

· 研究简报 ·

8-羟基二氢小檗碱改善高 FFA 和高糖诱导的 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗的作用

徐丽君¹, 陆付耳^{1*}, 易屏², 王增四¹, 魏世超³, 陈广², 董慧¹, 邹欣¹

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 1. 中西医结合研究所, 2. 中医科, 3. 药学部, 湖北 武汉 430030)

关键词: 8-羟基二氢小檗碱; 胰岛素抵抗; 葡萄糖; 游离脂肪酸

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 11-1304-05

8-Hydroxy-dihydroberberine ameliorated insulin resistance induced by high FFA and high glucose in 3T3-L1 adipocytes

XU Li-jun¹, LU Fu-er^{1*}, YI Ping², WANG Zeng-si¹, WEI Shi-chao³, CHEN Guang²,
DONG Hui¹, ZOU Xin¹

(1. Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine; 2. Department of Traditional Chinese Medicine; 3. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: The purpose of the study is to investigate the effect of 8-hydroxy-dihydroberberine on insulin resistance induced by high free fatty acid (FFA) and high glucose in 3T3-L1 adipocytes and its possible molecular mechanism. Palmitic acid or glucose in combination with insulin was used to induce insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. 8-Hydroxy-dihydroberberine and berberine were added to the cultured medium separately, which were considered as treated group and positive control group. The rate of glucose uptake was determined by 2-deoxy-[³H]-D-glucose method. The amount of glucose consumption in the medium was measured by glucose oxidase method. Cell growth and proliferation of 3T3-L1 adipocytes were detected with Cell Counting Kit-8 (CCK-8) assay. After incubated with palmitic acid for 24 hours or glucose with insulin for 18 hours, the rate of glucose transport in 3T3-L1 adipocytes was inhibited by 67% and 58%, respectively. The amount of glucose consumption in 3T3-L1 adipose cells was decreased by 41% after cells were incubated with palmitic acid for 24 h. However, the above changes were reversed by pretreatment with 8-hydroxy-dihydroberberine for 24 and 48 h. Significant difference existed between groups. Insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes, which is induced by high FFA and high glucose, could be ameliorated by 8-hydroxy-dihydroberberine.

Key words: 8-hydroxy-dihydroberberine; insulin resistance; glucose; free fatty acid

我国应用小檗碱临床治疗 2 型糖尿病已有 30 多年的经验, 虽确有疗效, 但其药效强度不够, 始终不能成为治疗糖尿病的主导药物。小檗碱的口服吸收率太低是其降糖效果不佳的主要原因。研究者对小檗碱的

结构进行了化学修饰, 合成了 8-羟基二氢小檗碱 (8-hydroxy-dihydroberberine, Hdber, 图 1)^[1], 初步研究表明其在口服吸收率和降糖调脂方面效果大为改善, 且安全可控, 显示出良好的开发应用前景。为了进一步明确 Hdber 治疗 2 型糖尿病的机制, 采用离体实验的方法, 以高游离脂肪酸 (FFA) 和高糖建立 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗模型, 通过检测细胞在

收稿日期: 2009-04-01.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-27-83663237, E-mail: felu@tjh.tjmu.edu.cn

胰岛素刺激下的葡萄糖转运和消耗, 探讨 Hdbber 对胰岛素抵抗的改善作用。

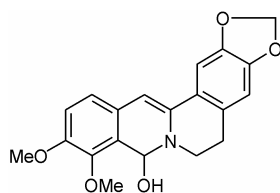


Figure 1 Chemical structure of 8-hydroxy-dihydroberberine (Hdbber)

材料与方法

材料与仪器 8-羟基二氢小檗碱 (Hdbber) 由华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所合成, 纯度为 98.5%; 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (IBMX)、地塞米松、胰岛素 (INS)、软脂酸 (PA)、小檗碱 (Ber)、不含游离脂肪酸的 BSA (FAF BSA)、二甲基亚砷 (DMSO) 和细胞松弛素 B 均购自 Sigma 公司; DMEM 和胎牛血清 (FBS) 购自 Gibco BRL 公司; 2-脱氧-[³H]-D-葡萄糖购自北京原子高科股份有限公司, 3T3-L1 前脂肪细胞 (3T3-L1 preadipocyte) 来源于中国医学科学院基础医学研究所细胞中心, 胰酶购自武汉亚法生物技术有限公司, 葡萄糖检测试剂盒购自北京北化康泰临床试剂有限公司, 其他化学试剂均为分析纯。KRP 缓冲液 (131.2 mmol·L⁻¹ NaCl, 4.71 mmol·L⁻¹ KCl, 2.47 mmol·L⁻¹ CaCl₂, 1.24 mmol·L⁻¹ MgSO₄, 2.48 mmol·L⁻¹ Na₃PO₄, 10 mmol·L⁻¹ HEPES, pH 7.4) 由华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所配制。

SH87261616 型 CO₂ 培养箱 (美国 Sheldon 公司); 倒置相差显微镜 (日本 Olympus CH 公司); YJ-1450 型医用净化工作台 (苏州净化设备公司); Micro Beta 1540 型液闪仪 (美国 PE 公司); GF-D800 型半自动化生化分析仪 (山东); 恒温循环水浴锅 (Grant Y14-VFP, 英国); 高速低温离心机 (Sigma 公司); 反渗透纯水机 (KF-RO-50A, 美国); E-201-C 型 pH 计 (上海)。

细胞培养及诱导分化^[2] 选取 3T3-L1 前脂肪细胞培养于适合的培养液中 (含 100 mL·L⁻¹ FBS 的高糖 DMEM), 培养条件为 37 °C、50 mL·L⁻¹ CO₂。待细胞融合 2 d 后, 加入含 0.5 mmol·L⁻¹ 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (IBMX)、1 μmol·L⁻¹ 地塞米松、10 mg·L⁻¹ 胰岛素和 100 mL·L⁻¹ FBS 的高糖 DMEM 培养液培养 48 h, 然后换上含 10 mg·L⁻¹ 胰岛素和 100 mL·L⁻¹ FBS

的高糖 DMEM 再培养 48 h, 继而以含 100 mL·L⁻¹ FBS 的高糖 DMEM 继续培养, 2 d 换培养液 1 次, 诱导分化 8~12 d 的 3T3-L1 细胞 90%~95% 呈脂肪细胞表型, 可用于实验。

高 FFA 诱导的 3T3-L1 细胞胰岛素抵抗模型的建立与分组^[3] 诱导分化成熟的 3T3-L1 脂肪细胞培养 24 及 48 h 后, 进行分组。模型组 (Mod): 含 0.5 mmol·L⁻¹ 软脂酸 (PA) 和 10 g·L⁻¹ FAF BSA 的 DMEM 培养液; 8-羟基二氢小檗碱高剂量组 (HH24、HH48): 含 0.5 mmol·L⁻¹ PA、1 μmol·L⁻¹ Hdbber 及 10 g·L⁻¹ FAF BSA 的 DMEM 培养液; 8-羟基二氢小檗碱低剂量组 (HL24、HL48): 含 0.5 mmol·L⁻¹ PA、0.5 μmol·L⁻¹ Hdbber 及 10 g·L⁻¹ FAF BSA 的 DMEM 培养液; 小檗碱组 (Ber24、Ber48): 含 0.5 mmol·L⁻¹ PA、1 μmol·L⁻¹ 小檗碱及 10 g·L⁻¹ FAF BSA 的 DMEM 培养液; 正常组 (Nor): 含 10 g·L⁻¹ BSA 的 DMEM 培养液。以 CCK-8 法监测各组细胞的数目和活力^[4]。

高糖诱导的 3T3-L1 细胞胰岛素抵抗模型的建立与分组^[5] 诱导分化成熟的 3T3-L1 脂肪细胞培养 24 及 48 h, 进行分组。模型组 (Mod): 含 25 mmol·L⁻¹ 葡萄糖、0.6 nmol·L⁻¹ 胰岛素及 10 g·L⁻¹ BSA 的 DMEM 培养液; 8-羟基二氢小檗碱高剂量组 (HH24、HH48): 含 25 mmol·L⁻¹ 葡萄糖、0.6 nmol·L⁻¹ 胰岛素、1 μmol·L⁻¹ Hdbber 及 10 g·L⁻¹ BSA 的 DMEM 培养液; 8-羟基二氢小檗碱低剂量组 (HL24、HL48): 含 25 mmol·L⁻¹ 葡萄糖、0.6 nmol·L⁻¹ 胰岛素、0.5 μmol·L⁻¹ Hdbber 及 10 g·L⁻¹ BSA 的 DMEM 培养液; 小檗碱组 (Ber24、Ber48): 含 25 mmol·L⁻¹ 葡萄糖、0.6 nmol·L⁻¹ 胰岛素、1 μmol·L⁻¹ 小檗碱及 10 g·L⁻¹ BSA 的 DMEM 培养液; 正常组 (Nor): 含 10 g·L⁻¹ BSA 的 DMEM 培养液。以 CCK-8 法监测各组细胞的数目和活力^[4]。

8-羟基二氢小檗碱对高 FFA 和高糖诱导 3T3-L1 胰岛素抵抗细胞葡萄糖转运的影响 将 3T3-L1 脂肪细胞以含 2 g·L⁻¹ FAF BSA 的 DMEM 培养液 (高 FFA) 培养 12 h, 继而以含 2 g·L⁻¹ FAF BSA 的含药培养液 (按分组项中的各成分及浓度计) 孵育 0、6、12 及 24 h; 将 3T3-L1 脂肪细胞以含 2 g·L⁻¹ BSA 的 DMEM 培养液 (高糖), 继而以含 2 g·L⁻¹ BSA 的含药培养液 (按分组项中的各成分及浓度计) 孵育 0、6、12 及 24 h。以上各组均移去培养液; 以 KRP 缓冲液洗 3 次, 再加含或不含 100 nmol·L⁻¹ 胰岛素的 KRP 缓冲液, 于 37 °C 孵育 30 min 后, 加入含 0.5 mCi·L⁻¹ 2-脱氧-[³H]-D-葡萄糖的 KRP 缓冲液 1 mL, 再于 37 °C 孵

育 10 min, 继而以含 10 mmol·L⁻¹ 葡萄糖的 PBS (预冷) 快速洗 3 次以中止反应, 加入 0.1mol·L⁻¹ NaOH 溶液 1 mL, 24 h 后取细胞裂解液, 用液闪仪计数其每分钟衰变数。另设一组加入 10 μmol·L⁻¹ 细胞松弛素 B 测定 2-脱氧-[³H]-D-葡萄糖的非特异摄取率, 所有数据减去此值, 作为各组细胞的葡萄糖摄取率^[6]。每次实验设三复孔, 共重复 3 次实验。

8-羟基二氢小檗碱对高 FFA 诱导的 3T3-L1 胰岛素抵抗细胞葡萄糖消耗的影响 将 3T3-L1 脂肪细胞以含 2 g·L⁻¹ FAF BSA 的 DMEM 培养液培养 12 h, 继而以含 2 g·L⁻¹ FAF BSA 的含药培养液 (按分组项中的各成分及浓度计), 分别孵育 24 和 48 h 后, 用葡萄糖氧化酶法检测培养液中的葡萄糖含量, 以未接种细胞空白复孔的糖含量均值为基础值, 算出各孔细胞的葡萄糖消耗量^[7]。

统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 SPSS 13.0 软件进行 *t* 检验。

结果

1 Hdber 对高 FFA 与高糖诱导的 3T3-L1 胰岛素抵抗细胞 CCK-8 的影响

研究结果显示, 25 mmol·L⁻¹ 葡萄糖与 0.6 nmol·L⁻¹ 胰岛素存在时, 3T3-L1 脂肪细胞的 CCK-8 值无明显变化; Hdber (1 及 0.5 μmol·L⁻¹) 作用 24 及 48 h, 对 3T3-L1 脂肪细胞的 CCK-8 值无影响; 1 μmol·L⁻¹ 小檗碱作用 24 及 48 h 对 3T3-L1 脂肪细胞的 CCK-8 值亦无影响。0.5 mmol·L⁻¹ 软脂酸存在时, 3T3-L1 脂肪细胞的 CCK-8 值无明显变化 (表 1)。

Table 1 Effect of Hdber on CCK-8 in 3T3-L1 adipocytes

Group	High FFA CCK-8	High glucose CCK-8
Nor	1.869 ± 0.050	1.869 ± 0.050
Mod	1.848 ± 0.057	1.855 ± 0.019
HH48	1.854 ± 0.191	1.901 ± 0.028
HL48	1.831 ± 0.194	1.893 ± 0.129
Ber48	1.852 ± 0.050	1.854 ± 0.019
HH24	1.795 ± 0.143	1.819 ± 0.091
HL24	1.855 ± 0.123	1.836 ± 0.044
Ber24	1.846 ± 0.019	1.854 ± 0.021

n = 9, $\bar{x} \pm s$. Nor: Normal group; Mod: Model group; HH24: Hdber (1 μmol·L⁻¹) group for 24 h; HL24: Hdber (0.5 μmol·L⁻¹) group for 24 h; Ber24: Berberine (1 μmol·L⁻¹) group for 24 h; HH48: Hdber (1 μmol·L⁻¹) group for 48 h; HL48: Hdber (0.5 μmol·L⁻¹) group for 48 h; Ber48: Berberine (1 μmol·L⁻¹) group for 48 h

2 Hdber 对高 FFA 诱导的 3T3-L1 胰岛素抵抗细胞葡萄糖转运的影响

研究结果显示, 0.5 mmol·L⁻¹ 软脂酸作用 24 h 使 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖转运抑制 67%; 然而, Hdber (1 及 0.5 μmol·L⁻¹) 作用 24 h 后, 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖转运分别增加 90% 和 81%, 作用 48 h 后分别增加 108% 和 100%, 呈剂量时间相关效应; 1 μmol·L⁻¹ 小檗碱作用 24 h 后, 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖转运增加 92%, 作用 48 h 后增加 95% (表 2)。

Table 2 Effect of Hdber on glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes with insulin resistance induced by FFA

Group	Glucose uptake/min ⁻¹	Percent increasing of glucose uptake/%
Basal	997.56 ± 92.39	
Nor	5 544.89 ± 178.59**	
Mod	1 840.22 ± 159.09##	
HH24	3 504.52 ± 129.48▲▲	90
HL24	3 332.33 ± 100.49▲▲	81
Ber24	3 536.18 ± 148.34▲▲	92
HH48	3 824.55 ± 108.38▲▲	108
HL48	3 681.95 ± 124.47▲▲	100
Ber48	3 596.45 ± 141.19▲▲	95

Nor: Normal group; Mod: Model group; HH24: Hdber (1 μmol·L⁻¹) group for 24 h; HL24: Hdber (0.5 μmol·L⁻¹) group for 24 h; Ber24: Berberine (1 μmol·L⁻¹) group for 24 h; HH48: Hdber (1 μmol·L⁻¹) group for 48 h; HL48: Hdber (0.5 μmol·L⁻¹) group for 48 h; Ber48: Berberine (1 μmol·L⁻¹) group for 48 h. *n* = 9, $\bar{x} \pm s$. ***P* < 0.01 vs Basal group; ##*P* < 0.01 vs Nor group; ▲▲*P* < 0.01 vs Mod group

3 Hdber 对高糖诱导的 3T3-L1 胰岛素抵抗细胞葡萄糖转运的影响

25 mmol·L⁻¹ 葡萄糖与 0.6 nmol·L⁻¹ 胰岛素作用 24 h 后, 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖转运抑制 58%; 然而, 加入 Hdber (1 及 0.5 μmol·L⁻¹) 作用 24 h 后, 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖转运分别增加 61% 和 48%, 作用 48 h 后分别增加 68% 和 55%, 呈剂量时间相关效应; 1 μmol·L⁻¹ 小檗碱作用 24 h 后, 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖转运增加 45%, 作用 48 h 后增加 53% (表 3)。

4 Hdber 对 FFA 诱导的 3T3-L1 胰岛素抵抗细胞葡萄糖消耗的影响

研究结果显示, 0.5 mmol·L⁻¹ 软脂酸作用 24 h 后, 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖的消耗量降低 41%; Hdber (1 及 0.5 μmol·L⁻¹) 作用 24 h 后, 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖的消耗量分别增加 25% 和 14%, 作用 48 h 后分

别增加 45% 和 24%, 呈时间和剂量相关效应; 加入 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 小檗碱作用 24 h 后, 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖的消耗量增加 20%, 作用 48 h 后增加 38% (表 4)。

Table 3 Effect of Hdber on glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes with insulin resistance induced by high glucose

Group	Glucose uptake/ min^{-1}	Percent increasing of glucose uptake/%
Basal	997.56 ± 92.39	
Nor	5 544.89 ± 178.59**	
Mod	2 310.22 ± 169.23 ^{##}	
HH24	3 710.67 ± 133.08 ^{▲▲}	61
HL24	3 422.78 ± 98.39 ^{▲▲}	48
Ber24	3 338.24 ± 129.56 ^{▲▲}	45
HH48	3 882.49 ± 108.38 ^{▲▲}	68
HL48	3 569.38 ± 103.42 ^{▲▲}	55
Ber48	3 528.69 ± 119.36 ^{▲▲}	53

Nor: Normal group; Mod: Model group; HH24: Hdber ($1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 24 h; HL24: Hdber ($0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 24 h; Ber24: Berberine ($1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 24 h; HH48: Hdber ($1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 48 h; HL48: Hdber ($0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 48 h; Ber48: Berberine ($1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 48 h. $n = 9$, $\bar{x} \pm s$. ** $P < 0.01$ vs Basal group; ^{##} $P < 0.01$ vs Nor group; ^{▲▲} $P < 0.01$ vs Mod group

Table 4 Effect of Hdber on glucose consumption in 3T3-L1 adipocytes with insulin resistance induced by FFA

Group	Glucose consumption / $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	Percent increasing of glucose consumption/%
Nor	4.60 ± 0.39	
Mod	2.71 ± 0.36 ^{##}	
HH24	3.40 ± 0.31 ^{▲▲}	25
HL24	3.10 ± 0.28 ^{▲▲}	14
Ber24	3.26 ± 0.38 ^{▲▲}	20
HH48	3.93 ± 0.25 ^{▲▲}	45
HL48	3.43 ± 0.29 ^{▲▲}	24
Ber48	3.73 ± 0.27 ^{▲▲}	38

Nor: Normal group; Mod: Model group; HH24: Hdber ($1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 24 h; HL24: Hdber ($0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 24 h; Ber24: Berberine ($1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 24 h; HH48: Hdber ($1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 48 h; HL48: Hdber ($0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 48 h; Ber48: Berberine ($1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group for 48 h. $n = 9$, $\bar{x} \pm s$. ^{##} $P < 0.01$ vs Nor group; ^{▲▲} $P < 0.01$ vs Mod group

讨论

8-羟基二氢小檗碱 (Hdber) 是以盐酸小檗碱作为前药, 设计合成的一种小檗碱衍生物, 由于降糖降脂效果显著, 作者推断其作用机制可能与其进入体内后在酶的作用下, 分解成盐酸小檗碱而发挥药理作用有关。但 Hdber 本身对胰岛素作用的靶组织是否具有直接效应, 目前仍不清楚。为了进一步明确 Hdber 治疗 2 型糖尿病的机制, 作者采用离体实验的

方法, 以高游离脂肪酸 (FFA) 和高糖建立 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗模型, 通过检测细胞在胰岛素刺激下的葡萄糖转运和消耗, 探讨 Hdber 对胰岛素抵抗的改善作用。

由于诱导分化成熟的 3T3-L1 细胞在胰岛素刺激作用下, 葡萄糖摄取量较基础状态增加 4.6 倍, 这表明分化成熟的 3T3-L1 细胞对胰岛素极其敏感, 且胰岛素刺激的葡萄糖摄取量可以反映胰岛素敏感性, 因此, 3T3-L1 细胞可以作为筛选胰岛素增敏剂的理想细胞模型。本研究发现, 只有当 3T3-L1 脂肪细胞与 $25 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葡萄糖及 $0.6 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰岛素培养 18 h 后, 胰岛素刺激的葡萄糖转运显著减少, 说明只有在此条件下才可以诱导 3T3-L1 脂肪细胞产生胰岛素抵抗, 而这也正符合体内胰岛素抵抗发生的条件; $0.3 \sim 1.0 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 软脂酸作用 6~24 h 后均使 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖转运受到抑制, 胰岛素刺激的葡萄糖转运是衡量胰岛素敏感性、判断胰岛素抵抗的重要指标, 亦说明软脂酸可以诱导 3T3-L1 脂肪细胞产生胰岛素抵抗。

本研究分别以 $0.5 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 软脂酸和 $25 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葡萄糖及 $0.6 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰岛素诱导脂肪细胞产生胰岛素抵抗 (IR), 给予 Hdber 进行干预, 以小檗碱作为阳性对照, 观察到 $0.5 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 软脂酸作用 24 h 或 $25 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葡萄糖及 $0.6 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰岛素作用 24 h 分别使 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖转运抑制 67% 和 58%, 若预先加入 Hdber 或小檗碱则可以逆转上述效应, 这说明 $0.5 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 软脂酸作用 24 h 或 $25 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葡萄糖加 $0.6 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰岛素作用 18 h 后 3T3-L1 脂肪细胞产生 IR, 而 Hdber 具有改善 IR 的作用。此结果与国外报道的高游离脂肪酸和高糖可诱导 IR, 而小檗碱具有改善 IR 的结果一致^[1, 8, 9], 说明 Hdber 具有与小檗碱相同的作用。

References

- [1] Nelson BA, Robinson KA, Buse MG. High glucose and glucosamine induce insulin resistance via different mechanisms in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Diabetes*, 2000, 49: 981-991.
- [2] Yi P, Lu FE, Chen G, et al. Molecular mechanism of insulin resistance induced by FFAs in 3T3-L1 adipocytes through activating IKK β [J]. *Chin J Diabetes (中华糖尿病杂志)*, 2008, 16: 221-224.
- [3] Takeuchi A, Mishina Y, Miyaiishi O, et al. Heterozygosity

with respect to Zfp 148 causes complete loss of fetal germ cells during mouse embryogenesis [J]. Nat Genet, 2003, 33: 172-176.

[4] Yi P, Lu FE, Chen G, et al. The role of NF- κ B p65 in insulin resistance induced by high glucose in 3T3-L1 adipocytes [J]. Chin J Cell Biol (细胞生物学杂志), 2007, 29: 875-879.

[5] Romero R, Casanova B, Pulido N, et al. Stimulation of glucose transport by thyroid hormone in 3T3-L1 adipocytes: increased abundance of GLUT1 and GLUT4 glucose transporter proteins [J]. J Endocrinol, 2000, 164: 187-195.

[6] Hansen MB, Nielsen SE, Berg K. Re-examination and further development of a precise and rapid dye method for measuring cell growth/cell kill [J]. J Immunol Method, 1989, 119: 203-210.

[7] Dostal J, Man S, Seckarova P, et al. Berberine and coptisine free bases [J]. J Mol Struct, 2004, 687: 135-142.

[8] Lee YS, Kim WS, Kim KH, 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: 2256-2264

[9] Gao Z, Zhang X, Zuberi A, et al. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes [J]. Mol Endocrinol, 2004, 18: 2024-2034.

2010 年全国医院药学（药事管理）学术会议征文通知

随着医药卫生体制改革不断深入以及国家基本药物目录的出台，医院药事管理工作将面临新的机遇和考验，医院药学部门的职能也将随之转变。新形势下如何更好地保障临床用药安全，已成为行业内共同关注的问题。为加强药事管理工作，提升医院药学部门和药师在医疗工作中的作用，中国药学会医院药学专业委员会拟在 2010 年第三季度主办以药事管理为主题的全国医院药学学术会议。现向全国药学各专业人员征文，有关内容如下。

1. 征文内容 我国药事管理的现状和前途；国内外药事管理动态；管理学在药事管理方面的应用；药事管理与药政管理、药政法规、法令之间的联系；药品质量、特殊药品及药品经济管理理论和经验；我国医院药学的人才现状和专业人才的培养；电脑在药事管理中的应用；药事管理与国家基本药物制度及医药体制改革的关系；医院药学研究中的新技术、新成果；药事管理学科建设对药品监管实践的作用；其他医院药学的有关热点问题。

2. 征文要求 未公开发表的论文均可作为本次会议的征文稿件。所有征文均需另附 800 字左右的摘要。最好发电子邮件，请注明作者详细联系地址和电话。论文截止日期：2010 年 5 月 31 日。地址：武汉市胜利街 155 号，邮政编码：430014，电话：027-82836596；E-mail: h_82809190@126.com。请注明“会议征文”字样，以免同正常稿件混淆。

3. 说明 会议将编辑论文集；与会代表将获取论文证书和中国药学会继续教育学分证书。会议地点银川。会议具体时间和地点将另行通知。

中国药学会医院药学专业委员会
《中国医院药学杂志》编辑部