

姜黄素对抗高脂饮食诱导 SD 大鼠血脂水平升高及改善血管内皮依赖性舒张功能的研究

朱红球¹ 吴华振¹ 王沛坚²

(1 广东省人民医院药学部 广东 广州 510080 2 第三军医大学大坪医院高血压研究所 重庆 400042)

摘要 目的: 观察高脂饮食对 SD 大鼠血脂水平及胸主动脉环舒张功能的影响及姜黄素对以上改变的影响。方法: 健康 SD 大鼠 30 只, 分高脂饮食组(10 只)、正常饮食对照组、高脂饮食 + 姜黄素组(10 只), 大鼠行适应性饲养 1 周后分别给予高脂饮食及正常饮食, 于实验开始时、10 周及实验结束前测各组大鼠体重, 20 周后取血测定血清血脂浓度, 取胸主动脉测定血管环舒张功能。结果: ①高脂饮食喂养的大鼠体重明显高于其他各组大鼠, 姜黄素可明显对抗高脂饮食导致的体重升高。②与对照组比较, 高脂饮食组 TC、TG、LDL-C 明显升高($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$); ③与正常对照组及姜黄素对照组比较, 高脂饮食组胸主动脉环的内皮依赖性舒张功能显著减弱($P < 0.05$)。结论: ①SD 大鼠给予高脂饮食后使大鼠血脂水平明显升高, 胸主动脉环内皮依赖性舒张功能显著减弱。②姜黄素具有防治高脂饮食导致的血脂升高及改善高脂饮食导致的血管内皮依赖性的舒张功能减退。

关键词 姜黄素; 血脂; 胸主动脉; 内皮依赖性舒张功能

中图分类号: Q95-3 R589.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)06-1052-03

Effect of Curcumin on High Blood Lipid Levels of Rats Induced by High-Fat Diet and Endothelium-Dependent Vasodilation Function of Thoracic Aorta

ZHU Hong-qiu¹, WU Hua-zhen¹, WANG Pei-jian²

(1 Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China ;

2 Daping Hospital, Third Military Medical University, Institute of Hypertension 400020, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of curcumin to the blood lipid level and the endothelium-dependent vasodilation function of Thoracic aorta of SD rat's feed with high fat diet. **Methods:** 30 SD rats were divided into three groups randomly: 10 feed with high-fat diet, 10 feed with normal diet, 10 feed with high fat diet and curcumin, rats were given adaptive feeding for 1 week, at the beginning of the experiment, 10 weeks and the end of the experiment the rats body weight were measured, after 20 weeks the blood serum lipid concentrations and aortic vascular function were measured. **Results:** ① The body weight of rats fed high fat diet was significantly higher than other rats, curcumin lower the body weight induced by high fat diet significantly. ② Compared with control group, high fat diet group TC, TG, LDL-C was significantly higher than the other groups($P < 0.01$ or $P < 0.05$); ③ compared with the control group and the curcumin control group, high fat diet group's aortic ring endothelium-dependent dilation was significantly reduced ($P < 0.05$). **Conclusions:** ① SD rats's blood lipid that given high fat diet significantly higher than the other group, and the thoracic aorta endothelial function was significantly reduced. ② curcumin reduced the elevated blood lipids caused by high fat diet and high fat diet caused the endothelium-dependent relaxation of vascular dysfunction.

Key words: curcumin ; Lipid; Thoracic aorta; Endothelium-dependent vasodilation function

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R589.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)06-1052-03

前言

高脂血症是动脉粥样硬化性疾病的重要危险因素, 而长期高脂饮食则是导致该病产生的主要诱因。高脂血症导致动脉粥样硬化的机制主要是氧化修饰的低密度脂蛋白胆固醇损害血管内皮, 导致泡沫细胞产生及粥样斑块的形成, 同时由于血管内皮的受损使得血管释放内皮源性舒张因子明显减少, 导致血管内皮依赖性的舒张功能受损, 是众多心血管疾病如的起始环

节^[1,2]。姜黄素(Curcumin)是从姜科姜黄属植物姜黄(Curcuma longa)根茎中提取的一种酚性色素。现代研究证实, 姜黄素存在广泛的药理活性, 目前的研究主要集中在抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化、抗艾滋病等, 其发展前景日益引起人们的重视^[3,4]。但姜黄素对血管功能的影响未见报道, 本研究拟用高脂饮食诱导 SD 大鼠高脂血症模型, 探讨姜黄素对该模型血压、血脂水平及血管功能的影响。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备及干预方法

雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠(由广东医学实验动物中心

作者简介: 朱红球(1967.8-), 男, 主管药师, 主要从事中药药理及医院药学研究

(收稿日期: 2010-11-05 接受日期: 2010-11-30)

提供)30只,体重150~200g,8~10周龄,随机均分为3组:(1)对照组,按普通饲料喂养;(2)高脂饮食组,按饲料中含2%胆固醇、0.3%去氧胆酸钠、7.5%猪油、0.2%丙基硫氧嘧啶、5%蛋黄粉、85%基础饲料喂养^[5];(3)高脂饮食+姜黄素组,除高脂饮食外,外加每天灌胃给予姜黄素,姜黄素购于sigma公司,纯度≥99%,摄入量为200mg/kg·bw/d。姜黄素用1%CMC-Na配成混悬液,灌胃剂量为5ml/kg。灌胃前后1h禁食禁水。

1.2 实验试剂及其他材料

姜黄素(纯度99%以上,美国Sigma公司),总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒(以上试剂盒均购于南京建成试剂有限公司),丙基硫氧嘧啶(上海复星朝晖药业);乙酰胆碱(acetylcholine, Ach, Sigma, 美国),苯肾上腺素(phenylephrine, PE, Sigma, 美国),食用猪油(双汇集团生产,产品标准号:Q/TSH017),恒温水箱(北京东霞科学仪器厂),Power Lab生物信号采集分析系统及其张力换能器为澳大利亚埃德仪器国际贸易有限公司产品。SZX2I LBL200解剖显微镜为日本Olympus公司产品。Sartorius BS124 S精密天平。

1.4 血管环营养液

血管环营养液(PSS)成份为(mmol·L⁻¹): NaCl 119, KCl 4.7, MgSO₄ 1.17, CaCl₂ 2.5, KH₂PO₄ 1.18, NaHCO₃ 25, 葡萄糖 5.5, EDTA 0.03。

1.5 取材

大鼠喂养20周后,于取材前禁食12小时后腹腔注射乌拉坦麻醉,腹主动脉取血测血脂各项。然后迅速开胸取胸主动脉,置4℃PSS血管环营养液中,在解剖显微镜下小心剔除血管周围结缔组织,组织剪剪取4段约5mm血管环置张力检测仪中进行血管环张力测定试验。

1.6 血管环张力测定方法

于浴槽中加入5ml PBS液,并持续通以5% CO₂+95% O₂混合气,保持水温37℃。使用不锈钢丝将动脉环垂直悬置于张力传感器与浴槽底部的固定钩之间,将血管全部没入PBS液

中。反复调节血管环基础张力使之稳定为2g,平衡60min,其间每15min换PBS液1次,并用混和气体连续吹注,使用水循环装置将37℃的恒温水持续灌流浴槽外周以保持槽内恒温。60mmol/L氯化钾溶液预激3次,再加入PBS液平衡15min进行测定血管的收缩、舒张功能。

内皮依赖性舒张反应的测定:加入PE(10⁻⁵mol/L)刺激血管环收缩,待达稳定收缩平台后分别依次加入Ach(10⁻⁹~10⁻⁵mol/L),观察血管环在PE诱发的收缩状态下对内皮依赖性舒张药物Ach的反应。

非内皮依赖性舒张反应:加入PE(10⁻⁵mol/L)刺激血管环收缩,待达稳定收缩平台后加入不同浓度NTG(10⁻⁹~10⁻⁵mol/L),观察血管环在NE诱发的收缩状态下对内皮非依赖性舒张药物NTG的反应,待达最大舒张时结束测定。

血管环张力曲线经Chart软件处理。收缩反应的大小以KCl、PE所致收缩幅值(峰值-基础值)表示。舒张反应大小则以舒张幅值(峰值-最低值)占PE10⁻⁵mol/L所致收缩幅值表示,内皮依赖的舒张反应以Ach所致舒张幅值占PE10⁻⁵mol/L所致收缩幅值之比表示;内皮非依赖的舒张反应以NTG所致舒张幅值占PE所致收缩幅值之比表示。

1.7 统计方法

实验数据以均数±标准差表示,两组间比较用Graphpad Prism 3.0统计分析软件进行t检验,多组间比较采用one-way ANOVA检验。

2 实验结果

2.1 姜黄素对高脂饮食SD大鼠体重的影响

实验开始时,三组大鼠的体重无显著性差异,在给予高脂饮食10周后高脂饮食组大鼠体重升高较明显,与普通饮食组大鼠比较,差异显著,P<0.01;而给予姜黄素及高脂饮食组大鼠,体重较普通饮食组也有明显差异,P<0.05,但体重明显低于单纯高脂饮食组;在干预20周后,该趋势仍然存在,结果见表1。

Tab 1 The effect of Curcumin to the body weight of the SD rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	N	0 week	10 weeks	20weeks
Control	10	185.9±11.5	267.5±14.3	339.2±17.1
High fat diet	10	190.1±12.3	300.6±18.5 ^{▲▲}	378.5±16.5 ^{▲▲}
Curcumin	10	188.8±14.6	289.9±17.4 [▲]	352.9±18.3 [▲]

Compared to the control group: [▲]p<0.05, ^{▲▲}p<0.01, compared to the curcumin group: [△]p<0.05.

2.2 姜黄素对高脂饮食SD大鼠血脂水平的影响

在给予20周的高脂饲料喂养后SD大鼠的TG、TC、LDL-C明显升高,而HDL-C则显著下降,与正常饮食组比较,P<0.01。而高脂饮食+姜黄素组大鼠的血脂水平则显示其与单纯高脂饮食组比较在TG、TC、LDL-C方面要低,P<0.05, HDL-C则升高,P<0.05。证实姜黄素可防治高脂饮食导致的SD大鼠的血脂升高。

2.2 姜黄素对高脂饮食SD大鼠胸主动脉内皮依赖性舒张功能的影响

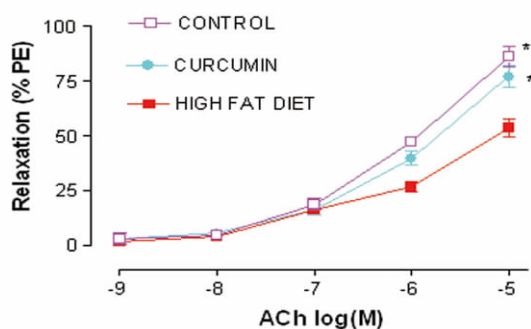
高脂饮食使SD大鼠胸主动脉的内皮依赖性舒张功能显著下降,与正常饮食组比较,差异显著,P<0.05;在给予姜黄素干预后胸主动脉的内皮依赖性舒张功能显著改善。而3组大鼠非内皮依赖性舒张功能则无明显差异。(结果见图1、图2)

Tab2 The effect of curcumin on lipid levels of the SD rats

Groups	N	TG mmol/L	TC mmol/L	HDL-C mmol/L	LDL-C mmol/L
Control	10	0.673± 0.101	3.125± 0.367	0.921± 0.058	1.503± 0.217
High fat diet	10	1.109± 0.062	8.963± 0.568	0.502± 0.048	4.895± 0.811
Curcumin	10	0.706± 0.052	4.235± 0.456	0.879± 0.069	1.689± 0.224

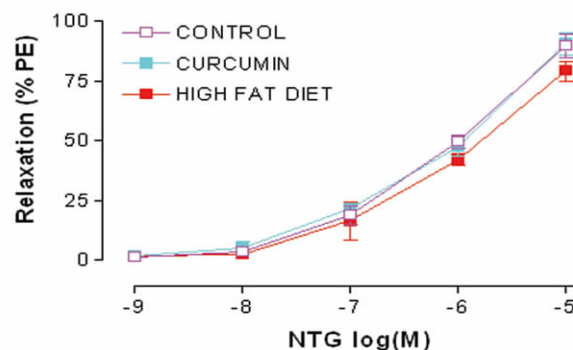
Compared to the control group: ▲p<0.05, ▲▲p<0.01, compared to the curcumin group: △p<0.05.

The effect of curcumin to Endothelium-dependent rasorelaxation of Aorta



Picture 1

The effect of curcumin to Nonendothelium-dependent rasorelaxation of Aorta



Picture 2

3 讨论

血管内皮功能障碍在动脉粥样硬化性疾病的发生、发展中有着极其重要意义。血管内皮细胞可分泌 NO、ET-1、PGI₂、Ang、vWF、黏附分子等血管活性物质,这些活性物质之间的相互作用,维持着血管的舒缩状况,并有效地调节炎症反应及凝血状态等。

血管舒张可分为内皮依赖性舒张和非内皮依赖性舒张。内皮依赖性舒张是指在药物或生理刺激下,内皮细胞中的一氧化氮合酶将 L-Arginine 转化为 NO,NO 通过 cGMP 途径介导平滑肌细胞的舒张;内皮依赖性超极化因子(EDHF)则可通过开放钾通道引起平滑肌的舒张;前列环素(PGI₂)等可通过 cAMP 途径引起血管平滑肌的舒张;乙酰胆碱、缓激肽、腺苷及提高的血管剪切力均可增加 NOS 活性。脂代谢紊乱,可抑制内皮来源的一氧化氮合酶(eNOS)表达并使 eNOS 生物活性下降,改变细胞内 L-Arginine 通路或影响 NO 释放,还可使 eNOS 产生自由基,导致 NO 失活^[6-7]。

4 结论

本研究证实,姜黄素在抗肿瘤、降血糖等^[8-10]生理活性外尚有显著的心血管系统生理活性,能够有效地对抗高脂饮食诱导的 SD 大鼠的体重升高,降低血脂水平,改善由于高脂饮食导致的血管内皮功能障碍。在将来的研究中,应重点阐明其降脂、改善血管内皮功能的机制,探讨姜黄素通过那些信号分子产生以上效应,为其更好地应用于临床打下坚实的基础。

Reference

[1] Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor [J]. Am J Med,

2003, 115 (Suppl 8A): S37-S41

- [2] Molnar J, Yu S, Mzhavia N, et al. Diabetes induces endothelial dysfunction but does not increase neointimal formation in high-fat diet fed C57Bl/6J mice [J]. Circ Res, 2005, 96(11): 1178-1184
- [3] Anand P, Kunnumakkara A B, Newman R A, et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises [J]. Mol Pharm, 2007, 4 (6): 807-818
- [4] Menon V P, Sudheer A R. Antioxidant and antiinflammatory properties of curcumin [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 595(8): 105-125
- [5] He Qing-zhi, Zeng Huai-cai, Yi Lan, et al. Effect of Curcumin on Serum Lipids and Caveolin-1 Expression in High fat fed Rats [J]. Practical Preventive Medicine, 2010, 17(6): 1046-1048
- [6] Tao Jun, Tu Chang, Wang Ya, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation and arterial elasticity in patients with coronary artery disease [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2005, 33(2): 150-152
- [7] Guo Wen-bin, Liu Zong-ming, Zhu Mei, et al. Effects of obesity on endothelium-dependent flow-mediated vasodilation function [J]. Journal of Medical Imaging, 2004, 14(8): 651
- [8] Park M yung-Jin, Kim Eun-Hee, Park In Chul, et al. Curcumin inhibits cell cycle progression of immortalized human umbilical vein endothelial (ECV304) cells by up-regulating cyclin-dependent kinase inhibitor, p21WAF1/CIP1, p27KIP1 and p53 [J]. International Journal of Oncology, 2002, 21 (2): 379-383
- [9] Shao ZM, Shen ZZ, Liu CH, et al. Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells [J]. International Journal of Cancer, 2002, 98 (2): 234 - 340
- [10] Kumar PA, Suryanarayana P, Reddy PY, et al. Modulation of alpha-crystallin chaperone activity in diabetic rat lens by curcumin [J]. Molecular Vision, 2005, 11: 561 - 568