

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.005

氟对小鼠胰岛β细胞增殖和胰岛素分泌的影响

张美林 钟近洁 秦 纹 李 甜 冯树梅 张亚楼 陈 龙 白生宾[△]

(新疆医科大学基础医学院组织胚胎学教研室 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要 目的:观察不同剂量氟化钠(NaF)对体外培养的小鼠胰岛β细胞增殖活力和胰岛素分泌的影响。**方法:**选用小鼠胰岛β细胞株 Beta-TC-6 作为实验对象, 分别以 0、0.1、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0 mg/L NaF 干预 24 h、48 h、72 h、96 h 观察对β细胞形态学的影响, 采用四唑蓝[3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2-H-tetrazolium bromide, MTT]比色法, 检测不同剂量 NaF 对β细胞增殖活力的影响; 用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法测定不同剂量 NaF 对β细胞胰岛素分泌的影响。**结果:**0.5 mg/L、1.0 mg/L 的 NaF 作用 72 h 时, 可使胰岛β细胞增殖活力和胰岛素分泌较对照组明显增强($P < 0.05$); ≥ 8.0 mg/L 时随着 NaF 剂量的增加和作用时间的延长, 胰岛β细胞的增殖活力和胰岛素分泌明显减弱($P < 0.05$)且随着 NaF 剂量的增加和时间的延长, 细胞生长缓慢, 数量减少, 不易贴壁或融合成片, 多边形细胞减少, 可见较多椭圆或圆形细胞。**结论:**NaF 对胰岛β细胞的增殖和胰岛素分泌呈剂量效应关系, 随着剂量的增大和时间的延长对细胞增殖活力和胰岛素分泌能力的抑制逐渐增强。

关键词:氟化钠; 胰岛β细胞; 增殖活力; 胰岛素

中图分类号: Q95-3; Q57; Q58 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2017)18-3424-05

Effects of Different Doses of Fluoride on the Function with Pancreatic Beta Cells in Mice*

ZHANG Mei-lin, ZHONG Jin-jie, QIN Wen, LI Tian, FENG Shu-mei, ZHANG Ya-lou, CHEN Long, BAI Sheng-bin[△]

(Dept. of Histology and Embryology, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of different doses of sodium fluoride (NaF) on the proliferation activity and insulin secretion of mouse pancreatic islets in vitro. **Methods:** The mouse islet beta cell line Beta-TC-6 was used as the experimental object, to observe the effect of beta cell morphology were NaF 0, 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 mg/L intervention 24 h, 48 h, 72 h, 96 h. The effect on the proliferation activity of beta cells with different doses of NaF was detected by using the MTT method. The effect of different doses of NaF on insulin secretion of beta cells was determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** Doses of NaF 0.5 mg/L, 1.0 mg/L intervened 72 h the proliferation activity and insulin secretion of pancreatic islet beta cells were significantly increased ($P < 0.05$) compared with the control group ($P < 0.05$). More than 8 mg/L with the increase of NaF dose and time of islet beta cell proliferation and insulin secretion was significantly decreased ($P < 0.05$), and with the increase of NaF dose and time, the cell growth was slow, the number was reduced, not easy to adhere to the wall or fusion into pieces, polygon cells reduced, visible more oval or round cell. **Conclusion:** Effects of NaF on the proliferation and insulin secretion of pancreatic beta cells in a dose response relationship, the inhibition of cell proliferation and insulin secretion gradually increased with the increase of dose and time.

Key words: NaF; Pancreatic beta cell; Proliferation activity; Insulin

Chinese Library Classification (CLC): Q95-3; Q57; Q58 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)18-3424-05

前言

氟是世界上最丰富的元素之一, 广泛分布于环境中^[1]。它对维持机体正常生命功能十分重要, 但长期摄入过量的氟引起地方性氟中毒(地氟病)。地方性氟中毒对机体造成的损伤分为骨相损伤(主要表现为氟骨症和氟斑牙)和非骨相损伤(包括中枢神经、心血管、消化、内分泌、生殖等多系统的损害)^[2,3]。最近有关学者提出了一个新的凋亡通路即 ERS 介导的细胞凋亡通

路, 胰岛细胞中一个突出特点是内质网的高表达, 多种信号分子参与内质网应激, 其在β细胞内均有较高表达, 氟能引起内质网应激, 可导致大量β细胞凋亡, 从而引发糖尿病^[4]。近年来在动物实验中发现氟可以引起胰岛细胞的损害, 血糖升高、糖化血红蛋白升高导致糖代谢紊乱, 加快、加重糖尿病的发展^[5-8]。胰岛素是由胰岛β细胞分泌的, 是体内唯一降低血糖的激素。本研究通过不同剂量的 NaF 干预体外培养的小鼠胰岛β细胞, 观察 NaF 对体外培养的小鼠胰岛β细胞增殖活力和胰岛素

作者简介: 张美林(1991-), 硕士研究生, 主要研究方向: 未羧化骨钙素对氟致糖代谢紊乱的调节作用,

电话: 15292866195, E-mail: m15292866195-2@163.com

[△] 通讯作者: 白生宾(1978-), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向: 骨相关疾病和内分泌关系研究,

电话: 0991-4362395, E-mail: bsbxx@126.com

(收稿日期: 2016-12-08 接受日期: 2017-01-06)

分泌能力的影响。

1 材料和方法

1.1 细胞与试剂

细胞株 Beta-TC-6(购自上海赛百慷生物技术有限公司),胎牛血清(GIBCO);低糖培养基 DMEM/F12(GIBCO);0.25%胰蛋白酶(GIBCO);0.1M 磷酸盐缓冲液(Hyclone);噻唑蓝(MTT)(购自 Sigma 公司);NaF(分析纯,购自北京索莱宝科技有限公司);二甲基亚砜(分析纯,购自 amresco);胰岛素 ELISA 分析试剂盒(购自 Elabscience)。

1.2 细胞培养

胰岛 β 细胞株 Beta-TC-6,在含 90%的 DMEM/F12、10%的胎牛血清培养基中,放置 37℃,5%CO₂ 培养箱里培养。每 2 天换液 1 次,待细胞融合度达到 80%左右用胰酶消化按 1:2 传代,并进行下一步实验。

1.3 细胞模型的建立

待细胞融合度达到 80%左右,用胰蛋白酶将细胞消化下来,加入含有血清的培养基终止消化,离心 4 min(1000 r/min),弃去上清,制成单个细胞悬液,在显微镜下进行人工计数后接种于 96 孔培养板上,细胞接种密度为 1×10^4 /孔,培养 48 h 后,待细胞贴壁稳定后加入不同浓度的 NaF(根据氟化物对体外培养的小鼠成骨细胞增殖能力的影响^[9]和硫酸脱氢表雄酮刺激 MIN6 细胞胰岛素分泌的机制研究^[10]经反复 MTT 实验筛选出以下剂量 - 反映短时间内氟对胰岛 β 细胞增殖能力的影响。)0 mg/L、0.1 mg/L、0.5 mg/L、1.0 mg/L、2.0 mg/L、4.0 mg/L、8.0 mg/L、16.0 mg/L,每个浓度设 6 个复孔,继续培养 24、48、72、96 h^[11]。

1.4 不同剂量氟对胰岛细胞形态学影响的观察

在荧光倒置显微镜下观察细胞形态学的变化。

1.5 不同剂量氟对胰岛细胞的增殖活力的检测

每孔加入 MTT 溶液(5.0 mg/mL)10 μ L,37℃继续孵育 3-4 h,小心吸弃孔内培养液,每孔加入 150 μ L DMSO,振荡 10 min,在 490 nm 波长处测其吸光度(OD 值)^[12]。

1.6 不同剂量氟对胰岛细胞胰岛素分泌能力的检测

用不同浓度的 NaF 干预 24、48、72、96 h 时,取 1.5 mL EP 管收集细胞上清液 200 μ L,3000 $\times$ g 离心 15 min,将上清移入新的 EP 管中并立即放入 -80℃冰箱备用。酶联免疫吸附实验(ELISA)检测胰岛素含量时,每个样设 2 个复孔,每孔加入待测样品 100 μ L,具体步骤按试剂盒说明书标准操作。每孔细胞数用 0.25%胰蛋白酶消化制成细胞悬液,进行人工计数(重复 3 次后取均值)校正。

1.7 统计学处理

应用 SPSS16.0 软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同剂量氟对胰岛细胞形态学的影响

正常胰岛 β 细胞株 Beta-TC-6 的生长形态特性:呈上皮细胞样,团块生长,单个细胞为扁平多边形,其吸光度值为 0.348 ± 0.013 (见图 1)。1 mg/L 的 NaF 干预 72 h,细胞形态无明显变化,但与对照组相比明显促进了细胞的增殖,其吸光度值为 0.398 ± 0.018 (见图 2)。NaF ≥ 4 mg/L 时随着染氟时间的延长,细胞形态发生变化,细胞生长缓慢,数量减少,不易贴壁或融合成片,多边形细胞减少,可见较多椭圆或圆形细胞,其吸光度值为 0.349 ± 0.026 (见图 3)。

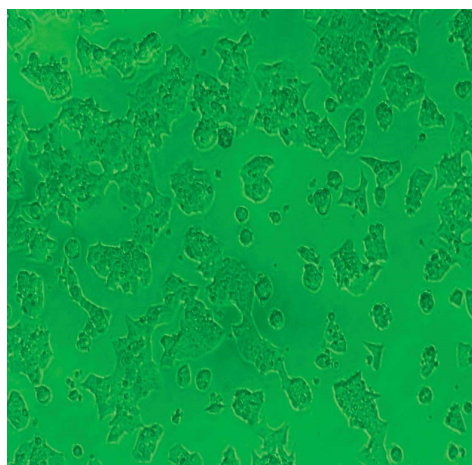


图 1 0 mg/L 的 NaF 干预 72h β 细胞的形态(10 $\times$)

Fig. 1 Beta cell morphology intervened by NaF 0 mg/L about 72 h(10 $\times$)

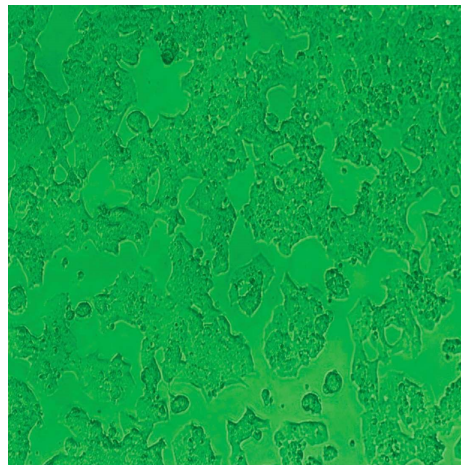


图 2 1 mg/L 的 NaF 干预 72h β 细胞的形态(10 $\times$)

Fig. 2 Beta cell morphology intervened by NaF 1 mg/L about 72 h(10 $\times$)

2.2 不同剂量氟对胰岛细胞增殖活力的影响

48 h 时,1.0 mg/L 的 NaF 对胰岛 β 细胞增殖活力有明显的促进作用($P < 0.05$);72 h 时,0.5、1.0 mg/L 的 NaF 对胰岛 β 细胞增殖活力有明显的促进作用($P < 0.05$), ≥ 8.0 mg/L 的 NaF 72 h 后明显抑制胰岛 β 细胞增殖活力($P < 0.05$)(见表 1)且随着 NaF 剂量的增大和时间的延长对细胞增殖活力的抑制逐渐增强。

(见图 4)。

2.3 不同剂量氟对胰岛细胞胰岛素分泌能力的影响

72 h 时,0.5、1.0 mg/L 的 NaF 对胰岛 β 细胞胰岛素的分泌有明显的促进作用($P < 0.05$),72 h 后 ≥ 8.0 mg/L 的 NaF 对胰岛 β 细胞胰岛素的分泌有明显的抑制作用($P < 0.05$);(见表 2)。

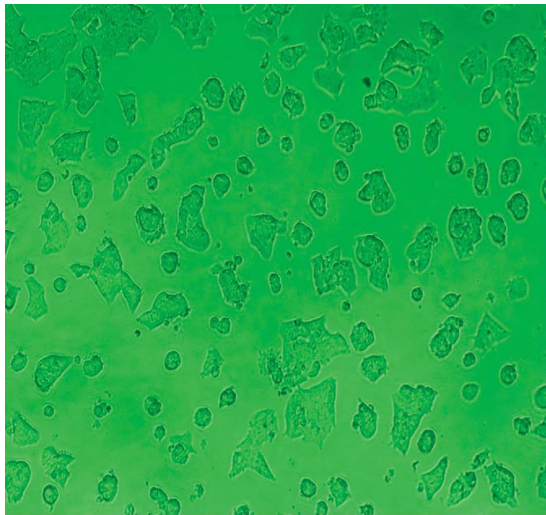


图 3 4 mg/L 的 NaF 干预 72 h β 细胞的形态 (10 $\times$)

Fig.3 Beta cell morphology intervened by NaF 4 mg/L about 72 h

表 1 不同剂量氟对胰岛细胞增殖活力的影响

Table 1 Effects of different doses of fluoride on the proliferation of pancreatic islet cells

NaF(mg/L)	The absorbance value (A) of sodium fluoride in different time (h)			
	24 h	48 h	72 h	96 h
0	0.253 $\pm$ 0.015	0.298 $\pm$ 0.017	0.348 $\pm$ 0.013	0.320 $\pm$ 0.023
0.1	0.289 $\pm$ 0.061	0.307 $\pm$ 0.015	0.358 $\pm$ 0.011	0.338 $\pm$ 0.043
0.5	0.291 $\pm$ 0.010	0.340 $\pm$ 0.038	0.417 $\pm$ 0.012*	0.377 $\pm$ 0.012
1	0.301 $\pm$ 0.0427	0.359 $\pm$ 0.043*	0.398 $\pm$ 0.018*	0.371 $\pm$ 0.038
2	0.271 $\pm$ 0.034	0.322 $\pm$ 0.017	0.354 $\pm$ 0.009	0.333 $\pm$ 0.019
4	0.269 $\pm$ 0.057	0.291 $\pm$ 0.045	0.349 $\pm$ 0.026	0.324 $\pm$ 0.025
8	0.245 $\pm$ 0.051	0.264 $\pm$ 0.028	0.285 $\pm$ 0.016 [#]	0.291 $\pm$ 0.157 [#]
16	0.227 $\pm$ 0.038	0.233 $\pm$ 0.039 [#]	0.272 $\pm$ 0.040 [#]	0.247 $\pm$ 0.029 [#]

Note: compared with the NaF 0 mg/L, *P<0.05(Cell proliferation activity enhancement degree);compared with the NaF 0 mg/L [#]P<0.05(Cell proliferation activity weakening degree).

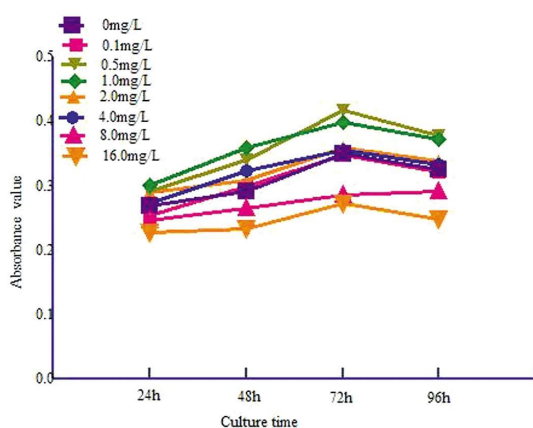


图 4 不同浓度的 NaF 对胰岛细胞作用不同时间的增殖情况

Fig.4 Effects of different concentrations of NaF on the proliferation of pancreatic islet cells at different time

3 讨论

过量氟进入机体可引起机体内的非骨相损伤,包括对内分泌系统的影响。胰岛素是体内唯一降低血糖的激素。而胰岛 β

细胞占胰岛细胞的大多数,其分泌胰岛素。

马林等人的研究表明 NaF 浓度在 0.4 mmol/L 和 0.8 mmol/L 时,对成釉细胞增殖起促进作用。0.8 mmol/L 的 NaF 较 0.4 mmol/L 促进效果更加显著,NaF>1.6 mmol/L 时,对成釉细胞的抑制作用随时间的延长而增强^[13]。剂量为 2.5、5.0 mg/L 的 NaF 可使成骨细胞增殖活力较对照组明显增强; ≥ 20 mg/L 时随着 NaF 剂量的增加和作用时间的延长,成骨细胞的增殖活力明显减弱^[9]。25 mg/L 的 NaF 作用于肝细胞其增殖活力较对照组无明显差异,但 >50 mg/L 的 NaF 对其增殖的抑制作用明显增强^[14]。除此之外,NaF 的剂量 $\geq 400 \mu\text{mol/L}$ 时 HUVEC 细胞(人脐静脉血管内皮细胞)数量较对照组明显减少,结构改变^[15]。本研究结果发现 0.5、1.0 mg/L 的 NaF 作用胰岛 β 细胞 72 h 时,对胰岛 β 细胞增殖活力和胰岛素的分泌有明显的促进作用,但 96 h 后增殖活力和胰岛素分泌水平较对照组无明显差异。 ≥ 8.0 mg/L (8 mg/L=0.19 mmol/L=190 $\mu\text{mol/L}$) 时随着剂量

的增加和作用时间的延长,胰岛 β 细胞的增殖活力和胰岛素分泌明显减弱 ($P<0.05$)。由此可见胰岛 β 细胞与成釉细胞、成骨细胞、肝细胞、HUVEC 细胞相比对 NaF 的敏感性较高且细胞增殖受抑制的程度较强。因此低浓度的氟就能对胰岛细胞产生毒性作用,损害胰岛细胞的功能。

本实验研究发现,0.5、1.0 mg/L 的 NaF 作用胰岛 β 细胞 72 h,对胰岛 β 细胞增殖活力和胰岛素的分泌有明显的促进作用, ≥ 8.0 mg/L 时随着染氟剂量的增加和时间的延长,胰岛细胞增殖活力和胰岛素分泌受到不同程度的抑制,但目前氟对胰岛 β 细胞的损伤机制尚不清楚。葡萄糖在胰岛 β 细胞内被葡萄糖己酶磷酸化生成 6-磷酸葡萄糖,进而通过参与糖代谢的一系列酶的催化作用生成丙酮酸。在糖酵解中,底物经磷酸化,1 份葡萄糖生成 2 份 ATP,随丙酮酸进入线粒体,再经过三羧酸循环氧化分解。随之 ATP 敏感的 K^+ 通道就此关闭,细胞膜发生去极化,激活 Ca^{2+} 通道使大量的 Ca^{2+} 内流,促使胰岛 β 细胞上的分泌胰岛素的颗粒迅速释放,分泌胰岛素^[16-22]。0.5、1.0 mg/L 的 NaF 作用胰岛 β 细胞,对胰岛 β 细胞增殖活力和胰岛素的分泌有明显的促进作用。低剂量的氟促进了胰岛细胞的增

表 2 不同剂量氟对胰岛细胞胰岛素分泌能力的影响

Table 2 Effect of different doses of fluoride on insulin secretion of pancreatic islet cells

NaF(mg/L)	The insulin concentration (ng/mL) after different time of fluoride (h) 1×10^4 cell			
	24 h	48 h	72 h	96 h
0.0	1.788± 0.246	1.954± 0.167	2.162± 0.433	2.083± 0.199
0.1	2.023± 0.288	2.397± 0.360	2.362± 0.177	2.380± 0.090
0.5	2.138± 0.033	2.454± 0.148	2.883± 0.270*	2.436± 0.259
1	2.230± 0.046	2.416± 0.057	2.838± 0.082*	2.324± 0.019
2	2.083± 0.191	2.227± 0.153	2.340± 0.267	2.052± 0.315
4	1.857± 0.151	2.031± 0.107	2.136± 0.198	1.986± 0.025
8	1.690± 0.405	1.550± 0.316	1.445± 0.297 [#]	1.328± 0.156 [#]
16	1.249± 0.218	1.393± 0.208 [#]	1.373± 0.409 [#]	1.247± 0.046 [#]

Note: compared with the NaF 0 mg/L,*P<0.05 (Increase in insulin secretion); compared with the NaF 0 mg/L [#]P<0.05 (Reduce the degree of insulin secretion).

殖引起胰岛素的分泌增加。除此之外,氟是许多辅酶的辅基,低剂量的氟激活了与糖代谢有关的酶的活性,加快了葡萄糖代谢,促进了胰岛素的分泌。也有研究发现氟能严重干扰糖酵解过程中的 ATP、COA 及 Mg^{2+} 的水平,从而抑制己糖激酶、6-磷酸己糖激酶、磷酸甘油酸激酶、,影响糖代谢^[23]。本研究结果表明 NaF ≥ 8.0 mg/L 时随着染氟剂量的增加和时间的延长,胰岛细胞增殖活力和胰岛素分泌受到不同程度的抑制。一方面高剂量的氟可能干扰了糖酵解过程中的 ATP、COA 及 Mg^{2+} 的水平进而抑制了胰岛 β 细胞内多种酶的活性,其中包括与胰岛素分泌密切相关的己糖激酶、6-磷酸己糖激酶、丙酮酸激酶的活性,引起胰岛素分泌颗粒释放减缓,分泌的胰岛素量减少。另一方面氟可能直接损伤胰岛 β 细胞,使胰岛细胞增殖受到不同程度的抑制,造成胰岛 β 细胞的功能损害,直接减少胰岛素的分泌。

综上所述 NaF 对胰岛 β 细胞的增殖和胰岛素分泌呈剂量效应关系,随着剂量的增大和时间的延长对细胞增殖活力和胰岛素分泌能力的抑制逐渐增强。但氟对细胞的毒性作用是多方面的,还需进一步从多方面、多角度探究其机制。

参考文献(References)

- [1] Peckham S, Awofeso N. Water Fluoridation: A Critical Review of the Physiological Effects of Ingested Fluoride as a Public Health Intervention[J]. Scientific World Journal, 2014, 293019
- [2] 赵丽军, 孙玉富, 于光前, 等. 评价地方性氟中毒防控效果的唯一标准_地方性氟中毒病区控制标准(GB17017-2010)解读[J]. 中国卫生标准管理, 2011, 2(2): 37-40
Zhao Li-jun, Sun Yu-fu, Yu Guang-qian, et al. The only standard to evaluate the effect of endemic fluorosis prevention and control of endemic fluorosis area control standard (GB17017 - 2010) [J]. Chinese health standard management, 2011, 2(2): 37-40
- [3] 官志忠, 刘艳洁. 继续开展地方性氟中毒的研究和防治 [J]. 中国地方病学杂志, 2012, 31(2): 119-120
Guan Zhi-zhong, Liu Yan-jie. Continue to carry out the research and prevention of endemic fluorosis[J]. Chinese Journal of Endemiology, 2012, 31(2): 119-120
- [4] Teodoro Morrison T. GRP78 overproduction in pancreatic beta cells protects against high fat diet induced diabetes in mice [J]. Diabetologia, 2013, 56(5): 1057-1067
- [5] 李甜, 白生宾, 冯树梅, 等. 过量氟对小鼠糖代谢的影响 [J]. 中华地方病学杂志, 2015, 34(3): 178-180
Li Tian, Bai Sheng-bin, Feng Shu-mei, et al. The effects of excessive fluoride on glucose metabolism in mice[J]. China Journal of endemic diseases, 2015, 34(3): 178-180
- [6] 李凤, 刘佰纯, 吕鹏, 等. 氟对链脲佐菌素诱导的 I 型糖尿病大鼠的毒性作用及其对糖尿病进程的影响[J]. 吉林大学学报, 2014, 40(1): 55-59
Li Feng, Liu Bai-chun, Lv Peng, et al. Toxicity effect of fluoride on rats with type 1 diabetes mellitus induced by streptozotocin and its influence in process of diabetes mellitus [J]. Journal of Jilin University, 2014, 40(1): 55-59
- [7] Lima Leite, Aline, Gualium Vaz Madureira Lobo, et al. Proteomic Analysis of Gastrocnemius Muscle in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes and Chronically Exposed to Fluoride [J]. PLoS ONE, 2014, 9(9): 1-10
- [8] Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level [J]. Osteoporos Int, 2012, 23(4): 1337-1342
- [9] 周婷婷, 杨晓燕, 刘开泰, 等. 氟化物对体外培养的小鼠成骨细胞增殖能力的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2007, 30(6): 554-556
Zhou Ting-ting, Yang Xiao-yan, Liu Kai-tai, et al. Influence of fluoride on proliferation activity of cultivated teoblasts of mouse in vitro [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2007, 30 (6): 554-556
- [10] 苏布德格日乐, 黄融, 刘伟等. 硫酸脱氢表雄酮刺激 MIN6 细胞胰岛素分泌的机制研究[J]. 上海交通大学学报, 2012, 32(5): 572-575
Su Bude-ge-ri-le, Huang Rong, Liu Wei, et al. Mechanism of dehydroepiandrosterone sulfate in stimulation of insulin secretion in MIN6 cells [J]. Journal of Shanghai Jiaotong University, 2012, 32(5): 572-575
- [11] 刘晓利, 李长城, 刘克俭, 等. 氟对成纤维细胞核心结合因子 $\alpha 1$ 及增殖活性量-效关系的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(28): 5232-5236

- Liu Xiao-li, Li Chang-cheng, Liu Ke-jian, et al. Effect of fluoride on the expression of core binding factor alpha 1 in fibroblasts and dose-effect relationship between fluoride and proliferation activity of fibroblasts [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2012, 16(28): 5232-5236
- [12] 张斌, 宋国华, 王海龙. 氟对体外培养的小鼠睾丸间质细胞增殖细胞凋亡的影响[J]. 中国动物实验学报, 2011, 19(5): 437-440
- Zhang Bin, Song Guo-hua, Wang Hai-long. Effect of fluoride on the proliferation and apoptosis of mouse testis cells cultured in vitro[J]. Chinese Journal of Animal Science, 2011, 19(5): 437-440
- [13] 马林, 张颖, 张凯强, 等. 不同浓度氟化物对体外培养成釉细胞活性的影响[J]. 口腔医学, 2013, 33(10): 649-652
- Ma Lin, Zhang Ying, Zhang Kai-qiang, et al. Influence of fluoride concentration on ameloblast activity in vitro culture[J]. Stomatology, 2013, 33(10): 649-652
- [14] 刘二龙, 龚鹏飞, 袁莉芸, 等. 氟诱导大鼠原代肝细胞凋亡的毒性试验[J]. 中国兽医杂志, 2009, 45(1): 17-18
- Liu Er-long, Gong Peng-fei, Yuan Li-yun, et al. Cytotoxicity and apoptosis induction of sodium fluoride in primary rat hepatocytes[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2009, 45(1): 17-18
- [15] 边建朝, 蔺新英, 杨晓霞, 等. 氟致体外培养人脐静脉血管内皮细胞损伤的实验观察[J]. 中国地方病学杂志, 2011, 30(2): 142-147
- Bian Jian-chao, Li Xin-ying, Yang Xizo-xia, et al. Human umbilical vein vascular endothelial cell injury induced by fluoride in vitro[J]. Chinese Journal of Endemiology, 2011, 30(2): 142-147
- [16] Yaney GC, Schultz V, Cunningham BA, et al. Phosphofructokinase isozymes in pancreatic islets and clonal beta-cells (INS-1)[J]. 1995, 44(11): 1285-1289
- [17] 郭莉霞, 殷菲, 刘建辉. 丙酮酸循环回补反应与葡萄糖刺激的胰岛素分泌的关系[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(6): 745-748
- Guo Li-xia, Yin Fei, Liu Jian-hui. Role of pyruvate cycling anaplerosis in glucose-stimulated insulin secretion [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2013, 29(6): 745-748
- [18] Dillon JS, Yaney GC, Zhou YC, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and β -cell function: enhanced glucose-induced insulin secretion and altered gene expression in rodent pancreatic β -cells [J]. Diabetes, 2000, 49(12): 2012
- [19] 刘田, 潘明麟, 张晓梅. 钙离子通道与胰岛素分泌关系的研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(11): 1592-1594
- Liu Tian, Pan Ming-lin, Zhang Xiao-mei. Research progress in the relationship between calcium channel and insulin secretion[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2014, 39(11): 1592-1594
- [20] Cui X, Yang G, Pan M, et al. Akt signals upstream of L-Type calcium channels to optimize insulin secretion[J]. Pancreas, 2012, 41(1): 15-21
- [21] Pan M, Yang G, Cui X, et al. Subthreshold α -2adrenergic activation counteracts glucagon-like peptide-1 potentiating of glucose-stimulated insulin secretion[J]. Exp Diabetes Res, 2011: 604989
- [22] Reinbothe TM, Alkayyali S, Ahlqvist E, et al. The human L-type calcium channel Cav1.3 regulates insulin release and polymorphisms in CACNA1D associate with type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2013, 56(2): 340-349
- [23] 朱绯, 周良生, 李术. 氟中毒致贫血的研究进展 [J]. 东北农业大学, 2009, 40(1): 133-137
- Zhu Fei, Zhou Liang-sheng, Li Shu. Research progress on anemia caused by fluorosis [J]. Journal of Northeast Agricultural University, 2009, 40(1): 133-137