

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.14.016

铝暴露工人精子线粒体 PARL 与精子质量的相关性及 PARL 下调的分子机制*

李春丽,梁仲城,兰贵斌,梁林慧[△]

(广西壮族自治区百色市人民医院检验科 533000)

[摘要] **目的** 探讨铝暴露工人精子线粒体早老素相关菱形(PARL)蛋白与精子质量的相关性及 PARL 下调的分子机制。**方法** 选取广西某大型铝企业的 162 名男性铝作业工人为试验组,162 名企业服务员工为对照组。检测两组精子线粒体 PARL 蛋白水平、PARL 基因 C44055G 多态性,所处环境铝、血清铝、尿液铝水平及精液常规,分析两组上述指标的差异。**结果** 两组所在环境铝、血清铝及尿液铝的水平,线粒体 PARL 蛋白水平,精子活力、精子存活率及畸形率差异有统计学意义($P<0.05$),且试验组血清铝及尿液铝水平与作业工龄呈正相关。精子线粒体 PARL 蛋白水平与精子活力、精子存活率及畸形率呈相关性($r=0.713,0.628,0.953, P<0.05$);两组间 PARL 基因 C44055G 不同基因型分布频率无差异($\chi^2=3.729, P=0.155$),但 PARL 基因 C44055G 不同基因型间的铝暴露工人精子线粒体 PARL 蛋白水平有显著差异($F=5.157, P<0.01$)。**结论** 铝暴露工人精子受损与精子线粒体 PARL 蛋白水平下调有关。

[关键词] 铝;早老素相关菱形蛋白;精子质量;分子机制

[中图分类号] R595.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)14-2407-05

Correlation between sperm mitochondrial presenilin-associated rhomboid-like protein and sperm quality in aluminum exposed workers and molecular mechanism of PARL reduction*

LI Chunli, LIANG Zhongcheng, LAN Guibin, LIANG Linhui[△]

(Department of clinical laboratory, Baise People's Hospital, Baise, Guangxi 533000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between sperm mitochondrial presenilin associated rhomboid like protein (PARL) and sperm quality in aluminum exposed workers and the molecular mechanism of PARL reduction. **Methods** A total of 162 male aluminum workers in a large aluminum enterprise in Guangxi were selected as the experiment group, and 162 enterprise service workers were as the control group. The sperm mitochondrial PARL protein level, PARL gene C44055G polymorphism, the environmental aluminum concentration, blood aluminum level, urinary aluminum level and semen routine were detected, and the differences between the two groups were analyzed. **Results** There were significant differences in the two groups of environmental aluminum concentration, blood aluminum and urinary aluminum levels, mitochondrial PARL protein levels, sperm motility, sperm survival rate and deformity rate ($P<0.05$), and the blood aluminum and urine aluminum levels in the experimental group were positively correlated with the working age. The sperm mitochondrial PARL protein level was correlated with sperm motility, sperm survival rate and malformation rate ($r=0.713, 0.628, 0.953, P<0.05$). There was no difference in the frequency of different genotypes of PARL gene C44055G between the two groups ($\chi^2=3.729, P=0.155$), but there was a significant difference in sperm mitochondrial PARL protein levels among the workers with different genotypes of gene C44055G ($F=5.157, P<0.01$). **Conclusion** The serious injury of sperm in aluminum exposed workers is related to the decreasing level of sperm mitochondrial PARL protein.

[Key words] aluminum; PARL protein; sperm quality; molecular mechanism

过量的铝会危害人体健康,诱发免疫系统、神经系统的病变^[1],但铝及其化合物能否引起生殖系统的损害仍存在有争议^[2]。广西是我国主要铝产地之一,明

确及评估过量铝是否引起人体生殖系统的危害是本地区公共卫生领域亟待解决的问题。早老素相关菱形(presenilin associated rhomboid like, PARL)蛋白

* 基金项目:百色市科学研究与技术开发计划(百科技 20161507)。 作者简介:李春丽(1980—),主管技师,本科,主要从事分子生物研究。

[△] 通信作者, E-mail:15777151089@163.com。

是组成线粒体膜菱形蛋白成分之一,在保持线粒体形态、调控线粒体功能中具有重要作用^[3]。目前有研究提示精子形成及获能中,PARL 蛋白起到重要作用^[4]。本研究旨在探讨铝暴露工人精子线粒体 PARL 蛋白水平与精子功能的相关性,以及线粒体 PARL 蛋白水平下调的分子机制。从而为防治铝生殖毒害提供全新视角。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取广西某大型铝企业铝作业男性工人 162 名,作业工种为熔炼工(64 名)、焊工(42 名)及电解工(56 名),设为试验组。纳入标准:(1)连续 3 年及以上时间从事铝作业;(2)未接触引起精子质量受损的有害环境因素,如多环芳烃、锰、汞、铅、高温等;(3)在标本采集前 2 周内未服用任何影响生殖系统功能或精子质量的药物;(4)依从性良好。排除标准:(1)患有如冠心病、糖尿病、高血压等慢性疾病及恶性肿瘤;(2)曾罹患如生殖器官受损、甲状腺炎等影响精子质量的疾病;(3)酗酒、吸烟,年龄超过 60 岁。选取 162 名该企业下属非直接从事铝暴露作业的服务公司男性工人,作业工种为电工(66 名)、钳工(45 名)和锅炉工(51 名),设为对照组。两组研究对象在年龄、工龄、饮酒、吸烟及文化程度等差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。研究过程遵循知情同意原则,并通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 标本采集

1.2.1 血液与尿液 抽取及收集各研究对象静脉血 5 mL 及尿液 6 mL,静脉血分别注入干燥管和乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管中。EDTA-K₂ 抗凝管充分混匀后,置 4 °C 冰箱短时(<7 d)保存,用于 PARL 基因 C44055G 多态性检测;干燥管静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清置 -20 °C 冷冻保存,尿液加入 6 mol/L 适量盐酸预贮存,置于 -20 °C 低温冰箱中保存,用于测定血清及尿液中铝元素。

1.2.2 精液 研究对象禁欲 3~7 d 后,采用手淫法采集精液标本,置于无菌容器中,用于精子常规检测、精子线粒体 PARL 蛋白的水平测定。精液标本的保

存及处理参照世界卫生组织人类精液检查与实验室手册(第 5 版)^[5]。

1.2.3 作业环境铝元素检测 在电解、配料及铸造 3 个铝作业车间及对照组工作环境,各布置 15 个采样点,每个采样点采集 3 个标本。采样严格按照《工作场所空气中有害物质监测的采样规范(GBZ159-2004)》的要求,使用醋酸纤维滤膜定点连续采集空气中铝尘标本。

1.3 仪器与试剂 AAS Zeenit 600 石墨炉原子吸收光谱仪(德国耶拿仪器公司)、安捷伦 GCMS 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技公司)、Lab-aid820 致善核酸提取仪(厦门致善生物科技有限公司)、ABI-9700 核酸扩增仪(美国 ABI 公司)、超微量紫外分光光度计(美国赛默飞世尔公司)、电泳仪(北京六一仪器厂)、凝胶成像仪(珠海黑马公司);线粒体 PARL 检测试剂(台湾 Abnova 公司)、DNA 抽提试剂(厦门致善生物科技有限公司)、引物(上海生工公司)、PCR 扩增试剂(大连 TaKaRa 公司)。

1.4 方法

1.4.1 血清和尿液中铝水平测定 血清及尿液中铝水平的测定采用高效液相色谱法检测,实验具体操作参照参考文献^[6]。

1.4.2 作业环境铝水平检测 石墨炉原子吸收光谱法测定作业环境铝水平,实验详细操作参照美国国立职业安全与健康研究所(NIOSH)推荐的环境铝水平测定。

1.4.3 精液常规分析 精液常规检测由专业实验技术人员完成。主要检测指标为外观、精液量、液化时间、pH 值、黏稠度指拉丝、精子存活率、凝集、精子密度和圆细胞。

1.4.4 精子线粒体 PARL 蛋白水平检测 精子线粒体 PARL 蛋白水平测定采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试验严格按照试剂说明书操作。

1.4.5 PARL 基因 C44055G 多态性检测

1.4.5.1 DNA 制备 全血 DNA 的制备采用致善全自动核酸提取仪提取,严格按照试剂说明书操作,提好的 DNA 置 -20 °C 冰箱保存备用。

表 1 两组研究对象一般资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	工龄 ($\bar{x} \pm s$, 年)	饮酒 [n(%)]	吸烟 [n(%)]	文化程度(n)		
						小学及以下	初中	高中及以上
试验组	162	45.6 ± 8.9	12.5 ± 3.2	39(27.0)	51(31.5)	46	76	40
对照组	162	45.6 ± 9.6	11.5 ± 3.5	36(22.2)	55(34.0)	49	80	33
t/ χ^2		0.410	1.224	0.156	0.224		1.320	
P		0.672	0.208	0.693	0.636		0.517	

1.4.5.2 C44055G 检测 引物:根据 GenBank 提供的 PARL 基因启动子序列,用 Primer 5.0 软件设计引物,上游引物序列 5'-TGAAGTCGCTGAAATGATAGG-3',下游引物序列 5'-ACAGTAGGGTGAAGGGTAT-3'。PCR 反应体系:PCR 混合反应液 8 μ L(含 d NTP、buffer),Taq 酶 1 μ L,无菌水 37 μ L,DNA 模版 2 μ L 和上、下游引物各 1 μ L,共 50 μ L 反应体系。扩增条件:94 $^{\circ}$ C 5 min 预变性;在较高退火温度渐降循环 8 次:94 $^{\circ}$ C 30 s,从 67 $^{\circ}$ C 至 60 $^{\circ}$ C 每次渐降 1 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s;94 $^{\circ}$ C 30 s,58 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,24 个循环;72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min。

1.4.5.3 基因位点-限制性片段长度多态性分析 酶切体系:PCR 扩增产物 20 μ L,buffer 3 μ L,BstNI 内切酶 1 μ L,无菌水 6 μ L,共 30 μ L 反应体系。置 37 $^{\circ}$ C 水浴 1 h。PCR 产物为 545 bp(C 等位基因),酶切后为 377 bp 和 168 bp 的两个片段(G 等位基因)。水浴后产物经琼脂糖凝胶(2.0%)电泳验证(100 V 电压,电泳 30 min),凝胶图像分析仪观察电泳结果并保存。

1.5 问卷调查 通过自行设计的问卷对研究对象进行社会经济状况、营养状况、工作岗位及年限、吸烟、饮酒情况、既往疾病等进行调查,同时结合企业每年的体检资料,获取职业性铝暴露史及既往疾病史或服药状况等。

1.6 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分

析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验,多组间的比较采用方差分析。计数资料用率表示,比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组作业环境铝、血清铅、尿液铝水平的检测结果 与对照组比较,试验组的作业环境铝、血清铅及尿液铝水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。Pearson 相关性分析结果显示,血清铝水平与尿液铝水平呈正相关($r = 0.841, P = 0.018$);作业工龄与尿铝、血清铝水平均呈正相关($r_{\text{尿铝}} = 0.525, P = 0.021; r_{\text{血清铝}} = 0.621, P = 0.016$);尿铝、血清铝水平与作业环境铝水平的相关性差异无统计学意义($r_{\text{尿铝}} = 0.238, P = 0.069; r_{\text{血清铝}} = 0.261, P = 0.056$)。

2.2 两组受试对象精液常规及精子线粒体 PARL 蛋白水平检测结果比较 与对照组比较,试验组精子存活率、精子活力及线粒体 PARL 蛋白水平均明显降低,精子畸形率却显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组间其余精液指标虽有差异,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。相关性分析结果显示,精子线粒体 PARL 蛋白水平与精子活力、精子存活率呈正相关($r_{\text{精子活力}} = 0.713, P = 0.012; r_{\text{精子存活率}} = 0.628, P = 0.008$);而精子畸形率与精子线粒体 PARL 蛋白水平表现为负相关($r_{\text{精子畸形率}} = 0.953, P = 0.002$)。

表 2 两组作业环境铝、血清、尿液铝水平测定结果比较

组别	n	作业环境铝(mg/m ³)		尿液铝(μ g/L)		血清铝(μ g/L)	
		浓度范围	浓度($\bar{x} \pm s$)	浓度范围	浓度($\bar{x} \pm s$)	浓度范围	浓度($\bar{x} \pm s$)
试验组	162	3.08~13.68	7.23 \pm 1.50	7.86~28.60	13.55 \pm 3.81	0.92~4.93	2.82 \pm 0.77
对照组	162	0.08~0.86	0.31 \pm 0.11	2.16~9.36	5.11 \pm 1.28	0.51~1.70	1.06 \pm 0.41
t			58.380		4.255		6.315
P			<0.01		0.038		0.001

表 3 两组精液常规检测结果及线粒体 PARL 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	精液量(mL)	pH	液化时间(min)	精子存活率(%)	凝集(%)
试验组	162	3.21 \pm 1.73	7.21 \pm 0.25	24.82 \pm 8.93	48.28 \pm 11.93	8.82 \pm 1.23
对照组	162	3.74 \pm 1.66	7.32 \pm 0.32	19.74 \pm 7.27	68.83 \pm 14.84	6.93 \pm 1.76
t		0.642	0.831	1.823	5.203	1.932
P		0.418	0.296	0.136	0.011	0.098

续表 3 两组精液常规检测结果及线粒体 PARL 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	精子密度(1×10^6)	圆细胞(1×10^6)	精子活力(%)	精子畸形率(%)	线粒体 PARL 蛋白(ng/mL)
试验组	162	22.23 \pm 9.63	4.02 \pm 0.88	21.31 \pm 8.33	30.75 \pm 8.92	4.59 \pm 1.06
对照组	162	26.82 \pm 10.41	3.81 \pm 0.83	52.91 \pm 12.74	16.92 \pm 6.16	16.54 \pm 4.12
t		0.932	0.404	8.82	7.623	6.132
P		0.199	0.617	<0.01	<0.01	0.001

2.3 两组研究对象 PARL 基因 C44055G 多态性检测结果比较 经 H-W 平衡检验, 两组的 PARL 基因 C44055G 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 符合 H-W 群体遗传平衡法则, 具有群体代表性。试验组的 CG 及 GG 基因型的分布频率高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。进一步分析发现不同基因型间精子线粒体 PARL 水平差异有统计学意义 ($P > 0.05$)。组间两两比较结果表明, GG 基因型 PARL 水平显著低于 CG 和 CC 型 ($P < 0.05$), CG 型、CC 型之间的男性 PARL 水平差异也有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5、图 1。

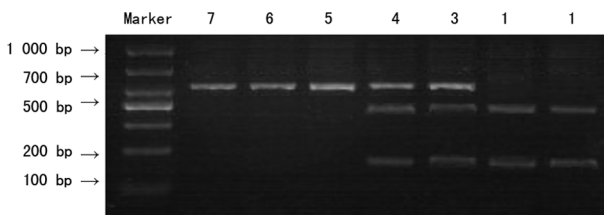
表 4 两组 PARL 基因 C44055G 检测结果 [$n(\%)$]

组别	n	C44055G			H-W
		CC	CG	GG	P
试验组	162	97(59.9)	52(32.1)	13(8.0)	0.121
对照组	162	112(69.1)	43(26.5)	7(4.3)	0.282
χ^2		3.729			
P		0.155			

表 5 PARL 基因不同基因型精子线粒体 PARL 蛋白水平 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

基因型	n	线粒体 PARL 蛋白	F	P
CC	209	12.45 ± 5.18 ^{ab}		
CG	95	9.24 ± 4.02 ^a	5.157	<0.01
GG	20	3.38 ± 0.94		

^a: $P < 0.05$, 与 GG 基因型比较; ^b: $P < 0.05$, 与 CG 基因型比较



1~2: GG 基因型; 3~4: CG 基因型; 5~7: CC 基因型

图 1 PARL 基因 C44055G 电泳图

3 讨论

随着铝矿的开采、炼铝, 铝制品的加工、使用及食品添加剂的广泛应用, 过量的铝通过呼吸道、消化道等多种途径进入人体。进入人体的铝元素以 $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})^{3+}$ 的形式与血液中的清蛋白、转铁蛋白或枸橼酸离子结合, 并随血液分布与脑、肺、肝、肾、骨等组织中。因此过去认为血液和尿液铝浓度可以作为反映铝暴露水平的监测指标。但部分研究认为血清铝水平并不能敏感地反映铝暴露情况^[7-8]。本研究结果表明, 广西某大型铝企业的铝作业工人主要通过呼吸道摄入过量的铝, 进而引起机体血清铝和尿液铝水平显著升高, 且血清铝、尿液铝之间呈正相关, 这与

GUPTA 等^[7]认为血铝不能真实地反映铝暴露情况的结论相悖。进一步的相关性分析发现血清铝、尿液铝水平均与铝作业工龄呈正相关, 提示铝暴露不仅引起铝作业工人血清铝和尿液铝的水平升高, 而且随着铝暴露时间的增加, 铝可在体内蓄积, 进而引起血清铝和尿液铝的水平显著升高; 同时, 这一结果也提示从事铝暴露作业工作应适当调整、控制铝暴露时间或限制工作的年限, 以减轻铝暴露对作业工人的损害。

有研究表明, 高浓度铝可能是影响精子生成及数量的高危环境因素^[9]。ZHU 等^[10]发现给予 120 d 铝暴露后的大鼠精子数量、质量显著降低。而 HADI 等^[11]以 18 mg/kg 的高剂量氧化铝饲养雄性大鼠 30 d 后, 发现大鼠精子数量、精子活力及畸形精子率明显改变, 但精子功能损伤并不严重, 提示铝暴露时间对动物生殖功能的影响至关重要。本研究发现, 较对照组, 试验组的精子活力、精子存活率明显下降, 畸形率显著增高。两组在精液量、pH、黏稠度指拉丝、液化时间、凝集、精子密度和圆细胞等差异并无统计学意义 ($P > 0.05$)。分析原因可能是: 铝所引起的生殖毒性, 受铝暴露途径、水平、时间、频率、年龄、个体差异等诸多因素的影响, 因此国内外研究结论存在明显的差别^[12]。

诸多研究表明铝暴露能够诱发精子功能损害, 但其具体的毒性作用机制仍不清楚。PARL 蛋白是位于线粒体内膜上的跨膜螺旋结构蛋白, 参与了线粒体的形态改变、线粒体融合及线粒体通路的细胞凋亡等过程。有研究认为精子线粒体上的 PARL 蛋白是精子生成的关键性调控蛋白, 同时也是精子线粒体获能及能量补给的主要因子^[13]。人的 PARL 基因位于人类染色体 3q27, 由 10 个外显子和 9 个内含子组成。有研究发现发现 7 号外显子 44055 位点的 C/G 突变 (C44055G), 导致 PARL 第 262 位的亮氨酸被缬氨酸替换 (Leu262Val 替换), 这替换进而影响 PARL 蛋白第 4 跨膜区保守氨基酸的改变, 从而导致了 PARL 分泌减少或活性降低。进而导致线粒体数量、形态和功能的改变, 从而引起机体生理功能的改变^[14]。本研究发现, 铝暴露工人的精子线粒体 PARL 蛋白水平明显降低, 且与精子活力、存活率、精子畸形率相关, 说明过量铝可能引起 PARL 蛋白水平的降低, 进而导致精子供能系统失衡, 诱发精子活力下降, 同时启动精子细胞凋亡, 继而精子存活率降低等不良结局^[15]。在本研究中, 铝暴露作业工人 PARL 基因 CG 及 GG 基因型的分布频率明显高于对照组, 但差异并无统计学意义 ($P < 0.05$), 但分析原因可能是: (1) PARL 基因 Leu262Val 替换不是导致广西铝暴露工人精子线粒体 PARL 水平低下的原因。这与 HADI 等^[11]研究 PARL 蛋白基因 Leu262Val 多态性与 2 型糖尿病的

结论相一致,但与 CURRAN 等^[14]认为高加索人 PARL 基因 Leu262Val 替换严重影响线粒体的数量及结构,导致线粒体供能不足进而细胞凋亡的结论不一致(研究对象的种族不同,基因遗传规律存在差异);(2)PARL 基因 C44055G 多态性可能是广西铝暴露工人精子质量下降危险因素,但引起精子质量的影响因素有环境、遗传、生活习惯等诸多因素,可能本研究纳入研究对象选取上具有局限性,不足以检测出相关性。PARL 基因 C44055G 不同基因型男性精子线粒体 PARL 水平有显著差异间接验证了这一结论。

综上所述,铝暴露降低铝作业工人精子活力和存活率,增加精子畸形率,而且这些改变与 PARL 蛋白水平密切相关。然而,铝致生殖毒作用损伤的机制及 PARL 基因 C44055G 多态性是否是下调精子线粒体 PARL 蛋白的作用机制目前仍尚未明确,需后续深入研究加以论证。

参考文献

- [1] MUHAMMAD R, LEI Y, XIU W W, et al. Mechanisms of organic acids and boron induced tolerance of aluminum toxicity: A review[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 165(1):25-35.
- [2] MOHAMMAD N S, ARAFA M H, ATTEIA H H. Coenzyme Q10 and fish oil synergistically alleviate aluminum chloride-induced suppression of testicular steroidogenesis and antioxidant defense [J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(11):1319-1334.
- [3] WUST R, MAURER B, HAUSER K, et al. Mutation analyses and association studies to assess the role of the presenilin-associated rhomboid-like gene in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 39(217):13-15.
- [4] BORENGASSER S J, FASKE J, KANG P, et al. In utero exposure to prepregnancy maternal obesity and postweaning high-fat diet impair regulators of mitochondrial dynamics in rat placenta and offspring[J]. *Physiol Genomics*, 2014, 46(23):841-850.
- [5] SHARMA R, HARLEV A, AGARWAL A, et al. Cigarette smoking and semen quality: a new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(4):635-645.
- [6] BURTON C, SHI H, MA Y. Development of a high-performance liquid chromatography-Tandem mass spectrometry urinary pterinomics workflow[J]. *Anal Chim Acta*, 2016, 927(1):72-81.
- [7] GUPTA A. Ferric citrate hydrate as a phosphate binder and risk of aluminum toxicity[J]. *Pharmaceuticals*, 2014, 7(10):990-998.
- [8] ADAMS J, HOWSMON D P, KRUGER U, et al. Significant association of urinary toxic metals and autism-related symptoms-a nonlinear statistical analysis with cross validation[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0169526.
- [9] KLEIN J P, MOLD M, MERY L, et al. Aluminum content of human semen; Implications for semen quality[J]. *Reproduct Toxicol*, 2014, 50(1):43-48.
- [10] ZHU Y Z, SUN H, FU Y, et al. Effects of sub-chronic aluminum chloride on spermatogenesis and testicular enzymatic activity in male rats[J]. *Life Sci*, 2014, 102(1):36-40.
- [11] HADI A H A, JAFFAT H S. Effect of Aluminum-containing antacid on sperm parameters and testicular structure in male rats[J]. *Int J PharmTech Res*, 2016, 9(3):267-271.
- [12] PANDEY G, JAIN G C. A review on toxic effects of aluminium exposure on male reproductive system and probable mechanisms of toxicity [J]. *Int J Toxicol Applied Pharmacol*, 2013, 3(3):48-57.
- [13] WU H, CHEN Q. Hypoxia activation of mitophagy and its role in disease pathogenesis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(12):1032-1046.
- [14] CURRAN J E, JOWETT J B, ABRAHAN L J, et al. Genetic variation in PARL influences mitochondrial content [J]. *Hum Genet*, 2010, 127(2):183-190.
- [15] ASHRAFI G, SCHWARZ T L. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria[J]. *Cell Death Different*, 2013, 20(1):31-42.

(收稿日期:2019-01-22 修回日期:2019-03-10)