

沙利度胺缓解免疫性肝损伤机制的研究*

冯 婷¹, 刘 霞², 王 鹏¹, 王凯娟^{3△}

(1. 郑州大学护理学院基础教研室, 郑州 450052; 2. 徐州医学院附属第三医院, 江苏徐州 221000;

3. 郑州大学公共卫生学院, 郑州 450052)

摘 要:目的 研究沙利度胺对免疫性肝损伤小鼠的影响。方法 采用卡介苗联合脂多糖诱导法建立免疫性肝损伤的小鼠模型后, 随机分为 5 组: 正常对照组、模型组、阳性药物组(接种后第 1、3、5 天 ip 环磷酰胺 100 mg/kg)、沙利度胺(低、中、高剂量)组, 连续给药 15 d, 进行肝、脾脏器指数的测定; 分光光度法测定血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)浓度以及肝匀浆丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的含量; 苏木精-伊红(HE)染色法作肝组织病理学检查、肝损伤病理分级和评分; 采用 ELISA 法测定肝匀浆转化生长因子(TGF- β_1)、IL-6 的表达; RT-PCR 法检测肝脏组织中肿瘤坏死因子- α mRNA 表达。结果 沙利度胺各剂量组都能降低免疫性肝损伤小鼠 ALT、AST、MDA 的含量, 升高 SOD、GSH-Px 活性, 显著降低免疫性肝损伤小鼠肝脏、脾脏指数($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 降低免疫性肝损伤小鼠 TGF- β_1 、IL-6 的表达; 抑制 TNF- α mRNA 表达量, 减轻肝组织病理损伤程度。结论 沙利度胺能缓解免疫性肝损伤小鼠肝纤维化的程度, 对小鼠免疫性肝损伤起保护作用, 其机制可能与抑制 TGF- β_1 、TNF- α mRNA 的表达及平衡细胞因子有关。

关键词: 沙利度胺; 免疫性肝损伤; 肿瘤坏死因子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.030

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)01-0086-04

Study of the alleviation mechanism of thalidomide on the immunological liver injury*

Feng Ting¹, Liu Xia², Wang Peng¹, Wang Kaijuan^{3△}

(1. the Basic Nursing Department of Nursing College, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China;

2. the Third Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221000, China;

3. the College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: Objective To study the impact of thalidomide on the immunological liver injury animal model in mice. **Methods** The immunological liver injury animal model was established in mice by injection of Bacillus Calmette-Guerin(BCG) and lipopolysaccharide (LPS). These mice were randomly divided into five groups: normal control group, model group, positive medicine group (cyclophosphamide 100 mg/kg, ip, 1, 3 and 5 days after inoculation), Saline Thalidomide (low, medium and high dose group), and all of the mice were continuously administrated for 15 days, the index of liver and spleen were detected; Spectrophotometric was used to detect the levels of serum ALT, AST and the content of MDA, SOD, GSH-Px in liver homogenates; HE stain was used to examine the liver histopathology for the pathological grading and scoring of liver injury; ELISA was used to measure the expression of TGF- β_1 , IL-6 in liver homogenates; RT-PCR was used to detect the mRNA expression of TNF- α in liver tissue. **Results** Thalidomide can reduce the ALT, AST, MDA contents in these mice model, increase the SOD, GSH-Px activities and significantly reduce the index of liver and spleen of the mice with immunological liver injury ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); also it can reduce the TGF- β_1 , IL-6 expression, inhibit TNF- α mRNA expression, and reduce the damage degree of liver pathology. **Conclusion** Thalidomide can relieve the liver fibrosis after immunological liver injury, playing a protective role in the immunological liver injury mice model, and its mechanism may be related to the inhibition of TGF- β_1 and TNF- α expression and the balance of cytokines.

Key words: thalidomide; immunological liver injury; tumor necrosis factor

沙利度胺(thalidomide)是一种合成性的谷氨酸衍生物, 化学名称是 N-(2, 6-二氧代-3 嘧啶基)-邻苯二甲酰亚胺。最初是作为镇静止吐药用于临床治疗, 后因发现有严重致畸风险被禁用。近年实验研究表明, 沙利度胺有强大抗感染、抗血管生成和免疫调节作用, 并可抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 的产生, 再次被引起关注^[1-2]。炎症的发生与外周淋巴细胞向局部微环境迁移和募集密切相关, 卡介苗(BCG)和脂多糖(LPS)能导致小鼠急性肝损伤, 出现大量的淋巴细胞浸润, 形成以弥散性肝细胞炎症和坏死及肉芽肿为特征的肝损伤, 作者以此构建模型进行实验研究^[3], 观察沙利度胺对免疫性肝损伤的保护作用。

1 材料与与方法

1.1 实验动物和试剂 昆明小鼠, 6~8 周龄, 雄性, 购自河南

省实验动物中心。沙利度胺购自常州制药厂。ELISA 试剂盒、TNF- α 、IL-6 试剂盒购自北京中杉公司。丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒购自南京建成生物公司、兔抗鼠转化生长因子(TGF)- β_1 、NF-kB 单克隆抗体、DAB 显色试剂盒购自武汉博士德生物有限公司; 流式细胞仪为美国 BD 公司产品、荧光染料 CFSE 购自 Alexis 公司。

1.2 免疫性肝损伤小鼠模型的构建^[2] 经小鼠尾静脉注射已配制的 BCG 悬液 0.3 mL/只(约 5×10^6 个活菌/只), 连续注射 14 d 后, 尾静脉注射 LPS 8.0 g/只进行刺激, 诱导肝损伤, 24 h 后, 随机选出 6 只处死, 采集血样, 测定小鼠血清

ALT,并解剖取出肝脏,进行病理学检查。

1.3 实验分组和处理 BCG+LPS 造模成功后的免疫性肝损伤小鼠随机分为 5 组,每组 15 只。模型对照组:NS 0.2 mL/只灌胃给药;沙利度胺组:分为低、中、高剂量(50 mg·kg⁻¹·d⁻¹、100 mg·kg⁻¹·d⁻¹、150 mg·kg⁻¹·d⁻¹)0.2 mL 灌胃给药,持续给药 15 d;阳性对照组:接种后第 1、3、5 天 ip(腹腔给药)环磷酰胺 100 mg/kg;另设正常对照组:健康小鼠 5 只,NS 0.2 mL/只灌胃给药。持续给药 15 d 后,随机从各组选出 5 只自后眼眶静脉采血,颈椎脱臼处死小鼠后称取脾脏、肝脏质量计算脏器指数。脏器指数=脏器质量(mg)/体质量(g)。

1.4 指标检测 ALT、AST 含量测定:严格参照试剂盒说明书制备血清标本,检测 ALT、AST 含量。MDA、SOD、GSH-Px、TNF-β₁、IL-6 含量测定:取肝左叶相同部位少许组织,冰生理盐水冲洗干净后,常规制备成 10%肝组织匀浆,采用考马斯亮蓝蛋白定量法,参照试剂盒说明书测定 SOD、MDA、GSH-Px 含量。用 ELISA 法测定肝匀浆中 TNF-β₁、IL-6 含量。

1.5 肝组织病理学检查 采用苏木精-伊红(HE)染色,取肝右叶相同部位少许组织,经过 10%甲醛溶液固定制成病理切片,观察组织病理学变化。

1.6 RT-PCR 测定肝组织 TNF-α mRNA 表达 取 150 mg 小鼠肝组织,按 Trizol 操作说明,提取各组总 RNA。反转录反应合成 cDNA 第一链后以 β-actin 为内参照进行 PCR 反应,总反应体系 25 μL,45 ℃水浴 1 h。取上述逆转录产物 1.5 μL 作为反应模板,反应体系为 30 μL。TNF-α primer F:5'-CTA CGA GTA CGA TGT CTG GGA AGC-3';R:5'-CTG AGC GCT CCA CCA TCG C-3'。所有操作严格按照 RT-PCR 试剂盒说明书进行,PCR 反应条件:95 ℃预变性 5 min;95 ℃ 30 s,退火 56 ℃ 45 s,76 ℃延伸 1 min,30 个循环;76 ℃延伸 7 min。取 15 μL 产物 1%琼脂糖凝胶电泳,凝胶成像仪分析条带峰面积反映 TNF-α 表达的差异。

1.7 统计学处理 采用 SPSS13.0 进行统计分析,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,实验组与对照组比较采用 *t* 检验,各实验组之间的比较采用单因素方差(ANOVA)分析,显著水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 沙利度胺对小鼠脏器指数的影响 见表 1。与正常组相比,模型组小鼠肝、脾系数明显高于正常组($P<0.01$);沙利度

胺高、中剂量组、环磷酰胺组均可抑制肝脾增大,与模型组相比,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 沙利度胺对小鼠脏器指数的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	肝指数(mg/g)	脾指数(mg/g)
正常对照组	40.35±0.19	4.28±0.24
模型对照组	70.21±0.09 [#]	9.17±0.25 [#]
沙利度胺组低剂量组(50 mg/kg)	65.07±0.77	7.93±0.04
沙利度胺组中剂量组(100 mg/kg)	60.18±0.17 [*]	7.09±0.32 [*]
沙利度胺组高剂量组(150 mg/kg)	56.22±0.17 [*]	6.09±0.32 [*]
环磷酰胺组(100 mg/kg)	56.13±0.24 [*]	6.04±0.08 [*]

^{*}: $P<0.05$,与模型对照组相比;[#]: $P<0.01$,与正常对照组相比。

2.2 沙利度胺对小鼠血清 ALT、AST 含量的影响 见表 2。与正常组相比,模型组小鼠血清 ALT、AST 水平明显升高($P<0.01$);沙利度胺高、中、低剂量组,环磷酰胺组均能显著降低小鼠血清中 ALT、AST 活性,与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),表明沙利度胺对免疫性肝损伤小鼠起保护作用。

表 2 沙利度胺对血清 ALT、AST 含量影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常对照组	40.35±0.19	50.28±0.24
模型对照组	70.21±0.09 [#]	90.17±0.25 [#]
沙利度胺组低剂量组(50 mg/kg)	61.07±0.77 [*]	80.93±0.04 [*]
沙利度胺组中剂量组(100 mg/kg)	60.18±0.17 [*]	75.09±0.32 [*]
沙利度胺组高剂量组(150 mg/kg)	56.22±0.17 [*]	73.09±0.32 [*]
环磷酰胺组(100 mg/kg)	56.13±0.24 [*]	72.04±0.08 [*]

^{*}: $P<0.05$,与模型对照组相比;[#]: $P<0.01$,与正常对照组相比。

2.3 沙利度胺对小鼠肝组织 MDA、SOD、GSH-Px 的影响 见表 3。与正常组比较,模型组小鼠肝组织 MDA 水平明显上升,SOD、GSH-Px 水平显著下降,对比模型组,沙利度胺各组 and 环磷酰胺组均能显著降低免疫性肝损伤小鼠 MDA 水平,提高 SOD、GSH-Px 含量,差异有统计学意义($P<0.05$),提示沙利度胺对免疫性肝损伤小鼠保护机制可能是加强小鼠机体抗脂质过氧化能力。

表 3 沙利度胺对小鼠肝组织 MDA、SOD、GSH-Px 的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	SOD(U/mg. prot)	MDA(nmol/mg. port)	GSH-Px(U/mg. prot)
正常对照组	135.80±0.19	4.35±0.19	250.28±0.24
模型对照组	103.21±0.09	8.21±0.19	170.17±0.25
沙利度胺组低剂量组(50 mg/kg)	120.07±0.77 [*]	6.97±0.77 [*]	180.93±0.04 [*]
沙利度胺组中剂量组(100 mg/kg)	128.06±0.67 [*]	6.68±0.17 [*]	195.09±0.32 [*]
沙利度胺组高剂量组(150 mg/kg)	130.17±0.77 [*]	6.22±0.17 [*]	209.09±0.32 [*]
环磷酰胺组(100 mg/kg)	121.3±0.24 [*]	6.33±0.24 [*]	222.04±0.08 [*]

^{*}: $P<0.05$,与模型对照组相比。

表 4 沙利度胺对小鼠肝匀浆 TNF-β₁、IL-6 表达的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	TNF-β ₁ (μg/L)	IL-6(μg/L)
正常对照组	1.35±0.19	4.28±0.24
模型对照组	3.21±0.09 [#]	5.77±0.25 [#]
沙利度胺组低剂量组(50 mg/kg)	2.67±0.77 [*]	4.53±0.04 [*]
沙利度胺组中剂量组(100 mg/kg)	2.18±0.17 [*]	4.49±0.32 [*]

续表 4 沙利度胺对小鼠肝匀浆 TNF-β₁、IL-6 表达的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

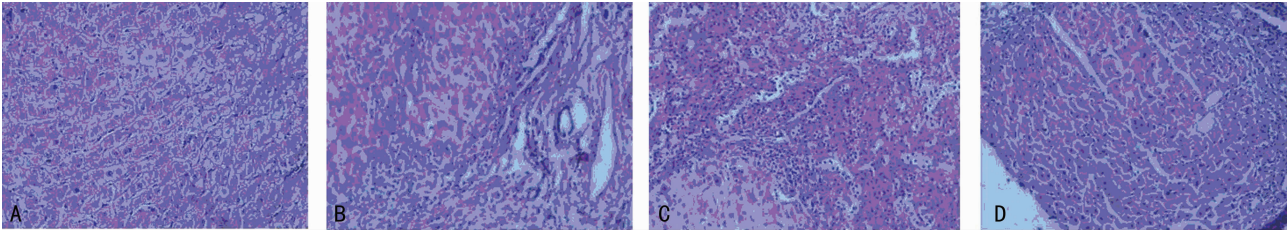
组别	TNF-β ₁ (μg/L)	IL-6(μg/L)
沙利度胺组高剂量组(150 mg/kg)	2.12±0.17 [*]	4.39±0.32 [*]
环磷酰胺组(100 mg/kg)	2.13±0.24 [*]	4.34±0.08 [*]

^{*}: $P<0.05$,与模型对照组相比;[#]: $P<0.01$,与正常对照组相比。

2.4 沙利度胺对小鼠肝匀浆 TNF-β₁、IL-6 的影响 见表 4。模型组小鼠肝匀浆 TNF-β₁、IL-6 水平与对照组相比均升高

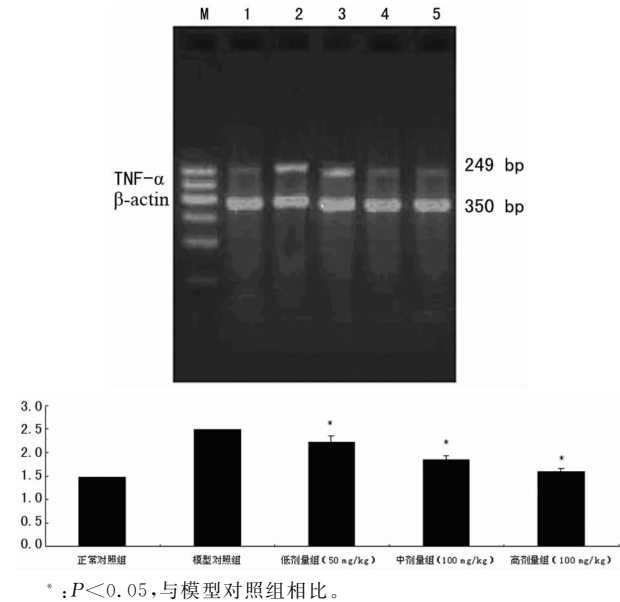
($P<0.05$);而沙利度胺各组和环磷酰胺组与模型组比较,均能显著降低肝损伤导致的 $\text{TNF-}\beta_1$ 和 IL-6 升高,差异有统计学意义($P<0.05$),提示沙利度胺对免疫性肝损伤小鼠具有保护作用,其机制可能与调节细胞因子的表达相关。

2.5 沙利度胺对小鼠肝组织病理学的影响 图 1 可知,小鼠正常肝细胞结构清晰,细胞核大且圆,核膜界限清晰,核仁染色明显,胞浆染色细腻丰富,汇管区无炎细胞浸润;而模型组肝细



A: 对照组;B: 模型组;C: 少利度胺中浓度组;D: 环磷酰胺组。

图 1 沙利度胺对小鼠肝组织病理学的影响(HE 染色 100 $\times$)



*: $P<0.05$,与模型对照组相比。

图 2 沙利度胺对小鼠肝组织 $\text{TNF-}\alpha$ mRNA 表达的影响

3 讨 论

免疫性肝损伤多由生物性因素导致,常见的原因有 HBV、丙型肝炎病毒等病毒的感染,病理特征主要呈现肝组织内大量的炎细胞浸润,产生免疫或炎症应答,最终导致免疫反应为基础的肝损伤,即临床上所称的免疫性肝炎。免疫性肝炎是肝纤维化发生发展的始动因素,更是肝硬化乃至肝脏肿瘤等终末病变发生发展的重要诱因之一^[4]。因为免疫系统在肝炎、肝硬化、药物性肝损伤等的发病过程中发挥着关键作用,本研究采用给小鼠注射 BCG 使巨噬细胞、中性多核细胞聚集在肝脏,使其处于致敏状态,继而用低毒剂量的 LPS 攻击,建立免疫肝损伤的动物模型进行研究。BCG 联合 LPS 诱导法操作简单、成功率高,被认为是研究免疫性肝损伤较理想的动物模型之一^[5]。本实验建立的免疫性肝损伤小鼠模型,发现小鼠血浆中转氨酶水平和肝匀浆中 MDA 含量明显升高,肝脏出现不同程度点状、小片状或弥散性坏死以及大量炎细胞浸润,并且肝脏病理学改变明显,与文献报道相吻合^[6]。沙利度胺(反应停,酞咪哌啶酮,thalidom ide,THD)是一种谷氨酸衍生物,因被报道对新生儿具有明显的致畸作用于 20 世纪 60 年代被禁用。近期研究发现它对一些免疫性疾病有效,且能通过抑制新生血管

胞水肿变性,大片灶性的嗜酸性坏死,并可见大量炎细胞入侵;沙利度胺各组和环磷酰胺组可明显减轻肝脏炎症细胞浸润和缓解坏死程度。

2.6 RT-PCR 检验沙利度胺对小鼠肝组织 $\text{TNF-}\alpha$ mRNA 表达的影响 图 2 可知,与正常组相比,模型组小鼠肝脏 $\text{TNF-}\alpha$ mRNA 的表达水平增高;沙利度胺各组均能抑型组小鼠肝脏 $\text{TNF-}\alpha$ mRNA 的表达,差异有统计学意义($P<0.05$)。

生成,调节免疫功能等再次引起关注^[7-8]。本实验结果发现沙利度胺各剂量组都能对免疫性肝损伤小鼠产生效应,未见其不良反应,尤其是高剂量组,显著降低肝损伤小鼠血清中 AST、ALT 活性水平,且病理 HE 染色结果同样显示沙利度胺各剂量组缓解了小鼠肝脏坏死程度,明显减轻肝脏炎症细胞浸润,提示沙利度胺对免疫性肝损伤小鼠具有保护作用。探求机制作者发现沙利度胺减低了模型小鼠肝脏 MDA 水平,提高了肝脏中 SOD、GSH-Px 活性,MDA 是脂质过氧化的终产物,其含量与脂质过氧化反应呈正比,可间接反映机体细胞受氧自由基攻击的严重程度,而脂质过氧化是免疫性肝损伤重要的环节,SOD、GSH-Px 的活性是清除肝脏有害物质的重要保障,SOD 活性的高低代表了机体清除氧自由基的能力,GSH-Px 能清除有害的过氧化物代谢产物,阻断脂质过氧化链锁反应,起到保护细胞膜结构和功能完整的作用^[9-10]。为进一步探讨沙利度胺对免疫肝损伤的作用,作者采用 ELISA 法对肝组织中 $\text{TNF-}\beta_1$ 、IL-6 含量进行了测定,结果显示治疗组小鼠肝组织中两者的表达明显低于模型组,RT-PCR 结果也显示 $\text{TNF-}\alpha$ mRNA 表达下降,此结果提示沙利度胺可能通过下调 $\text{TNF-}\beta_1$ 表达、抑制细胞因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 的分泌对免疫性肝损伤小鼠产生保护效应, $\text{TNF-}\beta_1$ 、IL-6、 $\text{TNF-}\alpha$ 都是参与免疫调节,有效的促炎症反应因子, $\text{TNF-}\alpha$ 是促免疫肝损伤的重要介质,由活化单核巨噬细胞产生,诱发中性粒细胞向内皮细胞黏附或活化中性粒细胞,促使其趋化聚集于肝脏,释放蛋白酶或氧自由基,造成肝细胞损伤, $\text{TNF-}\alpha$ 单独并不能引起明显的肝脏损害,但作为肝损伤的第一介质,其将引起许多与肝坏死有关的第二介质,如 $\text{TNF-}\beta_1$ 、IL-6 的产生,而第二介质的产生又增强 $\text{TNF-}\alpha$ 的肝损伤作用,使宿主在极少的 $\text{TNF-}\alpha$ 表达下也会发生组织损害^[11-13]。

综上所述,沙利度胺通过抑制肝细胞脂质过氧化反应,降低细胞膜通透性,下调 $\text{TNF-}\alpha$ 的表达来减轻肝细胞变性和坏死,缓解免疫性肝损伤。但引起免疫性肝损伤的机制十分复杂,涉及到机体免疫功能的紊乱、各种细胞因子的失调等,本实验从肝损伤小鼠模型的构建入手,逐一探讨了沙利度胺作用后肝血清 ALT、AST 浓度的变化以及肝匀浆中 MDA、SOD、GSH-Px 含量的改变等,但沙利度胺对免疫性肝损伤的保护作用是否还有其他途径有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Tassinari D, Santelmo C, Tombesi P, et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia[J]. J Palliat Care, 2008, 24(3):187-189.
- [2] Donk NW, Wittebol S, Minnema MC, et al. Lenalidomide (Revlimid) combined with continuous oral cyclophosphamide (endoxan) and prednisone (REP) is effective in lenalidomide/dexamethasone-refractory myeloma[J]. Br J Haematol, 2010, 148(3):35-37.
- [3] 吴春明, 曹家麟, 朱小区, 等. 二草清肝汤治疗免疫性肝损伤大鼠的作用机制[J]. 山东医药, 2008, 48(27):38-40.
- [4] Nakamoto Y, Kaneko S. Mechanisms of viral hepatitis induced liver injury[J]. Curr Mol Med, 2003, 3(6):537-544.
- [5] Yajima T, Nishimura H, Saito K, et al. Overexpression of Interleukin-15 increases susceptibility to lipopolysaccharide-induced liver injury in mice primed with mycobacterium bovis bacillus Calmette-guerin [J]. Infect Immun, 2004, 72(7):3855-3862.
- [6] 杜艳秋, 赵敏. 葛根素对大鼠急性乙醇中毒性肝损伤的保护作用[J]. 中国工业医学杂志, 2011, 24(1):9-11.
- [7] Wu JJ, Huang DB, Pang KR, et al. Thalidomide dermatological indications mechanism of action and side effects

[J]. Br J Dermatol, 2005, 153(2):254-273.

- [8] Kivivuori SM, Anttila P. Thalidomide in oncological and hematological diseases [J]. Duodecim, 2010, 126(12):1413-1419.
- [9] 秦华珍, 李彬, 时博, 等. 广西桂郁金对小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 李时珍国医国药, 2009, 20(11):2671-2672.
- [10] 胡德坤, 沈业寿. 天麻多糖 GEP-2 对 BCG + LPS 致小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(10):912-914.
- [11] Tukov FF, Luyendyk JP, Ganey PE, et al. The role of tumor necrosis factor alpha in lipopolysaccharide /ranitidine-induced inflammatory liver injury[J]. Toxicol Sci, 2007, 100(1):2-7.
- [12] Noman AS, Koide N, Hassan F, et al. Thalidomide inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production via down-regulation of MyD88 expression[J]. Innate Immunity, 2009, 1(5):33-41.
- [13] Galustian C, Meyer B, Labarthe MC, et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells[J]. Cancer Immunology Immunotherapy CII, 2009, 58(10):33-45.

(收稿日期:2013-08-08 修回日期:2013-10-22)

(上接第 85 页)

- al. New insights into the role of mitochondria in aging: Mitochondrial dynamics and more[J]. J Cell Sci, 2010, 123(9):2533-2542.
- [5] Claudia Figueroa-Romero, Jorge A, Ifiiguez-Lluhi, et al. SUMOylation of the mitochondrial fission protein Drp 1 occurs at multiple nonconsensus sites, within the B domain and is linked to its activity cycle[J]. FASEB J, 2009, 23(11):3917-3927.
- [6] Verstreken P, Ly CV, Venken, et al. Synaptic mitochondria are critical for mobilization of reserve pool vesicles at Drosophila neuromuscular junctions. Neuron, 2005, 4(7):365-378.
- [7] Aurblien Olichon, Laurent Baricault, Nicole Gas, et al. Loss of OPA1 Perturbates the Mitochondrial Inner Membrane Structure and Integrity, Leading to Cytochrome C Release and Apoptosis[J]. J Biol Chem, 2003, 278(2):7743-7746.
- [8] Sung GC, Du QS, Shuang H, et al. Drp-1 dephosphorylation in ATP depletion-induced mitochondrial injury and tubular cell apoptosis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299(6):199-206.
- [9] Craig B, Sung GC, Wang CY, et al. Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp-1 during apoptosis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2011, 300(3):447-455.

- [10] Hidenori O, Katsuyoshi M. Molecular mechanisms and physiologic functions of mitochondrial dynamics [J]. J Biochem, 2011, 149(3):241-251.
- [11] Wang HM, Precious JL, Mariusz K, et al. Effects of overexpression of huntingtin proteins on mitochondrial integrity[J]. Hum Mol Genet, 2009, 18(4):737-752.
- [12] Claudia FR, Jorge AL, Julia S, et al. SUMOylation of the mitochondrial fission protein Drp1 occurs at multiple non-consensus sites within the B domain and is linked to its activity cycle[J]. FASEB J, 2009, 23(11):3917-392.
- [13] Frezza C, Cipolat S, Brito OMd, et al. OPA1 Controls Apoptotic Cristae Remodeling Independently from Mitochondrial Fusion[J]. Cell, 2006, 15(8):177-189.
- [14] Cipolat S, Martins de Brito O, Dal Zilio B, et al. OPA1 requires mitofusin 1 to promote mitochondrial fusion[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(56):15927-15932.
- [15] Griparic L, van der Wel NN, Orozco IJ, et al. Loss of the intermembrane space protein Mgm1/OPA1 induces swelling and localized constrictions along the lengths of mitochondria[J]. J Biol Chem, 2004, 279(79):18792-18798.
- [16] Waterham HR, Koster J, van Roerm and CW, et al. A lethal defect of mitochondrial and peroxisomal fission[J]. N Engl J med, 2007, 356(13):1736-1741.

(收稿日期:2013-08-18 修回日期:2013-09-23)