

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.012

阻断 RAS 对 HSkMCs 细胞株细胞凋亡及 Mfn2 表达的影响 *

蔡俊玮^{1,2} 李雪锋^{1△} 黄成虎¹ 徐焱成² 曾玉琴¹

(1 十堰市太和医院 湖北医药学院附属医院内分泌科 湖北 十堰 442000; 2 武汉大学中南医院内分泌科 湖北 武汉 430071)

摘要 目的:观察氯沙坦对高糖培养人骨骼肌细胞(Human skeletal muscle cells, HSkMCs)中线粒体融合蛋白 2(mitofusin2, Mfn2)的表达及其对细胞凋亡的影响。**方法:**1.使用不同浓度的葡萄糖培养基(葡萄糖浓度分别为 5.55 mmol/L, 11.1 mmol/L, 22.2 mmol/L)分别培养 HSkMCs 细胞株 48 小时,检测各组细胞中血管紧张素 I 型受体(Angiotensin II type I receptor, AT1R)基因、基因 Mfn2 的表达,并用流式细胞术检测细胞凋亡。2.根据 1 中实验结果,选择对 Mfn2 影响最大的葡萄糖浓度(此组葡萄糖浓度为 22.2 mmol/L)作为后续实验的条件。加入血管紧张素受体 II 拮抗剂(Angiotensin Receptor Blockers, ARB)氯沙坦(Losartan),处理人骨骼肌细胞(HSkMCs)48 h,以未加氯沙坦为对照组,观察其对线粒体融合蛋白 2(Mfn2 表达的影响,并行流式细胞术检测细胞凋亡。**结果:**氯沙坦干预组 HSkMCs 细胞中 Mfn2 表达上调,细胞凋亡减少。**结论:**阻断肾素血管紧张素系统(Renin-angiotensin System, RAS)能上调 HSkMCs 细胞株中的 Mfn2 表达,并减少细胞凋亡。

关键词:2 型糖尿病;肾素-血管紧张素系统(RAS);胰岛素抵抗;线粒体融合蛋白 2(Mfn2)

中图分类号:R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)08-1449-03

The Effects of Blocking Renin-angiotensin System on the Expression of Mfn2 mRNA and Apoptosis in HSkMCs*

CAI Jun-wei^{1,2}, LI Xue-feng^{1△}, HUANG Cheng-hu¹, XU Yan-cheng², ZENG Yu-qin¹

(1 Dept. of Endocrinology, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, 442000, China;

2 Dept. of Endocrinology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430071, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of losartan on the expression of Mfn2 mRNA and apoptosis in Human skeletal muscle cells (HSkMCs) cultured by high glucose medium. **Methods:** HSkMCs were cultivated *in vitro* and treated with glucose of different concentration (5.55 mmol/L group, 11.1 mmol/L group, 22.2 mmol/L group) for 48 hours. Then the expression of AT1R and Mfn2 was detected by PCR, apoptosis was detected by flow cytometry. 2. Select 22.2 mmol/L group which has the most influence on the expression of Mfn2 from the above experiments as the following experimental conditions. Added losartan (ARB) to treat HSkMCs for 48 h, in compared with the group without losartan. To observe its effect on the expression of Mfn2 and apoptosis via flow cytometry. **Results:** The expression of Mfn2 in HSkMCs cultivated added losartan group was up-regulated, while apoptosis was reduced. **Conclusions:** Blocking RAS could up-regulate the expression of Mfn2 and reduce cell apoptosis in HSkMCs.

Key words: Type 2 diabetes; Renin angiotensin system(RAS); Insulin resistance; Mitofusin 2(Mfn2)

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

Article ID: 1673-6273(2015)08-1449-03

前言

骨骼肌是机体葡萄糖代谢的重要组织,是胰岛素发挥作用的靶器官。大量研究资料表明骨骼肌能表达、合成和分泌多种生物信号分子^[1,2]。骨骼肌组织也能表达 RAS(Renin-angiotensin System, RAS)组分^[3-5],并能通过旁分泌、自分泌发挥效应^[6]。研究证实循环系统及胰岛、脂肪等组织局部 RAS 的激活加重胰岛素抵抗^[7-9],阻断 RAS 可以显著降低 2 型糖尿病的发病风险,并延缓并发症发生^[10,11],但其机制尚未完全阐明。而骨骼肌线粒体形态、功能损害及细胞凋亡是胰岛素抵抗、2 型糖尿病发病

重要因素^[12-15]。Mfn2 是调节线粒体数量的重要基因^[16]。本研究使用高糖培养骨骼肌细胞(Human Skeletal Muscle Cells, HSkMCs)观察血管紧张素 I 型受体(Angiotensin I Receptor, AT1R)、线粒体融合蛋白 2(mitofusin 2, Mfn2)的基因表达及细胞凋亡情况,氯沙坦干预 HSkMCs 细胞后 Mfn2 的表达及细胞凋亡的变化,探讨阻断骨骼肌局部 RAS 系统对骨骼肌细胞及其线粒体功能影响的可能机制。

1 材料与方法

1.1 试剂

* 基金项目:湖北省教育厅科学技术研究计划重点项目(D20112105);湖北省十堰市科技局项目(2010st12);

湖北医药学院 2010 博士启动项目(2010QDJ24);湖北医药学院附属太和医院 2010 博士启动项目(2010QD15)

作者简介:蔡俊玮(1978-),男,硕士,主治医师,主要研究方向:糖尿病发病机制研究

△通讯作者:李雪锋,电话:0719-8801445, E-mail: ymclxf0629@163.com

(收稿日期:2014-06-16 接受日期:2014-07-10)

RPMI-1640(无糖)培养基(美国 Sigma 公司), HEPES(美国 Sigma 公司), DEPC (美国 Ameresco 公司), 胰蛋白酶 (美国 Ameresco 公司), 胎牛血清(浙江天杭生物科技有限公司四季青), 氯沙坦(杭州默沙东制药有限公司), TRIZOL(美国 Invitrogen 公司), Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒(碧云天生物技术有限公司), HSkMCs 细胞株购自上海众华生物科技有限公司, 引物由大连宝生物工程有限公司合成, 其余试剂均为国产分析纯(武汉市天元生物股份有限公司)。

1.2 细胞培养与分组

以含有 5.55 mmol/L 葡萄糖、10 %胎牛血清的 1640 完全培养基于 37 ℃, 5 %CO₂ 的培养箱中培养细胞, 隔日更换培养基。待细胞进入对数生长期后, 用含 0.25 %胰酶和 0.02 % EDTA 液联合消化传代。常规传代的 HSkMCs 细胞吹打均匀后接种于 6 孔板, 每孔 10⁶ 个细胞。待细胞贴壁 24 h 后吸出培养基, 细胞根据葡萄糖浓度、是否加入氯沙坦进行分组, 每组重复试

验 4 次, 具体分组如下: 葡萄糖干预组分为正常葡萄糖组(培养基中葡萄糖的浓度为 5.55 mmol/L), 培养基中葡萄糖浓度为 11.1 mmol/L 组, 培养基中葡萄糖的浓度为 22.2 mmol/L, 氯沙坦干预组分为未加氯沙坦组(22.2 mmol/L 葡萄糖未加氯沙坦)和加氯沙坦组(22.2 mmol/L 葡萄糖加氯沙坦 1 μmol/L), 分别培养 48 h。

1.3 检测方法及指标

流式细胞仪 Annexin V/PI 双染色法测定各组 HSkMCs 细胞凋亡率。葡萄糖干预组应用 RT-PCR 检测各组的 AT1R、Mfn2 基因的表达, 氯沙坦干预组及其对照组应用 RT-PCR 检测各组的 Mfn2 基因表达。PCR 引物由大连宝生物工程有限公司合成, 序列见表 1。RT-PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳后, 在凝胶成像分析系统中分析条带灰度值, 计算 AT1R、Mfn2 相对于 β-actin 的相对表达量。

表 1 RT-PCR 引物
Table1 RT-PCR primers

引物名称 Name of the primer	引物序列 primer sequences	扩增产物 PCR product
actin 上游引物(Forward primer)	5'-GTCCACCGCAAATGCTTCTA-3'	190bp
下游引物(Rreverse primer)	5'-TGCTGTACCTTCACCGTTC-3'	
AT1R 上游引物(Forward primer)	5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTTG-3'	140bp
下游引物(Rreverse primer)	5'-TCTGCAACTTGACGACTACTGCTTA-3'	
Mfn2 上游引物(Forward primer)	5'-TCAAGCGCCAGTTTGTGG AG-3'	115bp
下游引物(Rreverse primer)	5'-AGATGAGCAAAGGTCCAGACAG-3'	

1.4 统计学分析

实验数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 应用 SPSS 13.0 软件包进行统计分析定量数据, 各组间比较采用单因素方差分析。以概率 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 葡萄糖干预对骨骼肌细胞凋亡的影响

以 5.55 mmol/L 葡萄糖组为对照组, 5.55 mmol/L 培养 48 小时骨骼肌细胞凋亡率为 1.8±0.57%, 11.1 mmol/L 葡萄糖组培养 48 小时骨骼肌细胞凋亡率为 13.23±1.47%, 较对照组增加(P<0.05), 有统计学意义, 22.2 mmol/L 葡萄糖组培养 48 小时骨骼肌细胞凋亡率为 24.03±3.05%, 较对照组增加(P<0.05), 有

统计学意义, 见表 2。

2.2 葡萄糖干预对骨骼肌细胞 AT1R 基因表达的影响

以含葡萄糖 5.55 mmol/L 的培养基培养 48 h 的人骨骼肌细胞作为基础对照组, 11.1 mmol/L 组 AT1R 表达水平增加 0.26 倍(P<0.05); 22.2 mmol/L 组 AT1R 表达水平增加了 0.82 倍(P<0.05), 差异有统计学意义, 见表 2。

2.3 葡萄糖干预对骨骼肌细胞 Mfn2 表达的影响

以含葡萄糖 5.55 mmol/L 的培养基培养 48 h 的人骨骼肌细胞作为基础对照组, 11.1 mmol/L 组 Mfn2 表达水平较对照组下降了 12.3 % (P<0.05); 22.2 mmol/L 组 Mfn2 基因表达较对照组下降了 47.3 % (P<0.05), 差异有统计学意义, 见表 2。

表 2 不同浓度葡萄糖对 HSkMCs 细胞 Mfn2 mRNA、AT1RmRNA 表达及凋亡率的影响($\bar{x} \pm s$, n=4)

Table 2 The effects of different concentrations of glucose on the expression of AT1 receptor and mitofusin 2 mRNA and apoptosis in HSkMCs

组别 Group	Mfn2/actin(mRNA)	AT1R/actin(mRNA)	细胞凋亡率 Apoptosis rate
5.55 mmol/L glucose	0.3550±0.0164	0.4342±0.0183	1.8±0.57%
11.1 mmol/L glucose	0.3121±0.0188*	0.5474±0.0174*	13.23±1.47%*
22.2 mmol/L glucose	0.1895±0.0092*	0.7895±0.0207*	24.03±3.05%*

注: 5.55 mmol/L 为对照组, * 与对照组相比较, P<0.05。

Note: The group of 5.55 mmol/L glucose is control group. * P<0.05 compared to control group.

2.4 氯沙坦干预对骨骼肌细胞凋亡的影响

以 22.2 mmol/L 葡萄糖组为对照组,22.2 mmol/L 葡萄糖组培养 48 小时骨骼肌细胞凋亡率为 $21.23 \pm 2.34\%$,22.2 mmol/L 葡萄糖加氯沙坦组培养 48 小时骨骼肌细胞凋亡率为 $6.03 \pm 0.68\%$,较对照组增加($P < 0.05$),差异有统计学意义,见表 3。

2.5 氯沙坦干预对骨骼肌细胞 Mfn2 表达的影响

以 22.2 mmol/L 葡萄糖未加氯沙坦组为对照组,22.2 mmol/L 加氯沙坦组 Mfn2 mRNA 表达较对照组增加了 27.5% ($P < 0.05$),有统计学意义,见表 3。

表 3 氯沙坦干预对 HSkMCs 细胞 Mfn2 mRNA 表达及细胞凋亡率的影响($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 3 Effects of losartan on the expression of Mfn2 mRNA and apoptosis of HSkMCs($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别 Group	Mfn2/actin(mRNA)	细胞凋亡率 Apoptosis rate
22.2mmol/L glucose	0.1898 ± 0.0093	$21.23 \pm 2.34\%$
22.2mmol/L glucose+losartan	$0.2420 \pm 0.0118^*$	$6.03 \pm 0.68\%^*$

注:22.2 mmol/L 葡萄糖组为对照组,*与对照组相比较, $P < 0.05$ 。

Note: The group of 22.2mmol/L glucose is control group. * $P < 0.05$ compared to control group.

3 讨论

骨骼肌在葡萄糖摄取、利用过程中发挥重要作用,故其功能障碍贯穿糖尿病发生、发展始终。研究表明骨骼肌局部 RAS 在 2 型糖尿病患者中被激活^[4,17]。本研究采用不同浓度葡萄糖培养基培养骨骼肌细胞,观察到高糖培养的人骨骼肌细胞较正常葡萄糖浓度组 AT1R 表达上调,表明葡萄糖毒性可能激活骨骼肌局部 RAS 进而诱导胰岛素抵抗产生。

在本研究中观察到在高糖培养组中 HSkMCs 细胞 Mfn2 的表达下调。有研究表明肌肉中 Mfn2 与胰岛素敏感性呈正相关^[18]。胰岛素信号转导通路包括 Ras-Raf-ERK 通路和 Ras-PI3K 通路,Mfn2 是 Ras 基因的重要调控因子^[19-21],故而推测高糖参与调控骨骼肌细胞 Mfn2 表达。Mfn2 可能与糖尿病发病有着密切的联系。

本研究显示在高糖培养组(22.2 mmol/L)中使用氯沙坦阻断 RAS 后观察到 Mfn2 表达减少,说明高糖通过激活骨骼肌局部 RAS 参与 Mfn2 表达的调控。骨骼肌局部 RAS 在线粒体形态功能调控中发挥作用,阻断 RAS 可能通过调节 Mfn2 的表达影响线粒体数量而改善骨骼肌细胞胰岛素抵抗。

本研究还观察到随葡萄糖浓度增高骨骼肌细胞凋亡逐渐增加,给予血管紧张素阻断剂(氯沙坦)阻断骨骼肌局部 RAS 后骨骼肌细胞凋亡明显减少,提示高糖通过激活骨骼肌组织内源性肾素-血管紧张素系统参与了细胞凋亡的发生。国内外曾有研究 Mfn2 对细胞凋亡的调控^[15,22],但结论不尽一致,在本研究中观察到细胞凋亡率升高组中 Mfn2 表达是减少的,但骨骼肌局部 RAS 对骨骼肌细胞凋亡的调控是否通过 Mfn2 实现还有待进一步研究明确。

综上所述,高糖激活骨骼肌细胞局部 RAS 使骨骼肌细胞 Mfn2 表达下调并诱导细胞凋亡,阻断骨骼肌局部 RAS 可以上调骨骼肌细胞的 Mfn2 表达,减少细胞凋亡。RAS 阻断剂对糖尿病的预防作用不仅与循环系统的 RAS 阻断相关,骨骼肌局部合成的 RAS 阻断,在抗糖尿病保护作用也发挥重要作用。

参考文献(References)

[1] 张靓,唐朝枢.骨骼肌的内分泌功能[J].生理科学进展,2006,37(3): 193-198

Zhang Liang, Tang Chao-shu. The Endocrine Function of Skeletal

Muscle[J]. Progress in Physiological Sciences, 2006, 37(3): 193-198

[2] Steensberg A, Keller C, Starkie RL, et al. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 283(6): E1272- E1278

[3] Malendowicz SL, Ennezat PV, Testa M, et al. Angiotensin II receptor subtypes in the skeletal muscle vasculature of patients with severe congestive heart failure[J]. Circulation, 2000, 102(18): 2210-2213

[4] Henriksen EJ, Prasannarong M. The role of the renin-angiotensin system in the development of insulin resistance in skeletal muscle[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 378(1-2): 15-22

[5] Johnston AP, Baker J, De Lisio M, et al. Skeletal muscle myoblasts possess a stretch-responsive local angiotensin signalling system [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2011, 12(2): 75-84

[6] Jones A, Woods DR. Skeletal muscle RAS and exercise performance [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2003, 35(6): 855-866

[7] Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Antihypertensive therapy with enalapril improves glucose storage and insulin sensitivity in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Metabolism, 1995, 44(1): 85-89

[8] 邵加庆. 局部肾素-血管紧张素系统在 2 型糖尿病中的作用[J]. 医学研究生学报, 2011, (05): 449-452

Shao Jia-qing. the effects of local tissue RAS On type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2011, (05): 449-452

[9] 方萍, 汤正义. 脂肪组织局部肾素血管紧张素系统的调节及其在糖尿病中的作用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2011, 31(3): 187-189

Fang Ping, Tang Zheng-yi. The regulation of local adipose tissue RAS and its effects On diabetes [J]. International Journal of Endocrinology and Metabolism, 2011, 31(3): 187-189

[10] Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system[J]. Drugs, 2004, 64(22): 2537-2565

[11] Cao Z, Cooper ME. Efficacy of renin-angiotensin system (RAS) blockers on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. Acta Diabetol, 2012, 49(4): 243-254

[12] Wang CH, Wang CC, Wei YH. Mitochondrial dysfunction in insulin insensitivity: implication of mitochondrial role in type 2 diabetes[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1201(1): 157-165

(下转第 1513 页)

- [8] 高学文,王军燕,汪龙霞,等. 低机械指数子宫输卵管超声造影与腹腔镜通染液检查评价输卵管通畅性的对照研究[J]. 临床超声医学杂志, 2008, 10(12): 804-806
Gao Xue-wen, Wang Jun-yan, Wang Long-xia, et al. Control study of tubal patency by low mechanical index hysterosalpingogram with laparoscopic dye pertubation [J]. J Ultrasound in Clin Med, 2008, 10 (12): 804-806
- [9] Lim CP, Hasafa Z, Bhattacharya S, et al. Should a hysterosalpingogram be a first-line investigation to diagnose female tubal subfertility in the modern subfertility workup?[J]. Hum Reprod, 2011, 26(5): 967-971
- [10] Graziano A, Lo Monte G, Soave I, et al. Sonohysterosalpingography: a suitable choice in infertility workup[J]. J Med Ultrasonics, 2013, 40 (2): 225-229
- [11] 臧国礼,黄品同,张翔珍,等. 子宫输卵管超声造影时间-强度曲线分析在不孕女性中的应用价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2013, 22 (5):418-421
Zang Guo-li, Huang Ping-tong, Zhang Xiang-zhen, et al. Clinical value of time-intensity curve analysis of hysterosalpingo-contrast-sonography in the diagnosis of women infertility due to tube obstruction[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2013, 22(5): 418-421
- [12] 高学文,王军燕,汪龙霞等. 声诺维与双氧水子宫输卵管超声造影临床对照研究[J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24(10): 929-933
Gao Xue-wen, Wang Jun-yan, Wang Long-xia, et al. SonoVue in Hysterosalpingo-contrast-sonography: Compared with Hydrogen Peroxide[J]. Chinese Ultrasound Med, 2008, 24(10): 929-933
- [13] Van den Bosch T, Verguts J, Daemen A, et al. Pain experienced during transvaginal ultrasound, saline contrast sonohysterography, hysteroscopy and office sampling: a comparative study [J]. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2008, 31(3): 346-351
- [14] Saunders R D, Nakajima S T, Myers J. Experience improves performance of hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy): a comprehensive and well-tolerated screening modality for the subfertile patient [J]. Clinical and experimental obstetrics & gynecology, 2013, 40(2): 203-209
- [15] Roberto M, Immacolata M, Aurelio A, et al. Hysterosalpingocontrast sonography (HyCoSy): evaluation of the pain perception, side effects and complications[J]. BMC Medical Imaging, 2013, 13: 28-35
- [16] Radic V, Canic T, Valetic J, et al. Advantages and disadvantages of hysterosonosalingography in the assessment of the reproductive status of uterine cavity and fallopian tubes [J]. European Journal of Radiology 2005, 53(2): 268-273
- [17] Miller DL, Averkiou MA, Brayman AA, et al. Bioeffects considerations for diagnostic ultrasound contrast agents [J]. J Ultrasound Med, 2008, 27(4): 611-632
- [18] Lanzani C, Savasi V, Leone F, et al. Two dimensional HyCoSy with contrast tuned imaging technology and a second generation contrast media for the assessment of tubal patency in an infertility program[J]. Fertil Steril, 2009, 92(3): 1158-1161
- [19] 王萧峰,章东,屠娟. Optison 和 SonoVue 超声造影剂的瞬态空化阈值测量[J]. 南京大学学报(自然科学), 2012, 9(5): 559-564
Wang Xiao-Feng, Zhang Dong, Tu Juan. Inertial cavitation threshold measurements for Option and Sonovue [J]. Journal of Nanjing University (Natural Sciences), 2012, 9(5): 559-564
- [20] 王莎莎,程琦,朱贤胜,等. 经阴道实时三维子宫输卵管超声造影的临床应用[J]. 中华超声影像学杂志, 2013, 22(5): 414-417
Wang Sha-sha, Cheng Qi, Zhu Xian-sheng, et al. Value of real time three-dimensional hysterosalpingo -contrast - sonography in the assessment of fallopian tube patency [J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2013, 22(5): 414-417
- [21] 张艳玲,张新玲,郑荣琴,等. 经阴道子宫输卵管三维超声造影评价输卵管通畅性[J]. 中华超声影像学杂志, 2011, 20(4): 318-320
Zhang Yan-ling, Zhang Xin-ling, Zheng Rong-qin, et al. Evaluation of the fallopian tube patency with transvaginal three-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2011, 20(4): 318-320

(上接第 1451 页)

- [13] Ukropcova B, Sereda O, de Jonge L, et al. Family history of diabetes links impaired substrate switching and reduced mitochondrial content in skeletal muscle[J]. Diabetes, 2007, 56(3): 720-727
- [14] 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
- [15] Jahani-Asl A, Cheung EC, Neuspiel M, et al. Mitofusin 2 protects cerebellar granule neurons against injury-induced cell death [J]. J BiolChem, 2007, 282(33): 23788-23798
- [16] Chen H, Detmer SA, Ewald AJ, et al. Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development[J]. J Cell Biol, 2003, 160(2): 189-200
- [17] Echeverria-Rodriguez O, Del VL, Hong E. Angiotensin 1-7 improves insulin sensitivity by increasing skeletal muscle glucose uptake in vivo[J]. Peptides, 2014, 51: 26-30
- [18] Debarb C, Laville M, Berbe V, et al. Expression of key genes of fatty acid oxidation, including adiponectinreceptors, in skeletal muscle of Type 2 diabetic patients[J]. Diabetologia, 2004, 47(5): 917-925
- [19] de Brito OM, Scorrano L. Mitofusin-2 regulates mitochondrial and endoplasmic reticulum morphology and tethering: the role of Ras[J]. Mitochondrion, 2009, 9(3): 222-226
- [20] Shen T, Zheng M, Cao C, et al. Mitofusin-2 is a major determinant of oxidative stress-mediated heart muscle cell apoptosis[J]. J BiolChem, 2007, 282(32): 23354-23361
- [21] Guo X, Chen KH, Guo Y, et al. Mitofusin 2 triggers vascular smooth muscle cell apoptosis via mitochondrial death pathway [J]. Circ Res, 2007, 101(11): 1113-1122
- [22] Tsubouchi H, Inoguchi T, Inuo M, et al. Sulfonylurea as well as elevated glucose levels stimulate reactive oxygen speciesproduction in the pancreatic beta-cell line, MIN6-a role of NAD (P)H oxidase in beta-cells[J]. BiochemBiophys Res Commun, 2005, 326(1): 60-65