

## 磁共振动态磷谱技术评估 2 型糖尿病患者子女的骨骼肌线粒体功能

涂慧娟, 吴飞云, 秦斌, 陈婷, 齐静

(南京医科大学第一附属医院放射科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**评价磁共振动态磷谱技术对评估 2 型糖尿病患者子女骨骼肌能量代谢和线粒体功能的价值。**方法:**对 21 名 2 型糖尿病患者子女和 18 名健康志愿者的股四头肌进行磁共振动态磷谱检查, 获取静息、运动、恢复 3 个状态的波谱数据。对无机磷(Pi)、磷酸肌酸(PCr)、三磷酸腺苷(ATP)等化合物的峰下面积进行定量分析, 通过生化反应平衡公式计算二磷酸腺苷(ADP)和细胞内 pH 值, 并利用指数曲线拟合分析 Pi、PCr 和 ADP 的时间常数和恢复速率。**结果:**糖尿病患者子女组及正常对照组静息期 Pi、PCr、ADP、 $\beta$ -ATP 的含量及 Pi/PCr 无统计学差异。运动末期糖尿病患者子女组  $\beta$ -ATP 低于正常对照组。恢复期糖尿病患者子女组多帧波谱 PCr、 $\beta$ -ATP、pH 均低于正常对照组, 第 3 帧 Pi/PCr 比值比对照组高。恢复期糖尿病患者子女组 PCr 恢复速率明显低于正常对照组 PCr 恢复速率。**结论:**磁共振动态磷谱技术可以无创性检测 2 型糖尿病患者子女的能量代谢受损及线粒体功能状态。

**[关键词]** 2 型糖尿病患者子女; 磁共振磷谱; 骨骼肌; 线粒体功能

**[中图分类号]** R685, R445.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)02-249-06

## Evaluation of mitochondrial function of skeletal muscle in type 2 diabetic patients offspring using dynamic $^{31}\text{P}$ magnetic resonance spectroscopy

TU Hui-juan, WU Yun-fei, QIN Bin, CHEN Ting, QI Jing

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the energy metabolism and mitochondrial function of skeletal muscle in type 2 diabetic patients offspring using dynamic  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance spectroscopy ( $^{31}\text{P}$ -MRS). **Methods:** Dynamic  $^{31}\text{P}$ -MRS was performed on 21 type 2 diabetes patients offsprings and 18 healthy volunteers. Spectra were acquired from quadriceps muscle while subjects were at rest, exercise and recovery. The peak area of inorganic phosphate (Pi), phosphocreatine (PCr) and adenosine triphosphate (ATP) were measured. The concentration of adenosine diphosphate (ADP) and intracellular pH value were calculated from the biochemistry reaction equilibrium. The time constant and recovery rate of PCr, Pi and ADP were analyzed using exponential curve fit. **Results:** There were no significance differences of Pi, PCr, ADP,  $\beta$ -ATP and the ratio of Pi/PCr between the type 2 diabetes patients offsprings and the healthy volunteers at rest. The type 2 diabetes patients offsprings showed significantly lower  $\beta$ -ATP concentration at the end of exercise compared to the healthy subjects. At recovery phase, the PCr and  $\beta$ -ATP concentration and pH of the type 2 diabetes patients offsprings were lower than those of the healthy subjects. The ratio of Pi/PCr of the type 2 diabetes patients offspring is significantly higher than that of the healthy subjects at the third spectrum of recovery phase. The mean PCr recovery rate of the offspring is significantly slower than that of the healthy subjects. **Conclusion:** Noninvasive  $^{31}\text{P}$ -MRS could detect the energy metabolism inefficiency and mitochondrial function impairment in skeletal muscle of type 2 diabetes patients offsprings.

**[Key words]** offspring of type 2 diabete patients; phosphorus magnetic resonance spectroscopy; skeletal muscle; mitochondrial function

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(2): 249-254]

糖尿病现已成为威胁人类健康的世界性疾病, 其发病率逐年升高。与 1 型糖尿病不同, 2 型糖尿病有明显遗传倾向。2 型糖尿病患者子女罹患糖尿病的风险远远高于无家族史的人群。早期筛查 2 型糖

尿病患者子女的患病倾向, 早期干预, 对减少患病率具有重要临床意义。大量研究表明, 2 型糖尿病的病理生理机制是外周组织胰岛素抵抗和(或)胰岛细胞分泌缺陷, 而线粒体功能障碍可能是发生胰岛

素抵抗的关键机制<sup>[1-4]</sup>。磁共振磷谱是一项可定量研究细胞膜内化合物及高能磷酸盐代谢的无创技术。近年来,在体磁共振磷谱技术对不同代谢疾病状态下线粒体功能的研究报道较多<sup>[5-6]</sup>。然而,对 2 型糖尿病患者子女线粒体功能的研究却相对较少。本研究应用磷谱技术定量分析了 2 型糖尿病患者子女的能量代谢及线粒体功能,讨论了 2 型糖尿病的线粒体相关机制,现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

研究对象包括 21 名 2 型糖尿病患者子女及 18 名健康志愿者。2 型糖尿病患者子女入选标准为:父母一方或双方为 2 型糖尿病患者,无糖尿病症状,空腹血糖 < 6.1 mmol/L,餐后 2 h 血糖 < 7.8 mmol/L<sup>[7]</sup>。男 12 例,女 9 例,平均年龄为(29.05 ± 6.51)岁。对照组男 11 例,女 7 例,平均年龄为(28.67 ± 4.81)岁,均无糖尿病家族史,空腹血糖 < 6.1 mmol/L,餐后 2 h 血糖 < 7.8 mmol/L。两组性别、年龄、体质指数(BMI)、空腹血糖及餐后 2 h 血糖均无统计学差异。所有受试者均签署书面知情同意书,本研究经南京医科大

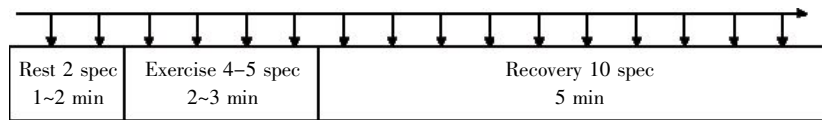
学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 磁共振磷谱采集

采用德国西门子公司 3.0T 医用磁共振仪(Siemens Trio Tim 3.0T MR,德国),行动态磁共振磷谱检查,双频磷谱表面线圈(大小为 14 cm × 12 cm)采集磷谱。受试者仰卧于检查床上,右膝关节置于特制楔形架上,将表面线圈固定于右大腿上方,并在右踝关节处放置重 3 kg 的沙袋作为运动负重。磷谱采集前,用磁共振氢谱确定扫描位置及范围。先采集 2 帧静息状态下磷谱,后嘱受试者在膝关节静息的情况下匀速踢小腿,每 2 s 上下运动 1 次,从而采集股四头肌收缩时的动态磷谱。

采用自旋回波及容积采集序列获取波谱,参数如下:重复时间(TR)=1 500 ms,带宽=2 500 Hz,NEX=16,每 30 s 采集 1 帧数据。将第 1 帧波谱即静息态的磷酸肌酸(PCr)峰的峰高纪录下来,在受试者踢腿过程中持续采集股四头肌波谱并监测 PCr 的峰高,当观察到 PCr 的峰高下降至静息状态的 50%时运动期停止,恢复期开始,恢复期的波谱数据连续采集持续 5 min,共 10 帧。动态磷谱的采集过程如示意图 1。



箭头表示了采集时间点(每 30 s 1 帧图像)。

图 1 磁共振磷谱的动态采集方案

Figure 1 Exercise regimen and <sup>31</sup>P-MRS acquisition time points

#### 1.2.2 磁共振磷谱的数据分析

所有数据均用 Matlab 软件进行处理。根据共振峰位置确定磷酸单酯(PME)、无机磷(Pi)、磷酸二酯(PDE)、PCr 及三磷酸腺苷(ATP)的 3 个波峰(α、β、γ)。将 Harris 等<sup>[8]</sup>对股四头肌活检得到的静息 β-ATP 约 5.5 mmol/kg(净肌肉重)作为对照组的参照,校正 PME、Pi、PDE、PCr 及 β-ATP 峰下面积,并计算 Pi/PCr、PCr/ATP 及 Pi/ATP 的比值。根据 Pi 和 PCr 的化学位移计算 pH 值,公式如下:

$$pH = [6.75 + \log(\Delta - 3.27) / (5.69 - \Delta)]$$

其中 Δ 为 Pi 和 PCr 波峰的相对化学位移。

由于能检测到的二磷酸腺苷(ADP)多与肌原纤维结合,细胞内游离的 ADP 含量多为微摩尔级,低于磁共振磷谱在体测量的敏感性阈值,因而 ADP 的浓度是根据肌酸激酶反应的平衡方程计算出来的<sup>[9]</sup>。骨骼肌的能量储备是由总磷酸潜能(PP)

决定的,PP 代表了线粒体氧化磷酸化的功能。可根据 ATP、ADP 和 Pi 的含量进行计算:

$$PP = \beta\text{-ATP} \times 1\ 000 / \text{ADP} \times \text{Pi}$$

#### 1.2.3 恢复期数据的回归分析

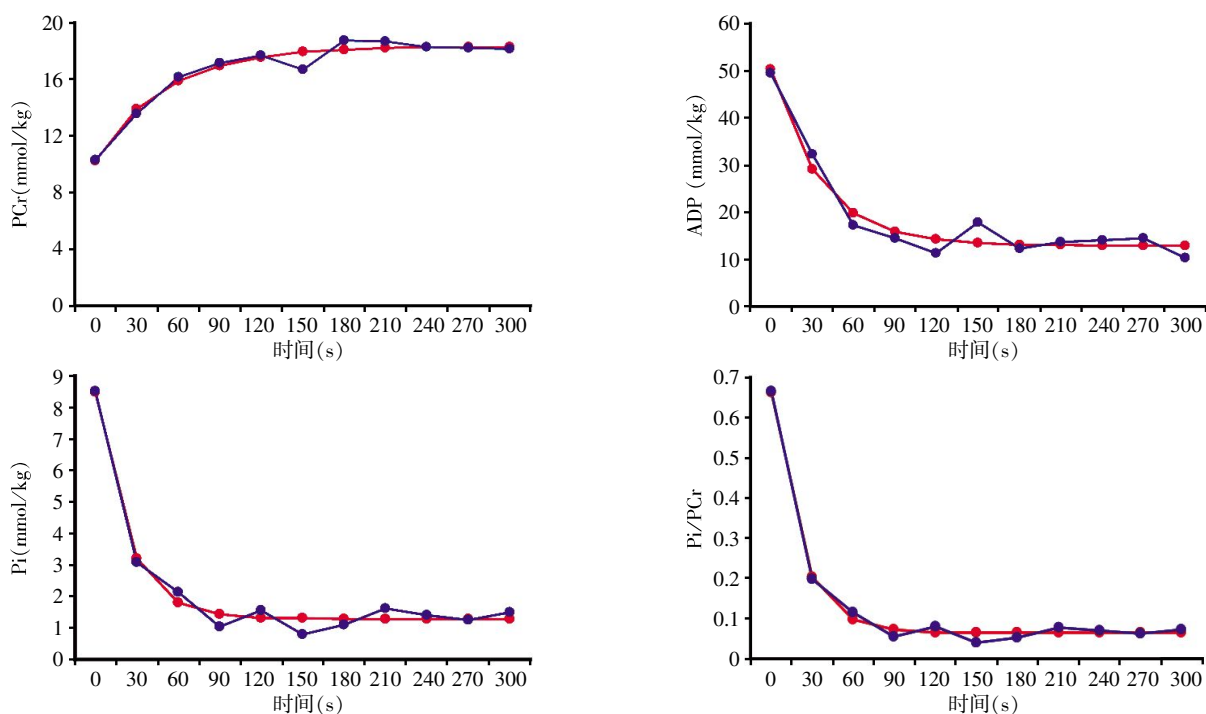
PCr 恢复至 1/2 静息态数值的时间(时间常数或 Tc)以及 PCr 再合成的速率(恢复速率)可用回归分析得到。PCr 的恢复曲线是由方程式(1)拟合得到的,Pi 和 ADP 的时间常数和恢复曲线是由方程式(2)计算得来。恢复速率是指恢复期的初始速率,通过公式(3)计算得来。

$$y = [a \times (1 - \exp(-bx)) + c] \tag{1}$$

$$y = [a \times (\exp(-bx)) + c] \tag{2}$$

$$y = [(a \times (1 - \exp(b \times 10))) \times 6] \tag{3}$$

在这以上公式中,a 代表了运动末期至恢复末期的变化,b 是速率常数,1/b 是时间常数,c 是 PCr 的计算式的初始值,也是 Pi 和 ADP 的最终值。图 2 显



蓝点线图是测量所得数据,红色曲线是回归拟合曲线。

图 2 1 名糖尿病患者子女组受试者恢复期 PCr、Pi、ADP 及 Pi/PCr 的曲线拟合情况

Figure 2 Curve fitting of PCr, Pi, ADP and Pi/PCr during recovery from one offspring of diabetes patient

示了 1 名受试者 PCr、Pi、ADP 及 Pi/PCr 的曲线拟合。

### 1.3 统计学方法

所有测量数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。将实验组及对照组的数据进行非配对 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

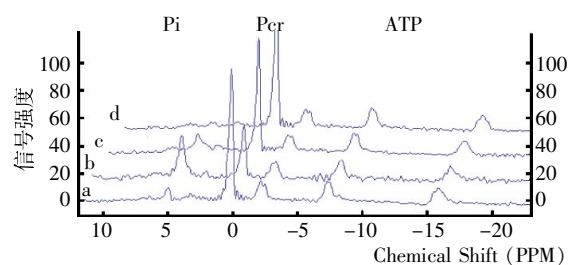
## 2 结果

### 2.1 磁共振动态磷谱特征

典型的骨骼肌磁共振磷谱包含了 7 个主要的波峰: PME、Pi、PDE、PCr、 $\gamma$ -ATP、 $\alpha$ -ATP 和  $\beta$ -ATP。大腿肌肉具有更多的高能磷酸盐,因而 PCr 及 ATP 峰更高。运动时, Pi 峰升高而 PCr 峰显著下降,恢复期时 Pi 逐渐下降至静息期水平, PCr 也渐渐升高恢复至静息态水平。而 ATP 含量在静息期、运动期及恢复期基本保持不变。PME 及 PDE 分别包含了细胞膜的合成和分解的产物,与骨骼肌能量代谢没有关系,因而在运动中也没有观测到这两种化合物的显著变化。另外,在骨骼肌收缩过程中,细胞内 pH 值也没有显著的变化。1 名对照组受试者的动态磷谱如图 3 所示。

### 2.2 糖耐量正常的 2 型糖尿病患者子女磁共振动态磷谱表现

定量分析 2 型糖尿病患者子女组及正常对照



运动末期, PCr 显著下降, Pi 显著升高; PCr 在恢复中期时到达静息期水平; ATP 峰保持恒定。

图 3 1 名对照组受试者的磁共振静息期(a)、运动末期(b)、恢复中期(150 s, c)及恢复末期(300 s, d)磷谱数据

Figure 3 Phosphorus MR spectra of controls during rest, end-exercise, middle-recovery (150 s) and end-recovery (300 s)

组磷酸盐化合物的含量。静息期两组 Pi、PCr、ADP、 $\beta$ -ATP 的含量及 Pi/PCr 没有统计学差异(表 1)。运动期,磁共振波谱上可监测到 PCr 的降低及 Pi 的升高。运动结束时, PCr 的平均值均下降至静息状态 PCr 均值的 50%, 表明两组均达到了预期的运动强度。运动末期, 糖尿病患者子女组  $\beta$ -ATP ( $4.98 \pm 1.35$ ) 低于正常对照组 ( $5.36 \pm 0.69, P = 0.03$ )。恢复期, Pi 减低而 PCr 逐渐恢复至静息水平。糖尿病患者子女组 PCr 含量在恢复期第 2、3、5、7、8、10 帧均低于正常对照组 ( $P = 0.02, 0.02, 0.04, 0.03, 0.045, 0.04$ )。糖尿病患者子女组  $\beta$ -ATP 含量在恢复期第

5、6、8 帧均低于正常对照组 ( $P = 0.03, 0.02, 0.02$ )。糖尿病患者子女组 pH 值在恢复期第 7 帧及第 9 帧低于对照组 ( $P = 0.045, 0.03$ )。2 型糖尿病患者子女恢复期第 3 帧 Pi/PCr 比值较对照组高 ( $P = 0.019$ )，PCr 的平均恢复速率是 8.83 mmol/s，显著低于正常

对照组 14.31 mmol/s,  $P = 0.011$ (表 2)。将两组受试者的恢复期数据用指数函数进行拟合之后,可计算恢复速率以及恢复时间。图 4~6 显示了糖尿病子女组及正常对照组 PCr(图 4)、Pi(图 5)及 ADP(图 6)恢复的时间-浓度曲线。

表 1 糖尿病患者子女组及正常对照组静息期含磷化合物的含量

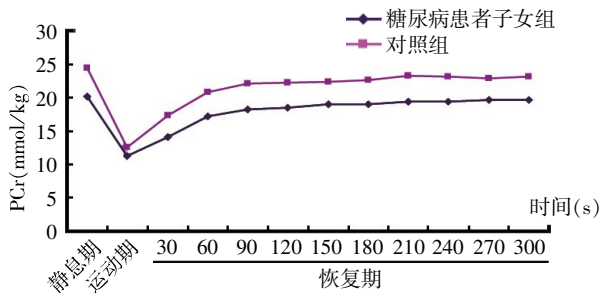
Table 1 Concentrations of phosphorus compounds in the diabetic offspring subjects and the controls in rest stage

组别	Pi(mmol/kg)	PCr(mmol/kg)	$\beta$ -ATP(mmol/kg)	ADP( $\mu$ mol/kg)	Pi/PCr	pH
糖尿病患者子女组(n=21)	2.73 $\pm$ 0.64	20.15 $\pm$ 3.98	5.22 $\pm$ 1.27	15.33 $\pm$ 7.60	0.14 $\pm$ 0.04	7.08 $\pm$ 0.03
对照组(n=18)	2.65 $\pm$ 0.43	24.39 $\pm$ 2.70	5.78 $\pm$ 0.69	7.16 $\pm$ 4.64	0.11 $\pm$ 0.02	7.07 $\pm$ 0.03
P 值	0.518	0.188	0.060	0.119	0.193	0.813

表 2 糖尿病患者子女组及正常对照组 PCr 和 ADP 的恢复速率

Table 2 Recovery rate of PCr and ADP between the offsprings and the healthy group

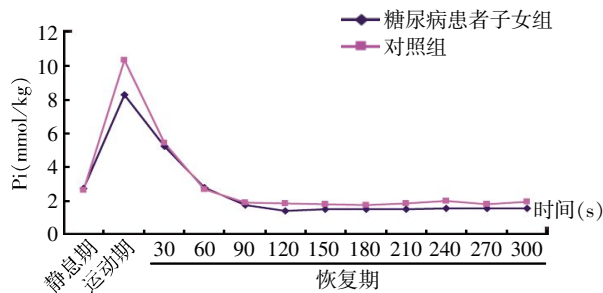
	糖尿病患者子女组(n=21)	对照组(n=18)	P 值
PCr 恢复速率(mmol/s)	8.83 $\pm$ 2.73	14.31 $\pm$ 4.86	0.011
ADP 恢复速率( $\mu$ mol/s)	87.96 $\pm$ 61.90	117.38 $\pm$ 67.30	0.511



糖尿病患者子女组的 PCr 恢复斜率显著低于正常对照组。

图 4 PCr 静息期-运动期-恢复期的变化

Figure 4 Scheme of the variations of PCr during a rest-exercise-recovery protocol



与糖尿病患者子女组相比,对照组在运动期时 Pi 升高更快,恢复期时下降也更快。

图 5 Pi 静息期-运动期-恢复期的变化

Figure 5 Scheme of the variations of Pi during a rest-exercise-recovery protocol

### 3 讨论

#### 3.1 磁共振磷谱无创性评价线粒体功能

目前最常用的研究线粒体功能的方法还只局限于离体研究,包括电镜观察线粒体的数量及形

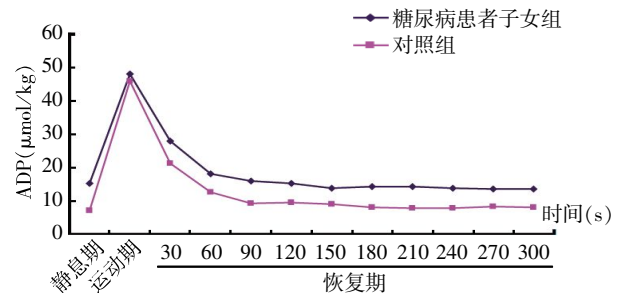
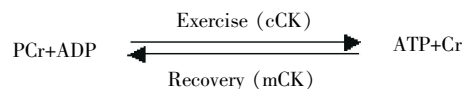


图 6 ADP 静息期-运动期-恢复期的变化

Figure 6 Scheme of the variations of Pi during a rest-exercise-recovery protocol

态<sup>[10]</sup>,生化分析测定线粒体磷酸激酶或内质网蛋白活性<sup>[10-11]</sup>以及骨骼肌活检测量 ATP 的生成能力<sup>[4,12]</sup>。磁共振磷谱是无创性评价线粒体功能的技术。本研究应用动态磁共振磷谱技术研究不同代谢状态下线粒体的氧化磷酸化功能。在运动期,PCr 消耗生成 ATP,从而为肌肉收缩提供能量来源,这一过程由胞浆内肌酸激酶(cytosol creatine kinase,cCK)调控。当运动停止后,PCr 的恢复速率完全取决于线粒体内膜氧化磷酸化后生成 ATP 的速率。PCr 再合成的过程包括了有氧状态下肌酸的磷酸化反应生成 ATP,是在线粒体内膜由线粒体肌酸激酶(mitochondrial CK,mCK)催化完成的<sup>[13-14]</sup>。ATP 与 PCr 的平衡是由两种形式的肌酸激酶(CK)调节的,如下:



实验结果表明磁共振磷谱可以有效监测 PCr

的动态变化,且 PCr 的恢复速率可以作为线粒体氧化磷酸化功能的测量指标。另外,磁共振磷谱还提供了细胞内高能磷酸盐代谢相关化合物的定量数据,包括 ATP、ADP 及 PP,可以从不同方面间接评估线粒体功能<sup>[15-16]</sup>。因此,动态磁共振磷谱是非侵袭性在体研究线粒体功能的可靠方法。

本研究选择骨骼肌作为动态磁共振磷谱研究对象主要有以下 3 点原因:①骨骼肌内含有丰富的线粒体,当线粒体受损时,骨骼肌能够较容易地反映出氧化磷酸化功能的相应变化;②骨骼肌能够自主运动,更容易在运动期及恢复期观察 PCr 的分解及再合成;③骨骼肌是胰岛素调控下葡萄糖代谢的主要靶器官,高能磷酸盐代谢的变化与胰岛素抵抗相关。

### 3.2 2 型糖尿病患者子女 PCr 的再合成及线粒体功能缺陷

现普遍认为 2 型糖尿病的病因可能是胰岛  $\beta$  细胞功能障碍和(或)靶器官胰岛素抵抗。然而,2 型糖尿病的基础病因学及病理机制仍不明确。近年来有研究认为线粒体功能障碍是多种疾病发生和发展的关键因素<sup>[17]</sup>,尤其对胰岛素抵抗的发生起到了十分重要的作用<sup>[18-19]</sup>。线粒体是真核细胞氧化磷酸化发生的场所,葡萄糖及脂肪酸代谢依赖于线粒体提供能量,线粒体功能紊乱会导致肌肉及肝脏内脂肪酸的沉积,进而可能诱导胰岛素抵抗的发生。

本研究所用的磁共振磷谱技术可监测能量代谢的变化。PCr 是高能磷酸盐的储存形式,在维持 ATP 含量中起到了十分重要的作用。PCr 的含量也反映了组织能量的状态,因此可以作为能量代谢的一个指标。ATP 在能量代谢过程中直接提供能量且在磁共振磷谱中以 3 个峰的形式 ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ) 存在。ATP 的  $\alpha$ 、 $\gamma$  峰与 ADP 的  $\alpha$ 、 $\beta$  峰有重叠,只有  $\beta$ -ATP 峰不与其他峰重叠,因而常用其计算 ATP 含量。ADP 在 ATP 与 PCr 的转化中起到了重要的调节作用。本研究发现 2 型糖尿病患者子女组恢复期多帧谱线 ADP 含量显著高于正常组。有研究表明骨骼肌能量代谢异常的患者 ADP 含量增加<sup>[16]</sup>,与本研究相符。

Pi/PCr 是细胞内高能磷酸键转化效率的敏感指标。在肌肉收缩过程中,能量转化十分迅速,表现为 Pi/PCr 的显著变化。本研究中 2 型糖尿病患者子女在恢复期第 3 帧表现为比正常人高的 Pi/PCr 比值,说明在这一人群中能量转化的效率减低。这一发现提示糖尿病患者无效的能量代谢很可能是线

粒体功能缺陷的结果。

之前一些体外研究表明骨骼肌受损与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病相关<sup>[20]</sup>。本研究用无创的磁共振磷谱技术在体评估骨骼肌线粒体功能,PCr 的恢复取决于有氧状态下肌酸的磷酸化反应生成 ATP,这一过程完全在线粒体内膜发生。本实验中糖尿病子女组的 PCr 恢复速率显著低于对照组,提示糖尿病子女组骨骼肌线粒体功能障碍。Petersen<sup>[21]</sup>及 Morino<sup>[22]</sup>的研究结果与本研究的结果一致。

本研究表明无创的磁共振磷谱技术是定量评估线粒体功能的有效方法。这一在体技术可以无创性监测 2 型糖尿病患者子女骨骼肌能量代谢及线粒体功能,在糖尿病症状发生之前发现该组人群的线粒体功能缺陷,为早期发现、早期干预提供客观依据,并为研究糖尿病病理机制提供有效的方法。

### [参考文献]

- [1] Yang WY, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090-1101
- [2] Petersen K, Befoy D, Dufour S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance [J]. *Science*, 2003, 300(5622):1140-1142
- [3] Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al. Slow glucoserelease and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents [J]. *Ann Intern Med*, 1990, 113(12):909-915
- [4] Stump C, Short K, Bigelow M, et al. Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis and mRNA transcripts [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(13):7996-8001
- [5] Moller HE, Kurlmann G, Putzler M, et al. Magnetic resonance spectroscopy in patients with MELAS [J]. *J Neurol Sci*, 2005, 229(23):131-139
- [6] Kornblum C, Schroder R, Muller K, et al. Creatine has no beneficial effect on skeletal muscle energy metabolism in patients with single mitochondrial DNA deletions: a placebo-controlled, double-blind <sup>31</sup>P-MRS crossover study [J]. *Eur J Neurol*, 2005, 12(4):300-309
- [7] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus; and its complications: report of a WHO consultation. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7):539-553
- [8] Harris RC, Hultman E, Nordesjo LO. Glycogen, glycolytic intermediates and high energy phosphates determined in biopsy samples of musculus quadriceps femoris of man at rest [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1974, 33(2):385-394
- [9] Taylor DJ, Fore PJ, Styles P, et al. Bioenergetics of intact



- human muscles: A  $^{31}\text{P}$  nuclear magnetic resonance study [J]. *Mol Biol Med*, 1983, 1(1): 77-94
- [10] Dickson LM, Rhodes CJ. Pancreatic beta-cell growth and survival in the onset of type 2 diabetes: a role for protein kinase B in the Akt [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287(2): E192-198
- [11] Johannsen DL, Ravussin E. The role of mitochondria in health and disease [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(6): 780-788
- [12] Asmann YW, Stump CS, Short KR. Skeletal muscle mitochondrial functions, mitochondrial DNA copy numbers, and gene transcript profiles in type 2 diabetic and nondiabetic subjects at equal levels of low or high insulin and euglycemia [J]. *Diabetes*, 2006, 55(12): 3309-3319
- [13] Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Hunter GR, et al.  $^{31}\text{P}$  MRS measurement of mitochondrial function in skeletal muscle: reliability, force-level sensitivity and relation to whole body maximal oxygen uptake [J]. *NMR Biomed*, 2000, 13(1): 14-27
- [14] Smith SA, Montain SJ, Zientara GP, et al. Use of phosphocreatine kinetics to determine the influence of creatine on muscle mitochondrial respiration: an in vivo  $^{31}\text{P}$ -MRS study of oral creatine ingestion [J]. *J Appl Physiol*, 2004, 96(6): 2288-2292
- [15] Cea G, Bendahan D, Manners D, et al. Reduced oxidative phosphorylation and proton efflux suggest reduced capillary blood supply in skeletal muscle of patients with DM and PM: a quantitative  $^{31}\text{P}$  MRS and MRI study [J]. *Brain*, 2002, 125(7): 1635-1645
- [16] Park JH, Niermann KJ, Rader NM, et al. Muscle abnormalities in juvenile dermatomyositis patients: P-31 magnetic resonance spectroscopy studies [J]. *Arthritis Rheumatism*, 2000, 43(10): 2359-2367
- [17] Pieczenik SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease [J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 83(1): 84-92
- [18] Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes [J]. *Science*, 2005, 307(5708): 384-387
- [19] Maechler P, Wollheim CB. Mitochondrial function in normal and diabetic  $[\beta]$ -cells [J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 807-812
- [20] Phielix E, Mensink M. Type 2 Diabetes mellitus and skeletal muscle metabolic function [J]. *Physiol Behav*, 2008, 94(2): 252-258
- [21] Petersen KF, Dufour S, Shulman GI, et al. Decreased insulin-stimulated ATP synthesis and phosphate transport in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(9): e233
- [22] Morino K, Petersen KF, Dufour S, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12): 3587-3593

[收稿日期] 2011-09-20

## 科技出版物中阿拉伯数字的书写规则

1. 为使多位数字便于阅读, 可将数字分成组, 从小数点起, 向左或向右每 3 位分成 1 组, 组间留空隙 (约为一个汉字的 1/4), 不得用逗号、圆点或其他方式。
2. 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。
3. 阿拉伯数字不得与除万、亿及法定计量单位词头外的汉字数字连用。如 453 000 000 可写成 45 300 万或 4.53 亿或 4 亿 5 300 万, 但不能写成 4 亿 5 千 3 百万; 三千元写成 3 000 元或 0.3 万元, 但不能写成 3 千元。
4. 一个用阿拉伯数字书写的数值, 包括小数与百分数, 不能拆开转行。
5. 表示用阿拉伯数字书写的数值范围, 使用波浪号“~”。如 10%~20%,  $(2\sim 6)\times 10^3$  或  $2\times 10^3\sim 6\times 10^3$ , 30~40 km。

(本刊编辑: 接雅俐)