

黄连素降低 ApoE^{-/-} 小鼠内脏脂肪素表达

万强^{1, 2}, 周凤华², 崔小冰³, 贾钰华^{2*}, 刘中勇^{4*}

- (1. 广州医科大学 附属第二医院 心血管疾病研究所, 广州 510260;
2. 南方医科大学 中医药学院, 广州 510515;
3. 南方医科大学 中西医结合医院, 广州 510315;
4. 江西中医药大学 附属医院, 南昌 330006)

【摘要】 目的:观察黄连素(Ber)对载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠主动脉粥样硬化(AS)病变、内脏脂肪素(visfatin)及炎症因子表达的影响。方法:50 只 SPF 级 8 周龄雄性 ApoE^{-/-}小鼠予高脂饲料喂养随机分为 5 组:Ber 低、中、高剂量组分别 ip 给予 Ber 2.5,5,7.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹;辛伐他汀组 ig 辛伐他汀 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹;模型组 ig 等量生理盐水。另设 10 只相同基因背景和周龄的雄性 C57BL/6J 小鼠为对照组予普通饲料喂养。16 周后测小鼠体重、血清脂质及 visfatin,血浆白介素(IL-6)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平;HE 染色观察小鼠主动脉组织 AS 斑块面积;免疫组化法测 AS 斑块内 visfatin 的表达;Western blotting 测小鼠主动脉 visfatin 蛋白的表达。结果:小鼠体重增加值,血清 visfatin,总胆固醇(TG),三酰甘油(TC),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,血浆 IL-6 及 TNF-α 含量,主动脉 visfatin 蛋白表达方面,模型组均显著高于对照组($P < 0.05$),各给药组均显著低于模型组($P < 0.05$);辛伐他汀组,Ber 中、高剂量组小鼠主动脉 AS 斑块面积比显著低于模型组($P < 0.05$)。结论:Ber 可通过降血脂、减小 AS 斑块面积、降低 IL-6 及 TNF-α 含量等发挥抗 AS 效应,其机制可能与降低 visfatin 表达有关。

【关键词】 黄连素; 动脉粥样硬化; 内脏脂肪素; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子-α

【中图分类号】 R285.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-9903(2015)05-0124-05

【doi】 10.13422/j.cnki.syfx.2015050124

Berberine Down-regulating Visfatin Expression in ApoE Knockout Mice WAN Qiang^{1, 2}, ZHOU Feng-hua², CUI Xiao-bing³, JIA Yu-hua^{2*}, LIU Zhong-yong^{4*} (1. *Institute of Cardiovascular Disease, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China*; 2. *College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Southern Medical University, Guangzhou 510515, China*; 3. *TCM Integrated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510315, China*; 4. *The Affiliated Hospital of Jiangxi University of TCM, Nanchang 330006, China*)

【Abstract】 **Objective:** To study the effect of berberine (Ber) on plaque area quantification, visfatin and inflammatory cytokines expression in ApoE knockout (ApoE^{-/-}) mice. **Method:** Fifty male 8-week-old ApoE^{-/-} mice were fed with a high fat diet and randomly assigned into five groups: model group, low-dose Ber (2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹) group, medium-dose Ber (5 mg·kg⁻¹·d⁻¹) group, high-dose Ber (7.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹) group and simvastatin (5 mg·kg⁻¹·d⁻¹) group. Ten C57BL/6J mice fed with a common diet were served as control group. Serum lipids and visfatin, plasma interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels were determined after 16 weeks. Atherosclerotic lesions in the aortic root were examined by H&E staining. Visfatin expression in the aorta and distribution in atherosclerotic plaques were identified by Western blotting

【收稿日期】 20140916(023)

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81072776,81373574,81460680);广州市海珠区科技计划项目(2013-cg-35);江西省科技计划项目(201355BBG70002)

【第一作者】 万强,博士后,住院医师,从事心血管病的实验及临床研究,Tel:15521119606,E-mail:wanqiang109559140@163.com

【通讯作者】 * 贾钰华,教授,主任医师,博士生导师,从事心血管病证的中西医结合诊治研究,Tel:18520041049,E-mail:yhjia_smu@163.com;

* 刘中勇,教授,主任医师,博士生导师,从事中西医结合诊治心血管疾病,Tel:13803527962,E-mail:liuzhongyong2014@163.com

and byimmunohistochemistry. **Result:** The add weight value, serum visfatin, triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low densty lipoprotein chdesterol (LDL-C), plasma IL-6 and TNF- α , visfatin expression in the aorta of model group were statistically increased compared with control group and each treatment group ($P < 0.05$). Atherosclerosis plaque lesions in aorta of simvastatin group, high-dose Ber group and medium-dose Ber group were statistically decreased compared with model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ber can inhibit the development of atherosclerosis by reducing serum lipids, atherosclerosis plaque, plasma IL-6 and TNF- α levels in ApoE^{-/-} mice, the mechanism is related to down-regulating visfatin expression.

[**Key words**] berberine; atherosclerosis; visfatin; interleukin-6; tumor necrosis factor- α

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)可对人类健康产生严重危害。慢性炎症反应在 AS 的形成和发展过程中起到了关键作用^[1]。内脏脂肪素(visfatin)是一种新发现的与炎症有关的脂肪细胞因子^[2]。研究发现 AS 患者血清 visfatin 显著升高,且常伴有炎症因子表达的增多^[3-4]。因此,visfatin 目前已被看做是炎症和 AS 的标记物之一,并可能作为一种促炎因子参与了 AS 的形成。

黄连素(berberine, Ber)又名小檗碱,系异喹啉生物碱,可由黄连、黄柏、三棵针等提取。研究表明其可通过抗高血脂、调节脂肪酸代谢、保护血管内皮、抗炎等多途径发挥抗 AS 作用^[5]。Ber 是否可通过下调 visfatin 的表达而发挥抗 AS 效应,还不得而知。本研究应用高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠建立 AS 动物模型,观察 Ber 对 AS 斑块面积,visfatin 的表达,血清脂质,血浆白介素-6 (IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量的干预作用,探讨 Ber 的抗 AS 作用及其可能机制。

1 材料

1.1 药物 盐酸小檗碱(批号 100901,广东华南药业集团有限公司),辛伐他汀片(批号 301814,杭州默沙东制药有限公司)。

1.2 动物 8 周龄雄性 ApoE^{-/-}小鼠及 8 周龄雄性野生型 C57BL/6J 小鼠,购自北京大学医学部动物实验中心,动物合格证号 SCXK(京)2011-0012。高脂饲料(78.85% 原粮,21% 猪油,0.15% 胆固醇)和普通饲料均由广东省医学实验动物中心配制,合格证号 SCXK(粤)2008-0002。

1.3 试剂 血清总胆固醇(TC),三酰甘油(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(批号 R907BLA,181ALL,537UN,M10001,北京中生北控生物科技公司),visfatin ELISA 试剂盒(批号 GO-Y11562,美国 R&D 公司),IL-6,TNF- α ELISA 试剂盒(批号 80278020、80011055,美国 EBioscience 公司),visfatin 单克隆抗

体(批号 130-09,美国 Peprotech 公司), β -actin 单克隆抗体(批号 4967S,美国 Cell Signaling Technology 公司),辣根酶标记山羊抗鼠 IgG(批号 sc-2004,美国 Santa cruz 公司),生物素标记山羊抗兔 IgG(批号 BA-1000,美国 Vector Laboratories 公司)。

1.4 仪器 RM2235 型切片机(德国 Leica 公司),7020 型全自动生物化学分析仪(日本日立公司),Macromax 型低温高速离心机(美国 Thermo Electron 公司),TS100-F 型荧光倒置显微镜(日本 Nikon 公司),MK3 型酶标定量测定仪(德国 Thermo 公司),Image Station 2000MM 型成像系统(日本 Kodak 公司),JY-SCZ2 型 SDS 电泳系统(北京君意东方电泳设备有限公司),1703940 型半干转膜仪(美国 Bio-rad 公司)。

2 方法

2.1 动物分组及处理 50 只雄性 ApoE^{-/-}小鼠予高脂饲料喂养随机分为 5 组:Ber 低、中、高剂量组分别 ip 给予 Ber 2.5,5,7.5 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹;辛伐他汀组 ig 辛伐他汀 5 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹;模型组 ig 等剂量生理盐水。另设 10 只相同基因背景和周龄的雄性 C57BL/6J 小鼠为对照组予普通饲料喂养。给药 16 周后称重并处死小鼠。

2.2 血清脂质及 visfatin,血浆 IL-6 及 TNF- α 含量测定 小鼠麻醉后摘除眼球采血,3 000 r $\cdot$ min⁻¹离心 10 min 收集血清及血浆,全自动生化分析仪测血清 TC, TG, LDL-C 及 HDL-C。ELISA 法测血清 visfatin,血浆 IL-6 及 TNF- α 含量,具体操作参照试剂盒说明书。

2.3 主动脉 AS 斑块面积的测定 打开小鼠腹腔和胸腔,分离整条主动脉,4% 多聚甲醛固定后于 4 $^{\circ}$ C 冰箱内过夜,次日常规脱水、石蜡包埋并连续切片,厚度 5 μ m,制作石蜡切片,HE 染色镜下检测主动脉 AS 斑块面积比。

2.4 主动脉 AS 斑块内 visfatin 表达的检测 主动脉标本制备石蜡切片,免疫组化法检测,镜下观测

visfatin 表达和分布情况,动脉及斑块内棕褐色颗粒为目标蛋白表达的阳性着色。

2.5 主动脉 visfatin 蛋白表达的测定 主动脉标本在液氮中研磨离心收集组织蛋白,Western blotting 检测 visfatin 蛋白的表达并分析条带积分吸光度(*IA*),以 β -actin 为内参。

2.6 统计学分析 统计处理用 SPSS 13.0 统计软件,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间用 *t* 检验,多组间用单因素方差分析检验及 Bonferroni 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 体重增加 模型组体重增加显著高于 C57BL/6J 对照组 ($P < 0.05$) 各给药组体重增加均显著低于模型组 ($P < 0.05$)。Ber 高、中、低剂量组与辛伐他汀组无显著差异。Ber 高、中、低剂量组间无显著差异,见表 1。

3.2 血清脂质 模型组血清 TG,TC,LDL-C 显著高于 C57BL/6J 对照组 ($P < 0.05$),HDL-C 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。各给药组血清 TG,TC,LDL-C 均低

于模型组 ($P < 0.05$),HDL-C 高于模型组 ($P < 0.05$)。与模型组相比,Ber 高剂量组、辛伐他汀组血清 TC,TG,LDL-C 显著降低 ($P < 0.05$)。Ber 高剂量组血脂水平低于 Ber 低、中剂量组,其中 TG 水平降低尤为明显 ($P < 0.05$),见表 1。

3.3 血清 visfatin 含量 模型组血清 visfatin 显著高于对照组 ($P < 0.01$);各给药组较模型组显著降低 ($P < 0.01$)。见表 2。

3.4 血浆 IL-6 及 TNF- α 含量 模型组小鼠血浆 IL-6,TNF- α 显著高于对照组 ($P < 0.01$);各给药组小鼠血浆 IL-6,TNF- α 均显著低于模型组 ($P < 0.01$)。辛伐他汀组小鼠血浆 TNF- α 显著低于 Ber 低、中剂量组 ($P < 0.05$)。见表 2。

3.5 主动脉 visfatin 蛋白的表达 主动脉 visfatin 蛋白表达模型组显著高于对照组 ($P < 0.01$);各给药组显著低于模型组 ($P < 0.05$);辛伐他汀组显著高于 Ber 高剂量组 ($P < 0.01$),并显著低于 Ber 低剂量组 ($P < 0.01$),而与 Ber 中剂量组无显著差异。见表 2 及图 1。

表 1 Ber 对小鼠体重增加值及血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of berberin on add weight value and serum lipids of mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	初始体重 /g	体重增加 /g	TC /mmol·L ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹	HDL-C /mmol·L ⁻¹	LDL-C /mmol·L ⁻¹
对照	—	20.32 ± 1.24	7.42 ± 0.74 ^{1,2)}	7.22 ± 0.34 ^{1,2)}	1.02 ± 0.25 ^{1,2)}	4.54 ± 0.36 ¹⁾	1.07 ± 0.39 ^{1,2)}
模型	—	20.58 ± 1.47	11.63 ± 1.44 ²⁾	22.24 ± 1.82 ²⁾	10.14 ± 0.85 ²⁾	1.97 ± 0.89 ²⁾	6.50 ± 0.43 ²⁾
辛伐他汀	5	20.46 ± 1.58	6.74 ± 1.11 ¹⁾	13.54 ± 0.85 ¹⁾	3.58 ± 0.59 ¹⁾	3.92 ± 0.75 ¹⁾	2.18 ± 0.29 ¹⁾
Ber	2.5	20.33 ± 1.29	7.26 ± 0.89 ¹⁾	16.94 ± 0.57 ^{1,2)}	4.81 ± 0.59 ^{1,2)}	2.25 ± 0.76 ²⁾	3.72 ± 0.37 ^{1,2)}
	5	20.73 ± 1.54	6.93 ± 0.91 ¹⁾	14.98 ± 0.67 ^{1,2)}	4.18 ± 0.47 ¹⁾	2.65 ± 0.56 ²⁾	2.30 ± 0.22 ¹⁾
	7.5	20.25 ± 1.79	6.17 ± 0.78 ¹⁾	13.04 ± 0.85 ¹⁾	2.32 ± 0.46 ^{1,2)}	3.54 ± 0.45 ¹⁾	2.02 ± 0.35 ¹⁾

注:与模型组比¹⁾ $P < 0.05$;与辛伐他汀组比²⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 Ber 对小鼠血清 visfatin,血浆 IL-6 及 TNF- α ,主动脉 visfatin 蛋白相对表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of berberin on serum visfatin, plasma IL-6 and TNF- α levels, visfatin expression in aorta of mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	血清 visfatin /μg·L ⁻¹	血浆 IL-6 /ng·L ⁻¹	血浆 TNF- α /ng·L ⁻¹	主动脉 visfatin / β -actin
对照	—	70.51 ± 7.67 ^{1,2)}	41.44 ± 3.71 ^{1,2)}	82.46 ± 4.47 ^{1,2)}	0.24 ± 0.11 ^{1,2)}
模型	—	236.97 ± 17.19 ²⁾	86.33 ± 5.30 ²⁾	168.85 ± 7.96 ²⁾	1.07 ± 0.23 ²⁾
辛伐他汀	5	144.87 ± 10.53 ¹⁾	58.08 ± 6.04 ¹⁾	121.68 ± 5.25 ¹⁾	0.42 ± 0.15 ¹⁾
Ber	2.5	200.52 ± 8.96 ^{1,2)}	68.95 ± 4.98 ¹⁾	138.85 ± 6.02 ^{1,2)}	0.65 ± 0.18 ^{1,2)}
	5	172.67 ± 8.31 ^{1,2)}	60.49 ± 5.63 ¹⁾	136.71 ± 4.52 ^{1,2)}	0.38 ± 0.16 ¹⁾
	7.5	151.23 ± 8.41 ¹⁾	52.35 ± 5.76 ¹⁾	128.76 ± 4.81 ¹⁾	0.29 ± 0.13 ^{1,2)}

3.6 主动脉 AS 斑块面积比 对照组小鼠主动脉未见 AS 病灶。辛伐他汀组、Ber 中、高剂量组小鼠

AS 斑块面积较模型组分别减少 61.34% ($P < 0.01$),37.86% ($P < 0.05$),53.27% ($P < 0.01$)。

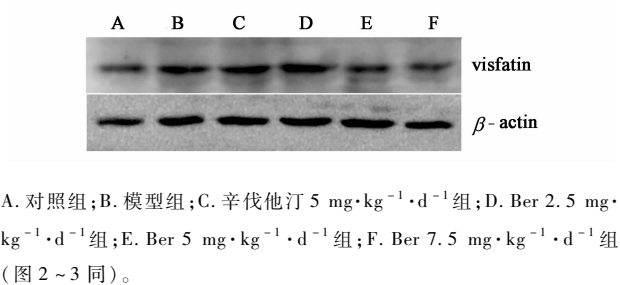


图 1 Ber 对小鼠主动脉 visfatin 蛋白相对表达的影响
Fig. 1 Effect of berberin on visfatin expression in aorta of ApoE^{-/-} mice

Ber 高剂量组 AS 斑块面积比显著低于 Ber 中、低剂量组 ($P < 0.05$)。见图 2。

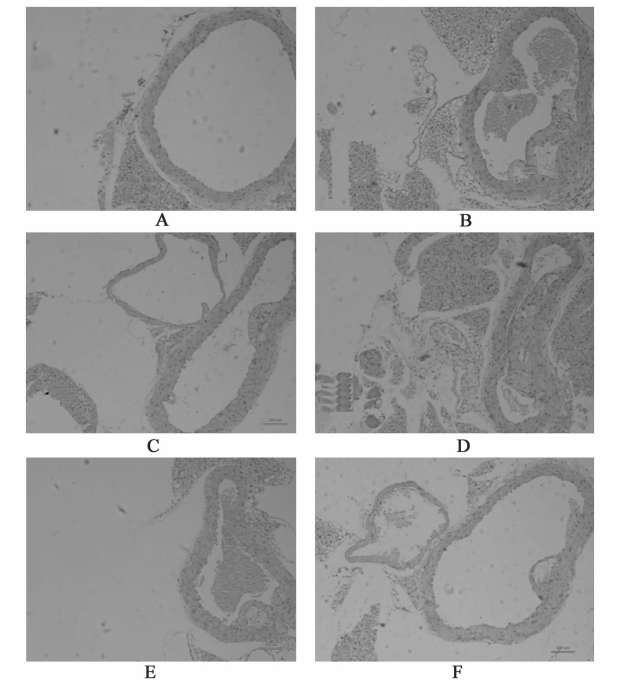


图 2 Ber 对小鼠主动脉 AS 斑块面积的影响 (HE, ×40)
Fig. 2 Effect of berberin on atherosclerotic lesions in aorta of ApoE^{-/-} mice (HE, ×40)

3.7 主动脉 AS 斑块内 visfatin 的表达 各给药组均显著低于模型组 ($P < 0.05$)。Ber 高剂量组显著低于 Ber 中、低剂量组 ($P < 0.05$)。见图 3。

4 讨论

AS 是众多缺血性心、脑血管疾病的主要病因及病理基础,其发病机制至今尚未完全明确。visfatin 是一种近几年新发现的与炎症相关的脂肪细胞因子,具有延缓中性粒细胞凋亡、模拟胰岛素样作用、参与炎症应答、调节脂质代谢等广泛的生物学功能,并可作为 AS 形成、内皮功能紊乱、血管损伤的临床标记物^[6]。visfatin 与 AS 形成密切相关,AS 患者血清及不稳定粥样斑块巨噬细胞内 visfatin 含量显著

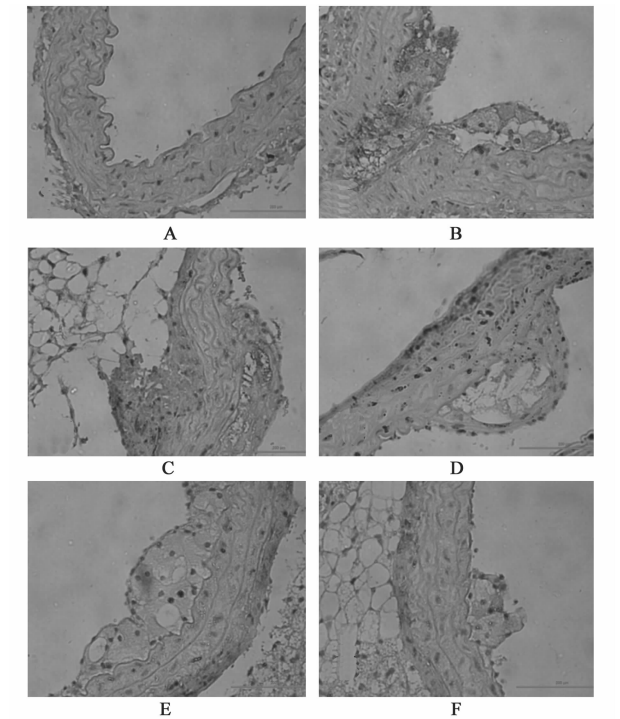


图 3 Ber 对小鼠主动脉 AS 斑块内 visfatin 表达的影响 (免疫组化染色, ×200)
Fig. 3 Effect of berberin on visfatin expression in aorta of ApoE^{-/-} mice (immunohistochemistry, ×200)

高于正常人群^[4, 7]。本课题组近期研究发现空气悬浮颗粒可通过上调 ApoE^{-/-} 小鼠体内 visfatin 表达诱导炎症和氧化应激的发生,促进 AS 的发生^[8]; visfatin 还可通过上调清道夫受体 SR-A 和 CD-36 的表达,诱导胆固醇堆积至巨噬细胞以促进 AS 的形成^[9]。ApoE^{-/-} 小鼠可产生泡沫细胞的堆积和血浆胆固醇的显著增高等自发性损伤^[10],已成为 AS 研究领域应用最多的动物模型。本研究结果显示模型组小鼠血清 visfatin 含量,主动脉 visfatin 蛋白表达及主动脉 AS 斑块内 visfatin 表达均显著高于对照组小鼠,证实了 visfatin 与 AS 之间存在着明确的相关性,visfatin 可能参与了 AS 的发生、发展过程。予 Ber 干预后 ApoE^{-/-} 小鼠血清 visfatin 含量、主动脉 visfatin 蛋白表达及主动脉 AS 斑块内 visfatin 表达均显著降低,提示 Ber 可下调 AS 小鼠 visfatin 的表达,这可能是 Ber 的抗 AS 作用机制之一。

血脂代谢异常是 AS 的启动因子。Ber 的调脂作用机制包括通过上调脂肪组织维生素 D 受体 (VDR) 及胰岛素诱导基因 2 (Insig-2) mRNA 的表达^[11];增强脂蛋白脂酶 (LPL) 活性来降低血浆 TG 水平^[12];激活细胞外 ERK 通路,作用于 LDL 受体 (LDLR) 基因 3' 非翻译区,稳定 LDLR 的 mRNA 水

平而增加 LDLR 的表达,从而增加肝细胞对于胆固醇的清除^[13];降低过氧化脂质体增殖激活受体 (PPART γ 2) 和 CAAT 增强子结合蛋白 (C/EBP α) mRNA 的表达而抑制脂肪细胞的分化^[14]。本实验结果亦证实 Ber 在调节 ApoE^{-/-}小鼠血脂方面具有良好效果,其机制可能与 Ber 下调 ApoE^{-/-}小鼠血清 visfatin 含量有关。

IL-6、TNF- α 等炎症因子常被作为预测将来发生心血管危险性事件的指标,与 AS 的形成密切相关。IL-6 可通过诱导血小板源生长因子,促进血管平滑肌增殖而促进 AS 的发展;还可通过促进血管平滑肌细胞增生及诱导肝细胞产生纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1),促进血栓的形成,加速 AS 的发展^[15]。TNF- α 能通过诱导血小板的黏附,增加白细胞的趋化,促进单核细胞对内皮细胞的黏附作用、促进凝血、降低血管平滑肌细胞活性等机制,参与 AS 的发生^[16-17]。本研究结果表明 Ber 能显著抑制 AS 小鼠 IL-6 和 TNF- α 的表达,发挥抗 AS 的作用,其抗炎机制可能与 Ber 下调 ApoE^{-/-}小鼠血清 visfatin 含量有关。

笔者的研究表明,Ber 可通过降血脂、减小 AS 斑块面积、降低 IL-6 及 TNF- α 含量等发挥抗 AS 效应,其机制可能与降低 visfatin 表达有关。而 Ber 降低 visfatin 表达的具体分子机制尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2):115-126.

[2] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin; a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. Science, 2005, 307(5708):426-430.

[3] Liu S W, Qiao S B, Yuan J S, et al. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 71(2):202-207.

[4] Kong Q X, Xia M, Liang R Q, et al. Increased serum visfatin as a risk factor for atherosclerosis in patients with ischaemic cerebrovascular disease[J]. Singapore Med J, 2014, 55(7):383-387.

[5] 吴迪,范明松,李志雄,等. 小檗碱对心血管药理作用的研究进展[J]. 中国医药指南, 2012(1):61-62.

[6] Cantarini L, Brucato A, Simonini G, et al. Leptin,

adiponectin, resistin, visfatin serum levels and idiopathic recurrent pericarditis: biomarkers of disease activity? A preliminary report[J]. Clin Exp Rheumatol, 2013, 31(2):207-212.

[7] Dahl T B, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis; possible role in inflammation and plaque destabilization [J]. Circulation, 2007, 115(8):972-980.

[8] Wan Q, Cui X, Shao J, et al. Beijing ambient particle exposure accelerates atherosclerosis in ApoE knockout mice by upregulating visfatin expression[J]. Cell Stress Chaperones, 2014, 19(5):715-724.

[9] Zhou F, Pan Y, Huang Z, et al. Visfatin induces cholesterol accumulation in macrophages through up-regulation of scavenger receptor-A and CD36 [J]. Cell Stress Chaperones, 2013, 18(5):643-652.

[10] Zhang S H, Reddick R L, Piedrahita J A, et al. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E[J]. Science, 1992, 258(5081):468-471.

[11] 罗映,金磊,何琦,等. 小檗碱对兔血脂代谢及维生素 D 受体和胰岛素诱导基因 2 基因表达的影响[J]. 中草药, 2011,42(8):1566-1570.

[12] 何明坤,陆付耳,王开富,等. 小檗碱对高脂血症伴胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(7):389-391.

[13] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. Nat Med, 2004, 10(12):1344-1351.

[14] 周丽斌,陈名道,王晓,等. 小檗碱对脂肪细胞分化的影响[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(4):338-340.

[15] Hartman J, Frishman W H. Inflammation and atherosclerosis;a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy[J]. Cardiol Rev, 2014, 22(3):147-151.

[16] Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis; a comprehensive review of studies in mice[J]. Cardiovasc Res, 2008, 79(3):360-376.

[17] Zhang H, Park Y, Wu J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction[J]. Clin Sci (Lond), 2009, 116(3):219-230.

[责任编辑 聂淑琴]