

## · 老年人睡眠障碍专栏 ·

## 慢性间歇低氧对大鼠颊舌肌超微结构和线粒体功能的影响

李 勤<sup>1</sup>, 李 翀<sup>2</sup>, 刘 皓<sup>2</sup>, 张希龙<sup>1</sup>( <sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院呼吸科, 南京 210029; <sup>2</sup>常州市第一人民医院呼吸科, 常州 213003 )

【摘 要】目的 探讨慢性间歇低氧(CIH)对大鼠颊舌肌细胞超微结构及线粒体功能的影响及脂联素(Ad)的干预作用。方法 健康雄性 Wistar 大鼠 39 只, 随机分成健康对照组(A)、CIH 组(B)、CIH 加 Ad 干预组(C), 每组 13 只。A 组大鼠保持呼吸空气, B 组与 C 组均接受 CIH 环境(CIH 8 h/d, 共 5 周), 但 C 组同时经静脉注射 Ad, 10  $\mu$ g/次, 2 次/周, 5 周。于实验终止(第 35 天)时测定并比较各组大鼠血清 Ad 浓度、颊舌肌超微结构(电镜下)、颊舌肌线粒体 3 态呼吸率(ST<sub>3</sub>)、4 态呼吸率(ST<sub>4</sub>)、线粒体复合物 I 活性、线粒体复合物 II 活性。结果 (1) B 组血清 Ad 浓度为(1108 $\pm$ 112)  $\mu$ g/L, 与 A 组相比显著降低[(2240 $\pm$ 121)  $\mu$ g/L,  $P$ <0.01]; C 组 Ad 浓度[(1889 $\pm$ 119)  $\mu$ g/L]高于 B 组, 但仍显著低于 A 组(均  $P$ <0.01)。(2) B 组大鼠颊舌肌纤维结构损伤, 肌原纤维结构紊乱, 肌丝溶解、消失, 线粒体水肿、嵴断裂, 部分线粒体空泡改变或溶解消失, C 组病理改变较轻。(3) 大鼠颊舌肌细胞线粒体的 ST<sub>3</sub> 和 RCR 均于 B 组最低, A 组最高。三组间 ST<sub>3</sub>、RCR 两两比较差异显著(均  $P$ <0.01); A、B、C 3 组 ST<sub>4</sub> 分别为(15.2 $\pm$ 2.5), (12.9 $\pm$ 2.0), (13.5 $\pm$ 2.3)  $\mu$ mol/(min  $\cdot$  g), 其中 A、B 两组比较有统计学差异( $P$ <0.05), C 组虽较 B 组有升高趋势, 但无统计学差异。A、C 两组比较亦无统计学意义。(4) 线粒体复合物 I、II 浓度以 B 组[分别为(35.7 $\pm$ 1.7) mmol/(min  $\cdot$  g), (2.4 $\pm$ 0.1)  $\mu$ mol/(min  $\cdot$  g)]最低, C 组[分别为(37.2 $\pm$ 1.9) mmol/(min  $\cdot$  g), (2.5 $\pm$ 0.1)  $\mu$ mol/(min  $\cdot$  g)]及 A 组[分别为(39.0 $\pm$ 1.3) mmol/(min  $\cdot$  g), (2.8 $\pm$ 0.1)  $\mu$ mol/(min  $\cdot$  g)]依次增高。A、B 两组比较差异非常显著( $P$ <0.01), C 组与 B 组和 A 组比较亦差异显著(均  $P$ <0.05)。结论 CIH 可致大鼠血清 Ad 水平降低, 且能显著损伤颊舌肌超微结构和线粒体功能, 而补充外源性 Ad 能部分改善 CIH 对大鼠颊舌肌超微结构和线粒体功能的损伤, 提示低 Ad 血症可能参与 CIH 导致的颊舌肌超微结构损伤和能量代谢障碍。

【关键词】慢性间歇低氧; 脂联素; 颊舌肌; 线粒体

【中图分类号】R322.3

【文献标识码】A

【文章编号】1671-5403(2011)-01-0007-05

## Influence of chronic intermittent hypoxia on ultrastructure and mitochondrial function of rat genioglossal cells

LI Qin<sup>1</sup>, LI Chong<sup>2</sup>, LIU Hao<sup>2</sup>, ZHANG Xilong<sup>1</sup><sup>1</sup> Department of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China;<sup>2</sup> Department of Respiratory Diseases, the First People's Hospital of Changzhou City, Changzhou 213003, China)

【Abstract】Objective To investigate the effect of chronic intermittent hypoxia (CIH) on rat genioglossal ultrastructure and mitochondrial function as well as the intervention role of adiponectin (Ad). Methods Thirty-nine healthy male Wistar rats were randomly divided into three groups: normal control group(A), CIH group(B) and CIH+Ad group(C), with 13 rats in each group. Rats in group A kept breathing normal air, while rats in both groups B and C were fed in the same CIH environment (CIH 8 h/day for successive 5 weeks). However, rats in group C were given intravenous Ad supplement at the dosage of 10  $\mu$ g, twice a week for 5 weeks. At the end of experiment (day 35), the serum Ad levels, the genioglossal ultrastructure, and the mitochondrial State 3 respiratory rates(ST<sub>3</sub>), state 4 respiratory rates (ST<sub>4</sub>) and activities of respiratory chain complexes I and II in mitochondrion of genioglossal cells were compared among different groups. Results (1) Serum Ad level was significantly lower in group B than in group A [(1108 $\pm$ 112) vs (2240 $\pm$ 1210)  $\mu$ g/L,  $P$ <0.01]. Serum Ad level in group C [(1889 $\pm$ 1190)  $\mu$ g/L] was significantly higher than that in group A, but lower than that in group B ( $P$ <0.01). (2) In group B, there were significant genioglossal ultrastructural pathological changes, such as myofibrile discontinuities, lysis of myofilament, edema of mitochondria and disruption of cristae, vacuolus and lysis of some mitochondria. These pathological changes were less significant in group C. (3) The genioglossal mitochondrial ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>, respiratory control ratio (RCR) were the lowest in group B but highest in group A, with a significant difference in ST<sub>3</sub> and RCR among three groups (all  $P$ <0.01). The mitochondrial ST<sub>4</sub> was (15.2 $\pm$ 2.5), (12.9 $\pm$ 2.0), and (13.5 $\pm$ 2.3)  $\mu$ mol/(min  $\cdot$  g) in groups A, B and C,

收稿日期: 2010-12-16; 修订日期: 2010-12-29

基金项目: 国家自然科学基金(30971167); 常州市社会发展基金(CS20092016)

通讯作者: 李 翀, Tel: 0519-68871162, E-mail: royalbruce@gmail.com.cn

respectively, with a statistical difference between groups A and B ( $P<0.05$ ), but no difference between groups C and B, or groups A and C. (4) The concentrations of mitochondrial respiratory chain complexes and in group B [ $(35.7\pm 1.7)$  mmol/(min·g) and  $(2.4\pm 0.1)$   $\mu$ mol/(min·g) respectively] were the lowest, and became higher in group C [ $(37.2\pm 1.9)$  mmol/(min·g) and  $(2.5\pm 0.1)$   $\mu$ mol/(min·g) respectively] and group A [ $(39.0\pm 1.3)$  mmol/(min·g) and  $(2.8\pm 0.1)$   $\mu$ mol/(min·g), respectively], with a significant difference between group A and group B ( $P<0.01$ ), between group C and group B ( $P<0.05$ ), as well as between group C and group A ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CIH could lead to hypoadiponectinemia, impaired genioglossal ultrastructure and mitochondrial dysfunction. Since such changes could be partially improved by supplement of adiponectin, it suggests that hypoadiponectinemia be involved in CIH-induced impairment of genioglossal ultrastructure and energy metabolism.

**【Key words】** chronic intermittent hypoxia; adiponectin; genioglossus; mitochondrion

*This work was supported by National Natural Science Foundation of China(30971167) and Social Development Grants of Changzhou City(CS20092016)*

目前普遍认为睡眠时出现的上气道狭窄或塌陷是阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)发病的基础。上气道扩张肌在维持上气道开放中起关键作用。颊舌肌是主要的上气道扩张肌, OSAHS 患者存在颊舌肌功能异常<sup>[1,2]</sup>, 但 OSAHS 患者颊舌肌功能异常的具体机制尚不完全清楚。颊舌肌属于骨骼肌, 骨骼肌的功能异常除与神经调节有关外, 尚与其超微结构及能量代谢异常密切相关。脂联素(adiponectin, Ad)是近年发现的调控骨骼肌能量代谢的重要脂肪细胞因子。OSAHS 患者及慢性间歇低氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)大鼠存在低脂联素血症<sup>[3]</sup>, 后者又可影响颊舌肌的功能, 提示 Ad 极可能在颊舌肌功能障碍的发展过程中起着重要的作用。因此, 作者选择模拟 OSAHS 患者 CIH 的病理生理学特征, 以 CIH 大鼠模型颊舌肌为研究对象, 观察 CIH 对颊舌肌超微结构和线粒体功能的影响, 并给予 Ad 干预以探讨 Ad 对 CIH 大鼠颊舌肌超微结构和线粒体功能的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及分组

39 只雄性 Wistar 大鼠, 体重 180~227 g, 动物等级 SPF, 上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 由本校实验动物中心饲养。随机分成 3 组, 每组 13 只。健康对照组(A)、CIH 组(B)和 CIH 加 Ad 干预组(C)。A 组呼吸正常空气, B 组及 C 组每天行 8 h CIH。另外 C 组每周 2 次颈静脉注射 Ad(北京爱迪博生物科技有限公司提供)10  $\mu$ g/次, 共 5 周。日常饲养 5 周后处死大鼠。本实验通过南京医科大学实验动物学伦理委员会批准。

### 1.2 CIH 模型的建立

通过氮气稀释原理, 根据文献[4]的方法, 将 B、C 组大鼠放置在 CIH 舱中, 向 CIH 舱中循环充入氮

气和压缩空气, 氮气和压缩空气的转换通过定时电磁转换器(上海继德仪器仪表厂)来完成, 每循环周期 90 s, 45 s 充入氮气, 随之 45 s 充入压缩空气, 并调节气体流量, 使每一循环舱内最低氧浓度达 5%, 然后逐渐恢复至 21%, 其中氧浓度测定使用 YS-1 型数字式测氧仪(南京新飞分析仪器制造有限公司生产)。将 A 组大鼠放入相同的有机玻璃舱内, 向 A 组的舱内循环充入压缩空气。每天 8 h, 共 35 d。于实验第 35 天检测 3 组以下指标: 血清 Ad 浓度、颊舌肌超微结构、颊舌肌线粒体 3 态呼吸率(State 3 respiratory rates,  $ST_3$ )、4 态呼吸率(State 4 respiratory rates,  $ST_4$ )、颊舌肌线粒体复合物 活性、颊舌肌线粒体复合物 活性。

### 1.3 血清脂联素水平测定

CIH 模型建立前行静脉抽血。CIH 模型建立结束后, 于手术取出双侧颊舌肌后行心脏穿刺取血。经离心提取血清后进行酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清 Ad 浓度, 所有步骤均按试剂盒(美国 Linco 公司提供)说明进行。

### 1.4 颊舌肌电镜标本制作及线粒体提取

实验前大鼠空腹 12 h。2%戊巴比妥钠, 30 mg/kg 麻醉大鼠, 手术取出双侧颊舌肌。

1.4.1 电镜标本制作 每组随机抽取 4 只大鼠, 切取一侧颊舌肌腹中段, 用 2.5%戊二醛磷酸缓冲液固定, 4℃低温保存。使用前 1%四氧化锇 4℃固定 30 min, 再用 0.1 mmol/L (pH=7.4)的磷酸盐缓冲液漂洗 3 次。乙醇梯度脱水后用纯丙酮-EPON812 包埋剂(1:1 体积比)浸透 8 h 后定向包埋, 修整包块后标记部位并行半薄切片。电子染色, 将切片置于小铜网上, 透射电镜下观察细胞超微结构并照相。

1.4.2 颊舌肌线粒体提取 余标本先行称重后, 即刻用刀片切碎组织, 匀浆, 利用差速离心法提取颊舌肌细胞线粒体, 并将提取物以 BCA 法进行蛋白定量。所有步骤按照线粒体提取试剂盒(上海杰美基因公司提供)说明进行。

## 1.5 线粒体呼吸功能测定

将提取的颊舌肌细胞线粒体溶于测呼介质中。通过氧电极在 30℃ 测定密闭连接搅拌的反应体系中的线粒体耗氧量, 并根据线粒体耗氧量 [ $\mu\text{mol O}_2/(\text{min} \cdot \text{g})$ ] 换算出线粒体呼吸控制率(respiratory control ratio, RCR)。加入 ADP 后的前 3 min 内氧的变化速率记为  $\text{ST}_3$ ; 加入 ADP 后的后 3 min 内氧的变化速率记为  $\text{ST}_4$ ;  $\text{ST}_3/\text{ST}_4$  的比值记为 RCR, RCR 即为反应线粒体呼吸功能的敏感指标。线粒体加入测呼介质中于反应腔中平衡 3~5 min, 然后给予浓度为 1 mmol 的 ADP 引发  $\text{ST}_3$ , 约 3 min 后 ADP 消耗尽时为  $\text{ST}_4$ 。

## 1.6 线粒体复合物活性测定

1.6.1 线粒体复合物 活性测定 采用比色法测定线粒体复合物 活性。检测步骤按动物线粒体呼吸链复合物 活性定量检测试剂盒(上海杰美基因公司提供)说明进行。

1.6.2 线粒体复合物 活性测定 采用比色法测定线粒体复合物 活性。检测步骤按动物线粒体呼吸链复合物 活性定量检测试剂盒(上海杰美基因公司提供)说明进行。

## 1.7 统计学处理

数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理, 计量资料间比较采用单因素方差分析法, 组间两两比较采用  $q$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 各组大鼠缺氧前后一般特征的变化

试验前、后各组大鼠的体质量比较无统计学差异。试验前各组随机抽取 4 只大鼠测定血清 Ad 水平, A、B、C 组分别为  $(2236 \pm 181)$ ,  $(2247 \pm 138)$ ,  $(2230 \pm 124) \mu\text{g/L}$ , 3 组间比较均无统计学差异。

## 2.2 血清 Ad 水平测定

实验结束时(第 35 天)A、B、C 3 组血清 Ad 浓度分别为  $(2240 \pm 121)$ ,  $(1108 \pm 112)$ ,  $(1889 \pm 119) \mu\text{g/L}$ , 3 组间两两比较均有统计学差异( $P < 0.01$ )。

## 2.3 组间颊舌肌细胞超微结构比较

电镜下, A 组肌原纤维结构规整, 明带及暗带清楚, H 线及 M 线清晰, 明带内 Z 线明显, 排列规则; 线粒体形状规则、内外膜完整、嵴丰富(图 1A)。B 组肌原纤维结构紊乱, 部分肌丝溶解消失, 肌束间

结缔组织增生; 肌原纤维间线粒体集中、大小不一、水肿, 线粒体嵴断裂、溶解(图 1B)。C 组颊舌肌病变减轻, 部分肌原纤维排列紊乱, 无溶解、坏死; 部分线粒体水肿, 嵴减少(图 1C)。

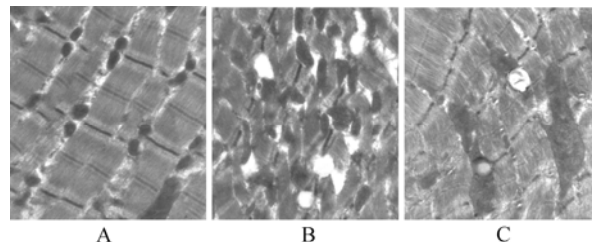


图 1 颊舌肌细胞超微结构 (TEM  $\times 30000$ )  
A: 健康对照组; B: CIH 组; C: CIH 加 Ad 干预组

## 2.4 组间颊舌肌细胞呼吸功能的比较

3 组  $\text{ST}_3$ ,  $\text{ST}_4$ , RCR 均于 B 组最低, A 组最高(表 1)。3 组间  $\text{ST}_3$ 、RCR 两两比较差异显著, 均  $P < 0.01$ ; A、B、C 3 组  $\text{ST}_4$  分别为  $[(15.2 \pm 2.5)$ ,  $(12.9 \pm 2.0)$ ,  $(13.5 \pm 2.3) \mu\text{mol O}_2/(\text{min} \cdot \text{g})]$ , 其中 A、B 两组比较有统计学差异, C 组虽较 B 组有升高趋势, 但无统计学差异, A、C 两组比较亦无统计学意义。

表 1 3 组大鼠颊舌肌线粒体  $\text{ST}_3$ ,  $\text{ST}_4$  及 RCR 值比较 ( $n=13$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	$\text{ST}_3$ [ $\mu\text{mol O}_2/(\text{min} \cdot \text{g})$ ]	$\text{ST}_4$ [ $\mu\text{mol O}_2/(\text{min} \cdot \text{g})$ ]	RCR
A 组	$75 \pm 7$	$15.2 \pm 2.5$	$5.1 \pm 0.9$
B 组	$36 \pm 6^*$	$12.9 \pm 2.0^\#$	$2.8 \pm 0.5^*$
C 组	$50 \pm 6^*$	$13.5 \pm 2.3$	$3.8 \pm 0.5^{*\Delta}$

注: RCR: 线粒体呼吸控制率;  $\text{ST}_3$ : 3 态呼吸率;  $\text{ST}_4$ : 4 态呼吸率。与 A 组比较,  $^*P < 0.01$ ,  $^\#P < 0.05$ ; 与 B 组比较,  $^\Delta P < 0.05$

## 2.5 线粒体复合物活性测定

线粒体复合物 I、IV 浓度以 B 组最低, C 组及 A 组依次增高(表 2)。A、B 两组比较差异非常显著( $P < 0.01$ ), C 较 B 组和 A 组比较亦差异显著(均  $P < 0.05$ )

表 2 3 组大鼠血清脂联素及颊舌肌线粒体复合物 I、IV 水平比较 ( $n=13$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	脂联素( $\mu\text{g/L}$ )	复合物 I [mmol/(min $\cdot$ g)]	复合物 IV [mmol/(min $\cdot$ g)]
A 组	$2240 \pm 121$	$39.0 \pm 1.3$	$2.8 \pm 0.1$
B 组	$1108 \pm 112^{*\#}$	$39.0 \pm 1.3$	$2.4 \pm 0.1^{*\Delta}$
C 组	$1108 \pm 112^{*\#}$	$37.2 \pm 1.9^*$	$2.5 \pm 0.1^*$

注: 与 A 组比较,  $^*P < 0.01$ ; 与 C 组比较,  $^\#P < 0.01$ ,  $^\Delta P < 0.05$

# 3 讨论

上气道扩张肌功能异常是 OSAHS 的重要发病机制, 呼吸暂停和低通气的发生与睡眠时上呼吸道

扩张肌肌肉活动减弱和功能异常有关。颈舌肌是上气道主要的扩张肌之一,是影响上气道开放的主要因素之一,其功能异常会导致上气道阻力增加甚至塌陷<sup>[5]</sup>。早年有学者研究发现 OSAHS 患者存在颈舌肌的结构和功能障碍<sup>[1,6]</sup>。颈舌肌功能障碍与其超微结构及能量代谢有关。能量代谢障碍的微观机制表现为线粒体结构的异常和功能的显著下降,具体表现为线粒体复合物含量下降、 $ST_3$  及 RCR 下降、合成 ATP 能力降低。而 OSAHS 患者是否存在颈舌肌超微结构的改变和线粒体功能异常尚不十分清楚。

本实验表明 CIH 大鼠电镜下颈舌肌肌原纤维结构紊乱,存在肌丝溶解坏死消失,肌束间结缔组织增生,线粒体肿胀,补充外源性 Ad 后能部分改善 CIH 所致的颈舌肌超微结构损伤。而线粒体作为细胞呼吸链和氧化磷酸化的中心,其工作原理为底物通过呼吸链将四个电子传给一个氧分子,形成两个水,这称为电子传递过程。线粒体复合物 I 也称作 NADH 脱氢酶,是线粒体呼吸链电子传递系统的主要入口,线粒体复合物 II 也叫做细胞色素 c 氧化酶,位于线粒体呼吸电子传递链的终点,来自线粒体复合物 I、II 和 III 的电子经过细胞色素 c 在这里最终传递给氧分子。线粒体呼吸分为 5 种状态,评价线粒体呼吸功能更多地注重于  $ST_3$ 、 $ST_4$ 、RCR,它是反映线粒体结构完整性及氧化磷酸化偶联程度的灵敏指标,它的下降表示线粒体氧化磷酸化能量生成偶联松弛,是代表线粒体呼吸功能有效指标。而 CIH 大鼠是否存在颈舌肌线粒体功能障碍罕见报道。本研究发现,电镜下 CIH 组大鼠颈舌肌细胞线粒体肿胀,CIH 组大鼠颈舌肌细胞线粒体  $V_3$ 、RCR 及复合物 I、II 显著下降,线粒体功能异常。即 CIH 组大鼠颈舌肌存在能量代谢异常。

Ad 是由 apM1 基因编码的脂肪特异性细胞因子,可以增加促进骨骼肌细胞的脂肪酸氧化和糖吸收、减轻胰岛素抵抗、抗炎以及抗动脉粥样硬化等作用。在机体整体的代谢和能量的平衡方面起重要作用。而有关 Ad 水平与颈舌肌线粒体功能相关性的研究罕见报道。本实验表明,CIH 能显著降低 Ad 水平、损伤颈舌肌线粒体呼吸功能,而补充外源性 Ad 后能明显改善 CIH 引起的颈舌肌线粒体呼吸功能下降,提示 Ad 水平与颈舌肌线粒体功能密切相关。

CIH 引起的氧化应激反应<sup>[7]</sup>是 OSAS 患者靶器官损伤的重要机制之一。氧化应激反应的主要有害

产物 ROS<sup>[8]</sup>主要来源于线粒体复合物 I<sup>[9,10]</sup>。本实验结果表明,CIH 能显著降低线粒体复合物 I、II 的活性,复合物 I 的活性降低将导致电子传递受阻,ROS 产生增加,复合物 II 活性降低将直接导致 ATP 生成减少。而补充外源性 Ad 能显著提高复合物 I、II 的活性。即 Ad 通过调节复合物 I、II 水平改善线粒体能量代谢,同时减少 ROS 产生,从而起到抗氧化应激<sup>[11,12]</sup>的作用。近来发现,线粒体解偶联蛋白 2(uncoupling protein 2, UCP2)可以引起质子漏,活化的 UCP2 导致线粒体解偶联和膜电位降低。线粒体膜电位降低一方面能减少线粒体 ATP 的产生,另一方面膜电位降低引起的缓和性解偶联则能够抑制线粒体 ROS 的产生。因此,UCP2 在调节线粒体功能和能量代谢方面发挥着极其重要的作用。动物实验表明 Ad 可通过上调 UCP2 的表达而稳定线粒体膜电位<sup>[13]</sup>。而有关 Ad 与肝细胞线粒体功能的研究证实脂联素调节线粒体复合物水平与 UCP2 有关<sup>[13,14]</sup>,UCP2 可调控 Ad 的基因表达,而这种调控效应与 ROS 水平相关<sup>[15]</sup>,因此,我们推论 Ad 可能通过调节 UCP2 的表达来调节复合物 I、II 的水平,降低 ROS,起到抗氧化应激的作用,稳定线粒体膜电位,从而改善 CIH 所致的颈舌肌超微结构及线粒体功能障碍。

总之,本实验针对大鼠颈舌肌模拟 OSAHS 患者 CIH 的病理生理学特征,发现 CIH 能显著降低 Ad 水平且损伤颈舌肌超微结构和线粒体呼吸功能。而 Ad 能部分改善 CIH 对大鼠颈舌肌超微结构和线粒体呼吸功能的损伤;提示低 Ad 血症可能参与 CIH 导致的超微结构损伤和颈舌肌能量代谢障碍。这对进一步了解 OSAHS 的发病机制,以及开展和设计新型治疗药物提供理论和实验基础。

#### 【参考文献】

- [1] Fujita S. Obstructive sleep apnea syndrome: Pathophysiology, upper airway evaluation and surgical treatment[J]. Eur Nose Throat J, 1993, 72 (1): 67-72, 75-76.
- [2] Oliven A, Tov N, Geitini L, et al. Effect of genioglossus contraction on pharyngeal lumen and airflow in sleep apnea patients[J]. Eur Respir J, 2007, 30(4): 748-758.
- [3] Magalang UJ, Cruickshank JP, Rajappan R. Intermittent hypoxia suppresses adiponectin secretion by adipocytes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2009, 117(3): 129-134.
- [4] 袁志明,陈宝元,王佩显,等. 慢性间歇低氧诱发大鼠高

- 血压发病过程中一氧化氮和一氧化氮合酶的变化[J]. 临床心血管病杂志, 2005, 21(8): 472-475.
- [5] Pierce R, White D, Malhotra A, *et al.* Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and resistance in sleep apnoea[J]. Eur Respir J, 2007, 30(2): 345-353.
- [6] Carrera M, Barbe F, Saulea J, *et al.* Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(6): 1960-1966.
- [7] Savransky V, Reinke C, Jun J, *et al.* Chronic intermittent hypoxia and acetaminophen induce synergistic liver injury in mice[J]. Exp Physiol, 2009, 94(2): 228-239.
- [8] Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and *in vivo* monitoring of ROS[J]. Circulation, 2003, 108(16): 1912-1916.
- [9] Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species[J]. Biochem J, 2009, 417(1): 1-13.
- [10] King MS, Sharpley MS, Hirst J. Reduction of hydrophilic ubiquinones by the flavin in mitochondrial NADH: ubiquinone oxidoreductase (Complex I) and production of reactive oxygen species[J]. Biochemistry, 2009, 48(9): 2053-2062.
- [11] Fukushima J, Kamada Y, Matsumoto H, *et al.* Adiponectin prevents progression of steatohepatitis in mice by regulating oxidative stress and Kupffer cell phenotype polarization[J]. Hepatol Res, 2009, 39(7): 724-738.
- [12] Matsunami T, Sato Y, Ariga S, *et al.* Regulation of oxidative stress and inflammation by hepatic adiponectin receptor 2 in an animal model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2010, 3(5): 472-481.
- [13] Masaki T, Chiba S, Yasuda T, *et al.* Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in Agouti yellow (Ay/a) obese mice[J]. Diabetes, 2003, 52(9): 2266-2273.
- [14] Zhou M, Xu A, Tam PK, *et al.* Mitochondria dysfunction contributes to the increased vulnerabilities of adiponectin knockout mice to liver injury[J]. Hepatology, 2008, 48(4): 1087-1096.
- [15] Chevillotte E, Giralt M, Miroux B, *et al.* Uncoupling protein-2 controls adiponectin gene expression in adipose tissue through the modulation of reactive oxygen species production[J]. Diabetes, 2007, 56(4): 1042-1050.

## · 消 息 ·

### 中国科技核心期刊 《中华临床医师杂志(电子版)》2011 年度征稿征订

《中华临床医师杂志(电子版)》是中国科技核心期刊, 半月刊, 全年出刊 24 期, 定价 672 元, 国内刊号 CN 11-9147/R, 邮发代号 80-728, 被万方数据库、中国期刊网、维普数据库、美国化学文摘、乌利希期刊指南、波兰哥白尼索引等国内外知名数据库收录。

2011 年度重点栏目征稿及 2011 年优惠征订详情请见中华临床医师杂志官方网站 [www.clinicmed.net](http://www.clinicmed.net) 的期刊动态。欢迎广大临床医师积极投稿并订阅杂志! 欢迎各位专家组织、推荐、撰写重点栏目论文!

投稿信箱: 北京市 100035-50 信箱 编辑部 收 邮编 100035

投稿邮箱: [Lcdoctor@163.com](mailto:Lcdoctor@163.com)

电话: 010-62219211

传真: 010-62222508

网址: [www.clinicmed.net](http://www.clinicmed.net)