

小檗碱对脂多糖诱导的 THP-1 细胞相关炎症反应因子的影响

刘司漩 刘云峰 尹建红 章毅 许林鑫 杨静

【摘要】 目的 通过观察小檗碱对脂多糖诱导的人单核细胞(THP-1)相关炎症反应因子表达的影响,探讨小檗碱的直接抗炎作用。**方法** 小檗碱毒性作用分析:体外培养 THP-1 细胞,分为对照组和不同浓度小檗碱组(小檗碱 5, 10, 20, 50 $\mu\text{mol/L}$),分别孵育 6 h, 24 h, 48 h, 收集培养上清,应用乳酸脱氢酶(LDH)微量释放法检测不同浓度小檗碱对 THP-1 细胞的毒性作用。小檗碱对脂多糖诱导的 THP-1 细胞炎症因子的影响:分为对照组、脂多糖组(1 $\mu\text{g/ml}$)、不同浓度小檗碱 + 脂多糖组(小檗碱 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ + 1 $\mu\text{g/ml}$ 脂多糖),分别孵育 6 h, 24 h, 48 h, 收集培养上清,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的水平。**结果** 当小檗碱浓度 $< 20 \mu\text{mol/L}$ 时, THP-1 细胞经小檗碱干预 6 h, 24 h, 48 h 之后, 细胞存活率在 90% 以上, 与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。小檗碱呈剂量依赖性的降低脂多糖诱导的 THP-1 细胞培养上清 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平。6 h 时, 20 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 水平与脂多糖组相比显著下降($P < 0.05$); 24 h 时, 20 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组 IL-8 和 TNF- α 水平与脂多糖组相比均显著下降($P < 0.05$); 48 h 时, 5 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组 TNF- α 水平显著低于脂多糖组($F = 92.625, P < 0.05$); 10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平亦显著低于脂多糖组($P < 0.05$); 20 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平亦显著低于脂多糖组($P < 0.05$)。**结论** 小檗碱可显著降低脂多糖诱导的 THP-1 细胞分泌炎症反应因子, 且具有一定的剂量-效应关系。

【关键词】 小檗碱; 脂多糖; THP-1 细胞; 炎症因子

Effects of berberine on inflammatory cytokines induced by lipopolysaccharide in THP-1 cells

Liu Sixuan*, Liu Yunfeng, Yin Jianhong, Zhang Yi, Xu Linxin, Yang Jing. *Department of Endocrinology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Corresponding author: Yang Jing, Email: yangjlm@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of berberine (BBR) on expression of inflammatory cytokines in THP-1 cells induced by lipopolysaccharide (LPS), and investigate the anti-inflammatory effects of BBR. **Methods** For analysing the toxicity of BBR on THP-1 cells, THP-1 cells were divided into control group, and different concentrations of BBR groups (BBR 5, 10, 20, 50 $\mu\text{mol/L}$). After incubation for 6, 24 and 48 hours, lactate dehydrogenase (LDH) released from THP-1 cells was used to assay the cytotoxicity of BBR. For analysis of the effects of BBR on inflammatory cytokines induced by LPS in THP-1 cells, THP-1 cells were divided into control group, LPS group (1 $\mu\text{g/mL}$ LPS), and different concentrations of BBR with LPS groups (BBR 5, 10 and 20 $\mu\text{mol/L}$ + 1 $\mu\text{g/mL}$ LPS). After 6, 24 or 48 hours of incubation, the concentrations of inter-leukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor (TNF)- α in the culture medium were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The survival rates of THP-1 cells were all over 90% after treated with BBR lower than 20 $\mu\text{mol/L}$ for 6, 24 and 48 hours. BBR decreased the release of IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α from THP-1 cells in a dose-dependent manner. After 6 hours, 20 $\mu\text{mol/L}$ of BBR decreased

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.04.005

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373464, 81270882); 山西省自然科学基金资助项目(2013011047-3, 2012011039-8); 山西省卫生厅科研课题(201201062); 山西省回国留学人员科研资助项目(2013-111); 山西省留学人员择优启动项目(2011-762, 2013-68); 中华医学临床医学科科研专项资金资助项目(13040440429)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第一医院内分泌科(刘司漩, 刘云峰, 尹建红, 许林鑫, 杨静); 030001 太原, 山西医科大学基础医学院药理教研室(章毅)

通信作者: 杨静, Email: yangjlm@126.com

the secretion of IL-1 β , IL-8 and TNF- α significantly compared with LPS group ($P < 0.05$). After 24 hours, the secretion of IL-8 and TNF- α was decreased significantly in 20 $\mu\text{mol/L}$ of BBR + LPS group compared with those in LPS group ($P < 0.05$). After 48 hours, the secretion of TNF- α was decreased significantly ($F=92.625, P < 0.05$) in 5 $\mu\text{mol/L}$ BBR + LPS group, the secretion of IL-1 β , IL-6 and TNF- α were decreased (all $P < 0.05$) in 10 $\mu\text{mol/L}$ BBR + LPS group, and the secretion of IL-1 β , IL-6 and TNF- α were decreased in 20 $\mu\text{mol/L}$ BBR + LPS group compared with those in LPS group (all $P < 0.05$). **Conclusion** BBR can decrease the secretion of inflammatory cytokines in THP-1 cells induced by LPS in a dose-dependent manner.

【Key words】 Berberine; THP-1 cells; Lipopolysaccharide; Inflammatory cytokines

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 233-236)

糖尿病在我国已成为一个严重的公共健康问题, 2007 年我国糖尿病发病率已达到 9.7%。近期研究显示, 2 型糖尿病不仅是一种代谢性疾病, 亚临床慢性炎症反应也是糖尿病自然病程中的一个共同特征, 而炎症因子如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 与糖尿病的流行及发病、糖尿病并发症特别是心、脑血管疾病密切相关^[1]。

小檗碱是一个从草药中提取的生物碱, 是中药黄连的主要成分, 传统上作为抗菌药广泛应用。小檗碱的其他药理效应已被证实, 包括抗微生物、抗肿瘤、抗炎、降低低密度脂蛋白-胆固醇, 减轻体重^[2]。笔者先前的研究也证实, 小檗碱可通过调节人脂肪因子的分泌而改善糖尿病患者胰岛素抵抗^[3]。虽然大量报道显示小檗碱具有抑制炎症反应的作用, 但是其直接抗炎机制尚不十分明确。

脂多糖是革兰阴性菌细胞壁上的特有化学成分, 可诱导炎症反应与氧化应激, 同时伴随 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等炎症因子的升高。本研究根据前期结果通过体外应用 LPS 刺激培养人单核细胞(THP-1 细胞)建立炎症反应模型^[4]。通过给予小檗碱干预, 进一步观察 THP-1 细胞相关炎症因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α)的变化。

1 材料与方法

1.1 材料 THP-1 细胞: RPMI1640 培养基、胎牛血清(美国 GIBCO 公司); 酶联免疫分析法(ELISA)试剂盒(美国 BD 公司); 乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(南京建成生物工程研究所); 小檗碱(中国药品生物制品检定所); 流式细胞仪(美国 BD 公司); 酶标仪(Bio-Tek ELX808)。

1.2 THP-1 细胞培养 THP-1 细胞系常规培养在含有 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基中, 培养条件为 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的湿润无菌环境, 每 4~6 d 换液 1 次。

1.3 台盼蓝染色判断细胞存活率 取对数期 THP-1 细胞悬液 10 μl , 加入 90 μl 培养基和 100 μl 台盼蓝

染料, 混匀后镜下观察计数, 当存活率 > 90%, 方可满足下一步实验要求。

1.4 LDH 微量释放法检测小檗碱的毒性作用 取对数期细胞, 以 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 浓度接种于 24 孔板, 设置培养基空白组, 标准组, 小檗碱实验组(小檗碱 5、10、20、50 $\mu\text{mol/L}$)和小檗碱对照组, 分别培养 6 h、24 h、48 h 后离心收集各组上清, 实验组与对照组各取 20 μl 加入 96 孔板, 各组再加入 25 μl 基质缓冲液, 25 μl 2,4-二硝基苯肼, 250 μl 0.4 mol/L NaOH 溶液, 混匀, 室温放置 5 min 后终止, 酶标仪检测 450 nm 处 OD 值, 记录各组吸光度值。存活率 = $1 - \text{LDH 漏出率} = 1 - (\text{实验组 OD 值} - \text{对照组 OD 值}) / (\text{标准组 OD 值} - \text{空白组 OD 值}) \times 100\%$, 每组重复 3 次。

1.5 ELISA 法检测 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 取对数期细胞, 以 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 浓度接种于 24 孔板, 设置对照组、模型组(1 $\mu\text{g/ml}$ 脂多糖)、不同浓度小檗碱组(5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ + 1 $\mu\text{g/ml}$ 脂多糖), 收集各组 6 h、24 h、48 h 培养基上清, 检测 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 及 IL-8, 并应用 Bio-Tek ELX808 型酶标仪测定 450 nm 处样品 OD 值, 绘制标准曲线, 每组重复 3 次。

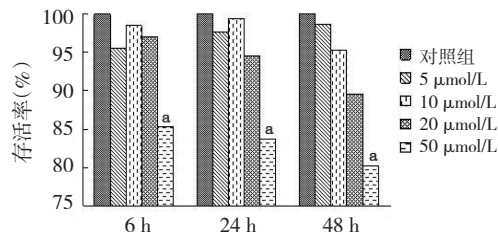
1.6 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计学软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析, 满足方差齐性时用 *LSD-t* 法进行两两比较, 不满足则采用 *Nemenyi* 法进行两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 THP-1 细胞存活率 台盼蓝染色后镜下观察, 死细胞被染成明显的蓝色, 而活细胞拒染呈无色透明状, 计数结果显示, 镜下 THP-1 活细胞比例均在 95% 以上, 提示细胞状态良好, 可进行下一步实验。

2.2 小檗碱对 THP-1 细胞存活率的影响 随着小檗碱浓度的增加及作用时间的延长, THP-1 细胞的存活率均呈逐渐下降趋势。在正常培养的 THP-1 细胞中依浓度梯度加入小檗碱, 结果显示, 当小檗碱浓度小于 20 $\mu\text{mol/L}$ 时, 干预 THP-1 细胞 6 h、24 h、

48 h 之后,细胞存活率在 90% 以上,与对照组相比差异无统计学意义(P 均 >0.05)。当继续增加小檗碱浓度至 50 $\mu\text{mol/L}$ 时,THP-1 细胞 6 h LDH 的释放率 $>10\%$,即小檗碱产生了一定的毒性作用,20 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱对 THP-1 细胞达到最佳刺激效果(图 1)。



注:与对照组相比, $P < 0.05$

图 1 不同浓度小檗碱对 THP-1 细胞存活率的影响 ($n=3$)

2.3 小檗碱对脂多糖诱导下 THP-1 细胞相关炎症因子的影响 6 h 时,5 $\mu\text{mol/L}$ 与 10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组与脂多糖组相比,4 种细胞因子分泌差异无统计学意义。而 20 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组与脂多糖组相比,IL-1 β 、IL-8、TNF- α 分泌显著下降(P 均 <0.05);24 h 时,5 $\mu\text{mol/L}$ 与 10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组与脂多糖组相比,4 种细胞因子分泌差异无统计学意义。而 20 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组与脂多糖组相比,IL-8 和 TNF- α 分泌均显著下降(P 均 <0.05);48 h 时,5 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组 TNF- α 的分泌显著低于脂多糖组($F=92.625, P<0.05$);10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的分泌显著

低于脂多糖组(P 均 <0.05);而 20 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱 + 脂多糖组 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 的分泌亦显著低于脂多糖组(P 均 <0.05),见表 1。

3 讨论

研究显示,低度慢性炎症反应通过诱导胰岛素抵抗而促进肥胖者糖尿病的发生和发展^[5]。糖尿病时,单核细胞通过产生大量的炎症介质,包括细胞因子、趋化因子和花生四烯酸,导致炎症反应、感染及糖尿病动脉粥样硬化等并发症的发生、发展^[6]。前期研究发现,THP-1 细胞在脂多糖的刺激作用下,可与 Toll 样受体结合,进而激活 c-Jun 氨基末端激酶、丝裂原活化蛋白激酶 p38、转录因子 NF- κ B 相关因子 2 和核因子- κ B 等细胞内信号通路,诱导宿主细胞炎症因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 的产生。研究显示,IL-1 β 、IL-6 可促进胰岛素分泌,与胰岛素抵抗相关,高血糖可促进胰岛细胞分泌 IL-1 β 、IL-6,进而促进 B 淋巴细胞分化,产生大量 IgG,过量的 IgG 可促进杀伤性 T 淋巴细胞过度激活,该作用与其他细胞因子和效应因子产生的细胞毒作用结合,可致胰岛 β 细胞死亡,同时 IL-1 β 、IL-6 可刺激血管内皮生长因子的释放,使平滑肌细胞增殖、内皮通透性增加,引起血管的早期损伤。大量 IL-1 β 、IL-6 可对胰岛细胞产生直接的细胞毒作用,从而加快糖尿病的发生^[7]。IL-6 还能诱导 C 反应蛋白生成,增加心血管事件的风险^[8-10]。2 型糖尿病患者 IL-8 表达显著升高。

表 1 不同浓度小檗碱对 THP-1 细胞分泌 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	IL-1 β			IL-6		
	6 h	24 h	48 h	6 h	24 h	48 h
脂多糖组	266.43 \pm 13.64	296.28 \pm 8.71	306.18 \pm 6.74	13.76 \pm 0.87	21.19 \pm 1.78	89.77 \pm 4.33
5 $\mu\text{mol/L}$	261.95 \pm 9.39	291.49 \pm 3.86	312.30 \pm 9.15	13.11 \pm 0.82	21.16 \pm 2.18	90.68 \pm 2.12
10 $\mu\text{mol/L}$	257.89 \pm 3.44	290.06 \pm 2.40	282.77 \pm 13.99 ^b	13.17 \pm 0.54	20.66 \pm 0.61	82.59 \pm 1.37 ^a
20 $\mu\text{mol/L}$	258.83 \pm 10.00 ^a	288.31 \pm 1.85	276.58 \pm 7.28 ^b	12.89 \pm 0.69	19.75 \pm 0.35	78.43 \pm 2.74 ^b
F 值	2.155	1.406	17.792	0.761	0.818	12.623
P 值	0.171	0.310	0.001	0.547	0.519	0.002

组别	IL-8			TNF- α		
	6 h	24 h	48 h	6 h	24 h	48 h
脂多糖组	618.59 \pm 9.41	666.03 \pm 17.66	716.55 \pm 15.88	987.49 \pm 14.83	1039.91 \pm 11.60	1220.42 \pm 18.36
5 $\mu\text{mol/L}$	617.53 \pm 4.64	657.82 \pm 16.83	715.09 \pm 9.16	985.51 \pm 6.50	1034.88 \pm 9.85	1156.41 \pm 48.73 ^a
10 $\mu\text{mol/L}$	612.76 \pm 3.01	653.12 \pm 11.82	711.15 \pm 15.46	981.38 \pm 7.06	1043.63 \pm 46.54	1004.19 \pm 12.37 ^b
20 $\mu\text{mol/L}$	604.04 \pm 6.46 ^a	651.68 \pm 18.29 ^a	675.30 \pm 12.04 ^a	969.64 \pm 1.58 ^a	986.23 \pm 8.23 ^a	886.13 \pm 8.94 ^b
F 值	3.279	3.885	6.412	2.435	3.513	92.625
P 值	0.080	0.055	0.016	0.140	0.069	0.000

注:与脂多糖组相比,^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$; IL: 白细胞介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α

IL-8 在单核细胞促动脉粥样硬化过程中具有重要作用。单核细胞及血管内皮细胞表达 IL-8, 可以在血管腔和管壁之间产生细胞因子梯度, 促进其他细胞趋化性进入粥样硬化斑块。此外, IL-8 与 1 型糖尿病的发生、发展及糖尿病视网膜病变密切相关^[11-12]。TNF- α 能诱导产生高胰岛素血症。胰岛素抵抗时 TNF- α 的表达升高, 作用于肝脏导致 C 反应蛋白生成增多, 并通过抑制胰岛素受体酪氨酸激酶活性而加重胰岛素抵抗。同时, TNF- α 是导致糖尿病动脉粥样硬化的主要因子, 它能够影响血管细胞黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1, 增加单核巨噬细胞的毒性作用, 诱导胰岛素抵抗, 促进脂肪细胞抵抗素的表达而抑制脂联素的表达^[13-14]。

本研究通过在体外应用脂多糖刺激 THP-1 细胞建立炎症反应模型, 检测 LDH 释放, 观察了小檗碱对 THP-1 细胞存活率影响的剂量-效应关系。正常状态时 LDH 存在于细胞液中, 其释放与细胞膜完整性相关, 当细胞膜通透性升高时, 胞内 LDH 即释放, 因此 LDH 释放是细胞膜通透性升高的标志, 且释放量与细胞受损程度呈正相关。本研究结果显示, 随着小檗碱浓度的增加及作用时间的延长, THP-1 细胞的存活率均呈逐渐下降趋势, 提示高浓度的小檗碱可产生一定的毒性作用, 进而抑制 THP-1 细胞的体外增殖活性。而小檗碱达到 50 $\mu\text{mol/L}$ 时, THP-1 细胞 6 h LDH 的释放率 > 10%, 即小檗碱产生了一定的毒性作用。因此, 本实验选取 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱, 观察其对脂多糖诱导的 THP-1 细胞炎症因子分泌的影响。

小檗碱是一种具有多种生物学功能的生物碱, 是中药黄连的主要成分, 临床研究报道小檗碱具有改善胰岛素抵抗和降血糖作用。研究显示, 在 2 型糖尿病患者, 小檗碱能通过多条途径降低炎症反应。小檗碱通过降低基质金属蛋白酶-1、血管细胞黏附分子-1、IL-6、C 反应蛋白而改善急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗的急性炎症反应^[15]。

本研究应用不同浓度小檗碱, 干预不同时间, 观察小檗碱对脂多糖诱导的 THP-1 细胞相关炎症因子的影响, 结果显示小剂量的小檗碱(5、10 $\mu\text{mol/L}$), 作用 6 h 及 24 h 对 THP-1 细胞炎症因子无显著影响。在作用 48 h 后, 5 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱仅能降低 TNF- α 的分泌, 而 10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱可降低 THP-1 细胞 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的分泌。当应用 20 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱干预 THP-1 细胞时, 仅需 6 h 就可显著降低 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 分泌, 而当应用 20 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱干预 48 h 后, 脂多糖诱导

的 THP-1 细胞炎症因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 均显著降低, 由此表明, 高浓度的小檗碱可产生一定的毒性作用, 而一定浓度的小檗碱随着作用时间的延长, 可降低脂多糖诱导的 THP-1 细胞相关炎症反应因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α)的分泌, 且 48 h 效果最为显著, 证明小檗碱可发挥直接的抗炎作用。

本研究表明小檗碱可显著降低脂多糖诱导的 THP-1 细胞炎症因子的产生, 具有一定的直接的抗炎作用, 但其降低炎症因子水平的相关机制尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Lontchi-Yimagou E, Soibngwi E, Matsha TE, et al. Diabetes mellitus and inflammation[J]. Curr Diab Rep, 2013, 13 (3): 435-444.
- [2] Chen C, Zhang Y, Huang C. Berberine inhibits PTP1B activity and mimics insulin action[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 397 (3): 543-547.
- [3] Yang J, Yin J, Gao H, et al. Berberine improves insulin sensitivity by inhibiting fat store and adjusting adipokines profile in human preadipocytes and metabolic syndrome patients[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 363845.
- [4] 范梅琳, 刘云峰, 章毅, 等. 二甲双胍对脂多糖诱导的 THP-1 细胞相关炎症因子及凋亡的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29 (9): 801-803.
- [5] Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8: 709-716.
- [6] Kanter JE, Bornfeldt KE. Inflammation and diabetes-accelerated atherosclerosis: myeloid cell mediators [J]. Trends Endocrinol Metab, 2013, 24 (3): 137-144.
- [7] Luotola K, Pietilä A, Zeller T, et al. Associations between interleukin-1 (IL-1) gene variations or IL-1 receptor antagonist levels and the development of type 2 diabetes[J]. Intern Med, 2011, 269 (3): 322-332.
- [8] Vozarova B, Weyer C, Hanson K, et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion[J]. Obes Res, 2001, 9 (7): 414-417.
- [9] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus [J]. JAMA, 2001, 286 (3): 327-334.
- [10] Ye J, McGuinness OP. Inflammation during obesity is not all bad: Evidence from animal and human studies [J]. Physiol Endocrinol Metab, 2013, 304 (5): E466-E477.
- [11] Van Sickle BJ, Simmons J, Hall R, et al. Increased circulating IL-8 is associated with reduced IGF-1 and related to poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. [J]. Cytokine, 2009, 48 (3): 290-294.
- [12] Koskela UE, Kuusisto SM, Nissinen AE, et al. High vitreous concentration of IL-6 and IL-8, but not of adhesion molecules in relation to plasma concentrations in proliferative diabetic retinopathy [J]. Ophthalmic Res, 2013, 49 (2): 108-114.
- [13] Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance [J]. Diabetologia, 2003, 46 (12): 1594-1603.
- [14] Ruan H, Miles PD, Ladd CM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance [J]. Diabetes, 2002, 51 (11): 3176-3188.
- [15] Meng S, Wang LS, Huang ZQ, et al. Berberine ameliorates inflammation in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2012, 39 (5): 406-411.

(收稿日期: 2014-02-27)