

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.016

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.016

## 小檗碱联合二甲双胍对2型糖尿病血清炎症因子及胰岛功能的影响

董坤伦, 尚军洁, 陶磊

(南阳市第二人民医院内分泌科, 河南 南阳 473000)

**[摘要]** 目的: 观察小檗碱联合二甲双胍对2型糖尿病血清炎症因子及胰岛功能的影响。方法: 将98例2型糖尿病患者分为2组, 对照组49例予二甲双胍口服, 治疗组49例予小檗碱联合二甲双胍口服, 比较2组治疗前后空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 hours post-prandial glucose, 2hPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后1 h胰岛素(1 hour postprandial insulin, PINS<sub>1h</sub>)、餐后2 h胰岛素(2 hours postprandial insulin, PINS<sub>2h</sub>)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA<sub>1c</sub>), CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ 的变化。结果: 治疗后, 两组患者的FBG, 2hPG, FINS和HbA<sub>1c</sub>均明显降低, 且治疗组下降程度优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组治疗前后PINS<sub>1h</sub>和PINS<sub>2h</sub>改善明显, 且较对照组治疗后显著, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 对照组炎症指标CRP和TNF- $\alpha$ 下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), IL-6下降不明显, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗组治疗前后CRP, TNF- $\alpha$ 和IL-6下降明显, 且改善程度明显优于对照组, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 小檗碱联合二甲双胍可明显降低2型糖尿病患者的FBG、餐后血糖及FINS, 可改善餐后胰岛素分泌; 同时减少糖尿病患者体内CRP, IL-6及TNF- $\alpha$ 等炎症因子水平。

**[关键词]** 小檗碱; 二甲双胍; 2型糖尿病; 炎症因子; 胰岛功能

## Effect of berberine combined with metformin on serum inflammatory factors and islet function in type 2 diabetes mellitus

DONG Kunlun, SHANG Junjie, TAO Lei

(Department of Endocrinology, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang Henan 473000, China)

**Abstract** **Objective:** To observe the effect of berberine combined with metformin on serum inflammatory factors and islet function in type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A total of 98 type 2 diabetic patients were randomly divided into 2 groups. The 49 patients in the control group were given metformin only. The 49 patients in the treatment group were given berberine and metformin. The differences in fasting blood glucose (FBG), 2 hours postprandial blood glucose (2hPG), fasting insulin (FINS), 1 hour postprandial insulin (PINS<sub>1h</sub>), 2 hours postprandial insulin

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-04

通信作者 (Corresponding author): 董坤伦, Email: 123263052@qq.com

(PINS<sub>2h</sub>), glycosylated hemoglobin (HbA1c), CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  were compared between the 2 groups before and after treatment. **Results:** After treatment, the FBG, 2hPG, FINS and HbA1c levels reduced obviously in the two groups, and the treatment group decreased more, the differences between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The improvement of PINS<sub>1h</sub> and PINS<sub>2h</sub> before and after the treatment was more obvious in the treatment group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). In the control group, the CRP and TNF- $\alpha$  decreased significantly after the treatment ( $P < 0.05$ ). But the decreasing of IL-6 was inconspicuous, there was no statistical difference before and after treatment ( $P > 0.05$ ). However, in the treatment group, CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6 all decreased significantly, the treatment group had improved more than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The treatment method of berberine combined with metformin can reduce the level of fasting blood glucose, postprandial blood glucose and fasting insulin, and improve the secretion of postprandial insulin. Meanwhile, it can decrease the level of CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  of type 2 diabetic patients.

**Keywords** berberine; metformin; type 2 diabetes mellitus; inflammatory factors; islet function

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病率逐年上升, 2013年全球成人糖尿病达3.82亿<sup>[1]</sup>。T2DM主要表现为胰岛素分泌不足和/或胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 其具体机制尚未阐明。近些年来炎症学说备受关注, 该学说认为T2DM是一种先天性免疫和低度慢性炎症性疾病<sup>[2]</sup>。一些个体存在T2DM的易感性, 在营养过剩和老龄化等环境因素的作用下, 其先天性免疫系统被激活, 脂肪细胞、巨噬细胞等前哨细胞分泌多种炎症因子, 如TNF- $\alpha$ , CRP和IL-6等, 进一步发展则引起IR、胰岛素分泌功能障碍和代谢综合征的发生。

西药治疗糖尿病效果有限, 伴随着现代科学的发展, 近年来国内众多学者开始在祖国传统中药中寻找治疗胰岛素抵抗的有效成分。目前中药降糖活性成分分为多糖类、皂苷类、生物碱类、黄酮及其他类。生物碱中以小檗碱研究居多, 其降糖作用得到公认, 但作用机制复杂, 尚未完全阐明。有研究<sup>[3]</sup>发现小檗碱可通过抑制血清多种炎症因子水平而起到降低血糖、治疗T2DM的作用。二甲双胍是公认的、诸多指南推荐的T2DM首选用药, 其主要作用机理为降低肠对糖的吸收, 减少肝糖的产生, 并且可通过增加外周糖的摄取和利用而提高胰岛素的敏感性。本研究以二甲双胍为对照, 治疗组联用小檗碱, 观察小檗碱对2型糖尿病患者CRP, IL-6和TNF- $\alpha$ 等炎症因子及胰岛功能的影响, 以进一步探讨其改善胰岛素抵抗的作用机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2015年5月至2016年5月在南阳市第二人民医院内分泌科治疗的T2DM患者98例为研究对象, 所有患者符合T2DM诊断标准<sup>[4]</sup>, 男50例, 女48例; 年龄27~73(51.41 $\pm$ 4.40)岁; 病程2~10(5.71 $\pm$ 4.25)年。本资料已排除心肺肝肾功能不全, 严重感染、酮症、酸碱失调及电解质紊乱患者。

### 1.2 方法

所有患者按治疗方案的差别分为对照组和治疗组, 每组各49例。其中对照组男26例, 女23例; 年龄26~75(51.34 $\pm$ 4.43)岁; 病程3~12(5.70 $\pm$ 4.21)年。治疗组中男24例, 女25例; 年龄25~76(52.23 $\pm$ 4.41)岁; 病程2~13(5.68 $\pm$ 4.27)年。两组患者性别、年龄、BMI及病程等参数无显著差异( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

所有患者制定合理的饮食及运动计划, 进行糖尿病知识教育。对照组口服二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司, 批号: AAM5073)500 mg/次, 3次/d; 治疗组在对照组基础上口服小檗碱(广东华南药业集团有限公司生产, 批号: 140905)300 mg/次, 3次/d, 两组患者均连续治疗12周。该研究符合医院相关伦理规范, 所有患者签署知情同意书。

### 1.3 观察指标

采用氧化酶法全自动生化分析仪测定2组治

疗前后空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 hours post-prandial glucose, 2hPG), ELISA法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后1 h胰岛素(1 hour postprandial insulin, PINS<sub>1h</sub>)、餐后2 h胰岛素(2 hours postprandial insulin, PINS<sub>2h</sub>)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c), CRP等指标; 酶联免疫吸附法测定IL-6, TNF- $\alpha$ 等炎症因子的变化情况。

#### 1.4 统计学处理

统计分析用SPSS 10.0统计软件处理。计量资料采用 $t$ 检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验。所有计量资料均用均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血糖指标比较

治疗后, 两组FBG, 2hPG和HbA1c均降低,

且治疗组下降程度明显优于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ , 表1)。

### 2.2 两组胰岛功能指标比较

治疗后, 两组FINS均下降明显, 治疗前后差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 对照组治疗前后PINS<sub>1h</sub>, PINS<sub>2h</sub>变化不明显, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗组治疗前后PINS<sub>1h</sub>, PINS<sub>2h</sub>改善明显, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 且较对照组治疗后改善明显, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表1)。

### 2.3 两组炎症指标比较

治疗后, 对照组炎症指标CRP, TNF- $\alpha$ 下降, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); IL-6下降不明显, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗组治疗前后CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6显著下降, 且治疗组的下降程度明显优于对照组, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ , 表2)。

表1 用药前后2组胰岛功能指标的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of islet function index before and after the treatment between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	FBG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2hPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	FINS/(mU·L <sup>-1</sup> )	PINS <sub>1h</sub> /(mU·L <sup>-1</sup> )	PINS <sub>2h</sub> /(mU·L <sup>-1</sup> )	HbA1c/%
对照组						
治疗前	9.15 $\pm$ 1.16	14.71 $\pm$ 2.55	11.3 $\pm$ 1.1	29.3 $\pm$ 4.5	21.1 $\pm$ 2.4	8.85 $\pm$ 1.12
治疗后	8.53 $\pm$ 1.11*	10.33 $\pm$ 1.41*	10.5 $\pm$ 1.0*	31.1 $\pm$ 4.7	18.3 $\pm$ 1.4	7.85 $\pm$ 1.15*
治疗组						
治疗前	9.14 $\pm$ 1.20	14.68 $\pm$ 2.59	12.0 $\pm$ 1.2	28.7 $\pm$ 4.1	20.4 $\pm$ 1.6	8.86 $\pm$ 1.11
治疗后	7.30 $\pm$ 1.05* <sup>&amp;</sup>	8.45 $\pm$ 1.35* <sup>&amp;</sup>	11.5 $\pm$ 1.1* <sup>&amp;</sup>	55.6 $\pm$ 5.4* <sup>&amp;</sup>	26.4 $\pm$ 2.9* <sup>&amp;</sup>	7.01 $\pm$ 1.03* <sup>&amp;</sup>

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>&</sup> $P<0.05$ 。

Compared with the same group before treatment, \* $P<0.05$ ; compared with the control group after treatment, <sup>&</sup> $P<0.05$ .

表2 用药前后两组炎症指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of inflammatory factors before and after the treatment between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg·L <sup>-1</sup> )
对照组			
治疗前	5.77 $\pm$ 1.33	8.75 $\pm$ 1.66	115.51 $\pm$ 10.53
治疗后	2.45 $\pm$ 0.62*	7.53 $\pm$ 1.31	73.20 $\pm$ 13.21*
治疗组			
治疗前	5.69 $\pm$ 1.41	8.76 $\pm$ 1.63	114.47 $\pm$ 9.99
治疗后	1.87 $\pm$ 0.47* <sup>&amp;</sup>	4.15 $\pm$ 1.27* <sup>&amp;</sup>	65.41 $\pm$ 10.15* <sup>&amp;</sup>

与同组治疗前比较, \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>&</sup> $P<0.05$ 。

Compared with the same group before treatment, \* $P<0.05$ ; compared with the control group after treatment, <sup>&</sup> $P<0.05$ .

### 3 讨论

炎症因子导致糖尿病的机制并不明确, 目前认为其可能涉及两个方面: 一方面导致胰岛素抵抗, 另一方面导致胰岛素分泌障碍。炎症因子是引起胰岛素抵抗的始动因子, 各种原因的炎症刺激引起机体各种细胞因子(如CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ )分泌增加, 通过抑制胰岛素受体酪氨酸激酶的活性, 引起并加重胰岛素抵抗; 炎症因子可促进B淋巴细胞的分化, 产生大量的IgG, 另外可产生细胞毒作用, 两者相结合引起胰岛 $\beta$ 细胞死亡、胰岛素分泌不足, 诱发2型糖尿病的发病<sup>[5]</sup>。

CRP在血清中稳定, 半衰期长, 是最常用的急性相反应蛋白。CRP由肝产生, 受IL-6和TNF- $\alpha$ 调节, 其中IL-6是促进肝脏合成CRP主要炎症因子, CRP也可以刺激单核细胞释放IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , 介导内皮细胞产生单核细胞趋化蛋白-1和内皮细胞黏附分子等, 发挥致炎作用。胰岛素可抑制CRP的合成, 但在胰岛素抵抗状态下, 其对CRP的合成抑制作用减弱, 导致糖尿病患者CRP升高。IL-6被认为是糖尿病发病的独立因素, 它能减少细胞表面葡萄糖转运蛋白-4表达, 进一步降低脂肪细胞由胰岛素介导的葡萄糖、脂肪转运, 促进糖尿病的发生。IL-6还可降低胰岛素受体底物-1酪氨酸磷酸化及下游磷脂酰肌醇-3-激酶活性, 导致胰岛素抵抗<sup>[6]</sup>。

TNF- $\alpha$ 通过与胰岛素受体上丝/苏氨酸位点作用影响胰岛素信号转导, 增强胰岛素受体底物的酪氨酸磷酸化, 使胰岛素受体酪氨酸自身磷酸化减少, 可导致胰岛素抵抗。TNF- $\alpha$ 也可抑制葡萄糖转运蛋白4基因转录, 并使GLUT4mRNA降解加速<sup>[7]</sup>。赵伟等<sup>[8]</sup>研究证实糖尿病大鼠血清CRP, IL-6及TNF- $\alpha$ 水平明显升高, 证明2型糖尿病存在炎症反应。同时观察胰腺 $\beta$ 细胞形态发现: 糖尿病组大鼠胰岛内 $\beta$ 细胞有严重的脱颗粒现象,  $\beta$ 细胞松散排列, 分布不规则, 表示炎症介质的存在引起了 $\beta$ 细胞凋亡和胰岛素合成减少及分泌障碍。石秀林等<sup>[9]</sup>研究亦显示新诊断T2DM患者血清炎症因子CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ 水平明显升高, 提示T2DM处于炎症状态。炎症因子也在糖尿病慢性并发症的发生发展过程中起着重要作用。胡静等<sup>[10]</sup>研究发现糖尿病合并冠脉狭窄患者炎症因子CRP, IL-6及TNF- $\alpha$ 与HbA1c, FBG均有相关性, 且均为正相关, 说明随着炎症因子水平的升高、冠状动脉病变程度加重。陈静等<sup>[11]</sup>证实糖尿病视网膜病变患者的炎症因子IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 表达增加且成正相

关, 表明炎症因子间可能通过发挥协同作用共同参与糖尿病视网膜病变的发生。欧阳嵘等<sup>[12]</sup>认为2型糖尿病患者中的炎症因子水平的增高可能增加并发骨质疏松症的危险。因此, 降糖同时能抑制炎症反应、恢复胰岛功能是我们对新型药物的期望。

近年多个研究表明中药小檗碱在改善炎症状态、恢复胰岛功能、改善大血管病变等多个方面均有积极作用。张红霞等<sup>[13]</sup>发现在体外小檗碱在基础状态和胰岛素抵抗状态均能下调TNF- $\alpha$ 和IL-6的表达; 在体内小檗碱可以减少糖尿病模型小鼠摄食量和体重, 显著降低了空腹血糖和血清胰岛素; 小檗碱可能是通过IKK/NF- $\kappa$ B信号通路发挥了调节炎症因子表达和分泌的效果。另有研究<sup>[14]</sup>表明小檗碱可降低血清中炎症因子标志物, 改善动脉粥样硬化病变的程度, 抑制斑块的形成。

本研究发现治疗组糖尿病患者的FBG, 2hPG, HbA1c, FINS, IL-6, CRP, TNF- $\alpha$ 水平较对照组明显降低, 提示小檗碱通过抑制炎症因子CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ 的过度分泌, 抑制了免疫反应, 而起到降低血糖、预防胰岛素抵抗发生的作用; PINS<sub>1h</sub>, PINS<sub>2h</sub>较对照组明显升高, 提示小檗碱联合二甲双胍在改善胰岛素抵抗的基础上, 显著改善胰岛分泌功能。

调控炎症因子表达为小檗碱降糖机制之一, 小檗碱实际作用机制多样化, 综合近年研究, 目前其降糖机制主要表现: 1)促进骨骼肌细胞、脂肪细胞葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter type 4, GLUT4)的激活和表达, 提高其转运速度和转位水平, 从而提高胰岛素靶敏感性和改善胰岛素靶信号传导通路障碍。2)通过调节炎症因子的表达调控血糖水平, 抑制糖尿病的发展。3)通过加强氧自由基的清除和氧化应激的调控实现血糖的控制和对胰岛的保护。4)抑制细胞线粒体功能表达, 抑制肝糖异生和脂肪积累, 促进HepG2细胞摄取葡萄糖。5)促进胰岛 $\beta$ 细胞的再生。6)小檗碱可能通过PKC信号转导通路介导提高胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1), 从而发挥其降糖作用。7)通过调节肠道菌群、保护肠黏膜屏障、抑制葡萄糖吸收。

本研究显示小檗碱具有降血糖、改善胰岛素抵抗、恢复胰岛功能等特点, 联用二甲双胍治疗糖尿病效果确切。但目前小檗碱单药治疗糖尿病的广泛应用仍有局限性: 1)口服生物利用度极低, 需要更深入的进行药效学研究, 除了提取单体, 还需要加速产品开发, 与现代新剂型结合;

2)其作用机制多样化,需加强多指标对照性研究,明确和量化各种机制的作用比率和效力;3)基础研究较多,需进一步开展大规模的临床观察性研究,开发出具有国际水平的创新药。随着研究的深入,可以预见不久的将来,小檗碱可能作为糖尿病新的基础用药广泛应用于临床。

## 参考文献

- Aguirre F, Brown A, Cho NH, et al. IDF diabetes atlas[M]. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
- de Carvalho MH, Colaço AL, Fortes ZB. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2006, 50(2): 304-312.
- 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.
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014.  
Chinese Journal of Diabetes Mellitus. China Type 2 Diabetes Prevention Guide[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2014.
- Rask-Madsen C, Domínguez H, Ihlemann N, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans[J]. Circulation, 2003, 108(15): 1815-1821.
- Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes[J]. Diabetes, 2002, 51(12): 3391.
- Mingrone G, Rosa G, Di Rocco P, et al. Skeletal muscle triglycerides lowering is associated with net improvement of insulin sensitivity, TNF- $\alpha$  reduction and GLUT4 expression enhancement[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002, 26(9): 1165-1172.
- 赵伟, 吴国亭, 李文君, 等. 盐酸小檗碱对2型糖尿病大鼠血清炎症因子及胰岛 $\beta$ 细胞形态的影响[J]. 同济大学学报(医学版), 2009, 30(4): 27-32.  
ZHAO Wei, WU Guoting, LI Wenjun, et al. Effect of Berberine on serum inflammatory mediators and patho-morphology of beta cells in rats with type 2 diabetes[J]. Journal of Tongji University. Medical Science, 2009, 30(4): 27-32.
- 石秀林, 李芳萍, 蔡梦茵, 等. 新诊断2型糖尿病患者血清炎症因子及外周血单个核细胞中核因子 $\kappa$ B活性变化[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2006, 27(3): 266-270.  
SHI Xiulin, LI Fangping, CAI Mengyin, et al. Changes in serum inflammation markers and nuclear factor  $\kappa$ B activity in peripheral blood mononuclear cell from patients with newly diagnosed type 2 diabetics[J]. Journal of Sun Yat-sen University. Medical Sciences, 2006, 27(3): 266-270.
- 胡静. 2型糖尿病与冠脉病变程度及炎症因子的相关性分析[D]. 济南: 山东大学, 2015.  
HU Jing. Analysis of the relationship between type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease and inflammatory factors[D]. Jinan: Shandong University, 2015.
- 陈静. 炎症因子在糖尿病视网膜病变中的作用研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.  
CHEN Jing. The role of inflammatory factors in diabetic retinopathy[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2016.
- 欧阳嵘, 崔世维, 朱轶晴, 等. 2型糖尿病炎症因子水平与骨质疏松症的关系[J]. 中华全科医学, 2013, 11(5): 690-691.  
OUYANG Rong, CUI Shiwei, ZHU Yiqing, et al. Relationship between serum levels of inflammatory factors and osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Zhonghua General Hospital, 2013, 11(5): 690-691.
- 张红霞. 小檗碱和人参皂苷Rb1合用对脂肪细胞炎症因子表达和炎症信号通路的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.  
ZHANG Hongxia. Effect of combination of berberine and ginsenosides Rb1 on inflammatory adipocytokines and inflammatory signaling pathways of adipocytes[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2014.
- 汤丽丽, 张玥, 李慧, 等. 小檗碱对动脉粥样硬化形成的抑制作用及机制探讨[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(29): 5637-5640.  
TANG Lili, ZHANG Yue, LI Hui, et al. The effect and mechanism of berberine on preventing atherosclerosis[J]. Advances in Modern Biomedicine, 2015, 15(29): 5637-5640.

**本文引用:** 董坤伦, 尚军洁, 陶磊. 小檗碱联合二甲双胍对2型糖尿病血清炎症因子及胰岛功能的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(7): 1418-1422. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.016

**Cite this article as:** DONG Kunlun, SHANG Junjie, TAO Lei. Effect of berberine combined with metformin on serum inflammatory factors and islet function in type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(7): 1418-1422. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.016