

[文章编号] 1007-3949(2011)19-09-0741-06

· 实验研究 ·

## NO-1886 对高脂/高糖/高胆固醇饲养的小型猪组织中 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白细胞介素 $1\beta$ 蛋白表达的影响

蔡曼波<sup>1</sup>, 李建军<sup>2</sup>, 胡丽<sup>1</sup>, 何平平<sup>1</sup>, 周钰娟<sup>1</sup>, 尹卫东<sup>3\*</sup>

(南华大学 1. 护理学院, 2. 附属第二医院, 3. 心血管研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] NO-1886; 脂蛋白酶; 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; 白细胞介素  $1\beta$ ; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 为了探讨脂蛋白酶活化剂 NO-1886 对高糖/高脂/高胆固醇饲养的小型猪组织中肿瘤坏死因子  $\alpha$  及白细胞介素  $1\beta$  蛋白表达的影响。方法 选择 15 只雄性巴马小型猪, 按体重随机分为 3 组, 分别饲以基础猪饲料(正常对照组), 高脂/高糖/高胆固醇饲料(三高组)和高脂/高糖/高胆固醇饲料里加 1.0% NO-1886(治疗组)。每个月末从巴马猪眶静脉窦采集血样, 检测血浆甘油三酯和游离脂肪酸的浓度。5 个月后将处死动物, 用透射电镜检测脂质在小型猪肝脏组织中的异位蓄积情况, 免疫印迹技术检测肿瘤坏死因子  $\alpha$  和白细胞介素  $1\beta$  在肝脏和脂肪组织中的蛋白表达。结果 高脂/高糖/高胆固醇饮食诱导广西巴马小型猪发生了脂代谢的紊乱, 引起小型猪空腹血浆甘油三酯和游离脂肪酸水平升高, 诱发肝脏组织脂质异位蓄积, 诱导广西巴马小型猪肝脏和脂肪等组织中炎症因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  和白细胞介素  $1\beta$  的蛋白表达增加; 而在高脂/高糖/高胆固醇饲料中添加 1.0% NO-1886 后, NO-1886 明显降低血浆甘油三酯和游离脂肪酸水平, 抑制肝脏组织脂质异位蓄积, 并降低肝脏和脂肪等组织中炎症因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  及白细胞介素  $1\beta$  的蛋白表达。结论 NO-1886 能明显抑制脂质在肝脏组织中的异位蓄积, 改善脂代谢, 降低高脂/高糖/高胆固醇饲养的小型猪组织中肿瘤坏死因子  $\alpha$  及白细胞介素  $1\beta$  的蛋白表达, 进而抑制动脉粥样硬化的发生发展。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### Effects of NO-1886 on the Protein Expressions of TNF- $\alpha$ and IL-1 $\beta$ in High Fat/High Sucrose/High Cholesterol Diet Fed Miniature Pigs

CAI Man-Bo<sup>1</sup>, LI Jian-Jun<sup>2</sup>, HU Li<sup>1</sup>, HE Ping-Ping<sup>1</sup>, ZHOU Yu-Juan<sup>1</sup>, and YIN Wei-Dong<sup>3</sup>

(1. School of Nursing; 2. The Department of Urinary Surgery of Second Affiliated Hospital; 3. Institute of Cardiovascular Disease, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] NO-1886; Lipoprotein Lipase; Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; IL-1beta; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the role of lipoprotein lipase (LPL) activator NO-1886 on the protein expressions of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and IL-1 $\beta$  in high-fat/high-sucrose/high-cholesterol diet (HFSCD) fed miniature pigs. **Methods** Male, fifteen Bama-miniature pigs were randomized into three groups: control group, high-fat/high-sucrose/high-cholesterol (three high) group and NO-1886 treated (HFSCD + NO-1886) group. Blood samples for plasma parameters including plasma TG and FFA were withdrawn from the orbital sinus of the animals at the end of each month following an overnight fast. The pigs were sacrificed at the end of month 5. The degree of lipid deposition in liver was examined by transmission electron microscope. The protein levels of TNF- $\alpha$  and IL-1beta in liver and fat tissues were measured by western blotting. **Results** The lipid metabolic disorder was induced in Guangxi Bama-miniature pigs by feeding high fat/high sucrose/high cholesterol diet, levels of plasma fasting TG and FFA were increased, which induced ectopic visceral lipid deposition in liver tissue and increased the protein levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in liver and fat tissues. While NO-1886 decreased the level of TG and FFA, ameliorated visceral fat deposition and reduced the protein expres-

[收稿日期] 2011-03-15

[作者简介] 蔡曼波, 硕士, 讲师, 研究方向为动脉粥样硬化的分子机制研究, E-mail 为 echo2008c@yahoo.com.cn。李建军, 硕士, 副主任医师, 研究方向为移植免疫, E-mail 为 lijianjun9962@yahoo.com.cn。胡丽, 硕士, 讲师, 研究方向为动脉粥样硬化的病理机制, E-mail 为 kathy12020603@sina.com。通讯作者尹卫东, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化和糖尿病的分子机制研究, E-mail 为 wdy20042004@126.com。

sions of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in liver and fat tissues. **Conclusions** NO-1886 may significantly meliorate ectopic visceral lipid deposition, ameliorated lipid metabolism, decrease the protein expressions of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in tissues of high-fat/high-sucrose/high-cholesterol diet fed miniature pigs, and inhibit the progress of atherosclerosis.

以心肌梗死、心绞痛、中风为代表的心脑血管疾病严重地危害着人类的健康。而动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是这些心脑血管疾病发生发展的直接原因<sup>[1]</sup>。目前认为炎症反应在动脉粥样硬化的形成中起着非常重要的作用,它涉及到许多炎症细胞、炎症介质及细胞因子的参与<sup>[2-5]</sup>。肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是介导多向性炎症反应和免疫调节反应的重要细胞因子,主要由巨噬细胞产生,具有广泛的生物学活性,它通过直接损伤内皮细胞,增强局部炎症反应,增加炎性细胞、血小板黏附和促进平滑肌细胞增殖等作用,促使动脉粥样硬化斑块的形成和发展<sup>[6,7]</sup>。白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )也可诱导血管内皮细胞产生NO,导致血管内皮受损而加重动脉硬化<sup>[8]</sup>。NO-1886是一种特有的脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)活化剂,是尹卫东教授与日本德岛大塚制药厂合作研究开发的一种抗As新药。已有的研究发现NO-1886提高血浆LPL活性和水平,降低血TG、升高HDL。最近,尹卫东教授发现NO-1886可以降低高糖/高脂饲养的小型猪的体重,抑制脂肪细胞增大<sup>[9]</sup>。这些研究结果提示,长期应用NO-1886治疗可能对炎症因子有改善作用。本研究的目的是探讨该新药对高糖/高脂/高胆固醇饲养的小型猪脂肪和肝脏组织重要炎症因子TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 蛋白表达的影响及其可能的影响机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

NO-1886(ibrolipim)由日本德岛大塚制药厂新药研究实验室提供。蔗糖购自广西柳州糖厂;猪油购自湖南衡阳肉联厂;胆固醇购自Sigma公司(纯度99.9%)。TNF- $\alpha$ 一抗(1050-50)购自Biosource公司。 $\beta$ -actin一抗(BM 0627)、辣根过氧化物酶标记兔抗羊二抗(BA 1060)购自博士德公司,IL-1 $\beta$ 一抗(12-7018-82)购自eBioscience公司。

### 1.2 动物与饲料

雄性巴马小型猪15只,3~4月龄,购自第三军医大学实验动物中心(中国重庆)。在本实验动物中心适应一周后,按体重随机分为3组,正常对照组,喂基础猪饲料(control diet, CD);三高组(高脂/高蔗糖/

高胆固醇),喂高脂/高蔗糖/高胆固醇饲料(high-fat/high-sucrose/high-cholesteroldiet, HFSCD),含10%猪油,37%蔗糖和2%胆固醇;治疗组(HFSCD+1%NO-1886),在高脂/高蔗糖/高胆固醇饲料里加1%NO-1886。共喂养5个月。动物分栏喂养,每日投食3次,日粮为体重的4%。每个月末从巴马猪眶静脉窦采集血样,检测血浆TG和FFA的浓度。

### 1.3 透射电镜观察肝脏组织超微结构

股动脉放血处死动物后,取新鲜肝脏和骨骼肌组织约3mm<sup>3</sup>,置于2.5%冰戊二醛固定液(0.2mol/L磷酸缓冲液配制)中固定24~48h,再浸入1.0%锇酸固定液中固定24h,重复3遍。入55%~100%的乙醇中逐级脱水,液态CO<sub>2</sub>干燥,醋酸铀和硝酸铅双重染色,日立H-600透射电镜观察并照相。

### 1.4 总蛋白提取及蛋白印迹实验

取新鲜组织,加入3倍体积的三去污裂解液和蛋白酶抑制剂(PMSF),裂解液:PMSF=100:6,提取蛋白。蛋白质浓度用BCA法蛋白定量试剂盒(PIERCE公司)检测。取提取的蛋白质样品(20 $\mu$ g总蛋白/泳道)加入等体积上样缓冲液和10% $\beta$ -巯基乙醇,100 $^{\circ}$ C煮10min,聚丙烯酰胺凝胶电泳(TNF- $\alpha$ 浓度为10%、IL-1 $\beta$ 为6%)(积层胶60mV,分离胶120mV)后电转移(100mA 2h或60mA 3h)到硝酸纤维素膜上,丽春红染色观察蛋白质转移效果。5%脱脂奶粉室温封闭1h,稀释一抗(TNF- $\alpha$ :1:1000;IL-1 $\beta$ :1:1000),4 $^{\circ}$ C孵育过夜, TBST液洗3 $\times$ 10min。1:1000加入二抗-辣根过氧化物酶(HRP)交联物,室温孵育1h, TBST液洗3 $\times$ 5min,然后浸入含化学发光试剂A、B的水溶液中激发荧光,在暗室中压X片,显影、定影。蛋白条带用Labwork图像分析系统扫描,测出目的蛋白及内参照 $\beta$ -actin的光密度值,并以各组目的蛋白与内参照蛋白的光密度值比值来比较各组目的蛋白的表达差异。

### 1.5 主动脉脂质条纹分析

于第5个月末股动脉放血处死动物后,取出动物的整条主动脉(从主动脉弓至髂动脉分枝下1cm),清除其外部的脂肪和结缔组织后,用生理盐水冲洗干净,沿动脉纵向剪开,并使其浸泡在由5g/L苏丹IV与70%的异丙醇配制的混合液中15min,然

后用 70% 的异丙醇冲洗 3 次, 经此处理的血管标本, 其病变区呈深红色。把动脉平铺于玻璃盘上并照像, 动脉脂质条纹通过数码成像系统 (GT-800; Seiko Epson Crop) 记录下来, 脂质条纹与主动脉总面积用图象分析软件 (NIH Image) 进行分析, 计算脂质条纹占主动脉总面积的百分比。

### 1.6 统计学分析

实验数据均采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 三组之间比较采用单因素方差分析, 两组之间比较用 Dunnett-t 检验,  $P < 0.05$  表示差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 NO-1886 降低巴马小型猪血浆甘油三酯和游离脂肪酸的水平

在整个实验的过程中, 三高组血浆 TG 和 FFA 水平持续升高, 5 个月末达到最高值 ( $2.10 \pm 0.32$  mmol/L 和  $0.97 \pm 0.30$  mmol/L; 表 1); 治疗组在整个喂养过程中血浆 TG 和 FFA 的升高被抑制, 第 2 个月末与三高组比较差异有显著性意义 ( $P < 0.01$ )。高脂/高糖高/胆固醇饮食可引起血浆 TG 和 FFA 升高, 而 NO-1886 抑制了巴马小型猪的血浆 TG 和 FFA 水平。

表 1. 三组饮食饲养小型猪空腹血浆甘油三酯和游离脂肪酸水平的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Fasting plasma triglyceride and free fatty acid in Bama Miniature pigs fed three different diets ( $\bar{x} \pm s$ )

参 数	0	1 月	2 月	3 月	4 月	5 月
甘油三酯 (mmol/L)						
正常对照组	$0.59 \pm 0.04$	$0.59 \pm 0.06$	$0.63 \pm 0.10$	$0.69 \pm 0.16$	$0.71 \pm 0.15$	$0.73 \pm 0.13$
三高组	$0.59 \pm 0.05$	$0.94 \pm 0.07^a$	$1.50 \pm 0.18^a$	$1.87 \pm 0.14^a$	$2.03 \pm 0.42^a$	$2.10 \pm 0.32^a$
治疗组	$0.58 \pm 0.04$	$0.60 \pm 0.01$	$0.78 \pm 0.08^b$	$0.87 \pm 0.17^b$	$1.03 \pm 0.25^b$	$1.10 \pm 0.35^b$
游离脂肪酸 (mmol/L)						
正常对照组	$0.11 \pm 0.02$	$0.23 \pm 0.07$	$0.23 \pm 0.06$	$0.30 \pm 0.05$	$0.29 \pm 0.08$	$0.31 \pm 0.04$
三高组	$0.11 \pm 0.03$	$0.25 \pm 0.08$	$0.28 \pm 0.03$	$0.75 \pm 0.24^a$	$1.00 \pm 0.19^a$	$0.97 \pm 0.30^a$
治疗组	$0.15 \pm 0.04$	$0.18 \pm 0.06$	$0.23 \pm 0.06$	$0.37 \pm 0.11^b$	$0.43 \pm 0.12^b$	$0.39 \pm 0.07^b$

a 为  $P < 0.01$ , 与正常对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与三高组比较。

### 2.2 NO-1886 降低三高饮食引起的脂质异位蓄积

透射电镜可见, 正常对照组肝细胞及线粒体结构正常 (图 1)。治疗组肝细胞形态正常, 胞浆内线粒体结构大多较清晰 (图 1)。而三高组肝细胞内线粒体结构模糊, 部分空泡样变, 储脂细胞核内可见大的脂滴空泡 (图 1 B1 红色箭头所示); 部分肝细胞内见大的脂滴空泡, 脂滴空泡将肝细胞结构挤推向一侧 (图 1 B2 蓝色箭头所示); 部分肝细胞变性, 肝窦储脂细胞内见大的脂滴 (图 1 B3 绿色箭头所示)。由此可见, NO-1886 可以改善肝细胞的变性, 改善肝脂肪样变性和脂质异位蓄积。

### 2.3 NO-1886 对肝脏和脂肪组织中肿瘤坏死因子 $\alpha$ 蛋白表达的影响

长期给予高脂/高糖/高胆固醇饮食组的动物 TNF- $\alpha$  蛋白在肝脏和脂肪组织中表达明显升高, 较正常对照组比较分别升高 227.32% 和 68.82%, 差异具有显著性意义 ( $P < 0.01$ )。而治疗组明显降低 TNF- $\alpha$  蛋白的表达, 与三高组比较分别降低 66.73% 和 33.83%, 差异具有显著性意义 ( $P <$

0.01; 图 2)。

### 2.4 NO-1886 对肝脏和脂肪组织中白细胞介素 1 $\beta$ 蛋白表达的影响

长期给予高脂/高糖/高胆固醇饮食组的动物 IL-1 $\beta$  蛋白在肝脏和脂肪组织中表达明显升高, 与正常对照组比较分别升高 32.03% 和 101.44%, 差异具有显著性意义 ( $P < 0.01$ )。而治疗组明显抑制了 IL-1 $\beta$  蛋白的表达, 与三高组比较分别降低 50.82% 和 23.51%, 差异具有显著性意义 ( $P < 0.01$ ; 图 3)。

### 2.5 NO-1886 抑制主动脉粥样硬化病变

三高组巴马小型猪的主动脉弓和腹主动脉部位出现脂质条纹, 在三高组, 主动脉的脂质条纹病变占整个主动脉面积的  $41.8\% \pm 9.5\%$  (图 4A), 并且每头猪的主动脉都有明显的脂质条纹, 而在治疗组主动脉脂质条纹病变占整个主动脉面积的  $13.7\% \pm 3.1\%$  (图 4B), 正常对照组的主动脉没有发现脂质条纹病变 (图 4C)。

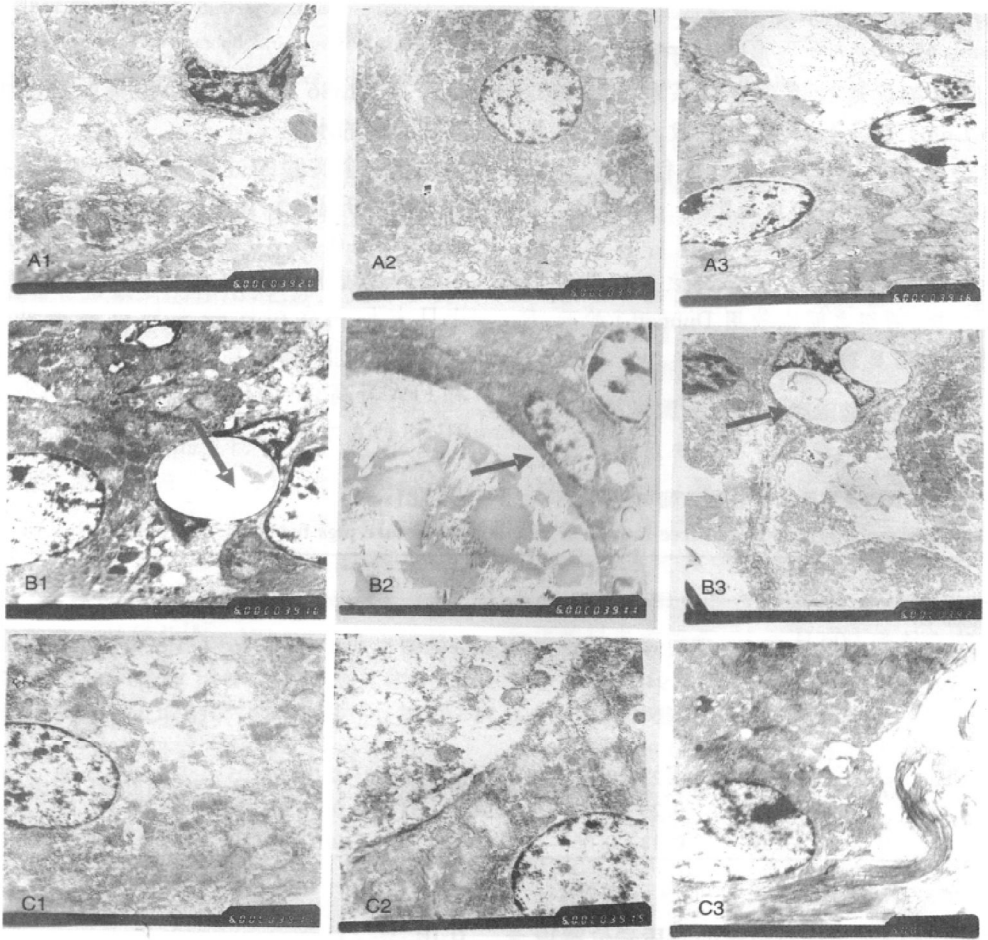


图 1. 肝脏超微结构照片(×6000) 上图为正常对照组,中图为三高组,下图为治疗组。  
 Figure 1. The microscope structure of liver(×6000)

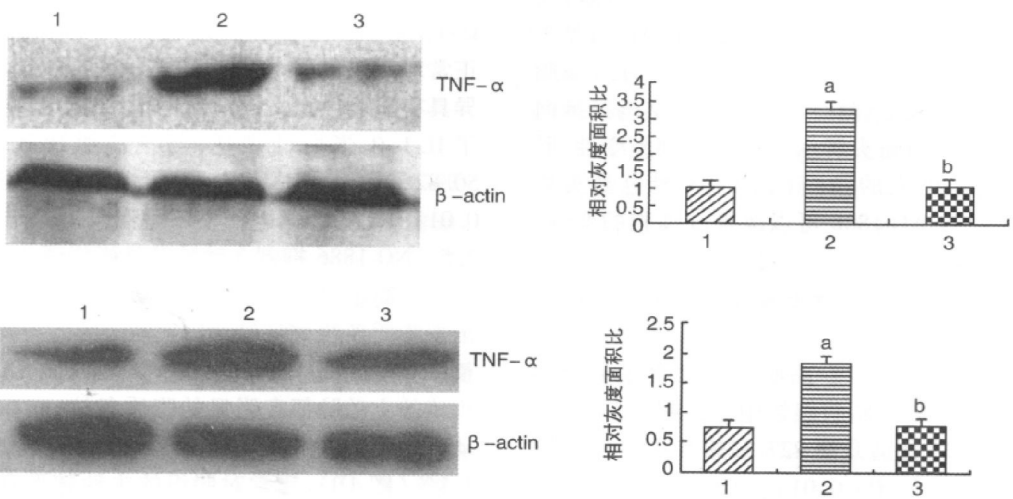


图 2. 肿瘤坏死因子α蛋白在肝脏组织和脂肪组织中的表达 上图为肝脏组织,下图为脂肪组织。1为正常对照组,2为三高组,3为治疗组。a为P<0.01,与正常对照组比较;b为P<0.01,与三高组比较(n=5)。

Figure 2. TNF-α protein expression levels in liver and fat tissues



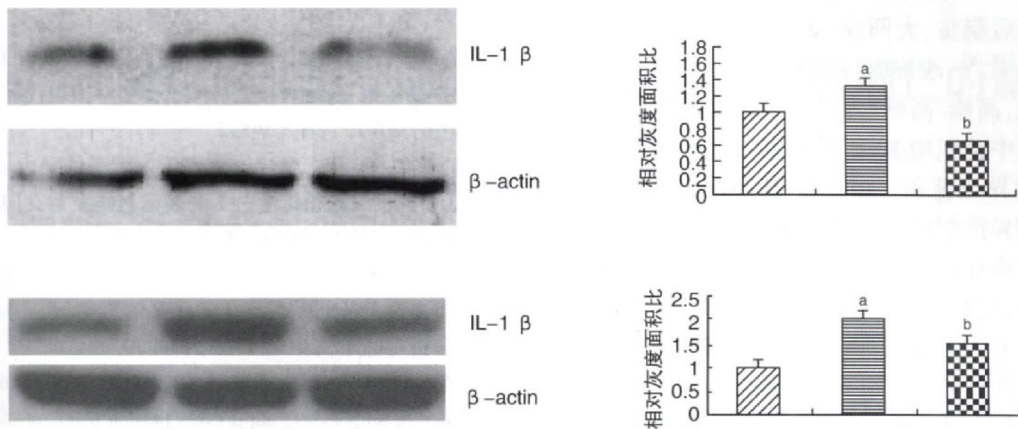


图 3. 白细胞介素 1 $\beta$  蛋白在肝脏组织和脂肪组织中的表达 上图为肝脏组织, 下图为脂肪组织。1 为正常对照组, 2 为三高组, 3 为治疗组。a 为  $P < 0.01$ , 与正常对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与三高组比较 ( $n = 5$ )。

Figure 3. IL-1 $\beta$  protein expression levels in liver and fat tissues

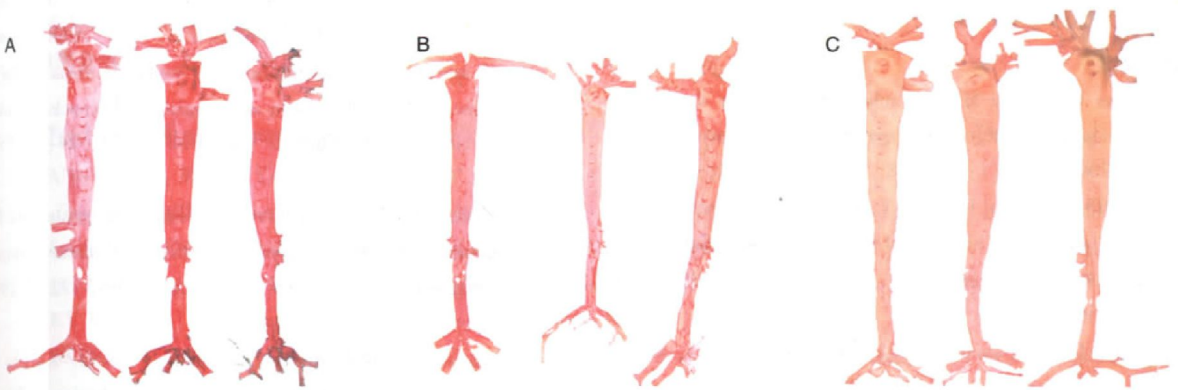


图 4. 主动脉苏丹 IV 染色结果 A 为三高组, B 为治疗组, C 为正常对照组。

Figure 4. Fatty streak lesions in the abdominal portion of the aorta by Sudan IV stain

### 3 讨论

心脑血管疾病是严重威胁人类健康的疾病,也是造成中老年人死亡的主要病因之一。而冠状动脉粥样硬化的形成、发展与斑块破裂是造成这些心脑血管疾病发生、发展的病理基础<sup>[1]</sup>。目前,许多研究认为冠心病患者冠状动脉内粥样斑块的形成、发展以及斑块的破裂,与局部和全身炎症反应有关<sup>[2-5]</sup>。TNF- $\alpha$  是介导多向性炎症反应和免疫调节反应的重要细胞因子,与动脉粥样硬化的形成密切相关<sup>[6,7,9]</sup>。在人类典型动脉粥样硬化斑块中 TNF- $\alpha$  阳性率高达 90%,且与动脉粥样硬化的严重程度成正比<sup>[10]</sup>。IL-1 $\beta$  也是一个非常重要的炎症因子,可诱导血管内皮细胞产生 NO,导致血管内皮受损而加重动脉粥样硬化<sup>[11]</sup>。

现有观点认为,脂肪组织不仅仅是一种贮存脂质的组织,还是一个内分泌器官<sup>[12]</sup>。肥胖时,脂肪组织,尤其是内脏性脂肪分泌大量的炎症因子,如 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 和其他炎症因子<sup>[13,14]</sup>。而这些炎症因子可引起局部和系统的炎症反应。在研究中,本实验采用高糖/高脂/高胆固醇饮食增加能量摄入,促进能量正平衡,增加体重,最终导致小型猪发生肥胖<sup>[15]</sup>,诱导脂代谢紊乱,并且高糖/高脂/高胆固醇饮食饲养的小型猪肝脏和脂肪组织中炎症因子 TNF- $\alpha$  蛋白表达明显上调,而在饮食中加入 NO-1886 后,小型猪肝脏和脂肪等组织炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  蛋白表达被明显抑制,NO-1886 为何能降低这些炎症因子的表达,其确切的机制还不清楚。

脂代谢紊乱是引发肥胖的重要原因之一,而脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 活化剂 NO-1886

是一个重要的调脂药物。前期研究发现 NO-1886 能降低腹膜后脂肪、大网膜、肠系膜脂肪的重量,抑制体重增加<sup>[15,16]</sup>,改善脂代谢紊乱。而本研究透射电镜也发现,高脂/高糖/高胆固醇饮食可诱导脂质在肝脏组织中蓄积增多,而 NO-1886 能降低脂质在肝脏组织的异位蓄积。由此推测 NO-1886 可能通过抑制脂质异位蓄积,减轻向心性肥胖,从而减少内脏脂肪释放炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ ,降低其蛋白的表达水平,进而抑制动脉粥样硬化的发生发展。

根据以上结果说明,由于高脂/高糖/高胆固醇饮食可以使肝脏和脂肪组织中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的蛋白表达明显升高,而 NO-1886 可以通过减轻内脏脂肪异位蓄积,抑制向心性肥胖,从而降低致动脉粥样硬化的炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的蛋白表达。这一新发现的作用也许可以部分解释该药抗动脉粥样硬化的机制。

#### [参考文献]

- [1] Langer H, Gawaz M. The role of platelets for the pathophysiology of acute coronary syndromes [J]. *Hamostaseologie*, 2006, 26 (2): 114-118.
- [2] Dod HS, Bhardwaj R, Sajja V, et al. Effect of intensive lifestyle changes on endothelial function and on inflammatory markers of atherosclerosis [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105 (3): 362-367.
- [3] Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105: 2-4.
- [4] Weissberg PL, Bennett MR. Atherosclerosis—an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (24): 1 928-929.
- [5] Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor [J]. *Circulation*, 2004, 109 (21): 2-10.
- [6] Mullenix PS, Andersen CA, Statues BW. Atherosclerosis as inflammation [J]. *Ann Vasc Surg*, 2005, 19: 130-138.
- [7] 覃军,何作云. 冠状动脉粥样硬化斑块破裂的细胞与分子生物学研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2000, 8 (1): 79-82.
- [8] 余再新,彭道地,刘琼,等. 冠心病患者血清 TNF- $\alpha$  和 Cys C 的水平及血塞通的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20 (10): 1 529-532.
- [9] 赵海梅,杨彬,成蓓. 肿瘤坏死因子诱导内皮细胞衰老中单核细胞趋化蛋白-1 的表达机制及意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20 (23): 3 549-555.
- [10] 王嵬民,黄永强,李金梁. 高血压对急性心肌梗死患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 IL-8 水平的影响 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2010, 17 (2): 68-70.
- [11] Yin WD, Liao DF, Wang ZB, et al. NO-1886 inhibits size of adipocytes, suppresses plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and free fatty acids, improves glucose metabolism in high-fat/high-sucrose-fed miniature pigs [J]. *Pharmacol Res*, 2004, 49 (3): 199-206.
- [12] Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, 11 (8): 327-332.
- [13] Branan L, Hovgaard L, Nitulescu M, et al. Atherosclerosis and lipoproteins: inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice arterioscler [J]. *Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 2 137-142.
- [14] Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training [J]. *CMAJ*, 2005, 172: 1 199-209.
- [15] Manbo Cai, Weidong Yin, Qingkai Li, et al. Effects of NO-1886 on inflammation-associated cytokines in high-fat/high-sucrose/high-cholesterol diet-fed miniature pigs [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 540 (1-3): 139-146.
- [16] 蔡曼波,李建军,尹卫东,等. NO-1886 对高糖/高脂/高胆固醇饲养的小型猪血浆 C-反应蛋白水平的影响 [J]. *南华大学学报(医学版)*, 2006, 34 (3): 343-346.

(此文编辑 李小玲)