

GMC 凋亡可以阻断 GMC 的异常增生,控制疾病进展。急性肾小球肾炎通常以白细胞浸润和 GMC 增生为特征,通过凋亡可清除炎性细胞和多余数量的 GMC^[12],Thy1 系膜增生性肾小球肾炎中 GMC 凋亡同样是防止 GMC 过度增生的主要机制^[13]。越来越多的资料显示,凋亡是肾小球增生性疾病的消除方式之一^[14]。所以 ISP-1 诱导 GMC 凋亡可能是其治疗系膜增生性肾小球肾炎的作用机制。

参考文献:

- [1] Baker A J, Mooney J, Hughes J, *et al.* Mesangial cell apoptosis: the major mechanism for resolution of glomerular hypercellularity in experimental mesangial proliferation nephritis [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94: 2105-2116.
- [2] Momoi M, Tanoue D, Sun Y, *et al.* SLY1 (YGR212W) is a major gene conferring resistance to the sphingolipid biosynthesis inhibitor ISP-1, and encodes an ISP-1 N-acetyltransferase in yeast [J]. *Biochem J*, 2004, 318: 321-328.
- [3] Yamaji-Hasegawa A, Takahashi A, Tetsuka Y, *et al.* Fungal metabolite sulfamisterin suppressed sphingolipid synthesis through inhibition of serine palmitoyltransferase [J]. *Biochemistry*, 2005, 44(1): 268-277.
- [4] Johnson V J, He Q, Osuchowski M F, *et al.* Disruption of sphingolipid homeostasis by myriocin, a mycotoxin, reduces thymic and splenic T-lymphocyte populations [J]. *Toxicology*, 2004, 201(1-3): 67-75.
- [5] 肖朝华,周建华,吴衡生. ISP-1 对高糖诱导肾小球系膜细胞肥大及基质合成的影响 [J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21:

- 268-270.
- [6] Chiara M, Menegatti E, Di Simone D, *et al.* Mycophenolate mofetil and roscovitine decrease cyclin expression and increase p27Kip1 (Kip1) expression in anti Thy1 mesangial proliferative nephritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2005, 139 (2): 225-235.
- [7] Delia D, Fontanella E, Ferrario C, *et al.* DNA damage-induced cell-cycle phase regulation of p53 and p21 waf1 in normal and ATM-defective cells [J]. *Oncogene*, 2003, 49: 7866-7869.
- [8] 沈波,孟哲峰,陈葆国,等. 不同浓度羟基脲对 K562 ATM/ATR 基因表达及细胞凋亡与周期变化的研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(12): 1281-1283.
- [9] Phil-Ok K. Streptozotocin-induced diabetes increases the interaction of Bad/Bcl-XL and decreases the binding of pBad/14-3-3 in rat testis [J]. *Life Sci*, 2007, 81: 1079-1084.
- [10] Hiromatsu Y, Kaku H, Mukai T, *et al.* Immunohistochemical analysis of Bcl-2 and Bax expression in thyroid glands patients with Graves' Disease [J]. *Endocr J*, 2004, 51(4): 399-405.
- [11] Lin J, Chen L Y, Lin Z X, *et al.* The effect of triptolide on apoptosis of glioblastoma multiforme (GBM) cells [J]. *J Int Med Res*, 2007, 35(5): 637-643.
- [12] Savill J, Mooney A, Hughes J. Apoptosis and renal scarring [J]. *Kidney Int Suppl*, 1996, 49: S14-S17.
- [13] Garrington T P, Johnson G L. Organization and regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1999, 11(2): 211-218.
- [14] Duann P, Ho T Y, Desai B D, *et al.* Mesangial cell apoptosis induced by stimulation of the adenosine A3 receptor: signaling and apoptotic events [J]. *J Invest Med*, 2005, 53(1): 37-43.

甜菜碱对 HepG2 人肝癌细胞基因组范围 DNA 甲基化表达的影响

季宇彬,高世勇,杨红丹,何立巍

(哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心药物研究所 博士后科研工作站,

国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心,黑龙江 哈尔滨 150076)

摘要:目的 研究甜菜碱对人肝癌细胞 HepG2 内基因组范围 DNA 甲基化的影响。方法 以浓度 0.1、0.2、0.4 mol/L 甜菜碱作用于人肝癌细胞 HepG2 24、48 h 后,通过高效毛细管电泳仪 (HPCE) 检测肿瘤细胞中 DNA 水解产物中 5-甲基-2'-脱氧胞嘧啶 (5-methyl-2'-deoxycytidine, 5 mdC) 水平,来检测甜菜碱对 HepG2 内基因组范围 DNA 甲基化表达的影响。结果 随着甜菜碱的浓度增大,5 mdC 占总体胞嘧啶的峰面积的百分比也相应增大,且有剂量依赖性。结论 甜菜碱作为甲基供体,促进 HepG2 细胞基因组范围 DNA 甲基化的表达,从而调控细胞周期抑制肿瘤的生长。

关键词:甜菜碱; DNA 甲基化; 高效毛细管电泳仪

中图分类号:R979.1 R286.91

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)08-1212-04

Effect of betaine on expression of DNA methylation in HepG2 genome

JI Yu-bin, GAO Shi-yong, YANG Hong-dan, HE Li-wei

(Postdoctoral Research Station, Institute of Materia Medica, Life Sciences and Environmental Sciences Research Center, Harbin Commerce University, Research Center of Nature Drug Engineering for Anti-tumor, Ministry of Education, Harbin 150076, China)

收稿日期:2008-02-20

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (30400352); 教育部科学技术研究重点项目 (205045); 黑龙江省自然科学基金资助项目 (D200611); 黑龙江省研究生创新基金项目 (YJSCX2006-0077HSD)

作者简介:季宇彬 (1956—),男,博士,教授,博士生导师,多年来一直致力于中药药理、肿瘤药理及分子药理学研究。

Abstract; Objective To study the effect of betaine on the DNA methylation in HepG2 genome. **Methods** After betaine at concentration of 0.1, 0.2, and 0.4 mol/mL was applied to HepG2 cells for 24 and 48 h, the level of 5-methyl-2-deoxycytidine (5 mdC) in the DNA hydrolytic product in the tumor cells was tested using HPCE. **Results** As the concentraion of betaine increased, the percentage of 5 mdC in the peak area of total cytidine also increased in a dosg-dependent manner. **Conclusion** As a methyl donor, betaine could promote the expression of DNA methylation in the genome of HepG2 cells, thus regulating the cell cycle of cells and inhibiting tumor growth.

Key words: betaine; DNA methylation; high-preformance cpillary electrophoresis (HPCE)

甜菜碱是一种季胺型水溶性生物碱,系甘氨酸三甲基衍生物,又名甘氨酸甜菜碱、三甲基甘氨酸等。由于甜菜碱的相对分子质量不大,并有3个活性甲基,在分子内部正负电荷也已得到中和,因此,它是高效的甲基供体。它可被细胞吸收并参与细胞内的甲基转移过程^[1~5]。

DNA 甲基化作用是在真核生物体内普遍存在的一种基因内源修饰作用,是指由 DNA 甲基转移酶(DNMT)催化,把 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)的甲基转移到胞嘧啶 5 位碳原子上,生成 5-甲基胞嘧啶(5 mdC)的过程,但异常甲基化则可能成为肿瘤发生的重要因素之一。在许多的人类肿瘤中都可以发现不同程度的 DNA 异常甲基化现象。DNA 甲基化与肿瘤的发生和演变密切相关,它可通过基因组总体水平甲基化程度的降低和某些启动子区域甲基化程度的增高造成基因功能的失活,从而导致肿瘤的形成。最近的研究发现,肿瘤细胞中存在着与正常细胞不同的甲基化模式,可分为甲基化增强、甲基化减弱和甲基化酶 Mtase 水平提高三种类型。细胞基因的遗传性及表观遗传性变异所致细胞周期的改变是恶性肿瘤的重要发病机制。在诸多调控细胞周期的影响因素中,DNA 甲基化造成的表观遗传改变逐渐引起了人们的重视。就目前的研究发现,DNA 甲基化与越来越多的细胞周期调控基因关系密切。

前期研究表明甜菜碱可抑制人肝癌细胞 HepG2 的生长,改变细胞周期并诱导凋亡^[6],显示甜菜碱具有抗肿瘤活性。本实验初步探讨甜菜碱作为甲基供体,对体外培养的人肝癌细胞 HepG2 中整体基因组范围 DNA 甲基化表达水平的细胞周期途径的影响,进一步研究甜菜碱抗肿瘤作用机制。

1 材料

1.1 肿瘤细胞株:人肝癌细胞 HepG2 购自美国 ATCC,黑龙江省肿瘤医院肿瘤研究所传代保种。

1.2 药品与试剂:小牛血清、RPMI-1640 培养基、胰酶,(Gibco 公司);甜菜碱(浙江绿成生物技术有限公司,质量分数 95%);蛋白酶 K、SDS、RNAase

A、nuclease P1、2'-Deoxyadenosine (dA)、2'-deoxythymidine (dT)、2'-deoxyguanosine (dG)、2'-deoxycytidine (dC)、5-甲基胞嘧啶(5 mdC),均购自 Sigma 公司;碱性磷酸酶(Fermentas 公司);MTT (Sigma 公司);碘化丙啶(PI,Angus 公司);核糖核酸酶 A (RNase A,北京化学试剂公司);TritonX-100 (Farco 公司);其余试剂均为国产分析纯。

1.3 仪器:CO₂培养箱(美国 NBS 公司);奥林巴斯 CKX-41-32 倒置显微镜(日本 Olympus 公司);超净工作台(江苏苏净集团有限公司);纯水仪(美国 Milipore 公司);旋涡混合器(美国 Bohemia N. Y 公司);高效毛细管电泳仪(美国 Beckman-Coulter 公司);流式细胞仪(美国 Beckman-Coulter 公司)。

1.4 试剂配制:1×PBS 缓冲液为 NaCl 8 g、KCl 0.2 g、Na₂HPO₄·12H₂O 3.63 g、KH₂PO₄0.24 g,加蒸馏水至 1 000 mL;TE 缓冲液为 Tris·Cl (pH 8.0) 10 mmol/L、EDTA 1 mmol/L;细胞裂解液为 Tris·Cl (pH 8.0) 10 mmol/L、NaCl 10 mmol/L、EDTA 1 mmol/L、蛋白酶 K 100 mg/L、SDS 10 g/L;蛋白酶 K 溶液为细胞裂解液配制 0.5 mL,则加入 20 mg/mL 蛋白酶 K 2.5 μL;碱性磷酸酶溶液:碱性磷酸酶 50 U/mL,溶解于 2.5 mol/L 硫酸铵中;PI 染液:生理盐水 32.4 mL、PI 2.5 mg、RNase A 0.5 mg、TritonX-100 0.25 mg、枸橼酸钠 50 mg,加蒸馏水至 50 mL,于棕色量瓶 4 ℃ 避光贮存。

2 方法

2.1 细胞培养:HepG2 细胞培养于含有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养液中,置于 37 ℃、相对湿度 95%、5% CO₂培养箱中培养。2~3 d 传代 1 次。

2.2 毛细管电泳检测甜菜碱对 HepG2 细胞 DNA 甲基化表达水平的影响

2.2.1 给药:取对数生长期 HepG2 细胞,浓度为 2×10⁵/mL,铺于 6 孔板中,每孔 1 mL,贴壁 24 h 后,取出培养的细胞,给药组分别加入终浓度为 0.1、0.2、0.4 mol/L 的甜菜碱,阴性对照组加入相同体积的培养液。

2.2.2 从肿瘤细胞 HepG2 中分离提取 DNA: 分别于药物作用 24、48 h 后收集细胞, 胰蛋白酶消化后, 用 PBS 将细胞吹下, 洗 3 次后收集到离心管中, 4 ℃、1 500×g 离心 10 min 收获细胞。用 5~10 倍体积预冷的 PBS 重悬细胞并再次离心。TE 缓冲液 (pH 8.0) 将细胞重悬至浓度为 5×10^7 /mL, 加入抽提缓冲液 (每毫升细胞悬液加入 10 mL 抽提液), 于 37 ℃ 温育 1 h, 加入蛋白酶 K 至终质量浓度为 100 μg/mL, 置于 50 ℃ 水浴中 3 h。将溶液冷却至室温, 加入等体积的酚 (水饱和酚与异戊醇混合, 比例为 25:24), 缓慢的来回颠倒离心管 10 min, 小心混合两相。于室温以 5 000×g 离心 15 min, 使两相分离。将黏稠的水相移至一洁净的离心管中, 加水饱和酚重复抽提 2 次。收集水相, 加入 1/10 体积的 3 mol/L 乙酸钠和 2 倍体积的冷乙醇, DNA 沉淀后, 于室温以 5 000×g 离心 5 min 收集。用 70% 冷乙醇洗涤 DNA 沉淀 2 次, DNA 沉淀悬于 70% 乙醇中, -20 ℃ 冰箱中保存。

2.2.3 DNA 的水解: 把悬于乙醇中的 DNA 样品离心, 收集沉淀, 将 DNA 重新悬浮在 Milli-Q 水中, 质量浓度为 0.5 μg/mL, 4 ℃ 保存。DNA 样品 (3 μL, 0.5 μg/μL) 在沸水中加热 2 min 后, 在冰浴中迅速冷却, 然后加入 0.75 μL 10 mmol/L 硫酸锌和 1.25 μL nuclease P1 后, 37 ℃ 水浴中温育 16 h。加入 1.25 μL Tris (0.5 mol/L, pH 8.3) 和 0.75 μL 碱性磷酸酶, 混匀后 37 ℃ 水浴继续温育 2 h。取出后离心, 4 ℃ 保存。

2.2.4 高效毛细管电泳仪检测: 使用的毛细管为未涂层熔融硅毛细管 (60 cm×75 μm, 有效长度 57 cm)。在本实验中, pH 9.6、16、32、48、64 mmol/L NaHCO₃ 作为缓冲液分别被采用进行试验, 每个缓冲液中还加入 20~80 mmol/L 的 SDS。温度 20~35 ℃, 电压在 175~500 V/cm, 吸收波长为 254 nm。最后以缓冲溶液 48 mmol/L NaHCO₃, pH 9.6, 缓冲溶液中加入 60 mmol/L SDS, 电压 17 kV/cm, 20 ℃, 实验方案较好。清洗液为 0.1 mol/L HCl、0.1 mol/L NaOH、去离子水。电泳运行之前, 毛细管首先用 HCl 洗 2 min, 然后用去离子水洗 2 min, 再用 NaOH 洗 1 min, 最后充满缓冲液 3 min。缓冲液和洗液预先用 0.45 μm 滤膜过滤。被水解的样品在阴极之上 9.8 cm 处 30 s 内注入。样品的甲基化定量采用 5 mdC 占总体胞嘧啶的峰面积的百分比进行计算^[7]。

2.3 统计学处理: 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比

较用 *t* 检验进行分析。

3 结果

毛细管电泳仪分析甜菜碱对 HepG2 细胞甲基化表达的影响: 实验结果表明, 甜菜碱作用于 HepG2 细胞 24、48 h 后, 采用高效毛细管电泳法检测 HepG2 细胞 DNA 中 5 mdC 的量。如表 1 中所示, 细胞内的 5mdC 均显著高于阴性对照组, 甜菜碱 0.4、0.2 mol/L 剂量组与阴性对照组比较差异显著 ($P < 0.05$)。3 个剂量组升高 5 mdC 的强度具有一定的剂量依赖性。从给药时间长度来看, 48 h 时间段内细胞内的 5 mdC 升高的幅度较大, 24 h 升高幅度相对较小。

表 1 甜菜碱作用 HepG2 人肝癌细胞 24、48 h 后对 DNA 甲基化的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 1 Effect of betaine on DNA methylation of HepG2 cells after 24 and 48 h treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	剂量/(mol·L ⁻¹)	5 mdC/%	
		24 h	48 h
阴性对照	—	4.00±0.20	4.12±0.30
甜菜碱	0.1	3.91±0.35	3.80±0.33
	0.2	4.13±0.06*	4.20±0.25*
	0.4	5.15±0.35*	5.40±0.31*

与阴性对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs negative control group

4 讨论

DNA 甲基化影响人类基因组的效果包括转录抑制, 染色质结构修饰和 X 染色体失活, 基因组印迹, 抑制重复序列和寄生 DNA 成分对基因组完整性的损害作用。在肿瘤细胞中基因组甲基化模式常常发生改变, 出现整体的低甲基化伴随着特定区域的高甲基化。当肿瘤抑制基因发生高甲基化, 造成相关基因表达沉默, 并可出现细胞以缺失或者突变的方式恶性生长。现有的研究多数仅限于 DNA 原有的甲基化状态或认为对其去甲基化后对基因表达的影响, 很少涉及促甲基化反应的研究。目前有 3 种机制解释基因组整体的低甲基化在肿瘤中所扮演的作用。第一, 低甲基化导致原癌基因的去甲基化失活如 MYC 原癌基因失活; 第二, 整体的低甲基化是细胞染色体不稳定的易感因素; 第三, 低甲基化使肿瘤转移增加。但是促甲基化同样可以通过癌遗传学途径基因的释能与获能, 改变基因组的不稳定性等途径为肿瘤的防治提供新的干预点, 与去甲基化相对应, 他的基因分子生物学中也有着广阔的应用前景。

在人类基因组 DNA 中, 约 3%~4% 的胞嘧啶碱基以 5-甲基胞嘧啶 (5 mdC) 形式存在, 多种肿瘤

的研究结果表明,肿瘤组织相对于正常组织整体呈现低甲基化状态,这种特征可以通过检测基因组中DNA甲基化胞嘧啶的丰度或者寻找带有甲基化敏感性酶的重复序列来观察。

本实验主要探讨甜菜碱促人肝癌细胞HepG2基因组范围为DNA甲基化高表达作用。根据文献报道,采用了高效毛细管电泳法(HPCE)法来检测甜菜碱作用的HepG2人肝癌细胞基因组范围的DNA甲基化水平变化。实验结果表明,HPCE处理DNA水解产物,用紫外光测定吸收峰值,以确定5mdC水平,再通过公式计算面积比,发现基因组整体的甲基化水平是随着给药浓度的增加而增加,而在肿瘤细胞DNA中5mdC的量也跟着上升,有一定的剂量依赖性,说明甜菜碱可促进HepG2细胞基因组范围DNA甲基化水平的升高。当肿瘤细胞DNA甲基化水平提高时,有可能恢复因为去甲基化而失活原癌基因,或平衡细胞染色体不稳定的易感因素,或导致细胞周期调控失常,信号传导等来达到抑制肿瘤的作用。

研究提示,甜菜碱可能通过促使肿瘤细胞DNA甲基化的升高,使得DNA甲基化模式随着细胞分裂稳定的复制,而甲基化的异常更易于被逆转,

如细胞周期调控基因发生甲基化异常或其启动子区域的CpG岛甲基化异常时,都可使细胞失去正常的G₁期调控,而使信号转导通路功能障碍、凋亡信号缺失等,从而达到抗肿瘤的活性。但是有关甜菜碱对肿瘤细胞DNA甲基化水平的改变是具体通过那种途径而改变细胞周期来达到抑制肿瘤细胞的生长,还有待进一步研究证实。

参考文献:

- [1] 李红,聂泽民. 甜菜碱的研究进展[J]. 湖南农业科学, 2005(2): 33-36.
- [2] Slow S, Lever M, Lee M B, et al. Betaine analogues alter homocysteine metabolism in rats[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(5): 870-880.
- [3] Ueland P M, Holm P I, Hustad S. Betaine: a key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43(10): 1069-1075.
- [4] Schwahn B C, Wendel U, Lussier-Cacan S, et al. Effects of betaine in a murine model of mild cystathionine-beta-synthase deficiency[J]. *Metabolism*, 2004, 53(5): 594-599.
- [5] 傅冬和. 高效液相色谱法测定葡萄叶中甘氨酸甜菜碱、脯氨酸及葫芦巴碱[J]. 天然产物研究与开发, 2007, 19(2): 313-315.
- [6] 季宇彬, 高世勇, 杨红丹, 等. 甜菜碱对HepG₂人肝癌细胞周期及凋亡的影响[J]. 中草药, 2008, 39(6): 884-886.
- [7] Fraga M F, Uriol E, Borja D L, et al. High-performance capillary electrophoretic method for the quantification of 5-methyl 2-deoxycytidine in genomic DNA: application to plant, animal and human cancer tissues[J]. *Electrophoresis*, 2002, 23: 1677-1681.

二苯乙烯苷大鼠在体胃肠吸收动力学研究

王春英, 李敏, 袁志芳, 杨维, 解凤立, 张兰桐*

(河北医科大学药学院 药物分析教研室, 河北石家庄 050017)

摘要:目的 建立同时测定胃灌注液及肠循环液中二苯乙烯苷及酚红质量浓度的HPLC/DAD法,并研究二苯乙烯苷在大鼠胃、肠的吸收特性。方法 采用大鼠在体胃、肠吸收模型,以HPLC/DAD法测定胃灌注液及肠循环液中药物的量,色谱条件为Dikma Diamonsil C₁₈色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);柱温30℃;流动相为乙腈-甲醇-0.2%磷酸(35:15:50),体积流量1 mL/min;检测波长320 nm(二苯乙烯苷)和430 nm(酚红);进样量20 μL。结果 二苯乙烯苷及酚红的线性关系良好,线性范围分别为3.5~140 μg/mL和1~40 μg/mL,日内、日间精密度(RSD)均小于3.1%,方法回收率均在99.48%~102.2%。不同质量浓度(2.5、5、10 mg/mL)的二苯乙烯苷在大鼠胃部的每小时吸收率分别为72.7%、67.7%和56.6%;不同质量浓度(30、60、120 μg/mL)的二苯乙烯苷在肠道内的吸收速率常数(K_a)分别为0.047 7、0.051 4、0.056 3 h⁻¹,三者之间无显著性差异(P>0.05)。结论 本实验首次建立了HPLC/DAD法同时测定胃灌注液及肠循环液中二苯乙烯苷及酚红的质量浓度,该法操作简便、结果准确、灵敏度高。二苯乙烯苷在肠道内吸收较差,主要吸收部位是胃,为延长药物在胃内的停留时间,改善生物利用度,适合制成胃漂浮片。

关键词:二苯乙烯苷; HPLC/DAD; 在体胃肠吸收

中图分类号:R285.61

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)08-1215-05

收稿日期:2008-01-11

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(C2006000791)

作者简介:王春英(1972—),女,讲师,在读博士,研究方向为中药有效成分的提取分离与药效物质基础研究。

Tel: (0311) 86265625 E-mail: wangcy730301@163.com

*通讯作者 张兰桐 Tel: (0311) 86266419 E-mail: zhanglantong@263.net

甜菜碱对HepG2人肝癌细胞基因组范围DNA甲基化表达的影响

作者：[季宇彬](#)，[高世勇](#)，[杨红丹](#)，[何立巍](#)
作者单位：[哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心药物研究所博士后科研工作站](#)，[国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心](#)，[黑龙江](#)，[哈尔滨](#)，[150076](#)
刊名：[中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：[2008](#)，[39](#)(8)
被引用次数：[1次](#)

参考文献(7条)

1. [李红](#); [聂泽民](#) [甜菜碱的研究进展](#)[期刊论文]-[湖南农业科学](#) 2005(02)
2. [Slow S](#); [Lever M](#); [Lee M B](#) [Betaine analogues alter homocysteine metabolism in rats](#)[外文期刊] 2004(05)
3. [Ueland P M](#); [Holm P I](#); [Hustad S](#) [Betaine: a key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status](#)[外文期刊] 2005(10)
4. [Schwahn B C](#); [Wendel U](#); [Lussier-Cacan S](#) [Effects of betaine in a murine model of mild cystathionine-beta-synthase deficiency](#)[外文期刊] 2004(05)
5. [傅冬和](#) [高效液相色谱法测定葡萄叶中甘氨酸甜菜碱、脯氨酸及葫芦巴碱](#)[期刊论文]-[天然产物研究与开发](#) 2007(02)
6. [季宇彬](#); [高世勇](#); [杨红丹](#) [甜菜碱对HepG2人肝癌细胞周期及凋亡的影响](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2008(06)
7. [Fraga M F](#); [Uriol E](#); [Borja D L](#) [High-performance capillary electrophoretic method for the quantification of 5methyl 2-deoxycytidine in genomic DNA, application to plant, animal and human cancer tissues](#)[外文期刊] 2002(11)

本文读者也读过(7条)

1. [季宇彬](#). [高世勇](#). [杨红丹](#). [何立巍](#). [JI Yu-bin](#). [GAO Shi-yong](#). [YANG Hong-dan](#). [HE Li-wei](#) [甜菜碱对HepG2人肝癌细胞周期及凋亡的影响](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2008, 39(6)
2. [张勇](#). [严少南](#). [龚作炯](#). [孙小梅](#). [施金枝](#). [ZHANG Yong](#). [YAN Shaonan](#). [GONG Zuojiang](#). [SUN Xiaomei](#). [SHI Jinzhi](#) [甜菜碱对非酒精性脂肪性肝炎大鼠氧化应激及炎症因子的影响](#)[期刊论文]-[武汉大学学报\(医学版\)](#) 2008, 29(5)
3. [王淑芳](#). [张巍](#). [周凤](#). [陈盛铎](#) [甜菜碱对非酒精性脂肪性肝炎大鼠胰岛素抵抗的影响](#)[期刊论文]-[中西医结合肝病杂志](#) 2010, 20(6)
4. [范锐心](#). [吕史维](#). [杜艳平](#). [侯孟君](#). [朱惠莲](#). [FAN Rui-xin](#). [L\(U\) Shi-wei](#). [DU Yan-ping](#). [HOU Meng-jun](#). [ZHU Hui-lian](#) [甜菜碱对载脂蛋白E基因缺陷小鼠抗动脉粥样硬化的作用](#)[期刊论文]-[中华预防医学杂志](#) 2008, 42(10)
5. [欧元祝](#). [居漪](#). [唐立萍](#). [王美娟](#). [虞啸炫](#). [OU Yuan-zhu](#). [JU Yi](#). [TANG Li-ping](#). [WANG Mei-juan](#). [YU Xiao-xuan](#) [甜菜碱对血清酶ALT活性的稳定作用及其基质效应的研究](#)[期刊论文]-[中华检验医学杂志](#) 2011, 34(2)
6. [孟晟](#). [钟伟](#). [杜强国](#) [磷脂功能化生物可降解材料](#)[会议论文]-2005
7. [汪以真](#). [王友明](#). [傅剑云](#) [盐酸甜菜碱安全性的初步评价](#)[期刊论文]-[中国兽医学报](#) 2002, 22(3)

引证文献(1条)

1. [郑娟娟](#). [张雨](#). [许文涛](#). [杨宣](#). [谌小立](#). [黄昆仑](#) [赭曲霉毒素A引起HepG2细胞损伤及DNA甲基化水平降低](#)[期刊论文]-[农业生物技术学报](#) 2013(5)