

# 小檗碱调节肝 X 受体 $\alpha$ 去乙酰化促进 THP-1 巨噬细胞 ATP 结合盒转运体 A1 表达及其胆固醇流出

邓翔<sup>1,2</sup>, 尹凯<sup>1</sup>, 涂剑<sup>3</sup>, 李金凤<sup>1</sup>, 陈五军<sup>1</sup>, 肖新华<sup>2</sup>, 姜志胜<sup>1</sup>, 唐朝克<sup>1</sup>

(南华大学 1. 心血管病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室;

2. 附属第一医院内分泌实验室; 3. 药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 小檗碱; 肝 X 受体; ATP 结合盒转运体 A1; 胆固醇流出

[摘要] **目的** 观察小檗碱对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 表达及其细胞内胆固醇流出的影响, 并探讨肝 X 受体  $\alpha$  (LXR- $\alpha$ ) 去乙酰化在此过程中的作用。**方法** 用不同浓度的小檗碱(0、5、10、20  $\mu\text{mol/L}$ ) 处理 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 24 h, 或以 20  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱处理 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞不同的时间(0、6、12、24 h)。采用 Western Blot 检测 ABCA1、LXR- $\alpha$  和乙酰化 LXR- $\alpha$  的蛋白表达, 液体闪烁计数法观察细胞内胆固醇的流出, 高效液相色谱法测定细胞内胆固醇浓度。**结果** 与对照组比较, 小檗碱呈浓度(0 ~ 20  $\mu\text{mol/L}$ ) 和时间依赖性(0 ~ 24 h) 上调巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 的表达和下调乙酰化 LXR- $\alpha$  的表达, 增加 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞内胆固醇的流出, 减少细胞内胆固醇的含量。上述效应在 20  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱处理 THP-1 巨噬细胞 24 h 后达到最大值。**结论** 小檗碱能上调 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 的表达, 并促进细胞内胆固醇流出, 这种效应与调节 LXR- $\alpha$  乙酰化有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Berberine Increases the Expression of ATP-Binding Cassette Transporter A1 and Cholesterol Efflux in THP-1 Macrophages via Deacetylation of Liver X Receptor- $\alpha$

DENG Xiang<sup>1,2</sup>, YIN Kai<sup>1</sup>, TU Jian<sup>3</sup>, LI Jin-Feng<sup>1</sup>, CHEN Wu-Jun<sup>2</sup>, XIAO Xin-Hua<sup>2</sup>, JIANG Zhi-Sheng<sup>1</sup>, and TANG Chao-Ke<sup>1</sup>

(1. Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province; 2. Division of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of University of South China; 3. Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Berberine; Liver X Receptor- $\alpha$ ; ATP-Binding Cassette Transporter A1; Cholesterol Efflux

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect and mechanism of berberine on ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) expression and cholesterol efflux in THP-1 macrophage. **Methods** THP-1 macrophage foam cell were exposed to berberine with different levels(0, 5, 10, 20  $\mu\text{mol/L}$ ) for 24 h or treated with berberine(20  $\mu\text{mol/L}$ ) for increasing periods of time( 0, 6, 12, 24 h). Western Blot was used to determine protein levels for ABCA1, liver X receptor- $\alpha$  (LXR- $\alpha$ ) and acetylated LXR- $\alpha$ . Cellular lipid accumulation was determined by high performance liquid chromatography analysis. Cholesterol efflux was determined by liquid scintillator. **Results** Compared with control group, berberine increased the expression of ABCA1 in dose (0 ~ 20  $\mu\text{mol/L}$ ) and time(0 ~ 24 h) dependent manner while decreased the acetylation of LXR- $\alpha$ . In addition, berberine increased the levels of cholesterol efflux and decreased the accumulation of cholesterol in THP-1 macrophage foam cells when the content of the berberine was 20  $\mu\text{mol/L}$  and treated time was 24 h, the blends had the maximum impact. **Conclusion** Berberine may upregulate ABCA1 expression and cholesterol efflux via deacetylation of LXR- $\alpha$ .

[收稿日期] 2011-12-09

[基金项目] 国家自然科学基金(81070220、81170278 和 81100213); 湖南省自然科学基金衡阳市联合基金(10JJ9019); 湖南省研究生科技创新基金(CX2010B379)

[作者简介] 邓翔, 实验师, 研究方向为代谢性疾病发生机制及其防治, E-mail 为 dengxiang77@yahoo.com.cn。尹凯, 博士, 讲师, 研究方向为动脉粥样硬化的病因学与防治。通讯作者唐朝克, 教授, 博士研究生导师, E-mail 为 tchaok@ yahoo.com.cn。

肝 X 受体  $\alpha$  (liver X receptor- $\alpha$ , LXR- $\alpha$ ) 是由配体激活的核转录因子, 在体内胆固醇代谢中起着关键作用<sup>[1]</sup>。当细胞内胆固醇含量升高时, LXR- $\alpha$  被激活, 并结合至靶基因上游的 LXR 反应元件 (LXR response element, LXRE), 调节包括 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 在内的多种基因表达, 参与细胞内胆固醇流出, 减少细胞内胆固醇蓄积<sup>[2]</sup>。研究发现, 在巨噬细胞荷脂过程中, LXR- $\alpha$  的 K432 位点被迅速乙酰化, 其配体结合和转录活性被明显抑制, 提示调节 LXR- $\alpha$  去乙酰化具有潜在的促进细胞内胆固醇流出的效应<sup>[3]</sup>。小檗碱 (berberine) 是一种具有降血脂作用的异喹啉类生物碱, 其降血脂作用被认为与上调肝细胞低密度脂蛋白受体 (LDLR) 有关<sup>[4]</sup>。近来研究发现, 小檗碱具有抑制多种底物乙酰化的效应<sup>[5, 6]</sup>。而且, 小檗碱可上调 NAD 依赖的蛋白质脱乙酰酶长寿蛋白 1 (SIRT1) 的表达, 而 SIRT1 是调节巨噬细胞 LXR- $\alpha$  去乙酰化最重要的去乙酰酶之一<sup>[3, 7]</sup>。因此, 本研究观察小檗碱是否调节 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 LXR- $\alpha$  去乙酰化, 及其对 LXR- $\alpha$  靶基因 ABCA1 表达和胆固醇流出的影响, 为动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的防治提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞及主要试剂

THP-1 细胞购于中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所细胞中心; 小檗碱由南京第二制药厂惠赠; ABCA1、LXR- $\alpha$  兔抗人一抗购自 Novus 公司; 乙酰化赖氨酸抗体 ( $\alpha$ -ACK) 购自 cell signaling 公司;  $\beta$ -actin 和辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗购自武汉博士德公司; BCA 蛋白定量试剂盒为 HyClone Pierce 公司产品; Western Blot 荧光检测试剂盒购自北京中杉金桥公司, 其他试剂均为进口或国产分析纯。

### 1.2 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞模型和实验分组

用 160 nmol/L 的佛波酯处理 THP-1 细胞 24 h, 使其诱导分化为巨噬细胞, 并以 50 mg/L 的氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 孵育细胞使其转化为泡沫细胞, 再用不同浓度的小檗碱 (0、5、10、20  $\mu$ mol/L) 处理细胞 24 h, 或以 20  $\mu$ mol/L 小檗碱处理细胞不同的时间 (0、6、12、24 h)。

### 1.3 Western Blot 检测 ABCA1 和 LXR- $\alpha$ 的蛋白表达

参照本课题前期方法<sup>[8]</sup>: 细胞经 PBS 洗涤 3 次, 于悬浮缓冲液中裂解, 4 $^{\circ}$ C 10000  $\times$  g 离心 10

min, 小心吸出上清液, 用 BCA 法进行蛋白定量。取提取的蛋白质样品加入适量 5  $\times$  SDS 上样缓冲液, 100 $^{\circ}$ C 煮 10 min, SDS-PAGE 电泳后电转移至 PVDF 膜上, 丽春红染色观察蛋白质转移情况。5% 脱脂牛奶封闭 4 h, 分别加入 1:500 ABCA1 一抗、1:500 LXR- $\alpha$  一抗和 1:2000  $\beta$ -actin 一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, TBST 洗涤 10 min  $\times$  3。加入 1:1000 辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育 3 h, TBST 洗涤 10 min  $\times$  3。用 Western 印迹荧光检测试剂盒显示于 X 光片。结果用 Labwork 凝胶图像分析系统对胶片扫描, 以对照组的面积灰度值为 100% 与实验组进行半定量分析。

### 1.4 高效液相色谱法检测胆固醇含量

参照本课题前期方法<sup>[8]</sup>: 待细胞处理结束后, 弃培养基, PBS 洗 3 遍, 加入细胞裂解液 200  $\mu$ L, 反复冻融 3 次裂解细胞, BCA 法定量蛋白后, 7.2% 三氯乙酸沉淀蛋白, 800  $\times$  g 离心 10 min, 取上清进行胆固醇检测, 以豆甾醇为内标。取 100  $\mu$ L 上清液, 加入 8.9 mol/L 氢氧化钾溶液 200  $\mu$ L, 水解胆固醇酯后为细胞内总胆固醇检测样品。各样品分别与内标液混匀, 用正己烷和无水乙醇抽提后, 1.5 mol/L 的三氧化铬进行氧化衍生并真空干燥, 100  $\mu$ L 乙晴-异丙醇 (80:20) 溶解样品, 上样于高效液相色谱仪。采用 C-18 柱, 柱温 4 $^{\circ}$ C, 流速 1 mL/min, 250 nm 紫外光检测, 胆固醇以峰面积定量, 内标校准, 以 mg/g 细胞蛋白为单位。

### 1.5 [ $^3$ H] 标记胆固醇流出的检测

THP-1 细胞用 0.2  $\mu$ Ci/mL [ $^3$ H] 胆固醇在含有 10% 小牛血清 RPMI-1640 培养液共同孵育待细胞长至 85% 时, 用 PBS 液洗涤细胞, 置含脂蛋白的无血清 RPMI-1640 培养液中培养 24 h。PBS 液洗涤细胞, 闪烁液裂解细胞后, 用闪烁计数法检测培养液和细胞中的 [ $^3$ H] 胆固醇。胆固醇流出率用培养液中 cpm 除以总 cpm (培养液 cpm + 细胞 cpm), 再乘以 100% 来表示。

### 1.6 免疫共沉淀检测乙酰化 LXR- $\alpha$

参照文献 [3, 9], 收集不同处理因素细胞, 经预冷 PBS 洗涤 2 次, 加入冰冷的改良 RIPA 裂解液冰上裂解 10 min, 于 4 $^{\circ}$ C 13000 g 离心 10 min, 收集上清液, BCA 法进行蛋白定量。在上清液中加入 5  $\mu$ g LXR- $\alpha$  单抗, 4 $^{\circ}$ C 振荡孵育过夜。经 RIPA 缓冲液洗涤 Protein A 琼脂糖珠 3 次, 将 30  $\mu$ L Protein A 琼脂糖珠加入到与抗体孵育过夜的细胞裂解液, 摇床孵育 4 h, 于 4 $^{\circ}$ C 3000 g 离心 5 min, 沉淀琼脂糖珠后弃

上清, RIPA 液洗涤琼脂糖珠 3 次, 加入  $2 \times$  SDS 上样缓冲液, 沸水煮 5 min。采用识别乙酰化赖氨酸的抗体, 利用 Western 印迹检测沉淀中 LXR- $\alpha$  的乙酰化状态。

### 1.7 统计学处理

所得数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用方差分析及  $t$  检验, 由 SPSS12.0 统计软件完成,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小檗碱上调 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 的表达

不同浓度 (0、5、10、20  $\mu\text{mol/L}$ ) 小檗碱处理 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 24 h 后, 自 10  $\mu\text{mol/L}$  开始, 小檗碱呈浓度依赖性上调 ABCA1 蛋白的表达 (图 1 和表 1)。

20  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱处理 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞不同时间 (0、6、12 和 24 h) 后, ABCA1 蛋白的表达呈时间依赖性上调 (图 1 和表 2)。

### 2.2 小檗碱促进 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇流出

20  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱处理 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞不同时间 (0、6、12 和 24 h) 后, 液体闪烁计数法检测细胞内胆固醇流出发现, 随着作用时间增加, 小檗碱促进细胞内胆固醇流出的作用更明显 (表 2)。THP-1 巨噬细胞经 20  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱处理 24 h 后, 采用高效液相色谱法检测细胞内胆固醇与胆固醇酯的含量, 与牛血清白蛋白 (BSA) 处理组比较, 小檗碱显著降低细胞内胆固醇和胆固醇酯含量 (表 3)。

表 1. 不同浓度小檗碱对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达的影响 ( $n = 3$ )

Table 1. The protein expression of ABCA1 in THP-1 macrophage-derived foam cells treated with different concentrations of berberine ( $n = 3$ )

小檗碱浓度	ABCA1/ $\beta$ -actin
0 $\mu\text{mol/L}$	$0.28 \pm 0.09$
5 $\mu\text{mol/L}$	$0.45 \pm 0.11^a$
10 $\mu\text{mol/L}$	$0.69 \pm 0.14^{ab}$
20 $\mu\text{mol/L}$	$0.88 \pm 0.15^{abc}$

a 为  $P < 0.05$ , 与 0  $\mu\text{mol/L}$  组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 5  $\mu\text{mol/L}$  组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 10  $\mu\text{mol/L}$  组比较。

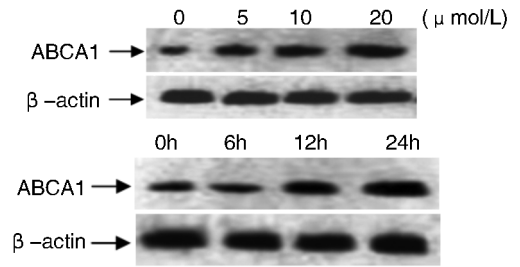


图 1. 不同浓度小檗碱 (上图) 及 20  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱处理不同时间 (下图) 对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达的影响 ( $n = 3$ )

Figure 1. The protein expression of ABCA1 in THP-1 macrophage-derived foam cells treated with different concentrations of berberine (above) and with 20  $\mu\text{mol/L}$  berberine for different time (below)

表 2. 20  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱处理不同时间对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达及细胞内胆固醇流出的影响 ( $n = 3$ )

Table 2. The ABCA1 protein expression and cholesterol efflux of THP-1 macrophage-derived foam cells treated with 20  $\mu\text{mol/L}$  berberine for different time ( $n = 3$ )

处理时间	ABCA1/ $\beta$ -actin	胆固醇流出率
0 h	$0.23 \pm 0.06$	$7.14\% \pm 1.28\%$
6 h	$0.26 \pm 0.07$	$7.87\% \pm 1.42\%$
12 h	$0.70 \pm 0.16^a$	$10.79\% \pm 2.86\%^a$
24 h	$0.87 \pm 0.18^{ab}$	$12.35\% \pm 4.35\%^{ab}$

a 为  $P < 0.05$ , 与 0 h 组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 12 h 组比较。

表 3. 小檗碱对 THP-1 巨噬细胞胆固醇与胆固醇酯含量的影响 ( $n = 3$ )

Table 3. The effect of berberine on the cholesterol and cholesterol ester concentration in THP-1 foam cells ( $n = 3$ )

指标	BSA 组	小檗碱组
总胆固醇 (mg/g)	$656 \pm 64$	$423 \pm 43^a$
游离胆固醇 (mg/g)	$273 \pm 38$	$194 \pm 25^a$
胆固醇酯 (mg/g)	$363 \pm 58$	$237 \pm 43^a$
胆固醇酯/总胆固醇	$58.5\% \pm 7.3\%$	$54.0\% \pm 6.7\%$

a 为  $P < 0.05$ , 与 BSA 组比较。

### 2.3 小檗碱调节 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 LXR- $\alpha$ 去乙酰化

THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞经 20  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱处理不同时间 (0、6、12 和 24 h) 后, 采用 IP-Western 印迹法检测 LXR- $\alpha$  蛋白的乙酰化情况, 发现小檗碱时间依赖性降低 LXR- $\alpha$  蛋白的乙酰化 (图 2 和表 4)。

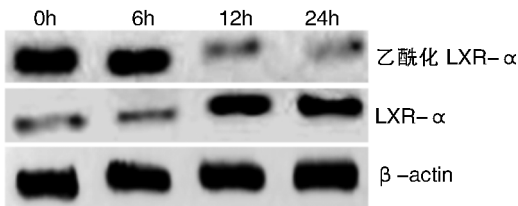


图 2. 小檗碱处理细胞不同时间对 LXR- $\alpha$  表达和 LXR- $\alpha$  乙酰化的影响 ( $n=3$ )

Figure 2. The expression of LXR- $\alpha$  and acetylated LXR- $\alpha$  in THP-1 macrophage-derived foam cells treated with 20  $\mu\text{mol/L}$  berberine for different time ( $n=3$ )

表 4. 小檗碱处理细胞不同时间对 LXR- $\alpha$  表达和 LXR- $\alpha$  乙酰化的影响 ( $n=3$ )

Table 4. The expression of LXR- $\alpha$  and acetylated LXR- $\alpha$  in THP-1 macrophage-derived foam cells treated with 20  $\mu\text{mol/L}$  berberine for different time ( $n=3$ )

处理时间	乙酰化 LXR- $\alpha$	LXR- $\alpha$
0 h	0.98 $\pm$ 0.14	0.11 $\pm$ 0.06
6 h	0.89 $\pm$ 0.32	0.14 $\pm$ 0.08
12 h	0.23 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.78 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>
24 h	0.12 $\pm$ 0.07 <sup>ab</sup>	0.86 $\pm$ 0.35 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与 0 h 组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 12 h 组比较。

### 3 讨论

As 是一种以动脉壁脂质蓄积为特征的慢性炎症疾病。胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 是促进外周细胞 (如荷脂的巨噬细胞) 内胆固醇流出并转运至肝脏进行代谢的过程, 因此具有重要的抗 As 的作用<sup>[1]</sup>。作为 RCT 的始动环节, ABCA1 促进细胞内胆固醇流出至贫脂载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A-1, ApoA1), 在 RCT 中起着关键作用<sup>[10]</sup>。ABCA1 的表达和功能主要受 LXR- $\alpha$  的转录调控, 氧化固醇等激活 LXR- $\alpha$  后上调 ABCA1 表达并促进胆固醇流出<sup>[1]</sup>。然而, 研究发现巨噬细胞在荷脂过程中 LXR- $\alpha$  的配体调节激活域 AF2 位点出现显著乙酰化, 从而明显抑制了 LXR- $\alpha$  的转录活性和 ABCA1 的表达<sup>[3]</sup>, 因此, 抑制荷脂细胞 LXR- $\alpha$  乙酰化可能是促进 ABCA1 介导的细胞内胆固醇流出的重要途径。小檗碱是一种异喹啉类生物碱, 具有显著降血脂和抗 As 作用。研究显示, 小檗碱可通过上调肝细胞低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 表达发挥降血脂作用<sup>[11]</sup>。Lee 等<sup>[12]</sup>发现, 小檗碱通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 降低血浆甘油三酯水平。而且, 小檗碱还可

防止机体氧化应激状态下 LDL 的氧化修饰, 保护 ox-LDL 对血管内皮细胞的细胞毒性作用等<sup>[11]</sup>, 通过多种途径发挥其抗 As 的作用。本研究中, 我们发现小檗碱呈浓度和时间依赖性上调 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 的表达, 并促进细胞内胆固醇流出和减少细胞内胆固醇蓄积, 提示小檗碱可能对体内 RCT 过程具有调节作用, 其体内效应有待进一步研究。

近来研究发现, 小檗碱能够抑制 N-乙酰转移酶活性, 而 N-乙酰转移酶能够催化多种底物的乙酰化反应<sup>[5, 6]</sup>。在本研究中, 我们发现 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞的 LXR- $\alpha$  被明显乙酰化修饰, 使用 20  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱处理细胞不同时间后, 乙酰化的 LXR- $\alpha$  明显减少, 提示小檗碱促进了泡沫细胞中乙酰化 LXR- $\alpha$  的去乙酰化过程。SIRT1 是与脂质代谢密切相关的去乙酰化酶, Bhaskar 等<sup>[13]</sup>发现 SIRT1 通过调节固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding protein, SREBP)-1c 活性, 从而调节肝脏脂质代谢。Hou 等<sup>[14]</sup>发现 SIRT1 通过激活 AMPK 途径调节乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC) 表达, 从而降低肝细胞脂质蓄积。前期研究显示, LXR- $\alpha$  的去乙酰化与 SIRT1 的活性有关, 在巨噬细胞源性泡沫细胞中, SIRT1 的表达明显增高, 并与 LXR- $\alpha$  相互作用促进 LXR- $\alpha$  的去乙酰化, 参与胆固醇代谢的调节<sup>[3, 9]</sup>。朱小飞等<sup>[7]</sup>的研究发现, 小檗碱能够显著上调肝细胞 SIRT1 的表达, 我们推测小檗碱抑制 LXR- $\alpha$  的乙酰化可能与上调 SIRT1 的表达或抑制 N-乙酰转移酶的活性有关, 其具体机制将在后续研究中进一步探讨。

综上所述, 小檗碱能够促进 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 的表达及其介导的细胞内胆固醇流出, 这种作用与其抑制 LXR- $\alpha$  乙酰化有关。通过抑制 LXR- $\alpha$  乙酰化, 小檗碱上调 LXR- $\alpha$  的转录活性, 从而促进其靶基因 ABCA1 的表达。本研究为小檗碱调节脂质代谢及抗 As 提供了一种新的机制。

#### [参考文献]

- [1] 廖端芳, 唐朝克. 胆固醇逆向转运基础与临床 [M]. 北京: 科技出版社, 2009.
- [2] Zhao C, Dahlman-Wright K. Liver X receptor in cholesterol metabolism [J]. J Endocrinol, 2010, 204 (3): 233-240.
- [3] Li X, Zhang S, Blander G, et al. SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR [J]. Mol Cell, 2007, 28(1): 91-106.

- [4] Abidi P, Zhou Y, Jiang JD, et al. Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2 170-176.
- [5] Lin SS, Chung JG, Lin JP, et al. Berberine inhibits arylamine N-acetyltransferase activity and gene expression in mouse leukemia L 1210 cells[J]. *Phytomedicine*, 2005, 12(5): 351-358.
- [6] Lin CC, Kao ST, Chen GW, et al. Berberine decreased N-acetylation of 2-aminofluorene through inhibition of N-acetyltransferase gene expression in human leukemia HL-60 cells[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25: 4 149-155.
- [7] 朱小飞, 李电东, 何琪杨. 调节 SIRT1 去乙酰化酶的药物影响脂类代谢及衰老的机制研究[D]. 协和医学院, 2009.
- [8] 曹冬黎, 尹凯, 莫中成, 等. 脂多糖通过核因子- $\kappa$ B 途径下调泡沫细胞 ABCA1 的表达[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2010, 37(5): 540-548.
- [9] 张弛, 黄靓, 屈顺林, 等. THP-1 源性巨噬细胞泡沫化过程中肝 X 受体- $\alpha$  乙酰化修饰改变与 SIRT1 有关[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(1): 25-28.
- [10] Yin K, Liao DF, Tang CK. ATP-binding membrane cassette transporter AI (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport[J]. *Mol Med*, 2010, 16 (9-10): 438-449.
- [11] Wu M, Wang J, Liu LT. Advance of studies on anti-atherosclerosis mechanism of berberine[J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 16(2): 188-192.
- [12] Lee YS, Kim WS, Kang 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: 2 256-264.
- [13] Bhaskar Ponugoti, Dong-Hyun Kim, Zhen Xiao, et al. SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 33 959-970.
- [14] Hou XY, Xu SQ, Karlene A, et al. SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 20 015-026.

(此文编辑 许雪梅)