hongkongensis peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. Perit Dial Int, 2016, 36(1): 105 – 107.
[3] 张爱梅, 郭大城, 王建丽, 等. 国内菌种保藏材料及保藏方法研究现状[J]. 河南预防医学杂志, 2011, 22(6): 405 – 407.
[4] Woo PC, Lau SK. Tse H. et al. The complete genome and proteome of *Laribacter hongkongensis* reveal potential mechanisms for adaptations to different temperatures and habitats[J]. PLoS Genet, 2009, 5(3): e1000416.
[5] 陈燕飞. 两种细菌学检查方法的比较[J]. 中国农学通报, 2010, 26(17): 129 – 131.
[6] Woo PC, Lau SK, Teng JL, et al. Association of *Laribacter hongkongensis* in community-acquired gastroenteritis with travel and eating fish: a multicentre case-control study[J]. The Lancet, 2004, 363(9425): 1941 – 1947.
[7] Lau SK, Woo PC, Hui WT, et al. Use of cefoperazone MacConkey agar for selective isolation of *Laribacter hongkongensis*[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(10): 4839 – 4841.
[8] 董昧. 微生物菌种保藏方法[J]. 煤炭与化工, 2009, 32(7): 34 – 35.
[9] 许丽娟, 刘红, 魏小武. 微生物菌种的保藏方法[J]. 现代农业科技, 2008, 16: 99.
[10] 栾军, 祝长青, 蒋原, 等. 空肠弯曲菌保存方法的比较[J]. 口岸卫生控制, 2007, 12(4): 15 – 17.

收稿日期: 2016-12-01　　(吴少慧编辑　刘铁校对)

· 实验研究 ·

补肾活血中药对肾小球肾炎大鼠肾组织 TGF-β_1 及 CTGF 表达影响*

刘敏[1,2], 谭小月[3], 张勉之[2]

摘　要: 目的　探讨补肾活血中药对肾小球肾炎大鼠肾组织转化生长因子-β1(TGF-β_1)及结缔组织生长因子(CTGF)表达的影响。**方法**　选取 6 月龄 Wister 健康雄性大鼠 40 只, 对其中 30 只大鼠建立肾小球肾炎大鼠模型, 并将此 30 只造模成功的大鼠随机分为模型组、中药组和盐酸贝那普利组, 每组 10 只, 选取另 10 只未建模大鼠作为对照组; 对照组和模型组均给予等量生理盐水灌胃, 中药组给予补肾活血中药灌胃, 盐酸贝那普利组给予西药盐酸贝那普利灌胃, 治疗 8 周后, 测定各组 24h 尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平, 处死后采用免疫荧光化学法检测 TGF-β_1 和 CTGF 蛋白相对表达量。**结果**　干预过程中模型组有 1 只大鼠死亡; 模型组、中药组和盐酸贝那普利组大鼠 24h 尿蛋白分别为(96.58 ± 10.32)、(49.76 ± 9.82)和(50.30 ± 10.02) mg/24h, 血尿素氮分别为(10.82 ± 0.59)、(5.98 ± 0.57)和(6.03 ± 0.52) mmol/L, 血肌酐分别为(33.54 ± 5.32)、(17.89 ± 5.17)和(17.96 ± 5.03) μmol/L, 均高于对照组的(10.38 ± 2.17) mg/24h、(4.01 ± 0.37) mmol/L、(2.55 ± 0.71) μmol/L(均 $P < 0.05$), 且中药组和盐酸贝那普利组 24 h 尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平均低于模型组(均 $P < 0.05$), 而中药组和盐酸贝那普利组各指标水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 模型组、中药组和盐酸贝那普利组大鼠 TGF-β_1 免疫荧光相对含量分别为(5.296 ± 0.124)、(0.568 ± 0.156)和(1.697 ± 0.468), CTGF 免疫荧光相对含量分别为(5.347 ± 1.285)、(1.485 ± 0.466)和(1.078 ± 0.327), 均高于对照组的(0.035 ± 0.007)和(0.017 ± 0.004)(均 $P < 0.05$), 且中药组和盐酸贝那普利组 TGF-β_1 和 CTGF 免疫荧光相对含量均低于模型组(均 $P < 0.05$), 中药组 TGF-β_1 免疫荧光相对含量低于盐酸贝那普利组($t = 7.237$, $P < 0.001$), 而 2 组 CTGF 免疫荧光相对含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论**　补肾活血中药可明显降低肾小球肾炎大鼠实验室相关指标, 抑制 TGF-β_1 和 CTGF 表达水平。

关键词: 补肾活血中药; 肾小球肾炎; 大鼠肾组织; 转化生长因子-β1(TGF-β_1); 结缔组织生长因子(CTGF)
中图分类号: R 994.39　**文献标志码:** A　**文章编号:** 1001-0580(2017)03-0474-05　DOI: 10.11847/zgggws2017-33-03-35

Effect of Chinese medicine for invigorating kidney and promoting blood circulation on expressions of TGF-β_1 and CTGF in renal tissues of rats with glomerular nephritis

LIU Min*, TAN Xiao-yue, ZHANG Mian-zhi (* *Graduate School of Tianjin Medical University*, *Tianjin* 300070, China)

Abstract: Objective　To observe the effect of the Chinese medicine for invigorating kidney and promoting blood circulation on expressions of transforming growth factor-β_1 (TGF-β_1) and connective tissue growth factor (CTGF) in renal tissues of the rats with glomerular nephritis. **Methods**　Thirty healthy male Wister rats aged 6 months were adopted to construct a animal glomerular nephritis model and then randomly divided into a model group (MG), Chinese medicine group (CMG) and benazepril group (BG); another 10 rats of the same batch were used as a control group (CG). The

* **基金项目:** 天津市应用基础与前沿技术研究计划(14JCYBJC28200)
作者单位: 1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津市公安医院; 3. 天津南开大学医学院
作者简介: 刘敏(1981 –), 女, 天津人, 主治医师, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合慢性肾脏病的基础与临床研究。
通讯作者: 张勉之, E-mail: zhangmianzhi@vip.sina.com
数字出版日期: 2017 – 2 – 17 14:37
数字出版网址: http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20170217.1437.024.html

rats of CMG were gavaged with a Chinese medicine for invigorating kidney and promoting blood circulation (a decoction composed of rhbarb, caterpillar fungus, salvia, astragalus, and *Artemisia capillaris*) once a day for 8 weeks; the rats of BG were administered with benazepril and those of MG and CG with normal saline the same way as for the CMG. By the end of the treatments, the protein content in 24 hours urine (24hU), the concentrations of blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) were detected; the relative expressions of TGF-β_1 and CTGF were determined with immunofluorescence technique. **Results** Significantly higher protein content of 24hU (96.58 ± 10.32, 49.76 ± 9.82, and 50.30 ± 10.02 mg), concentration of BUN (10.82 ± 0.59, 5.98 ± 0.57, and 6.03 ± 0.52 mmol/L), and the concentration of Scr (33.54 ± 5.32, 17.89 ± 5.17, and 17.96 ± 5.03 μmol/L) were observed in the rats of MG, CMG, and BG compared to those (10.38 ± 2.17 mg, 4.01 ± 0.37 mmol/L, and 2.55 ± 0.71 μmol/L) in the rats of CG (all $P < 0.05$); the content of 24hU and the concentrations of BUN and Scr of CMG and BG were significantly lower than those of the MG (all $P < 0.05$); while, there were no significant differences in the content of 24hU and the concentrations of BUN and Scr between the rats of CMG and BG (all $P > 0.05$). For the rats of MG, CMG, and BG, the relative expression of TGF-β_1 was 5.296 ± 0.124, 0.568 ± 0.156, and 1.697 ± 0.468 and that of CTGF was 5.347 ± 1.285, 1.485 ± 0.466, and 1.078 ± 0.327, respectively, and all were higher significantly compared to those (0.035 ± 0.007 and 0.017 ± 0.004) in the rats of CG (all $P < 0.05$); the relative expressions of TGF-β_1 and CTGF of the CMG and BG were significantly lower than those of the MG (all $P < 0.05$); the expression of TGF-β_1 of CMG was significantly lower than that of BG ($t = 7.237$, $P < 0.001$), but there was no significant difference in the expression of CTGF between the two groups (both $P < 0.05$). **Conclusion** The Chinese medicine for invigorating kidney and promoting blood circulation can significantly reduce laboratory indexes and inhibit expressions of TGF-β_1 and CTGF related to glomerular nephritis in rats.

Key words: Chinese medicine for invigorating kidney and promoting blood circulation; glomerular nephritis; rat renal tissues; transforming growth factor-β_1; connective tissue growth factor

肾小球肾炎属于一种终身性疾病，它以蛋白尿、高血压、血尿和水肿为主要临床表现，给身体健康带来严重威胁。有流行病学调查显示，慢性肾脏病在发达国家的发病率约为 6.5% ~16.2%，其中慢性肾小球肾炎在终末期慢性肾病患者中约占 19%，已成为终末期肾衰竭透析患者最为常见的原发病类型之一[1]。当前临床治疗针对此类疾病患者常给予利尿消肿、降压以及并发症对症支持等基础治疗，但是由于缺乏高效特异性方案，多数病例效果不甚理想[2]。因此探究该疾病发生机制，寻求更为安全高效的治疗方案对改善临床疗效和预后至关重要。近年来，中医药在肾小球肾炎患者中逐渐凸显优势，辨证论治不仅可改善疗效，还具有较高的安全性[3]。为探讨中医药对肾小球肾炎疗效和作用机制，本研究通过建立肾小球肾炎大鼠模型，给予补肾活血中药和西药盐酸贝那普利进行干预，观察补肾活血中药对肾小球肾炎大鼠肾组织转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β, TGF-β_1) 及结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF) 表达的影响。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　6 月龄 specific pathogen free (SPF) 级 Wister 健康雄性大鼠 40 只，体重 (150 ± 10) g，购自中国医学科学院放射医学研究所动物中心，许可证号：SYXK (津) 2005 - 0001。饲养条件：温度 24℃、湿度 40% - 50%，采用排气扇、空调维持气流，光照节律为明/暗 12h 交替。

1.2　*主要药品、试剂和仪器*　完全弗氏佐剂(生产批号：SLBC5083) 和不完全弗氏佐剂(生产批号：SLBB9817) 均购自上海西格玛奥德里奇贸易有限公司；葡萄球菌肠毒素 B (生产批号：15081721B) 购自北京博迈世纪生物技术有限公司；盐酸贝那普利 (批准文号：国药准字 H20000292) 购自北京华诺制药有限公司。TL-18M 型高速离心机购自上海市离心机械有限公司；7600 - 020 型全自动生化分析仪购自日本日立公司，试剂盒购自深圳晶美生物科技有限公司；DSX500 光学显微镜购自日本 Olympus 公司。

1.3　*建模、分组与处理*　选取 30 只大鼠建立实验动物模型，参照文献[4]建立肾小球肾炎大鼠模型，并于第1 d将 20 mg 牛血清白蛋白溶于 2 mL 纯净水中灌胃，隔日 1 次，持续，16 周；第 1 d 需另给予完全弗氏佐剂，剂量为 0.2 mL，给药方法为分点皮下注射；第 8 d 给予不完全弗氏佐剂，剂量和给药方法参照完全弗氏佐剂；第 8d 和第 15 d 给予葡萄球菌肠毒素 B，剂量为 0.4 mg/kg，给药方法为尾静脉注射；于注射 1 d 后抽取静脉血测定尿蛋白(+++) 判定肾炎模型建立情况，30 只大鼠均造模成功，并随机分为模型组、中药组和盐酸贝那普利组 3 组，每组 10 只，另选取未建模的 10 只同批次大鼠作为对照组。中药组给予补肾活血中药煎剂(购自天津中医药大学第一附属医院中药房，中药饮片质检及制备均由天津中医药大学药厂协助完成) 灌胃，中药煎剂药材组方：大黄、虫草各 20 g，丹参、黄芪各 15 g，菌陈 10 g，加水浓煎，提取生药浓度为 2.5 g/mL，给予灌胃干预，参照马氏定理[5]确定用药剂量为 17.01 g/kg；盐酸贝那普利组给予西药盐

酸贝那普利灌胃处理,剂量同中药组;模型组和对照组均给予等量无菌生理盐水灌胃。所有大鼠干预时间均为 8 周。干预过程中若有大鼠死亡,则剔除本研究。

1.4　生化指标检测　所有大鼠均于停药后禁食 1 d,将其置于代谢笼内留取 24 h 尿液行 24 h 尿蛋白检测,同时取腹主动脉血离心分离处理后,分别采用二乙酰 – 肟法和酶联速率法检测血尿素氮和血肌酐水平。

1.5　肾脏组织病理学观察　采用脊椎脱臼法处死大鼠后,迅速取出肾脏组织,置于冷生理盐水中清洗 2 次,浸泡于 4% 多聚甲醛溶液中固定,常规制备石蜡切片,然后脱蜡至水,行苏木素 – 伊红(hematoxylineosin staining, HE)染色,光学显微镜下拍摄病理照片,观察病理变化。

1.6　TGF-β_1 和 CTGF 蛋白表达测定　脊椎脱臼法处死大鼠,迅速取出肾脏组织,将肾包膜剥离后取 4% 多聚甲醛溶液用于肾组织固定,应用免疫荧光化学法对肾脏组织 TGF-β_1 和 CTGF 蛋白相对含量进行测定,石蜡包埋后切片,层厚设置为 3μm,将一抗、二抗滴入采用磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)洗片,并将其置于 37℃ 条件下孵育 30 min,采用甘油封片;在 400 倍光学显微镜下随机选取 10 个非重复视野,利用计算机软件测定并记录 TGF-β_1 和 CTGF 免疫荧光相对含量。

1.7　统计分析　处理数据,均用(%)描述计数资料,多样本比较采用秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,多组建比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

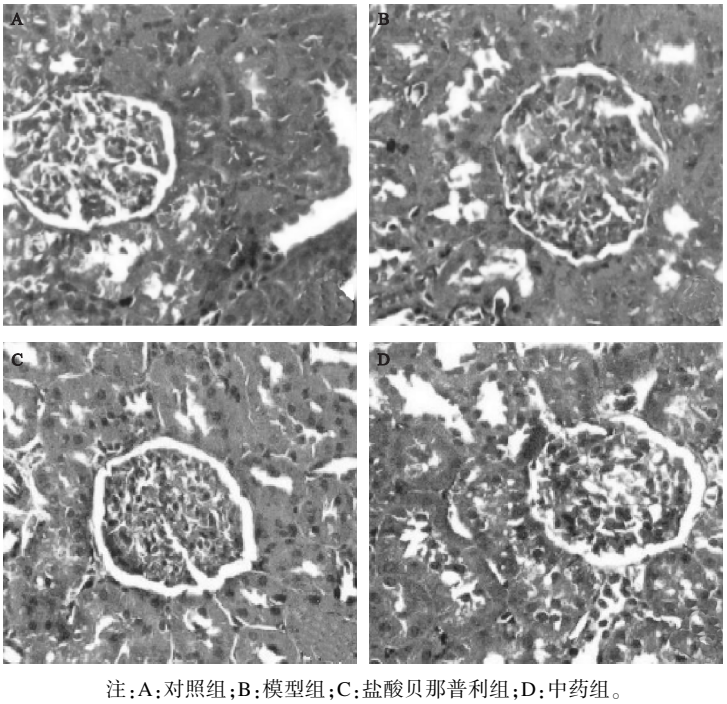
2.1　不同组别大鼠 24 h 尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平比较(表 1)　与对照组比较,模型组、中药组和盐酸贝那普利组 24 h 尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平均高于对照组(均 $P < 0.05$);与模型组比较,中药组和盐酸贝那普利组 24 h 尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平均低于模型组(均 $P < 0.05$);中药组与盐酸贝那普利组 24 h 尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1　不同组别大鼠 24 h 尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平比较

组别	n	24h 尿蛋白(mg/24h)	血尿素氮(mmol/L)	血肌酐(μmol/L)
对照组	10	10.38 ± 2.17	4.01 ± 0.37	2.55 ± 1.01
模型组[a]	9	96.58 ± 5.32[b]	10.82 ± 0.59[b]	33.54 ± 3.32[b]
盐酸贝那普利组	10	50.30 ± 5.08[bc]	6.03 ± 0.52[bc]	17.96 ± 2.03[bc]
中药组	10	49.76 ± 4.82[bc]	5.98 ± 0.57[bc]	17.89 ± 2.17[bc]

注:a 模型组在干预过程中有 1 只大鼠死亡。与对照组比较,b $P < 0.05$;与模型组比较,c $P < 0.05$。

2.2　肾脏组织病理学变化(图 1)　对照组大鼠肾脏组织结构清晰,肾小球无肥大,且未见系膜增生



注:A:对照组;B:模型组;C:盐酸贝那普利组;D:中药组。

图 1　肾组织病理学变化(HE, ×200)

中国公共卫生 CPH

(图 1A);模型组大鼠肾脏组织结构模糊,肾小球肥大明显严重肥大,且系膜增生严重(图 1B);盐酸贝那普利组大鼠肾脏组织肾小球部分肥大,肠系膜增生,但均较模型组减轻(图 1C);中药组大鼠肾脏组织肾小球部分肥大,肠系膜增生,但均较模型组明显减轻(图 1D)。

2.3　不同组别大鼠肾脏组织 TGF-β_1 和 CTGF 免疫荧光相对含量比较(表 2)　与对照组比较,模型组、中药组和盐酸贝那普利组 TGF-β_1 和 CTGF 免疫荧光相对含量均高于对照组(均 $P<0.05$);与模型组比较,中药组和盐酸贝纳普利组 TGF-β_1 和 CTGF 免疫荧光相对含量均低于模型组(均 $P<0.05$);与盐酸贝纳普利组比较,中药组 TGF-β_1 免疫荧光相对含量低于盐酸贝那普利组($t=7.237$, $P<0.001$),CTGF 免疫荧光相对含量与盐酸贝纳普利组差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2　不同组别大鼠肾脏组织 TGF-β_1 和 CTGF 免疫荧光相对含量比较

组别	n	TGF-β_1 免疫荧光相对含量	CTGF 免疫荧光相对含量
对照组	10	0.035 ± 0.007	0.017 ± 0.004
模型组[a]	9	5.296 ± 0.124[b]	5.347 ± 1.285[b]
盐酸贝那普利组	10	1.697 ± 0.468[bc]	1.078 ± 0.327[bc]
中药组	10	0.568 ± 0.156[bcd]	1.285 ± 0.466[bc]

注:a 模型组在干预过程中有 1 只大鼠死亡;与对照组比较,b $P<0.05$;与模型组比较,c $P<0.05$;与盐酸贝那普利组比较,d $P<0.05$。

3　讨　论

研究表明,肾小球肾炎发病机制可归结为以下几个方面:(1)抗原抗体复合物引发肾小球损伤,主要包括抗体和细胞免疫反应 2 种介导物质;(2)肾脏浸润细胞和固有细胞内氧自由基产生过多,但是清除过程却出现障碍,导致肾小球不可逆损伤,而具有诱发原因尚未可知;(3)凝血机制紊乱和血液流变学异常也是导致肾小球肾炎发生和加重的重要原因[6]。在肾小球肾炎患者中,24 h 尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平较正常健康人群明显升高,其具体变化机制为:病变影响肾小球滤过以及肾小管重吸收,导致 24 h 尿蛋白水平异常升高。血尿素氮和血肌酐是反应机体肾脏功能最为重要的临床指标,肾脏损害越严重,肾功能越差,两者水平越高,主要与肾脏病变影响肌酸酐正常排泄有关。因此临床上应当以降低 24 h 尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平为重要治疗原则。

近年来,国外相关研究资料表明,TGF-β_1 和 CTGF 表达异常对肾小球肾炎发病具有严重影响[7]。TGF-β_1 可对细胞外基质中胶原蛋白和纤维蛋白等主要成分产生降解作用,从而造成肾小球损伤[8];此外,该因子还可降低基质金属蛋白酶活性,并通过增加基质金属蛋白酶抑制剂的活性间接促进细胞外基质中胶原蛋白和纤维蛋白降解进程[9]。Grabias 等[10]研究表明,TGF-β_1 表达和 CTGF 表达存在一定相关性,而后者作为一种重要的致纤维化因子,在加重肾脏组织损伤过程中作用显著。正常生理状态下,机体内仅有肾小球系膜细胞和肝星状细胞合成并分泌少量的 CTGF,但是该因子是 TGF-β_1 的一种下游细胞效应因子,受后者调控[11],因此 TGF-β_1 表达异常会引发 CTGF 的异常表达,两者在肾小球肾炎发生过程中起重要协同作用。目前有研究认为,CTGF 诱导肾小球损伤的机制主要有:促使 mesangial cell (MC)增生[12]、诱导 extracellular matrix (ECM)积聚和减少足细胞数量[13]。由此可见,TGF-β_1 和 CTGF 蛋白在肾小球肾炎形成和发展过程中起着重要作用。

补肾活血中药以大黄、虫草、丹参、黄芪、菌陈等中药材组方。大黄可清热泻火、凉血祛瘀[14],虫草可补肺益肾、健脾益气,丹参可活血镇痛、畅达经脉,黄芪可补气固表、利水消肿,菌陈可清热利湿、解毒镇痛,全方合用,共奏祛瘀解毒、补肾活血之效。现代药理研究证实,黄芪在肾小球肾炎大鼠中应用可显著调节 T 淋巴细胞亚群水平,并通过对核因子 kB 产生抑制作用减少 TGF-β1 表达[15]。本研究结果中,中药组和盐酸贝那普利组 24 h 尿蛋白、血尿素氮、血肌酐和 CTGF 免疫荧光相对含量均无明显差异,且与对照组水平更为接近,提示补肾活血中药可有效改善大鼠肾小球滤过率功能,其治疗肾小球肾炎中应用前景良好。另外还有研究认为,任何因素引起的肾脏疾病,其肾功能减退与小管间质的病理改变均存在密切关系,同时肾功能受损时还容易伴有肾脏结构损伤[16]。本研究病理组织学检查结果显示,模型组大鼠病理学显示结构模糊,肾小球肥大明显严重肥大,且系膜增生严重,而经过药物干预后,肾小球、肾小管及系膜增生程度均较模型组明显减轻,其中中药组减轻更加明显。此结果进一步充分表明,补肾活血中药能够有效减轻肾小球肾炎大鼠肾脏组织纤维化病变,促使肾小球恢复。此外,中药组 TGF-β_1 免疫荧光相对含量明显低于其他 3 组,且 CTGF 免疫荧光相对含量明显低于模型组,提

示补肾活血中药可能通过下调 TGF-β_1 和 CTGF 蛋白表达发挥效用,但具体机制有待进一步研究。

参考文献

[1] 张文君,王文革,梁耀军,等. 甘肃省终末期肾病患者的临床特征和治疗现状[J]. 中华肾脏病杂志,2015,31(8):567 – 571.

[2] 赵庆瑞,南倩倩,吴小清,等. 慢性肾小球肾炎应用来氟米特与贝那普利治疗的效果[J]. 中国实用医刊,2016,43(3):85 – 86.

[3] 郭文岗. 复方玄驹胶囊联合丹参多酚酸盐治疗 IgA 肾病血尿疗效观察[J]. 中医临床研究,2016,8(7):19 – 20,22.

[4] 贾慧,邹万忠. 改良慢性血清病性大鼠系膜增生性肾炎模型的建立[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,1996,5(3):21.

[5] 曾昭琼. 有机化学(上册)[M]. 4 版. 北京:高等教育出版社,2004:169.

[6] 谢静远,陈楠. 肾小球肾炎的遗传学机制:谜底逐渐被揭开[J]. 中华内科杂志,2015,54(3):176 – 178.

[7] Kalavrizioti D, Gerolymos M, Rodi M, et al. T helper (Th)-cytokines in the urine of patients with primary glomerulonephritis treated with immunosuppressive drugs: Can they predict outcome? [J]. Cytokine, 2015, 76(2): 260 – 269.

[8] 张爱青,何燕芳,王彬,等. 转化生长因子 β 诱导肾小球系膜细胞增生中的长链非编码 RNA 差异表达研究[J]. 中华肾脏病杂志,2015,31(10):774 – 779.

[9] 郭晓玲,檀金川,吉梅. 慢性肾小球肾炎患者血清Ⅳ型胶原质量浓度的变化及其与肾功能损害的关系[J]. 医学信息,2015,29(2):13 – 14.

[10] Grabias BM, Konstantopoulos K. The physical basis of renal fibrosis: effects of altered hydrodynamic forces on kidney homeostasis [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(5): F473 – 485.

[11] Lawson JS, Syme HM, Wheeler-Jones CP, et al. Urinary active transforming growth factor β in feline chronic kidney disease [J]. Vet J, 2016, 214: 1 – 6.

[12] 江警予,黄晓东,王奕,等. 转化生长因子 β1-结缔组织生长因子途径在 FTY720 干预大鼠抗 Thy-1 系膜增生性肾炎中的作用[J]. 中华病理学杂志,2012,41(2):107 – 111.

[13] 肖瑛,石明隽,桂华珍,等. 依那普利对糖尿病大鼠肾小管 BMP-7 表达影响[J]. 中国公共卫生,2009,25(9):1129 – 1131.

[14] 王春然,车树强. 应用补肾活血法治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2015,31(9):57 – 58.

[15] 杨奇茹,李国霞,李宝丽,等. 扶肾降浊方剂对肾小球系膜增生性肾炎大鼠肾组织 TGF-β1 及 CTGF 表达的影响[J]. 山东医药,2014,54(3):29 – 31.

[16] 卢爱龙,谭小月,张勉之,等. 五味子乙素对 HK-2 细胞缺氧损伤的保护作用[J]. 天津医药,2015,43(5):465 – 469.

收稿日期: 2016–06–27　　(郭薇编辑　刘铁校对)

中国公共卫生 CPH

· 实验研究 ·

甜菜碱对高 SAH 诱导动脉粥样硬化保护作用*

肖云军[1],黄海雄[1],吴小敏[1],张锦周[1],黄薇[1],黄海燕[1],凌文华[2]

摘　要:目的　探讨甜菜碱补充对高 S – 腺苷同型半胱氨酸(SAH)诱导的动脉粥样硬化(AS)的影响。**方法**　采用 apoE 基因敲除(apoE$^{-/-}$)小鼠制备 AS 模型,饮食添加高蛋氨酸和 SAH 水解酶抑制剂建立高 SAH 模型,在 SAH 模型基础上饮食添加不同剂量甜菜碱干预,观察小鼠血脂水平、血浆 SAH、S-腺苷蛋氨酸(SAM)、同型半胱氨酸(Hcy)浓度以及 SAM/SAH 比值变化,采用油红 O 染色观察 apoE$^{-/-}$ 小鼠主动脉窦 AS 斑块情况。**结果**　与对照组比较,高 SAH 模型组小鼠血浆 SAH 水平[(78.61 ± 4.62)nmol/L]升高,SAM 水平[(40.17 ± 3.02)nmol/L]及 SAM/SAH 比值(0.65 ± 0.11)降低,Hcy 水平[(6.97 ± 0.51) μmol/L]无明显变化,AS 斑块绝对面积[(52.65 ± 8.40) mm^2]和相对面积(25.47 ± 5.23)% 均增加;与高 SAH 模型组比较,高剂量甜菜碱组小鼠血浆 SAH 水平[(30.18 ± 3.85)nmol/L]、Hcy 水平[(4.91 ± 0.30)μmol/L]降低,SAM 水平[(78.14 ± 3.99)nmol/L]及 SAM/SAH 比值(2.78 ± 0.34) 升高,AS 斑块绝对和相对面积[(28.75 ± 7.24)mm^2、(13.89 ± 3.96)%]下降;呈剂量 – 效应关系。**结论**　甜菜碱干预可降低 apoE$^{-/-}$ 小鼠血浆高 SAH 水平,对高 SAH 诱导的动脉粥样硬化具有缓解作用。

关键词:甜菜碱;S-腺苷同型半胱氨酸(SAH);动脉粥样硬化(AS);apoE$^{-/-}$ 小鼠

中图分类号:R 151.3　**文献标志码:**A　**文章编号:**1001-0580(2017)03-0478-04　DOI:10.11847/zgggws2017-33-03-36

Protective effect of beataine against high S-adenoslhomocyteine-induced atherosclearosis

XIAO Yun-jun*, HUANG Hai-xiong, WU Xiao-min, et al (*Department of Nutrition and Food Hygiene, Shenzhen Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, Guangdong Province* 518055, China)

Abstract: Objective　To explore the effect of betaine supplementation against high S-adenoslhomocysteine (SAH)-induced atherosclerosis (AS). **Methods**　Dietary supplementation of high methionine and SAH hydrolase inhibitor was used to establish a model of high SAH-induced AS in apoE-deficient (apoE$^{-/-}$) mice. The mice with high plasma SAH level were treated with betaine at three different doses. After 8 and 16 weeks' betaine treatment, blood samples of the mice were collected to measure serum lipids levels, plasma SAH, S-adenoslmethionine (SAM), and homocysteine

* **基金项目:** 国家自然科学基金(81402672)

作者单位: 1. 深圳市疾病预防控制中心,广东 518055; 2. 中山大学公共卫生学院

作者简介: 肖云军(1984 –),男,安徽人,副主任医师,博士,主要从事营养与疾病研究和食品卫生工作。

数字出版日期:2016 – 5 – 19 10:53

数字出版网址:http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20160519.1053.020.html