



• 论 著 •

甜菜碱对环孢素 A 导致肾脏损伤的保护作用

贺 星¹ 蔡 波² 向 菁³ 龙耐斌⁴ 蒋银燕¹通讯作者

(长沙医学院 2016 级本科临床医学 3 班 湖南长沙 410219)

摘要：目的：观察甜菜碱对环孢素 A 导致肾脏损伤的保护作用。方法：健康雄性 SD 小鼠，随机分为三组，实验组：每天以 30mg/kg 的环孢素 A+20mg/kg 的甜菜碱灌胃；模型组：30mg/kg 的环孢素 A 灌胃进行对照；正常组：10mL/kg 的生理盐水+2mL/kg 的橄榄油灌胃；分别于灌胃 1、2、3、4 周时做小鼠肌酐含量的测定。结果：模型组肾脏损伤比较明显，实验组肌酐含量明显较模型组少与正常组接近；甜菜碱有防止环孢素 A 用药后引起的血肌酐含量增高的作用。结论：实验数据显示，甜菜碱对环孢素 A 导致的肾脏损伤有保护作用。

关键词：甜菜碱 环孢素 A 肾脏损伤

基金项目：长沙医学院 2017 年校级立项大学生研究性学校和创新性实验计划项目长医教[2017]18 号-308

中图分类号：R256.12

文献标识码：A

文章编号：1009-5187 (2018) 03-112-02

环孢素 A (Cyclosporin A, CsA) 作为一种强效的免疫抑制剂，其作用强，价格便宜，被普遍应用于器官移植和免疫性疾病。但是，其对肾脏、肝、神经系统、严重高血压等都有一定的副作用【1】。大量的临床实践和研究显示，环孢素 A 在自身免疫疾病、营养以及抗 HIV 病毒等多方面有潜在价值，因此如何防治环孢素 A 引起的肾脏损伤有着重要的临床意义。

甜菜碱 (Betaine) 又称三甲基甘氨酸，是甘氨酸季胺衍生物。其本身是动物体内的代谢中间产物，经大量实验证明，甜菜碱无毒、无害、无污染【2】。对于甜菜碱的相关研究也越来越多，因其对一些化学物质、疾病引起的肾中毒、肾损伤已有部分研究成果，但其对环孢素 A 导致的肾脏损伤是否有保护作用还未见报道。

环孢素 A 作为器官移植抗排斥和自身免疫性疾病治疗的一线药物，对于需要器官移植以及患有自身免疫疾病患者来说是不可避免的，长期服用会引起急性或慢性的肾脏损伤导致肾功能不全。实验初步研究了甜菜碱对环孢素 A 导致的肾脏损伤的是否有保护作用，发现甜菜碱有较显著的降低肌酐含量与保护肾脏的作用。

1 材料与方法

1.1 材料 购自甜菜碱及环孢素 A 由酷尔化学科技有限公司。甜菜碱由蒸馏水稀释，环孢素 A 用橄榄油稀释，0.9% 的生理盐水。肌酐 (Cr) 试剂盒，低速离心机，分光光度计。

1.2 动物 健康 SD 小鼠 30 只体重 (35±10) g，雄性，购自长沙市天勤生物技术有限公司。适应性喂养一周。

1.3 方法 小鼠随机分为 3 组并给予相应的处理：①正常组：10mL/kg/d 的生理盐水+2mL/kg/d 的橄榄油灌胃；②实验组：20mg/kg/d 的甜菜碱+30mg/kg/d 的环孢素 A；③模型组：10mL/kg/d 的生理盐水+30mg/kg/d 的环孢素 A 灌胃。

于灌胃 1、2、3、4 周时做小鼠肌酐含量的测定。

1.4 生化检测方法：血清肌酐 (Scr) 采用碱性苦味酸法测定。

1.4.1 标本处理：

从小鼠眼眶静脉丛抽取全血在 37℃ 下保温 10 分钟，3500 转/min 离心 10min，取上清液备用。样品 1：实验组小鼠全血；样品 2：模型组小鼠全血；样品 3：正常组小鼠全血；

1.4.2 试剂配制：

工作试剂的配制：肌酐测定试剂盒：R1 氢氧化钠 0.75mol/L，R2 苦味酸 0.04mol/L。根据实际需要用量将 R1 和 R2 等量混合均匀即为工作试剂。工作试剂现用现配，室温放置 8 小时稳定。

管号	空 白	标 准	样品管	样品管	样品管
试剂	管	管	1	2	3
标准液 (μL)	—	200	—	—	—
待测血清 (μL)	—	—	200	200	200
工 作 试 剂	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
(ml)					
吸光值					

各管加好后，混匀，置 37℃ 水浴 10 min，用 0.5cm 光径比色皿在 510nm 波长下测定各管溶液吸光度，并记录数据于上表格。

肌酐标准液：200umol/L

C 待 = C 标 × (A 待/A 标) C 待：样品管浓度；C 标：标准液管浓度；

A 标：标准管吸光度；A 待：样品管吸光度；

1.5 数据分析：所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，用 t 检验，用软件 Spss 完成统计，P<0.05 则数据有统计学意义。

2 结 果

血清学变化 取上清液用碱性苦味酸法测得实验后各组 1~4 周肌酐含量，其中模型组 Scr 与正常组相比均明显升高 (P<0.05)，而甜菜碱能明显预防 Scr 升高 (表 1)

表 1 肌酐水平 (umol/L) 变化

	第一星期 肌酐含量	第二星期 肌酐含量	第三星期 肌酐含量	第四星期 肌酐含量
正常组	58.90±1.87	57.50±3.90	58.53±4.18	59.28±4.01
模型组	80.50±4.60	80.10±3.15	83.48±3.92	79.73±3.99
实验组	59.07±4.47	59.10±2.44	57.82±4.18	57.98±3.18

结果显示：正常组与实验组肌酐含量基本在同一范围，模型组明显偏离正常范围 P<0.05。

3 讨 论

研究表明，临床 30%-50% 移植后的慢性肾病与服用 CsA 有关【3】。大量的临床实践和研究显示，环孢素 A 在自身免疫疾病、神经保护与营养，以及抗 HIV 病毒等多方面有潜在价值，因此，研究如何消除其肾脏毒性具有重要的意义。研究发现环孢素 A 导致肾脏损伤与其分子机制与局部 AT II 氧化应激、炎症介质、TGF-β1 和细胞凋亡有关【4-5】。实验中模型组的血肌酐水平明显升高，说明肾脏在环孢素 A 的作用下受到损伤。而甜菜碱的研究发现，当处于高渗状态时，BHMT 降低以保



存 Bet 来发挥其高渗保护作用,反之当处于低渗状态时,BHMT 升高以减少 Bet 来维持细胞最佳形态【6】。在实验组数据中显示甜菜碱干预后血肌酐含量与模型组相比明显降低其结果可能是由于 wq 甜菜碱能保护肾脏细胞调节 BHMT 实现的。

参考文献:

- [1] Tedesco D, Haragism L. Cyclosporine: a review[J]. Journal of transplantation, 2012, 2012(230386).
- [2] Craig S A. Betaine in human nutrition[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2004, 80(3):539-549.
- [3] Li C, Yang C W, Park J H, et al. Pravastatin treatment attenuates interstitial inflammation and fibrosis in a rat model of chronic cyclosporine-induced nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2004, 286(1):F46-57.
- [4] DELGADO-REYES CV, GARROW TA. High sodium chloride intake

decreases betaine-homocysteine S-methyltransferase expression in guinea pig liver and kidney[J]. Am J Physiol resintegr Comp Physiol, 2005, 288(1):R182-R187.

[5] Li C, Lim S W, Sun B K, et al. Chronic cyclosporine nephrotoxicity: new insights and preventive strategies[J]. Yonsei Medical Journal, 2004, 45(45):1004-1016.

[6] Amudha G, Josephine A, Varalakshmi P. Role of lipoic acid in reducing the oxidative stress induced by cyclosporine A[J]. Clinica Chimica Acta, 2006, 372(1-2):134-139.

作者简介: 贺星, 1999.2.27, 女, 湖南湘潭人, 2016 级临床医学本科在校生。

通讯作者: 蒋银燕, 任职于长沙医学院化学教研室, 从事教学与研究工作。

(上接第 111 页)

组别	时间	黄褐斑面积 (cm ²)	月经评分 (分)
对照组 (n=50)	治疗前	4.14±1.08	4.42±1.61
	治疗后	3.04±0.99a	3.35±1.62a
治疗组 (n=50)	治疗前	4.16±1.11	4.46±1.53
	治疗后	2.09±0.88ab	2.14±1.48ab

3 讨论

随着社会主义市场经济的不断进步与生活压力的逐渐增大,黄褐斑患者的发病例数逐渐增加,其主要是指出现于女性颜面色素沉着的面部疾病,会明显影响女性患者的面部美观。黄褐斑和月经不调有着非常密切的联系,黄褐斑的出现常合并胃肠功能及月经紊乱等全身症状。黄褐斑合并月经不调虽然病情相对较轻,但若未及时治疗往往会使患者出现急躁易怒、面红潮热、抑郁情绪加重、失眠、耳鸣、大便秘结等症,从而严重危及患者的生理及心理健康。

现今对黄褐斑伴月经不调的病因依旧还没有一个明确的定论,相关学者认为其发生和微生态失衡、自由基损害、血管内皮功能异常等因素有关[4]。中医认为,肾虚是引发女性气血不畅、月经不调及瘀血内阻的主要原因,从而因月经不调使患者面部产生黄褐斑。桃红四物汤方剂中,炙甘草可达滋补血虚之效;山茱萸可达补肝肾、益气血及抗氧化之效;红花可达活血祛瘀之效;桃仁具有调节内分泌紊乱之效;诸药混合可达补肾益气、行气养血、祛瘀活血、滋阴补肝之效,从而有效治疗本病。本研究结果可见,治疗组治疗后的总有效率与对照组相比显著更高($P<0.05$);治疗组治疗后的黄褐斑面积与治疗前、

对照组相比显著更小,月经评分显著更低($P<0.05$),与相关报道[5~6]一致,可见该中药方剂可有效提高本病患者的疗效。

综上所述,针对黄褐斑合并月经不调患者以桃红四物汤治疗可获良好的疗效,值得借鉴。

参考文献:

- [1] 谢承红. 桃红四物汤治疗女性黄褐斑伴月经不调 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(1):129-129.
- [2] 李艳青, 陈璐, 杨琦等. 舒肝颗粒辅助治疗黄褐斑伴月经不调的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(26):3692-3694.
- [3] 屈建桂. 舒肝颗粒辅助治疗女性黄褐斑伴月经不调的临床疗效及安全性[J]. 中国社区医师, 2017, 33(10):92, 96.
- [4] 王海燕. 中医治疗女性黄褐斑伴月经不调的疗效分析[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(13):45.
- [5] 林燕芬. 桃红四物汤加减治疗 52 例黄褐斑伴月经不调的疗效探讨[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(13):2913-2914.
- [6] 孙涛, 杨旭. 分析桃红四物汤加减治疗黄褐斑伴月经不调的临床效果[J]. 科技资讯, 2016, 14(29):181-182.