

小檗碱对 3T3-L1 前脂肪细胞及其胰岛素抵抗模型的影响

张敬升¹, 王晓婉², 张广霞¹, 刘进娜¹, 谢鸣^{1*}, 杨剑锋¹

(1. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029; 2. 中国医学科学院基础医学研究所, 北京 100005)

[摘要] 目的: 探查小檗碱的体外安全浓度及其对脂肪细胞的抗胰岛素抵抗(IR)活性。方法: 3T3-L1 前脂肪细胞分为空白组和不同浓度(0.001~10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组, 48 h 后 MTT 法测定各组的 A 值。成熟的 3T3-L1 脂肪细胞分为空白组和 IR 模型组, 模型组细胞经 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰岛素(Ins)诱导 24, 48 h。检测各组培养液和细胞葡萄糖含量。检测 IR 模型细胞经小檗碱不同浓度(0.000 1~1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)干预 24, 48 h 后的培养液中葡萄糖含量。结果: 小檗碱 0.01~1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 3 个浓度和 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作用的前脂肪细胞 A 值均显著升高或降低($P < 0.05$, $P < 0.01$); 经 Ins 诱导 24, 48 h 的培养液和细胞葡萄糖含量均显著增加或减少($P < 0.01$); 作用 24 h 的小檗碱 0.01~1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和作用 48 h 的 0.000 1~1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 各浓度组培养液中的葡萄糖量均显著减少($P < 0.01$)。结论: 小檗碱的体外细胞安全浓度较低, 低浓度小檗碱对脂肪细胞即具有显著的抗 IR 活性。

[关键词] 小檗碱; 3T3-L1 前脂肪细胞; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0145-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015220145

Effect of Berberine on 3T3-L1 Preadipocyte and Its IR Model ZHANG Jing-sheng¹, WANG Xiao-wan², ZHANG Guang-xia¹, LIU Jin-na¹, XIE Ming^{1*}, YANG Jian-feng¹ (1. School of Basic Medical Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the safety concentration of berberine *in vitro* and its insulin resistance (IR) on adipocyte. **Method:** The 3T3-L1 preadipocytes were taken into blank control and different concentrations of berberine (0.001~10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) groups. The A value of each group was measured by MTT method after 48 hours. Mature 3T3-L1 preadipocytes were divided into control and IR model group. The cell culture medium and glucose content were detected after the model group cells were induced by 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ insulin for 24 h and 48 h. Glucose content in the culture medium of the IR model were detected after intervention for 24 h and 48 h. **Result:** Compared with the control group, the A values of three 0.01-1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ berberine groups increased and 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ group increased and decreased significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the normal group, the glucose content of culture medium induced by Ins for 24 h and 48 h increased and decreased significantly ($P < 0.01$). Compared with the model group, the glucose content in culture medium of 0.01-1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ berberine groups after 24 h and 0.000 1-1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ berberine groups after 48 h decreased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion:** The safety concentration of berberine *in vitro* is low, and the low concentration of berberine *in vivo* has a significant anti-IR activity.

[Key words] berberine; 3T3-L1 preadipocyte; insulin resistance

胰岛素抵抗(IR)是指胰岛素作用的靶器官(骨骼肌,脂肪,肝脏等)对胰岛素的敏感性和反应性降

低,是2型糖尿病主要的病理生理学改变。黄连是中医治疗消渴病古方中的常用药味,小檗碱

[收稿日期] 20150915(012)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81373541)

[第一作者] 张敬升, 硕士, 从事中医复方生物学效应模式研究, Tel:13810997764, E-mail: zhangjingshengwasi@163.com

[通讯作者] * 谢鸣, 博士, 教授, 博士生导师, 从事方药效应及物质基础的研究, Tel:010-64286992, E-mail: xieming603@263.net

(berberine, BBR)(异喹啉类生物碱)是黄连中的主要成分,主要作为抗菌药物应用于临床。新近报道,小檗碱对正常大鼠,自发性糖尿病小鼠,葡萄糖/四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠/大鼠及链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠均有一定的降糖作用,并可显著降低大鼠由葡萄糖刺激所引起的胰岛素分泌(GSIS)能力^[1-2]及促进 HepG2 细胞对葡萄糖的消耗^[3]作用。本研究在建立体外 3T3-L1 脂肪细胞 IR 模型的基础上,观察了小檗碱的体外抗 IR 活性及其浓度,为小檗碱抗脂肪 IR 作用及其临床应用提供进一步的证据。

1 材料

1.1 实验细胞 3T3-L1 前脂肪细胞株由中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心提供。

1.2 药品与试剂 小檗碱(批号 0132-120228,含量 $\geq 99\%$)购自中国药品生物制品检定所。3-异丁基-1 甲基黄嘌呤,进口胎牛血清,小牛血清,小牛血清白蛋白,高糖 DMEM 培养基,0.05% 胰蛋白酶 + 0.02% EDTA,MTT,PBS,D-Hank's 液由协和细胞资源中心提供;无糖-DMEM 培养基购自迈晨科技(北京)有限公司。胰岛素由苏州制药有限公司分装;地塞米松磷酸钠(天津药业焦作有限公司,国药准字 H41020036)。DMSO, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 均购自北京国药集团;75% 乙醇(北京贞玉民生药业有限公司)。葡萄糖试剂盒(北京北化康泰临床试剂有限公司)。

1.3 主要试剂配制 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMx)溶液:精确称取 IBMx 100.02 mg,加入到 10 mL 的无水乙醇中,搅拌使其充分溶解,0.22 μmol 微孔滤膜滤过,分装至冻存管, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 保存(贮存液),临用时稀释。含胰岛素培养基:胰岛素 1 U = 0.034 7 mg,取 576 μL 的胰岛素(100 U $\cdot\text{mL}^{-1}$),加入到 200 mL 培养基制成含 10 $\mu\text{g} \cdot\text{mL}^{-1}$ 的胰岛素培养基。含地塞米松磷酸钠培养基(516.41 $\text{g} \cdot\text{mol}^{-1}$),取 5 $\text{g} \cdot\text{L}^{-1}$ 的地塞米松磷酸钠 20.66 μL ,加入到 200 mL 培养基成含 1 $\mu\text{mol} \cdot\text{L}^{-1}$ 地塞米松磷酸钠培养基。荧光标记葡萄糖类似物 {2-[N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl) amino]-2-deoxyglucose, 2-NBDG} 溶液(342.26 $\text{g} \cdot\text{mol}^{-1}$),精密称取 2-NBDG 粉末 0.005 1 g,溶于 73 mL PBS 溶液中即得,临用时根据浓度加无糖培养基配成所需浓度。小檗碱溶液(336.4 $\text{g} \cdot\text{mol}^{-1}$),精密称取小檗碱标准品 0.004 1 g,加 PBS 3 mL 溶解(所得溶液浓度为 4 $\text{mmol} \cdot\text{L}^{-1}$),0.22 $\mu\text{mol} \cdot\text{L}^{-1}$ 微孔滤器过滤,分装,

$-20\text{ }^\circ\text{C}$ 保存,临用前梯度稀释法将浓度稀释至 1, 0.1, 0.01, 0.001, 0.000 1, 0.000 01 $\mu\text{mol} \cdot\text{L}^{-1}$ 。

1.4 主要仪器与设备 3111 型细胞培养箱(美国 Forma 公司), MultiSkan3 型酶标仪(美国 Forma 公司)。

2 方法

2.1 不同浓度的小檗碱对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖的影响 将 3T3-L1 前脂肪细胞按每孔 $1 \times 10^4 / 200\ \mu\text{L}$,接种于 96 孔培养板中,待细胞完全贴壁,吸弃上清液,设空白组和药物不同浓度干预组,于 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 5% CO_2 孵箱内培养 48 h 后取出培养板,吸弃培养孔内的培养液,每孔加入 MTT 工作溶液 100 μL 后,继续于孵箱中避光培养 4 h;吸弃各孔反应液,加 DMSO,200 $\mu\text{L} / \text{孔}$,置孵箱内 10 min,酶标仪测定各孔在 570 nm 波长的 A 值。

2.2 细胞 IR 模型的建立 模型诱导参考文献[4-5]。于载有分化成熟的 3T3-L1 脂肪细胞的 96 孔细胞培养板中,加入 0.2% BSA 的 DMEM 培养基培养 12 h 后,分为正常组和 IR 模型组,分别加入 0.2% BSA, 0.2% BSA, 10 $\mu\text{mol} \cdot\text{L}^{-1}$ Ins 的 DMEM 培养基,培养 24, 48 h,葡萄糖残余量氧化酶法^[2-3]测定各组培养液中葡萄糖含量,按公式 [葡萄糖的浓度 ($\text{mmol} \cdot\text{L}^{-1}$) = ($A_{\text{待测液}} / A_{\text{标准液}}$) $\times 5.5\ \text{mmol} \cdot\text{L}^{-1}$] 计算每孔葡萄糖残余含量,葡萄糖残余率 = 模型组葡萄糖量 / 正常组葡萄糖量 $\times 100\%$;或采用 2-NBDG 标记法^[6-7]测定各组细胞葡萄糖摄取量,根据荧光强度与 2-NBDG 标记葡萄糖含量的相关直线换算成葡萄糖摄取量,葡萄糖摄取率 = 模型组摄取量 / 正常组摄取量 $\times 100\%$ 。2-NBDG 标记物荧光强度 (Y) 与葡萄糖含量 (X) 相关直线方程 $Y = 7\ 506.8X + 4\ 487.8, r = 0.99$ 。见图 1。

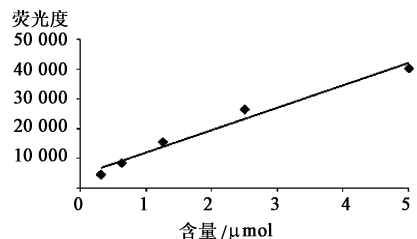


图 1 葡萄糖含量与荧光光度值的关系

Fig. 1 Relationship between glucose levels and fluorescence photometric value

2.3 小檗碱对 IR 模型细胞糖消耗的影响 分化成熟的 3T3-L1 脂肪细胞分为正常组,模型组,不同浓度的小檗碱干预组,正常组以 0.2% BSA,模型组以 0.2% BSA + 10 $\mu\text{mol} \cdot\text{L}^{-1}$ Ins,小檗碱干预各组分别以

0.2% BSA + 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Ins + 小檗碱 (0.000 01, 0.000 1, 0.001, 0.01, 0.1, 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的 DMEM 培养基培养细胞, 分别测定经培养 24, 48 h 时的各组各孔细胞培养液中的葡萄糖量, 计算各组葡萄糖的残存率。

2.4 统计学方法 数据使用 SPSS 20.0 软件统计处理, 各组指标数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行单因素方差分析 (one-way ANOVA) 后, 多组间比较采用 *t* 检验。组间比较以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 小檗碱对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖的影响 与空白组比较, 浓度 0.01, 0.1, 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 3 组和 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组 A 升高/降低, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05, P < 0.01$), 显示其对细胞增殖有促进/抑制作用。见表 1。

表 1 小檗碱对前脂肪细胞 48 h 活力影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	A
空白	0	1.502 \pm 0.084
小檗碱	10 ⁻³	1.596 \pm 0.205
	10 ⁻²	1.699 \pm 0.123 ²⁾
	10 ⁻¹	1.744 \pm 0.053 ²⁾
	1	1.680 \pm 0.136 ¹⁾
	10	1.313 \pm 0.085 ¹⁾

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 3T3-L1 脂肪细胞经胰岛素诱导不同时间的葡萄糖残余量和摄取率 与正常组比较, 模型组经胰岛素诱导 24, 48 h 时细胞培养液中的葡萄糖残余量/摄取率均明显增加/降低, 分别为正常组的 154% 和 185%, 33% 和 15%, 差异均有显著性意义 ($P < 0.01$)。见表 2~3。

表 2 诱导不同时间的细胞培养液中葡萄糖量及残余率 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	培养液葡萄糖量/ μmol		葡萄糖残余率/%	
	24 h	48 h	24 h	48 h
正常	1.772 \pm 0.044	1.384 \pm 0.029	100	100
模型	2.727 \pm 0.080 ¹⁾	2.565 \pm 0.085 ¹⁾	154	185

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

3.3 小檗碱对 IR 模型细胞葡萄糖消耗的影响 与正常组比较, 培养 24, 48 h 时的模型组细胞外液的葡萄糖量均见减少, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。

表 3 诱导不同时间的细胞葡萄糖摄取量/率 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Amount and uptake rate of glucose of cell after different times ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	葡萄糖摄取量/ μmol		葡萄糖摄取率/%	
	24 h	48 h	24 h	48 h
正常	0.249 \pm 0.018	0.260 \pm 0.006	100	100
模型	0.084 \pm 0.006 ¹⁾	0.038 \pm 0.020 ¹⁾	33	15

与模型组比较, 作用 24 h 的小檗碱 0.01 ~ 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 各组和 48 h 的小檗碱 0.000 1 ~ 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 各组细胞外液的葡萄糖量明显减少, 差异均有显著性意义 ($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 小檗碱对 IR 模型细胞葡萄糖消耗的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effect of berberine on IR model cell glucose consumption ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	培养液葡萄糖量/ μmol	
		24 h	48 h
正常	0	2.904 \pm 0.096	2.191 \pm 0.173
模型	0	3.828 \pm 0.096 ¹⁾	4.173 \pm 0.041 ¹⁾
小檗碱	10 ⁻⁵	3.954 \pm 0.042	4.224 \pm 0.117
	10 ⁻⁴	3.816 \pm 0.168	3.747 \pm 0.151 ²⁾
	10 ⁻³	3.351 \pm 0.067	4.044 \pm 0.068 ²⁾
	10 ⁻²	3.351 \pm 0.067 ²⁾	2.098 \pm 0.112 ²⁾
	10 ⁻¹	3.339 \pm 0.059 ²⁾	2.265 \pm 0.404 ²⁾
	1	3.304 \pm 0.043 ²⁾	3.782 \pm 0.075 ²⁾

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

4.1 小檗碱体外观察适宜浓度的选择 考虑到体外细胞培养中药物适宜浓度的选择, 本研究考察了小檗碱体外细胞的安全浓度。结果显示, 小檗碱在 0.01 ~ 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 区间内作用于 3T3-L1 前脂肪细胞 48 h 时, 对细胞增殖具有促进作用, 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 则显示抑制作用。之前有研究显示小檗碱 1 ~ 80 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 间的各浓度作用于 3T3-L1 前脂肪细胞 48 h 时对细胞活力均有抑制作用, 除 1.0 和 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 2 个浓度外, 其余各浓度作用 24 h 时也均有抑制作用^[8]。提示小檗碱不同浓度及不同作用时间对 3T3-L1 前脂肪细胞活力呈现出不同的效应, 体外研究选择其 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下的浓度可能较为适宜。

4.2 IR 细胞模型建立的方法学探讨 目前细胞 IR 模型的建立方法有多种, 涉及高浓度胰岛素, 高糖, 糖皮质激素, FFA, TNF- α , IL-6 等诱导因子的使用。其中由高糖高浓度胰岛素, 糖皮质激素及 FFA 诱导

3T3-L1 成熟脂肪细胞产生 IR 所需时间短,方法简单,被较多应用。参考之前研究^[4-5,9]选用浓度 10^{-7} mol·L⁻¹ 或 10^{-6} mol·L⁻¹ ($10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) Ins 处理 3T3-L1 成熟脂肪细胞 48 h 可获得很好的细胞 IR 特性的经验,本实验选用了 10^{-6} mol·L⁻¹ Ins 作为模型诱导剂量。

体外 IR 细胞模型研究中通常以细胞葡萄糖消耗量或摄取量减少作为模型判断的指标^[5-6,10],较为常用的测定方法有 GOD-POD 法和同位素标记法。前者根据葡萄糖氧化显色反应及 A 与糖浓度成正比的原理,通过测定细胞培养液中的糖浓度来反映葡萄糖消耗量^[11-12]。该法较同位素标记法虽在精确度上略有不及,但操作简单,经济方便,可避免同位素实验需要特定条件及价格昂贵等问题。

2-NBDG 是新合成的一种荧光葡萄糖,分子结构同葡萄糖近似,且与葡萄糖一样都需通过细胞膜上的葡萄糖转运因子 (GLUT) 的转运而进入细胞。2-NBDG 在激发/发射波长 (488 nm/520 nm) 条件下,其荧光强度可被检测到,且与葡萄糖量成线性关系。该方法曾被用于 mammalian 细胞^[13],乳腺癌细胞^[14-15],心肌细胞^[16-17],成骨细胞^[18] 的糖摄取研究,但尚未见于脂肪细胞糖摄取的研究。本实验在建立 2-NBDG 标记物浓度与其荧光强度良好线性关系的基础上,采用此法观察了经胰岛素作用不同时间后的细胞糖摄取,同时采用 GOD-POD 法测定细胞培养液中的葡萄糖残余量作为比对,以探查 2-NBDG 标记用于 3T3-L1 细胞糖摄取研究的可行性。结果显示 10^{-6} mol·L⁻¹ Ins 诱导 3T3-L1 细胞 24 h 和 48 h 时细胞外液中葡萄糖量均显著性增加,同时细胞糖摄取率均明显降低。结果表明 2 种测定方法在研究中均有可行性,该实验条件下的 3T3-L1 细胞具有 IR 特征。

4.3 关于小檗碱抗 IR 的效应浓度 本实验显示 $0.01 \sim 1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 小檗碱能显著提高 Ins 诱导的 3T3-L1 IR 细胞的糖消耗量,其 10^{-3} , $10^{-4} \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 小檗碱作用于模型细胞 24 h 时虽无抗 IR 活性,但作用 48 h 则有明显的抗 IR 活性,表明小檗碱具有对抗脂肪 IR 的活性且其有效浓度较低。之前有研究显示 $1.5 \times 10^{-3} \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 小檗碱对 Dex 诱导的小鼠卵巢器官 IR 模型具有抗 IR 作用^[19], $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 小檗碱可明显增加由 Ins 诱导的 HepG2 IR 细胞对葡萄糖的吸收^[20], $1, 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 小檗碱可逆转高 FFA 或高糖诱导的 3T3-L1IR 细胞葡萄糖转运蛋白的低表达^[21]。这些实验结果提示,

体外小檗碱抗 IR 活性浓度可能因作用对象不同 (靶器官或细胞) 而有很大差异,且与作用时间有关。本实验中小檗碱未能呈现良好的浓度-效应关系,提示体外低浓度条件下的药物量效关系较为复杂。

目前尚不清楚小檗碱特定药效条件下的有效血药浓度。但有研究报道小檗碱静脉注射 SD 大鼠,其血药浓度峰值 $1734.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时海马组织中测出的小檗碱质量浓度为 $562.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[22],其组织浓度与血药浓度的比约为 1/3。据此推测,本实验小檗碱体外抗 IR 活性浓度 $0.01 \sim 1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($3.36 \sim 336 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 换算到体内有效血药浓度范围在 $1.12 \sim 112 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,这个浓度与新近 LC-MS/MS 法检测到的健康人单次口服盐酸小檗碱 100 mg (临床常用剂量) 后血浆小檗碱峰度范围 $0.0618 \sim 0.354 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[23] 有很大差异,提示人与动物,体外与体内小檗碱有效浓度可能存在很大差异,值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] Liu W H, Hei Z Q, Nie H, et al. Berberine ameliorates renal injury in streptozotocin induced diabetic rats by suppression of both oxidative stress and aldose reductase [J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(8):706-712.
- [2] 张彦,陈靖,王超凡. 小檗碱降血糖作用的实验研究 [J]. 中国民族民间医药, 2008, 17(12):24-26.
- [3] 殷峻,胡仁明,唐金凤,等. 小檗碱的体外降糖作用 [J]. 上海第二医科大学学报, 2001, 21(5):425-427.
- [4] 何燕铭. 几种中药有效成分对脂肪细胞胰岛素增敏作用的研究 [D]. 上海:复旦大学, 2008.
- [5] 凌宏艳. 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗相关 miRNAs 的筛选及功能研究 [D]. 长沙:中南大学, 2009.
- [6] 叶林,陈凯,张冬颖,等. 2-NBDG 检测 H9c2 心肌细胞葡萄糖摄取能力的研究 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(15):1533-1537.
- [7] 吴璇,刘洪臣,吕娇,等. 胰岛素对糖尿病大鼠下颌骨成骨细胞糖摄取的影响 [J]. 口腔医学研究, 2010, 26(3):346-348.
- [8] 刘毅,娄少颖,何燕铭,等. 小檗碱对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖及分化相关基因 PPAR γ 、C/EBP α mRNA 和蛋白表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(11):1005-1009.
- [9] 刘晓华,江湖,李海星,等. 胰岛素诱导 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗模型的建立 [J]. 食品科学, 2012, 33(19):249-253.
- [10] 张汝学,贾正平,李茂星,等. 体外胰岛素抵抗细胞模型的建立及在药物筛选中的应用 [J]. 中国药理学通

- 报,2008,24(7):971-976.
- [11] 王振基,刘泉,邹晨辉,等. PPAR 双激动剂 GCP-02 对细胞葡萄糖利用、前脂肪细胞分化和细胞活力的影响[J]. 南京医科大学学报,2007,31(9):916-980.
- [12] 郭晓农,杨具田,牛峰,等. 胰岛素抵抗 3T3-L1 脂肪细胞模型的建立及鉴定[J]. 中药材,2008,31(2):258-261.
- [13] Yamada K, Saito M, Matsuoka H, et al. A real-time method of imaging glucose uptake in single, living mammalian cells [J]. Nat Protoc, 2007, 2(3):753-762.
- [14] Millon S R, Ostrander J H, Brown J Q, et al. Uptake of 2-NBDG as a method to monitor therapy response in breast cancer cell lines [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011,126(1):55-62.
- [15] 胡慧,单秀红,朱伟,等. 2-NBDG 用于乳腺癌 MDA-MB-231 细胞荧光检测研究[J]. 江苏大学学报:医学版,2010,20(3):216-219.
- [16] Ball S W, Bailey J R, Stewart J M, et al. A fluorescent compound for glucose uptake measurements in isolated rat cardiomyocytes[J]. Can J Physiol Pharmacol,2002,80(3):205-209.
- [17] 叶林,陆凯,张冬颖,等. 2-NBDG 检测 H9c2 心肌细胞葡萄糖摄取能力的研究[J]. 第三军医大学学报,2012,34(15):1533-1537.
- [18] 吴璇,刘洪臣,吕娇,等. 胰岛素对糖尿病大鼠下颌骨成骨细胞糖摄取的影响[J]. 口腔医学研究,2010,26(3):346-348.
- [19] 王秀秀,李威,刘逸超,等. 小檗碱对胰岛素抵抗卵巢甾体激素体外合成和代谢的调控作用[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(2):161-166.
- [20] 聂鑫. 小檗碱对胰岛素抵抗 HepG2 细胞 11 β -羟类固醇脱氢酶 1mRNA 表达的影响[D]. 武汉:华中科技大学,2011.
- [21] 易屏,陆付耳,陈广,等. 小檗碱对 3T3-L1 胰岛素抵抗细胞模型 PI-3K p85 蛋白表达的影响[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(19):2102-2106.
- [22] Regmi B, Yuan Y H, Kou J P, et al. Plasma and hippocampal pharmacokinetics of berberine after intravenous or intranasal administration in rats [J]. Pharm Biotechnol,2007,14(5):348-355.
- [23] 张丹,韩静,王晓琳,等. LC-MS/MS 法测定人血浆中小檗碱的浓度及其药动学研究[J]. 中国新药与临床杂志,2013,3(2):123-129.

[责任编辑 张丰丰]

《中国实验方剂学杂志》入选“2015—2016 RCCSE 中国核心学术期刊”

由武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)、武汉大学图书馆、中国科教评价网(www.nseac.com)共同研制的第4版《RCCSE 中国学术期刊评价研究报告——权威、核心学术期刊排行榜(2015—2016)》已于2015年1月13日公布,《中国实验方剂学杂志》被评定为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”,在参评的112本中医学与中药学类期刊中综合排名第15名。

本次学术期刊评价在重点突出期刊学术影响力的同时,也注重了对期刊网络传播效率和期刊即时反应速率的考察,主要评价指标有:总被引频次、2年影响因子、即年指标、基金论文比、Web 即年下载率、二次文献转载量(或国外重要数据库收录情况)和专家定性评价。参评期刊共6201种,排名前5%的“RCCSE 中国权威学术期刊”(A⁺)316种,排名前5%~20%的“RCCSE 中国核心学术期刊”(A)和排名前20%~30%的“RCCSE 中国核心学术期刊(扩展版)”(A⁻)共1572种,准核心的学术期刊1848种(B⁺),一般期刊1828(B)种,较差期刊637种(C)。

“RCCSE 中国核心学术期刊”是继“中文核心期刊(北大)”和“中国科技核心期刊”之后国内推出的又一核心期刊评价体系。