋白(GHb)<6.1%和新近发现糖尿病的患者(第 2 组),以及 7 名先前诊断为糖尿病的患者(第 3 组)。对照组受试者由 13 名与 m.3243A→G 突变携带者年龄和生理活动情况相似的健康人组成。β 细胞功能由 OGTT 和数学模型进行评估。结果显示,第 1、2、3 组骨骼肌葡萄糖摄取量相比对照组显著降低,第一组患者 β 细胞的葡萄糖敏感性与对照组相似。然而第 2 和第 3 组患者的葡萄糖敏感性显著降低。胰岛素分泌参数与肌肉中 m.3243 A→G 突变的比例密切相关。

研究还发现,即使 β 细胞功能缺陷不明显,有 m.3243 A→G 突变的个体都会出现骨骼肌胰岛素抵抗。研究者认为,无论是骨骼肌胰岛素敏感度还是 β 细胞功能,都会在 m.3243 A→G 突变引起的线粒体糖尿病发病之前受到影响。

3.2 位点 3310C→T

Chen J 等<sup>[24]</sup>研究发现,母系遗传 2 型糖尿病和肥厚型心肌病的患者,线粒体呼吸功能与异质性 mtDNA 3310C→T 突变有关,它将 NADH 脱氢酶 1(ND1)的第二个氨基酸疏水脯氨酸替换成亲水丝氨酸。实验中,由先证者或是对照者的 mtDNA (ρ 0) 的 HeLa 细胞和外源 mtDNA 的融合,表明线粒体呼吸功能完全是因为 mtDNA 3310C→T 突变。先证者杂质细胞总耗氧量明显低于对照组(先证者为 2.468 ± 0.475 μmol/h/mg 蛋白

与对照组为 2.871 ± 0.484 μmol/h/107 细胞 P = 0.0392)。先证者杂质细胞的线粒体呼吸链复合物 I 也显著低于对照组(先证者为 0.191 ± 0.080 μmol/h/mg 蛋白与对照组为 0.288 ± 0.113 μmol/h/mg 蛋白 P = 0.0223)。此外,先证者杂质细胞 ATP 的含量也低于对照组(先证者 1.119 ± 0.344 pmol/105 与对照组为 1.419 ± 0.378 pmol/105 细胞 P = 0.044)。目前的这些研究表明,mtDNA 3310C→T 突变可能是先证者和家族遗传性母系遗传 2 型糖尿病肥厚型心肌病致病的基因突变。

3.3 位点 16189T→C

Park KS 等<sup>[25]</sup>通过对五个亚洲国家大样本的病例与对照研究发现,mtDNA T16189C 变异与亚洲人患 NIDDM 的危险因素增加有关。mtDNA T16189C 核苷酸位点的胞嘧啶被替换成胸腺嘧啶(T→C),位置非常接近 mtDNA 复制的起始点,该位点的变异曾有报道认为与胰岛素抵抗和 NIDDM 有关<sup>[26,27]</sup>。在该项研究中,科研人员共选取患有 NIDDM 的实验组 2469 人,未患 NIDDM 的对照组 1205 人。运用亲和色谱法、反相液相色谱法/串联质谱和染色质免疫沉淀法来识别 16189 区域结合的蛋白质。最后采用 meta 分析法,结果表明 16189C 变异与 NIDDM 确实相关 [比值比 (OR)1.256,95%置信区间(CI)1.08-1.46, P=0.003]。对之前发表的三项亚洲人群研究数据(NIDDM n=3283,对照 n=2176)进行 meta 分析显示两者之间存在相似的结果(OR 1.335,95%CI 1.18-1.51, P=0.000003)。线粒体单链 DNA 结合蛋白(mtSSB)被认为是 16189C 区域的候选蛋白。对杂交细胞进行染色质免疫沉淀法发现,mtSSB 比野

生序列对于 16189C 变异的结合亲和力更低。结果表明,位点 16189(T→C)与亚洲人群 NIDDM 患病危险的增加有关。由于这些遗传变异在亚洲人群中更为常见,所以它所导致的功能上的改变可能也是造成不同种族间风险程度不同的原因之一。尽管最近一项 Meta 分析得出结论该变异在白种人中与 NIDDM 不相关。然而,由于 mtDNA 表型的变异可能会受核基因组和环境因素及种族差异所影响,所以 Park 等的结论是亚洲人中 16819C 变异与 NIDDM 相关联。

#### 4 线粒体糖尿病的治疗

线粒体糖尿病的基本治疗包括放宽饮食限制,提倡轻度运动。传统药物中最主要的是辅酶 Q10 (CoQ10)。Suzuki S 等在 1998 年首次报道辅酶 CoQ10 能够有效治疗 MIDD,因为 CoQ10 能够改善呼吸链,预防进行性的听力丧失,增加 MIDD 病人运动后血液中的乳酸,并且不影响胰岛素的分泌<sup>[28]</sup>,也无副作用出现。此外还有肌酸、肉毒碱、维生素 C、E、B1、B 等药物作为辅助治疗<sup>[29]</sup>。其中,补充硫胺素对于早期糖尿病肾病有预防和逆转的作用<sup>[30]</sup>。

Silva KC 等首次发现 1 型血管紧张素 II (AT1) 受体阻滞剂——氯沙坦作为神经保护性药物,能够治疗糖尿病视网膜病。线粒体糖尿病有神经退行性疾病的特征,氧化应激是病因之一。氯沙坦针对视网膜细胞的氧化应激,神经退行和线粒体功能不全,通过恢复氧化还原和线粒体功能而达到治疗糖尿病视网膜病的目的<sup>[31]</sup>。

近年来,基因治疗也取得了一定的效果,如用人胞质体对缺陷细胞进行基因补救,恢复缺陷细胞的呼吸链功能。但基因治疗存在伦理和安全性等方面的问题,进一步有效治疗措施仍需研究证实<sup>[32]</sup>。

MIDD 治疗中还将面临许多挑战和机遇。其中最重要的是将系统评价从低频率的变异扩大到对于结构多态性(插入、缺失、复制)和其他会造成甲基化的变异<sup>[33]</sup>。其次是让已发现的相关信号更具有特征性,包括重新排序和精确定位覆盖全部等位基因谱,从而获得最精确的能量化基因相互作用的效果。不同基因位点之间,不同易感变异和环境暴露之间的非叠加基因作用需要统计<sup>[34]</sup>。

#### 5 结语

过去线粒体糖尿病的研究主要在欧洲人群中进行,但近年来亚洲、美洲人群中的研究也开始增多。上海第六人民医院项坤三等曾进行了大样本病例对照研究,发现线粒体基因 tRNA Leu (URR)3243 A→G 突变是中国人线粒体糖尿病的主要致病基因,而 14709, 3316, 3394, 12026 位点变异可能是中国人线粒体基因多态<sup>[35]</sup>。类似研究在今后的探索和研究应该扩大到更多人群中。

除了遗传学的角度,理解这些异常的分子、细胞和生理等生物学发现还有许多工作要做。由于很多 mtDNA 变异体位于非编码区域,通常离最近的编码序列仍有一些距离,这些变异体经常会有细微的、空间上的、和/或暂时的限制效应,因此收集功能效果的实验证据会相当困难<sup>[34]</sup>。还有是如何将基因发现转化为临床应用。虽然有效的基因诊断已经在单基因遗传的糖

尿病中得到应用,但是诊断性基因检测要被大多数糖尿病专家接受,还需要在进一步的探索<sup>[34]</sup>。

随着人类基因组计划的深入开展,糖尿病相关线粒体基因突变位点的研究已成为糖尿病遗传学研究重要的窗口,也为基因治疗奠定了基础。相信这些进展将为糖尿病药物靶点的确定,以及基因诊断和基因治疗提供新的方向。

#### 参考文献(References)

- [1] Gerbitz KD, van den Ouweland JMW, Massen JA, et al. Mitochondrial diabetes mellitus: a review [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1995, 1271(1):253-260
- [2] Van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrion t-RNA<sup>Leu</sup>(URR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes melitus and deafness [J]. *Nat Genet*, 1992, 1 (5): 368-371
- [3] Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(5): 389-402
- [4] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350:644-671
- [5] 陈竺(主编). 医学遗传学[M]. 第一版,北京:人民卫生出版社,2005年8月:180-181  
Chen Zhu (Editor). *Medical Genetics* [M]. 1st Edition, Beijing: People's Medical Publishing House, August, 2005,(8): 180-181
- [6] Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaFargue D, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134:721-728
- [7] Maassen JA. Mitochondrial diabetes, diabetes and the thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome and MODY-2: Diabetes with common pathophysiology? [J]. *Panminerva Med*, 2002, 44: 395-400
- [8] Ohkubo K, Yamano A, Nagashima M, et al. Mitochondrial gene mutations in the tRNA (Leu (UUR)) region and diabetes: prevalence and clinical phenotypes in Japan [J]. *Clin Chem*, 2001, 47:1641-1648
- [9] Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse [J]. *Science*, 1999, 283:1482-1488
- [10] Maassen JA, 'T Hart LM, Van Essen E, et al. Mitochondrial Diabetes: Molecular Mechanisms and Clinical Presentation [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (Suppl 1): S103-109
- [11] 'T Hart LM, Jansen JJ, Lemkes HH, et al. Heteroplasmy levels of a mitochondrial gene mutation associated with diabetes mellitus decrease in leucocyte DNA upon aging [J]. *Hum Mutat*, 1996, 7: 193-197
- [12] Ohkubo K, Yamano A, Nagashima M, et al. Mitochondrial gene mutations in the tRNA(Leu(UUR)) region and diabetes: prevalence and clinical phenotypes in Japan [J]. *Clinical Chemistry*, 2011, 47:9 1641-1648
- [13] 马丽晶,徐勉. 线粒体基因突变所致糖尿病发病机制及治疗进展 [J]. *医学综述*, 2010, 16(2): 275-277  
Ma Li-jing, Xu Mian. Pathogenesis and treatment of diabetes mellitus caused by mitochondrial gene mutation [J]. *Medical Recapitulate*, 2010, 16(2): 275-277
- [14] Kelley DE, He J, Menshikova EV, et al. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51:

- 2944-2950
- [15] Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance [J]. *Science*, 2003, 300: 1140-1142
- [16] Segrè AV, DIAGRAM Consortium, MAGIC investigators, et al. Common inherited variation in mitochondrial genes is not enriched for associations with type 2 diabetes or related glycemic traits [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(8). pii: e1001058
- [17] Olmos PR, Borzone GR, Olmos JP, et al. Mitochondrial diabetes and deafness: possible dysfunction of strial marginal cells of the inner ear [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 40(2):93-103
- [18] Dogan SA, Trifunovic A. Modelling the mitochondrial dysfunction in mice [J]. *Physiol Res*, 2011, Jul 19. [Epub ahead of print]
- [19] Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes [J]. *Nature*, 2010, 466(7306):627-631
- [20] Yoshino J, Imai S. A Clock Ticks in Pancreatic  $\beta$  Cells [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(2):107-108
- [21] 刘松梅, 刘兵. 线粒体基因突变与糖尿病 [J]. *国际检验医学杂志*, 2007, 28(12):1101-1103  
Liu Song-mei, Liu Bing. Mitochondrial gene mutation and diabetes mellitus [J]. *Int J Lab Med*, 2007, 28(12): 1101-1103
- [22] Naviaux RK. Mitochondrial DNA disorders. *Eur J Pediatr*, 2000, 159 (Suppl 3): S219-S226
- [23] Lindroos MM, Majamaa K, Tura A, Mari A, et al. 3243A>G mutation in mitochondrial DNA leads to decreased insulin sensitivity in skeletal muscle and to progressive. cell dysfunction [J]. *Diabetes*, 2009, 58: 543-549
- [24] Chen J, Hattori Y, Nakajima K, et al. Mitochondrial complex I activity is significantly decreased in a patient with maternally inherited type 2 diabetes mellitus and hypertrophic cardiomyopathy associated with mitochondrial DNA C3310T mutation: A cybrid study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 74(2): 148-153
- [25] Park KS, Chan JC, Chuang LM, et al. Study Group of Molecular Diabetology in Asia. A mitochondrial DNA variant at position 16189 is associated with type 2 diabetes mellitus in Asians [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(4):602-608
- [26] Poulton J, Luan J, Macaulay V, et al. Type 2 diabetes is associated with a common mitochondrial variant: evidence from a population-based case-control study [J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11: 1581-1583
- [27] Kim JH, Park KS, Cho YM, et al. The prevalence of the mitochondrial DNA 16189 variant in non-diabetic Korean adults and its association with higher fasting glucose and body mass index [J]. *Diabet Med*, 2002, 19: 681-684
- [28] Suzuki S, Hinokio Y, Ohtomo M, et al. Effects of coenzyme Q10 treatment on maternally inherited diabetes mellitus and deafness, and mitochondrial DNA 3243(A to G) mutation [J]. *Diabetologia*, 1998, 41: 584-588
- [29] 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. Gene diagnosis and treatment of diabetes mellitus caused by mitochondrial gene mutation [J]. *J Clin Res*, 2009,26(2): 336-339
- [30] Rabbani N, Thornalley PJ. Emerging role of thiamine therapy for prevention and treatment of early-stage diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(7):577-583
- [31] Silva KC, Rosales MA, Biswas SK, et al. Diabetic retinal neurodegeneration is associated with mitochondrial oxidative stress and is improved by an angiotensin receptor blocker in a model combining hypertension and diabetes [J]. *Diabetes*, 2009, 58:1382-1390
- [32] Kagawa Y, Hayashi JI. Gene therapy of mitochondrial diseases using human cytoplasts[J]. *Gene Ther*, 1997, 4(1): 6-10
- [33] McCarroll SA, Altshuler DM. Copy-number variation and association studies of human disease [J]. *Nat Genet*, 2007, 39:S37-S42
- [34] McCarthy MI, Hattersley AT. Learning from molecular genetics novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2008, 57(11):2889-2898
- [35] 王遂军, 吴松华, 郑泰山, 等. 家族性糖尿病人群中线粒体基因点突变的分析研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 26(1): 6-10  
Wang Sui-jun, Wu Song-hua, Zheng Tai-shan, et al. Study on the mitochondrial DNA mutations in familial diabetes mellitus in Chinese population [J]. *Clin J Med Genet*, 2009, 26(1): 6-10

(上接第 4720 页)

- Wu Wen-li, Wang Niao, Aihemaiti, et al. The clinical analysis of 260 patients with lumbar disc herniation [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2011, 8(16):112-114
- [13] 覃海彪. 微创治疗腰椎间盘突出症的历史、现状和未来[J]. *柳州医学*, 2006, 8(1):36-39  
Tan Hai-biao. The past, present and future of lumbar disc herniation with minimally invasive treatment [J]. *Liuzhou Medicine*, 2006, 8(1): 36-39
- [14] 杨群, 黄河, 陈赛. 经皮椎体成形术的临床应用研究[J]. *中华临床医学杂志*, 2006, 7(7):9-12  
Yang Qun, Huang He, Chen Sai. The clinical study of percutaneous vertebroplasty [J]. *Chinese Clinical Medicine*, 2006, 7(7):9-12
- [15] 代宇, 叶俊强, 何慕顺. 脊柱微创手术进展[J]. *医学综述*, 2009, 15(22): 3451-3453  
Dai Yu, Ye Jun-qiang, He Mu-shun. Progress in minimally invasive treatment of spinal surgery [J]. *Medical Review*, 2009, 15 (22): 3451-3453