研究论文

小檗碱和人参皂苷 Rb_1 合用对脂肪细胞炎症因子表达和炎症信号通路的影响

张红霞[1]，赵 娟[2]，于希忠[2]，郭 超[2]，潘 扬[*1]，尚文斌[*2]
（1. 南京中医药大学 药学院，江苏 南京 210023；2. 南京中医药大学 第一临床医学院，江苏 南京 210023）

摘要：将诱导分化成熟的 3T3-L1 脂肪细胞分别在基础状态和肿瘤坏死因子(TNF-α)作用下给予小檗碱、人参皂苷 Rb_1、小檗碱和人参皂苷 Rb_1 合用处理后，以罗格列酮为阳性对照，观察药物对脂肪细胞炎症因子表达和炎症信号通路的作用。结果表明，无论在基础状态下还是在 TNF-α 作用下，小檗碱对脂肪炎症因子的表达和炎症信号通路均具有明显的抑制作用；而人参皂苷 Rb_1 的作用则不明显；两者合用后并未显示出协同或增效作用。

关键词：小檗碱；人参皂苷 Rb_1；脂肪细胞；炎症因子
中图分类号：R 961.1；R 969.2　**文献标志码**：A　**文章编号**：1673—1689(2014)06—0597—07

Effect of Combination of Berberine and Ginsenosides Rb_1 on Inflammatory Adipocytokines and Inflammatory Signaling Pathways in Adipocytes

ZHANG Hongxia[1]，*ZHAO Juan*[2]，*YU Xizhong*[2]，*GUO Chao*[2]，*PAN Yang*[*1]，*SHANG Wenbin*[*2]
（1. School of Pharmacy，Nanjing 210023，China；2. First College of Clinical Medicine，Nanjing University of Chinese Medicine，Nanjing 210023，China）

Abstract：The differentiated 3T3-L1 adipocytes were stimulated with/without tumor necrosis factor-α (TNF-α)，then treated with berberine，ginsenosides Rb_1，and both berberine and ginsenosides Rb_1. The expression of TNF-α，interleukin-6 (IL-6)，resistin，adiponectin，and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were detected with real time quantitative PCR. The phosphorylation of IKK-beta and JNK were examined with western blotting. The results indicated that berberine can inhibit the expressions of inflammatory factors and inflammatory signaling transduction in adipocytes，but ginsenoside Rb_1 doesn't produce obvious inhibitory effects，while rosiglitazone used as positive control drug. When combined with ginsenoside Rb_1，the inhibitory effects to 3T3-L1 adipocytes of berberine are weakened，either with or without the stimulation of TNF-α.

Keywords：berberine，ginsenoside Rb_1，inflammatory factor，adipocytes

收稿日期：2013-11-29
基金项目：国家自然科学基金项目(81073110)；江苏省高校优势学科建设工程资助项目(ysxk-2010)。
* **通信作者**：潘 扬(1964—)，男，江苏扬州人，理学博士，研究员，博士研究生导师，主要从事中药化学与生物技术研究。
E-mail：y.pan2006@163.com；
尚文斌(1966—)，男，江苏南京人，医学博士，副研究员，硕士研究生导师，主要从事中西结合内分泌代谢疾病的研究。
E-mail：wbshang@hotmail.com

慢性低度炎症状态是肥胖和2型糖尿病存在重要的发病机制之一,即在肥胖2型糖尿病患者血清中多种脂肪细胞炎症因子和炎症标志物分泌和表达明显升高,如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α)、单核细胞趋化蛋白质-1(MCP-1)、Ⅰ型纤溶酶原激活抑制因子(PAI-1)和抵抗素(Resisitin)等。这些炎症因子可以通过激活炎症信号通路,干扰正常的胰岛素信号转导途径,引起胰岛素抵抗[1],还可以直接损伤胰岛B细胞[2]。它们在糖脂代谢及血管生物学及在肥胖及相关疾病如2型糖尿病、肥胖症、高血压、动脉粥样硬化、心血管疾病发生中有着重要作用。抗炎因子脂联素(Adiponectin)可以激活AMPK通路,促进血浆中游离脂肪酸氧化,增加对葡萄糖的摄取,抑制肝脏葡萄糖输出和葡萄糖再生,提高胰岛素敏感性[3-4]。因此,对抗脂肪组织的炎症状态或提高抗炎因子,都有助于改善胰岛素抵抗和2型糖尿病的治疗。

清热药黄连(毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 或云连 *C. teeta* Wall. 的干燥根茎)和补气药人参(五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey 的干燥根)是中医临床治疗2型糖尿病的常用药对,二者配伍使用,可降低糖尿病大鼠的血糖和胰岛素水平,同时降低血清游离脂肪酸,保护胰岛β细胞形态和功能,显示明显改善胰岛素抵抗的作用[5]。药食两用的中药材如人参及其制品(炮制品、浸膏、口服制剂)因直接大量服用,其食用安全性已被消费者所关注,有人采用气相色谱(^{63}Ni电子捕获检测器)对目前市场上流行的人参制品(包括进口产品)中14种有机氯农药残留进行测定,发现药材提取精制程度越高,则农药残留种类和含量越低[6],充分说明中药深加工以及挖掘其有效成分的重要性。小檗碱(berberine)和人参皂苷(ginsenoside Rb1)分别是黄连和人参中主要的有效成分。试验显示,这两种化合物对机体糖脂代谢均具有显著的调节作用,可降低糖尿病患者和动物的血糖和血胆固醇及甘油三酯水平,改善糖耐量和胰岛素抵抗[7-10]。

在前期的研究中作者发现小檗碱对脂肪细胞和肥胖小鼠的炎症因子和炎症通路具有明显的抑制作用[11-12],但人参皂苷 Rb_1 以及其与小檗碱合用对脂肪细胞炎症因子分泌和炎症信号通路的影响并不清楚。本实验中以治疗2型糖尿病的罗格列酮(rosiglitazone)为阳性对照,观察小檗碱、人参皂苷 Rb_1 及二者合用对3T3-L1脂肪细胞炎症因子分泌和炎症信号通路的作用。

1 材料与方法

1.1 仪器

Ab7500型实时定量PCR仪,购自AB公司;电泳仪、半干转膜仪,均购自Amersham公司;逆转录用PCR仪、核酸蛋白质测定仪、高速离心机,购自德国Eppendorf股份有限公司。

1.2 材料

人参皂苷 Rb_1(以下简称 Rb_1)、盐酸小檗碱(以下简称Ber),中国药品生物制品鉴定所提供;罗格列酮(以下简称Rsg)片(爱能),4 mg×7片×2板,成都恒瑞制药有限公司产品;地塞米松(DEX)、异丁基-甲基-黄嘌呤(IBMX),Sigma公司产品;重组人胰岛素(常规优泌林),美国礼来公司产品;牛血清白蛋白质(BSA),Amresco公司产品;新生牛血清、DMEM高糖培养基,美国GIBICO公司产品;Takara Prime Scipt™ RT reagent Kit、SYBR Premix ExTaq™ Ⅱ,宝生物工程(大连)有限公司产品;抗β-actin单克隆抗体,抗JNK、IKK-β单克隆抗体,抗IKK-α(ser180)/IKK-β(ser181)多克隆抗体,羊抗兔辣根过氧化物酶(HRP)连接的第二抗体,美国Cell Signaling Technology产品;ECL化学发光检测试剂盒、BCA蛋白质检测试剂盒,Pierce公司产品;3T3-L1细胞株,由上海交通大学附属瑞金医院内分泌研究所馈赠。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养及诱导分化 将3T3-L1前脂肪细胞接种于培养板,用含体积分数10%新生牛血清的高糖DMEM培养液在37℃、质量分数5% CO_2 的条件下培养,待细胞融合2 d后,加含0.5 mmol/L IBMX,1 mmol/L DEX,1.67 μmol/L胰岛素的培养液培养48 h后再换以含1.67 μmol/L胰岛素的培养液再培养48 h,随后体积分数10%新生牛血清高糖DMEM继续培养,2 d换液一次,诱导分化成熟3T3-L脂肪细胞90%呈脂肪细胞表型,可用于实验。

1.3.2 3T3-L1脂肪细胞模型的建立与分组

1)将诱导分化成熟的3T3-L脂肪细胞换上质量分数0.2%BSA的DMEM无血清培养液培养12 h后,分别换上含10 μmol/L人参皂苷 Rb_1、小檗碱、小

檗碱和人参皂苷 Rb_1 合用、罗格列酮与质量分数 0.2% BSA 的 DMEM,24 h 后吸弃上清液,收集细胞待用。

2)将诱导分化成熟的 3T3-L 脂肪细胞换上质量分数 0.2%BSA 的 DMEM 无血清培养液培养 12 h 后,换上含 10 μmol/L TNF-α 的质量分数 0.2% BSA 的 DMEM,建立胰岛素抵抗状态,12 h 之后分别换上含 10 μmol/L Ber、Rb_1、Ber+Rb_1、Rsg 与质量分数 0.2% BSA 的 DMEM,12 h 后吸弃上清液,收集细胞待用。

1.3.3 实时荧光定量检测 mRNA 表达变化 Trizol 法抽提总 RNA,逆转录总 mRNA 为 cDNA,实时荧光定量检测 TNF-α、IL-6、MCP-1、Adiponectin、Resisitin 的表达量,引物序列与基因信息见下表 1。

表 1 定量 PCR 引物信息

Table 1 Primer information of the quantitative PCR

基因	基因库编号	引物序列	扩增长度/bp
TNF-α	NM_013693.2	Forward:ACGGCATGGATCTCAAAGAC Reverse:CGGCAGAGAGGAGGTTGACT	171
IL-6	NM_031168.1	Forward:AGTTGCCTTCTTGGGACTGA Reverse:CAGAATTGCCATTGCACAAC	191
Adiponectin	NM_009605.4	Forward:CAATGGCACACCAGGCCGTGA Reverse:CAGTGACGCGGGTCTCCAGC	227
β-actin	NM_007393.3	Forward:CGTTGACATCCGTAAAGACC Reverse:AACAGTCCGCCTAGAAGCAC	198
MCP-1	NM_011333.3	Forward:CACAACCACCTCAAGCAC Reverse:AAGGGAATACCAACATCA	122
Resistin	NM_022984.4	Forward:CCTGTGGCTCTGCCTGTGGC Reverse:CAGCGGGCTGCTGTCCAGTC	91

PCR 反应使用 Takara 实时定量试剂进行,反应参数:预变性,95 ℃,30 s;三步法 PCR,95 ℃变性 5 s,60 ℃退火 34 s,95 ℃延伸 15 s,并检测荧光信号,扩增 40 个循环;熔解度曲线分析扩增特异性,60 ℃冷却 60 s 后缓慢升至 95 ℃持续检测信号强度。

1.3.4 蛋白质免疫印迹法检测 IKK-β、JNK 的表达及 IKK-β (ser181)、JNK 磷酸化水平 加入细胞裂解液充分裂解细胞,4 ℃,13 000 r/min 离心 30 min,提取蛋白质 BCA 法检测蛋白质浓度。蛋白质样品加入上样缓冲液,95 ℃变性 5 min,用质量分数 10% SDS-PAGE 分离蛋白质,转膜后用质量分数 5% BSA 室温封闭 2 h,一抗 4 ℃孵育过夜,二抗室温杂交 2 h,曝光显影检测蛋白质。

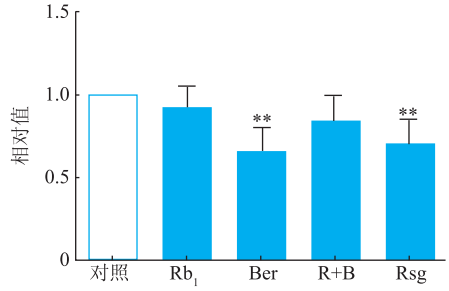
1.4 统计分析

所有数据以均数±标准差表示,统计软件采用 SPSS 13.0 for Windows,组间差异比较按单因素方差分析 LSD 法。当 $P<0.05$ 时,认为药物组和对照组之间有显著性差异。

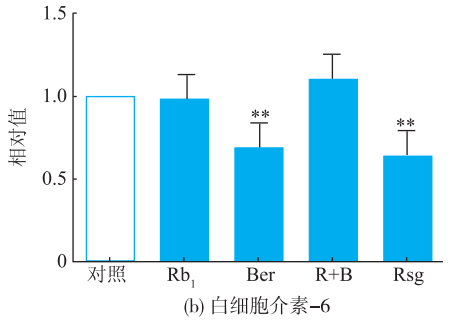
2 结果与分析

2.1 Ber+Rb_1 对基础状态下脂肪细胞炎症因子表达的影响

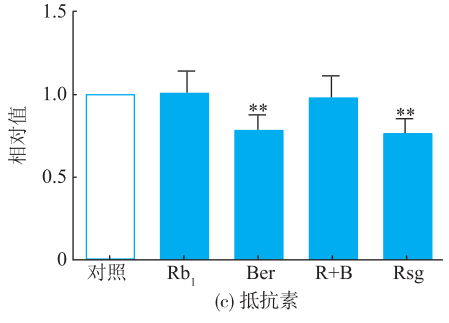
Ber 组中小檗碱处理 24 h 后,脂肪细胞 TNF-α、IL-6、Resistin、MCP-1 mRNA 的表达与对照组比较显著降低($P<0.01$),但脂联素的表达未见明显变化;Rb1 组人参皂苷 Rb_1 仅上调了脂联素的表达($P<0.05$),对 TNF-α、IL-6、Resistin、MCP-1 的表达未产生显著影响;两药合用后,与对照组比较,TNF-α、IL-6、Resistin、MCP-1 以及脂联素的表达均无显著变化,作为阳性药物的 Rsg 明显地下调各炎症因子的表达($P<0.01$),上调脂联素的表达水平($P<0.01$)。如图 1 所示。



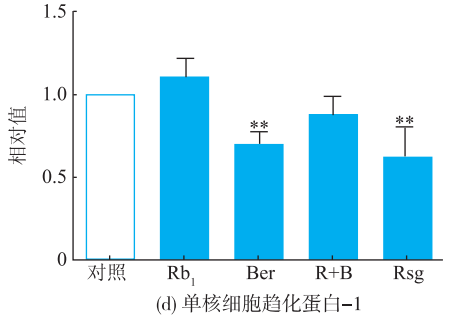
(a) 肿瘤坏死因子



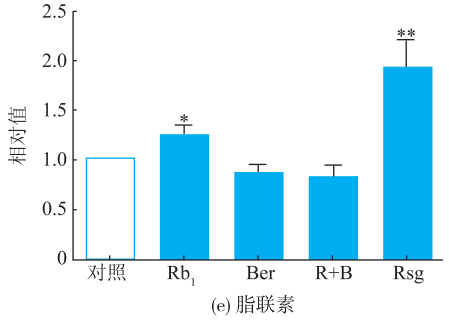
(b) 白细胞介素-6



(c) 抵抗素



(d) 单核细胞趋化蛋白-1



(e) 脂联素

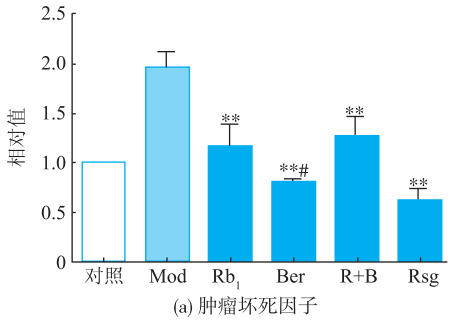
与对照组相比较，* $P<0.05$；** $P<0.01$，$n=4$

图 1　小檗碱和人参皂苷 Rb_1 合用对基础状态下脂肪细胞炎症因子的影响

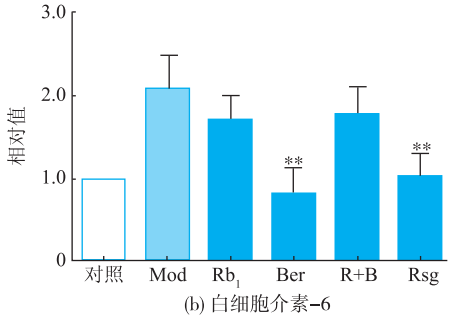
Fig. 1　Effect of combination of berberine and ginsenosides Rb_1 on inflammatory adipocytokines in adipocytes without the stimulation of TNF-α

2.2　Ber+Rb_1 对 TNF-α 刺激下脂肪细胞炎症因子表达的影响

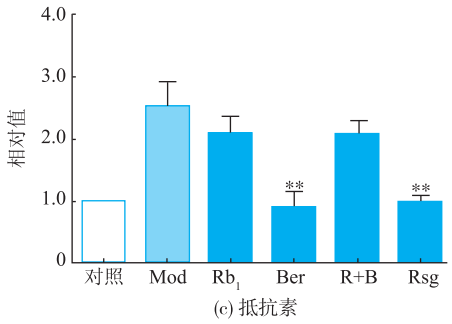
在 TNF-α 刺激下所测炎症因子的表达显著上升，脂联素的表达水平下降（$P<0.01$）。Ber 能够显著地抑制 TNF-α 刺激下上调的 TNF-α、IL-6、Resistin 和 MCP-1 的表达水平（$P<0.01$），下调的脂联素表达也得到部分恢复（$P<0.05$）；而 Rb_1 仅抑制了 TNF-α、MCP-1 的表达（$P<0.01$），同时部分恢复脂联素的表达（$P<0.05$），但对 IL-6、Resistin 的表达未见显著的影响；Ber+Rb_1 与单用 Rb1 类似，仅降低了 TNF-α、MCP-1 的表达（$P<0.01$），对 IL-6、Resistin 的表达下调未见显著性，同时对脂联素的表达也未见影响。如图 2 所示。



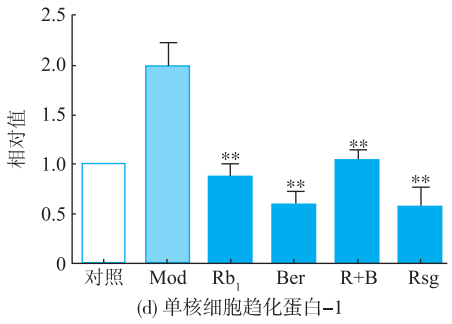
(a) 肿瘤坏死因子



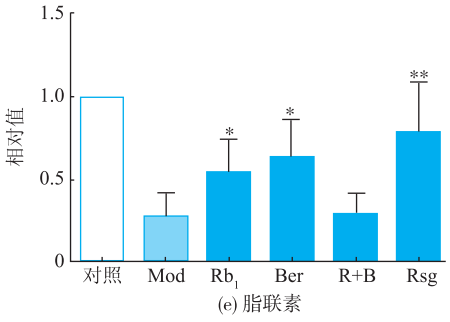
(b) 白细胞介素-6



(c) 抵抗素



(d) 单核细胞趋化蛋白-1



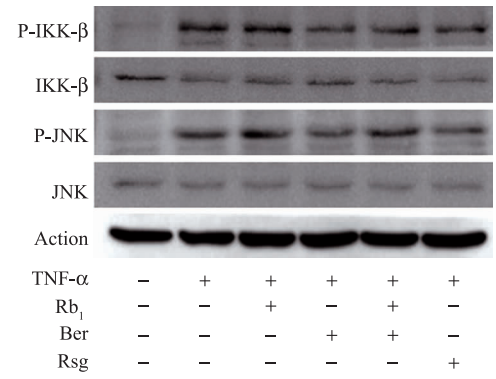
与模型组相比较，* $P<0.05$；** $P<0.01$；
与 Rb_1 组相比较，# $P<0.05$，$n=4$

图 2　小檗碱和人参皂苷 Rb_1 合用对 TNF-α 刺激下脂肪细胞炎症因子的影响

Fig. 2　Effect of combination of berberine and ginsenosides Rb_1 on inflammatory adipocytokines in adipocytes with the stimulation of TNF-α

2.3　Ber+Rb_1 对脂肪细胞主要炎症信号通路的影响

在 TNF-α 刺激下，脂肪细胞的 JNK 和 IKK-β 的磷酸化激活明显增加，分别给与药物作用后，Ber 对于激活的 JNK 和 IKK-β 有明显的抑制作用，作用与 Rsg 相当；而 Rb_1 未见明显抑制作用。两药合用 IKK-β、JNK 的磷酸化水平也未见明显变化。如图 3 所示。



注：“+”代表经药物处理者；“–”代表未经药物处理者

图 3　小檗碱和人参皂苷 Rb_1 合用对脂肪细胞主要炎症信号通路的影响

Fig. 3　Effect of combination of berberine and ginsenosides Rb_1 on inflammatory signaling pathways in adipocytes

3　讨　论

从肥胖和 2 型糖尿病的慢性炎症的发病机制角度出发，研究小檗碱和人参皂苷 Rb_1 合用对于脂肪细胞炎症因子表达和炎症信号通路的影响。研究结果显示，小檗碱在基础状态和炎症因子刺激下均能下调炎症因子 TNF-α、IL-6、Resistin 和 MCP-1mRNA 的表达，同时明显抑制炎症信号通路中 IKK-β、JNK 的磷酸化的活化；人参皂苷 Rb_1 上调了脂联素的表达，对于炎症因子刺激的 TNF-α、MCP-1 的表达有一定的抑制作用，但对炎症信号通路中 IKK-β、JNK 的磷酸化的活化无明显影响。表明小檗碱和人参皂苷 Rb_1 在一定程度上都具有抑制脂肪细胞炎症因子的作用，有助于改善胰岛素抵抗，但是两者的作用不尽相同，小檗碱的抑制炎症反应的作用更加明显，可能与两者的分子作用机制差异有关。其他研究也证实，小檗碱能够抑制过氧化物体增殖体激动受体 γ(PPARγ)的表达和脂肪细胞的分化，同时激活 AMPK 通路，促进脂肪细胞葡萄糖转运[13-14]；而人参皂苷 Rb_1 可以激活 PPARγ，并且激活胰岛素信号通路，促进脂肪细胞葡萄糖的摄取[15-16]。小檗碱对胰岛素信号转导没有影响[14]。以上研究显示，虽然人参皂苷 Rb_1 与小檗碱均有改善糖尿病的作用，但是在分子机制上存在明显差别，同时进一步说明了两者对于炎症状态的作用也不尽相同。

中医药理论上认为，人参是甘温益气药，而黄连是苦寒清热药，两者药性迥异。既往研究表明，清热解毒药往往具有明显的抗炎作用[17]。本研究中黄连有效成分小檗碱对于脂肪细胞炎症状态的抑制作用明显优于人参活性成分人参皂苷 Rb_1，该结论有助于药性不同的抗糖尿病中药在临床上的合理运用和选择。

虽然中医临床中黄连和人参时有配伍运用于糖尿病的治疗，且两者通过不同分子途径改善胰岛素抵抗和调节葡萄糖代谢[14,16]，但对于两者配伍是否产生协同或者增效作用并不清楚。本研究中发现，小檗碱联合人参皂苷 Rb_1 对于脂肪细胞的炎症因子分泌和炎症信号通路并未产生增效作用。与此相反，两者合用后，人参皂苷 Rb_1 削弱了小檗碱的炎症抑制作用，其机制并不清楚，可能与两者不同的作用靶点之间产生拮抗有关。人参皂苷 Rb_1 激活胰岛素信号通路，而小檗碱激活 AMPK 通路，两者虽均能刺激脂肪细胞的葡萄糖转运，但是胰岛素信号通路的激活可以促进机体的脂质、蛋白质以及糖原的合成；激活 AMPK 通路则抑制上述生物合成。在另一胰岛素敏感组织骨骼肌中，胰岛素尚可拮抗

AMPK 通路[18]。可见,胰岛素信号与 AMPK 通路存在相互制约的现象。另外,小檗碱属于季铵生物碱,人参皂苷 Rb_1 是四环三萜苷类化合物,二者化学结构迥然不同,是否会产生化学反应形成复合物而影响彼此的生理活性?这有待深入研究。

文中选用人参皂苷 Rb_1 和小檗碱的配伍浓度均为 10 μmol/L 是基于前期两个预试验的结果:一是作者及其他的研究显示,两者均在 10 μmol/L 对脂肪细胞的葡萄糖转运达到最大化,说明这个剂量产生活性作用比较显著;二是在作者研究脂肪细胞脂解时,对两者配伍比例进行过测试,结果显示两者在 10 μmol/L 时显示配伍活性最强。当然,对于细胞不同生物学指标可能存在不同的配比关系,这需要今后作进一步论证。

4 结 语

总之,小檗碱和人参皂苷 Rb_1 两种不同性味中药的有效成分对于脂肪细胞的炎症状态呈现不同的作用,两者合用并不能产生协同和增效效应,甚至产生了抑制效果。而人参皂苷 Rb_1 是如何减弱小檗碱对脂肪细胞炎症状态作用的?则有待于在分子机理和物质基础等层面进一步展开研究,进而为中药黄连和人参临床配伍使用的合理性提供科学的依据。

参考文献:

[1] Shoelson S E,Lee J,Goldfine A B. Inflammation and insulin resistance[J]. **J Clin Invest**,2006,116(7):1793-801.

[2] Donath M Y,Ehses J A,Maedler K,et al. Mechanisms of beta-cell death in type 2 diabete[J]. **Diabetes**,2005,54(2):8-13.

[3] Kralisch S,Sommer G,Deckert C M,et al. Adipokines in diabetes and cardiovas cular diseases [J]. **Minerva Endocrinol**,2007,32(3):161-171.

[4] Vasseur F,Leprtre F,Lacquemant C,et al. The genetics of adiponectin[J]. Curr Diab Rep,2003,3(2):151-158.

[5] 李莉芬,王世东,姜淼,等. 人参黄连对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2006,12(9):707-708.
LI Lifen,WANG Shidong,JIANG Miao,et al. Effect o f ginseng and coptis on glucose metabolism and lipometabolism in type II diabetes mellitus in rats[J]. **Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine**,2006,12(9):707-708.(in Chinese)

[6] 秦琴,吴迪,李新华,等. 人参制品中多种有机氯农药残留量测定[J]. 食品与生物技术学报,2007,26(5):57-60.
QIN Qin,WU Di,LI Xinhua,et al. Determination of organichlorine Pesticide multi-residues in ginseng products [J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**,2007,26(5):57-60.(in Chinese)

[7] Vuksan V,Sung M K,Sievenpiper J L,et al. Korean red ginseng (Panax ginseng) improves glucose and insulin regulation in well-controlled,type 2 diabetes:results of a randomized,double-blind,placebo-controlled study of efficacy and safety [J]. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**,2008,18(1):46-56.

[8] Lee Y S,Kim W S,Kim K H,et al. Berberine,a natural plant product,activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states[J]. **Diabetes**,2006,55(8):2256-64.

[9] 周丽斌,杨颖,尚文斌,等. 小檗碱改善高脂饮食大鼠的胰岛素抵抗[J]. 放射免疫学杂志,2005,18(3):198-200.
ZHOU Libin,YANG Ying,SHANG Wenbin,et al. Berberine improves insulin resistance induced by high fat diet in rats [J]. **J of Radioilnmunology**,2005,18(3):198-200.(in Chinese)

[10] Zhang Y,Li X,Zou D,et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine [J]. **J Clin Endocrinol Metab**,2008,93(7):2559-2565.

[11] 于希忠,刘佳,程罗根,等. 小檗碱对 3T3-L1 脂肪细胞炎症因子分泌和炎症信号通路的影响 [J]. 南京中医药大学学报,2010,26(3):217-219.
YU Xizhong,LIU Jia,CHENG Luogen,et al. Effects of berberine on inflammatory adipocytokines and inflammatory signaling pathways in 3T3-L1 adipocytes[J]. **Journal of Nanjing TCM University**,2010,26(3):217-219.(in Chinese)

[12] 尚文斌,刘佳,于希忠,等. 小檗碱对肥胖小鼠炎症因子分泌和炎症信号通路的作用[J]. 中国中药杂志,2010,35(11):1474-1477.

SHANG Wenbin,LIU Jia,YU Xizhong,et al. Effects of berberine on serum levels of inflammatory factors and inflammatory signaling pathway in obese mice induced by high fat diet[J]. **China Journal of Chinese Materia Medica**,2010,35(11):1474-1477.(in Chinese)

[13] Attele A S,Zhou Y P,Xie J T,et al. Antidiabetic effects of Panax ginseng berry extract and the identification of an effective component[J]. **Diabetes**,2002,51(6):1851-1858.

[14] Zhou L,Yang Y,Wang X,et al. Berberine stimulates glucose transport through a mechanism distinct from insulin [J]. **Metabolism-Clinical and Experimental**,2007,56(3):405-412.

[15] 尚文斌,杨颖,姜博仁,等. 人参皂苷 Rb1 促进 3T3-L1 脂肪细胞的分化和抑制脂肪分解[J]. 中华内分泌代谢杂志,2007,23(3):258-263.
SHANG Wenbin,YANG Ying,JIANG Boren,et al. Ginsenoside Rb1 facilitates adipocyte differentiation and inhibits lipolysis in 3T3-L1 cells[J]. **Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism**,2007,23(3):258-263.(in Chinese)

[16] Shang W B,Yang Y,Zhou L B,et al. Ginsenoside Rb-1 stimulates glucose uptake through insulin-like signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes[J]. **J Endocrinol**,2008,198(3):561-569.

[17] 陆付耳,李鸣真,叶望云. 清热解毒治法研究的思路与方法[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(12):1124-1129.
LU Fuer,LI Mingzhen,YE Wangyun. The idea and approach for exploring antipyretic and antidotal methods [J]. **Chin J Integr Tradit Chin West Med**,2004,24(12):1124-1129.(in Chinese)

[18] Towler M C,Hardie D G. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling [J]. **Circ Res**,2007,100(3):328-41.

会　议　信　息

会议名称(中文):2014 年全国糖生物学学术会议

开始日期:2014-07-16　结束日期:2014-07-19
所在城市:陕西省　西安市
主办单位:中国生物化学与分子生物学会糖复合物专业委员会与中国生物工程学会糖生物工程专业委员会
承办单位:西北大学生命科学学院
联系人:张英 15002999207 陈闻天 13572067574 刘洋 15829377098　联系电话:029-88305853
E-MAIL:glyco2014@163.com　会议注册费:1000 元,学生 500 元
会议网站:http://www.glyco2014.com/

会议名称(中文):生物质谱学术交流系列报告会——生物质谱前沿技术邀请报告会

开始日期:2014-07-03　结束日期:2014-07-03
所在城市:上海市　徐汇区　具体地点:复旦大学枫林校区明道楼一楼报告厅
主办单位:中国人类蛋白质组组织(CNHUPO),中国质谱学会和中国化学会质谱专业委员会
协办单位:美国 AB Sciex 公司　承办单位:复旦大学
联系人:徐婷婷:021-24197312,13917508504,tingting.xu@absciex.com
联系电话:方彩云:021-54237664,fangcaiyun@fudan.edu.cn
传真:021-24197335 或 021-54237961　E-MAIL:tingting.xu@absciex.com 或 fangcaiyun@fudan.edu.cn