

姜黄素对低密度脂蛋白和脂蛋白(a)代谢的影响

沃兴德 洪行球 赵革平 唐利华

(浙江中医学院分子医学研究所, 杭州 310009)

主题词 脂蛋白, 低密度; 脂蛋白(a); 代谢; 去唾液酸低密度脂蛋白; 去唾液酸脂蛋白(a); 姜黄素; 动脉粥样硬化

摘要 为探讨姜黄素的降血脂和抗动脉粥样硬化作用是否通过影响低密度脂蛋白和脂蛋白(a)的代谢来实现的, 用姜黄素经刺猬腋下静脉注入, 2 min 后注射¹²⁵I- 低密度脂蛋白、¹²⁵I- 脂蛋白(a)、¹²⁵I- 去唾液酸低密度脂蛋白或¹²⁵I- 去唾液酸脂蛋白(a), 1 小时后处死动物, 测定血、肝、肾、脾、胆汁和肾上腺中的放射性含量。实验发现: 姜黄素使低密度脂蛋白进入肝脏和肾上腺增多, 胆囊中的含量增加, 而进入脾脏的含量降低; 姜黄素对脂蛋白(a)的作用与对低密度脂蛋白的作用相似, 但不如对低密度脂蛋白的作用明显。姜黄素对去唾液酸低密度脂蛋白代谢有部分抑制作用, 但对去唾液酸脂蛋白(a)的作用不十分明显。实验认为姜黄素可能通过促进肝和肾上腺对低密度脂蛋白和脂蛋白(a)的代谢, 增加胆囊对低密度脂蛋白排泄, 抑制脾对低密度脂蛋白的摄取, 使血中低密度脂蛋白和脂蛋白(a)的含量降低, 从而起到降血脂和抗动脉粥样硬化作用。

Effects of Cucurmin on the Metabolism of Low Density Lipoprotein and Lipoprotein (a)

WO Xing- De, HONG Xing- Qiu, ZHAO Ge- Ping and TANG Li- Hua

(Molecular Medical Institute, Zhejiang Traditional Chinese Medical College, Hangzhou 310009, China)

MeSH Lipoproteins, LDL; Lipoprotein (a); Metabolism; Desialylated Low Density Lipoprotein; Desialylated Lipoprotein(a); Cucurmin; Atherosclerosis

ABSTRACT **Aim** To study the effects of cucurmin on the metabolism of low density lipoprotein and lipoprotein (a). **Methods** Cucurmin was injected into the body of hedgehogs via the amput vein 2 minutes before the ¹²⁵I- low density lipoprotein (¹²⁵I- LDL), ¹²⁵I- lipoprotein(a) (¹²⁵I- Lp(a)), ¹²⁵I- desialylated low density lipoprotein (¹²⁵I- ds- LDL) or ¹²⁵I- desialylated lipoprotein (a) (¹²⁵I- ds-Lp(a)) were injected. The animals were put to death in 1 hour. The radioactivity of ¹²⁵I- LDL, ¹²⁵I- Lp(a), ¹²⁵I- ds- LDL and ¹²⁵I- dsLp(a) in the blood, liver, kidney, spleen, gall and adrenal were measured. **Results** Experiments showed that the absorption of LDL in liver, adrenal and gall increased 228.1%, 86.7% and 70.3% respectively, but decreased 54.4% in spleen and 25.8% in blood. The effects of cucurmin on Lp(a) were similar to that on LDL. The absorption of Lp(a) in liver and adrenal increased 34.7% and 43.1% respectively, but decreased 34.8% in kidney and 19.2% in blood. The absorption of ds- LDL in liver, kidney, adrenal and blood decreased 15.1%, 43.6%, 68.2% and 31.8% respectively, but increased 31.7% in gall. Cucurmin has slightly effects on the metabolism of ds-Lp(a). **Conclusion** Experiments proved that cucurmin may promote the metabolism of LDL and Lp(a) in liver and adrenal, increase excretion of LDL by gall and inhibit the absorption of LDL in spleen. It make the concentration of LDL and Lp(a) in blood decrease and achieve the effects of lowering lipids and antiatherosclerosis.

脂蛋白(a) (lipoprotein (a)) 和低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 结构相似, 都有相同的载脂蛋白 B100 和类似的脂质成分。但存在二个区别: 脂蛋白(a) 中糖类含量比 LDL 高数倍; ④脂蛋白(a) 除含有 70% 的载脂蛋白 B 外, 还含有其它脂蛋白不含有的载脂蛋白(a)。由于载脂蛋白(a) 与凝血酶原高度同源, 因此可能参与凝血过程^[1]。近年的研究发现动脉粥样硬化血管壁沉积的脂质除有氧化型 LDL 外, 还有去唾液酸 LDL (desialylated LDL, ds-LDL), ds-LDL 易导致细胞内胆固醇聚集^[2]。我们的前期实验证明: LDL 和脂蛋白(a) 去唾液酸后在组织中的清除明显加快, 特别是脂蛋白(a)^[3]。

大量研究证明姜黄素具有明显的降血脂和抗动脉粥样硬化作用^[4,5], 含姜黄素血清能抑制 10% 血清培养的牛主动脉平滑肌细胞增殖和增加 LDL 受体的数目^[6]。本研究用¹²⁵I- 标记 LDL、脂蛋白(a) 和 ds-LDL 和去唾液酸脂蛋白(a) (desialylated lipoprotein (a), ds-脂蛋白(a)), 进一步观察姜黄素对脂蛋白代谢的影响。

1 材料与方法

1.1 脂蛋白分离纯化

抗凝血经离心后得到血浆, 通过序列超速离心获得 $d = 1.019 \sim 1.060$ g/L 部分, 即为 LDL。将 $d =$

1.060~1.12 g/L 部分再经凝胶过滤后获得纯化的脂蛋白(a), 经免疫双扩散和免疫印迹试验证实后, -37℃保存备用^[3]。

1.2 ¹²⁵I- 标记脂蛋白

纯化的 LDL 和脂蛋白(a) 与神经氨酸酶孵育后经 Sephadex G25 柱除去游离的唾液酸, 得到 ds- LDL 和 ds- 脂蛋白(a)。根据 Pittman 等^[7]的方法用 ¹²⁵I- 纤维素二糖酪胺标记 LDL、脂蛋白(a)、ds- LDL 和 ds- 脂蛋白(a)。纤维素二糖酪胺(40 mmol/L) 与 Na¹²⁵I (1 mCi) 在室温反应 30 min, 2 mg 脂蛋白与被激活的放射性碘纤维素二糖酪胺混合室温反应 30 min。标记的脂蛋白过 10 mL Sephadex G25 柱, 加入 10 mmol/L EDTA 生理盐水, 4℃透析过夜, 最后经 0.15 mol/L NaCl 透析除去 EDTA, 用 0.45 μm 滤膜过滤去除微生物, 测定其标记的放射性, ¹²⁵I- LDL 7.7 mCi/g 蛋白, 游离碘 7.2%; ¹²⁵I- 脂蛋白(a) 3.27 mCi/g 蛋白, 游离碘 9.0%; ¹²⁵I- ds- LDL 7.9 mCi/g 蛋白, 游离碘 7.3%; ¹²⁵I- ds- 脂蛋白(a) 10.1 mCi/g 蛋白, 游离碘 9.1%。

1.3 姜黄素溶液配制

四川犍为县产的姜黄经醇提、石油醚脱脂后得到纯度为 67% 的总姜黄素, 由于姜黄素难溶于水溶液, 故用含 10% 牛血清白蛋白溶液加入过饱和的姜黄素, 使姜黄素与白蛋白充分混合, 静止片刻后离心, 取上清液用化学法测定姜黄素含量, 用于实验的

总姜黄素含量为 0.33 g/L。

1.4 实验操作

健康成年刺猬, 购于浙江余杭县, 体重 279.9 ± 64.8 g, 随机分成 8 组: LDL 组、LDL+ 姜黄素组、ds- LDL 组、ds- LDL+ 姜黄素组、脂蛋白(a) 组、脂蛋白(a)+ 姜黄素组、ds- 脂蛋白(a) 组和 ds- 脂蛋白(a)+ 姜黄素组。乙醚麻醉暴露腋下静脉, LDL 组注射 4326390 CPM, 0.3 mL/只; LDL+ 姜黄素组先注射 0.5 mg 姜黄素/只, 2 min 后再给同上剂量的 LDL; ds- LDL 组注射 4387850 CPM, 0.3 mL/只; ds- LDL+ 姜黄素组先注射 0.5 mg 姜黄素/只, 2 min 后再给同上剂量的 ds- LDL; 脂蛋白(a) 组注射 5110950 CPM, 0.3 mL/只; 脂蛋白(a)+ 姜黄素组先注射 0.5 mg 姜黄素/只, 2 min 后再给同上剂量的脂蛋白(a); ds- 脂蛋白(a) 组注射 5133200 CPM, 0.3 mL/只; ds- 脂蛋白(a)+ 姜黄素组先注射 0.5 mg 姜黄素/只, 2 min 后再给同上剂量的 ds- 脂蛋白(a)。注射后 1 小时处死动物(处死前 1 min 腋下静脉注射 1 mL 0.2% 肝素, 便于组织灌洗)收取血, 切除肝、肾、脾、胆囊和肾上腺, 用含 0.002% 肝素的生理盐水灌洗, 滤纸吸干称重后用 γ- 计数器测定组织放射性, 每组实验结果为 2 只动物平均值, 表内值用 CPM/组织表示。

2 结果

表 1. 姜黄素对低密度脂蛋白和去唾液酸低密度脂蛋白代谢的影响

Table 1. The effect of the curcumin on the metabolism of the LDL and ds- LDL

Organ	LDL (a)	LDL+ Cucurmin (b)	(b- a)/a (%)	ds- LDL (c)	ds- LDL+ Cucurmin (d)	(d- c)/c (%)
Liver	168672	553384	228.1	920160	780875	- 15.1
Spleen	25129	11435	- 54.5	9865	9030	- 8.4
Kidney	36397	31602	- 13.2	58685	33115	- 43.6
Adrenal	2079	3882	86.7	11160	3545	- 68.2
Gall	42870	73020	70.3	23280	30665	31.7
Blood	2056340	1525286	- 25.8	2255500	1538570	- 31.8

表 2. 姜黄素对脂蛋白(a) 和去唾液酸脂蛋白(a) 代谢的影响

Table 2. The effect of the curcumin on the metabolism of the Lp(a) and ds-Lp(a)

Organ	Lp(a) (a)	Lp(a)+ Cucurmin (b)	(b- a)/a (%)	dsLp(a) (b)	dsLp(a)+ Cucurmin (d)	(d- c)/c (%)
Liver	162686	219169	34.7	1976258	1984842	0.4
Spleen	12800	15291	19.4	11210	13330	18.9
Kidney	105754	68894	- 34.8	79956	78538	- 1.8
Adrenal	2752	3938	43.1	2958	3868	30.8
Gall	99813	93089	- 6.7	97752	87424	- 10.5
Blood	2395958	1935947	- 19.2	1096018	1258940	14.8

从表 1 (Table 1) 可见, 应用姜黄素后 LDL 进入肝脏、胆囊和肾上腺中的含量明显增加, 分别增加 228. 1%、70. 3% 和 86. 7%, 用姜黄素后脾脏中的 LDL 含量降低 54. 5%, 血中 LDL 浓度降低 25. 8%。应用姜黄素使胆囊中的 ds- LDL 含量增加 31. 7% 外, 而对其它脏器主要表现为抑制, 特别是肾脏和肾上腺中的含量分别降低 43. 6% 和 68. 2%。

从表 2 (Table 2) 可见, 应用姜黄素后脂蛋白 (a) 进入肝脏和肾上腺中的含量增加, 分别增加 34. 7% 和 43. 1%, 肾脏中的脂蛋白 (a) 含量降低 34. 8%, 血中脂蛋白 (a) 含量降低 19. 2%, 应用姜黄素后对 ds- 脂蛋白 (a) 的影响不大。

3 讨论

高脂血症与“痰湿有关”, 痰湿阻滞血脉, 可进一步导致气滞血瘀而引起心痹等证。姜黄具有活血化瘀、行气止痛作用, 其有效成分姜黄素具有很好的降血脂和抗动脉粥样硬化作用^[5-7]。姜黄素降血脂和抗动脉粥样硬化作用可能与促进胆囊对胆固醇的排泄和抑制脂肪酸合成有关^[8]。

我们在对食饵性高脂血症动物和高脂血症患者降脂作用的研究中亦证明姜黄素具有良好的降血脂作用, 除此之外, 姜黄素还有抗脂质过氧化、抗凝血和促纤溶活性作用, 能抑制血管平滑肌细胞增殖、抑制巨噬细胞总 mRNA 的合成和对 LDL 受体有上调作用^[9]。LDL 和脂蛋白 (a) 结构相似, 被认为是造成动脉粥样硬化的危险因子, 特别是 ds- LDL 和 ds- 脂蛋白 (a) 可能在动脉粥样硬化的形成中具有更大的危险性。

实验证明: 应用姜黄素后 LDL 在肝脏和肾上腺中大量积聚, 上述二个组织富含 LDL 受体, LDL 受体活性增加可以促进 LDL 的吸收和利用, 因此姜黄素可能通过这一途径使 LDL 在肝脏和肾上腺中的代谢和利用增加。姜黄素也能使胆囊中的 LDL 含量增加, 说明姜黄素能促进 LDL 排泄作用。脾脏属网状内皮系统, 富含单核细胞和巨噬细胞, 这些细胞表面含有清道夫受体, 能清除部分循环中的 LDL, 姜黄素使进入脾脏的 LDL 量减少, 可能对巨噬细胞吞噬 LDL 有一定的影响, 从血中 LDL 含量降低可见姜黄素确有明显的降脂作用。

以往的实验证明 ds- LDL 和 ds- 脂蛋白 (a) 比 LDL 和脂蛋白 (a) 在体内代谢快^[10], 这是因为脂蛋白 (a) 中的唾液酸在稳定结构和代谢中起非常重要的作

用, 姜黄素对 ds- LDL 代谢有部分抑制作用, 特别是对肾脏和肾上腺, 分别降低 43. 6% 和 68. 2%。姜黄素能促进 ds- LDL 从胆汁中排泄, 使血中 ds- LDL 降低。但血中 LDL 的去向尚需进一步研究。

应用姜黄素能使脂蛋白 (a) 进入肝脏和肾上腺组织的量增加, 分别增加 34. 7% 和 43. 1%。使肾脏中的含量减少 34. 8%, 其总趋势使血中脂蛋白 (a) 含量降低。姜黄素对脂蛋白 (a) 的作用与对 LDL 的作用基本相似, 但作用较弱, 姜黄素对脂蛋白 (a) 经胆囊排泄作用不明显, 略能促进脾脏对脂蛋白 (a) 的吸收。姜黄素对 ds- 脂蛋白 (a) 的代谢除略能增加脾脏的含量外, 对其它脏器的作用不甚明显。

实验认为姜黄素可能通过促进肝和肾上腺对 LDL 和脂蛋白 (a) 的代谢, 增加胆囊对 LDL 排泄, 抑制脾脏对 LDL 的摄取, 使血中 LDL 和脂蛋白 (a) 的含量降低, 从而起到降血脂和抗动脉粥样硬化作用。

参考文献

- 1 Fless GM, Zum Mallen ME, Scanu AM. Isolation of apolipoprotein (a) from lipoprotein (a). *J Lipid Res*, 1985, **26**(1): 224- 229
- 2 Tertov VV, Orekhov AN, Sobenin IA, et al. Carbohydrate composition of protein and lipid components in sialic acid - rich and poor low density lipoprotein from subjects with and without coronary artery disease. *J Lipid Res*, 1993, **34**: 365- 375
- 3 沃兴德, Kostner GM, 洪行球, 等. 刺猬体内低密度脂蛋白和脂蛋白 (a) 代谢途径的比较. *中国动脉硬化杂志*, 1996, **4**(1): 35 - 39
- 4 薛春生, 何高琴, 秦采玲, 等. 姜黄抗动脉粥样硬化作用的初步实验研究. *新医药学杂志*, 1978, (9): 59- 62
- 5 贺禄谊. 姜黄治疗高脂血症 90 例疗效观察. *人民军医*, 1980, (9): 42- 44
- 6 Zhang WL, Liu DW, Wo XD, et al. Effects of Cucurbita Longa on proliferation of cultured bovine smooth muscle cells and on expression of low density lipoprotein receptor in cells. *Chin Med J*, 1999, **112**(4): 308 - 311
- 7 Pittman RC, Thomas EC, Christoper K, et al. A radioiodinated intracellularly trapped ligand for determining the site of plasma protein degradation in vivo. *Biochem J*, 1983, **212**: 791- 800
- 8 肖小河, 苏中武, 乔传卓, 等. 姜黄属药用植物研究进展. *中草药*, 1997, **28**(2): 114- 116
- 9 沃兴德, 洪行球, 高承贤, 等. 姜黄醇提取物对食饵性高脂血症动物和高脂血症患者降脂作用的研究概况. *浙江中医学院学报*, 1998, **22**(6): 7- 8
- 10 沃兴德, Kostner GM, 洪行球, 等. 去唾液酸对低密度脂蛋白和脂蛋白 (a) 代谢的影响. *中国动脉硬化杂志*. 1996, **4**(2): 115 - 118

(此文 1999- 05- 16 收到, 1999- 10- 30 修回)

(此文编辑 朱雯霞)