

- 用的超微结构研究[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(4): 318.
- [8] 张芝平, 韩鹏, 刘仕昌, 等. 清热解凉血化瘀治疗温病湿热证的实验研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(3): 162-165.
- [9] 张芝平, 韩鹏, 刘诚, 等. 中药清热凉血新法治疗温病湿热证的实验研究[J]. 华南国防医学杂志, 2002, 16(6): 1-5.
- [10] 吴智兵, 曾头明. 清热化湿消瘀法防治动脉粥样硬化的机理研究[J]. 实用中西医结合杂志, 2006, 6(4): 4.
- [11] 吴仕九, 杨运高, 佟丽, 等. 中医湿热证证候模型的应用研究[J]. 中医杂志, 2001, 42(9): 553-555.

- [12] 闫翔, 郭明扬. 温病湿热证动物模型的研究思路和方法[J]. 国医论坛, 2003, 18(6): 41-43.
- [13] 袁嘉东, 吴智兵. 清热祛湿化瘀法防治动脉粥样硬化的机制研究[J]. 湖南中医杂志, 2005, 21(6): 15-16.
- 作者简介: 李华锋(1978—), 男, 现为广州中医药大学 2005 级博士研究生(邮编: 510405); 陈婷, 现为广州中医药大学第一临床医学院 2001 级七年制学生; 刘红姣、刘叶, 现为广州中医药大学 2005 级博士研究生。

(收稿日期: 2007-05-23)

(本文编辑 王雅洁)

姜黄与高脂血症¹⁾

肖东琼, 秦 玲

中图分类号: R589.2 R289.5

文献标识码: A

文章编号: 1672-1349(2007)09-0854-03

姜黄(curcuma)为姜黄属植物,药用其根茎,主产于日本、美国、中国及非洲等地。联合国世界卫生组织食品药品管理局批准姜黄为天然食品添加剂。近年的研究不仅证明了姜黄的传统作用^[4,5],而且还揭示出一些新的药理作用,如**抗炎、抗氧化、清除氧自由基、抗人类免疫缺陷病毒、保护肝脏和肾脏、抗纤维化以及防癌抗癌等作用,而且无明显的毒副作用。中医认为姜黄能行气、散风活血、通经止痛。现就近年来有关姜黄降脂方面的研究进展作一综述。**

1 姜黄的组成

姜黄属植物主要含精油(12%~14%)、脂肪油(14%~17%)等挥发油及姜黄素(curcumin, difesuloylmethane)类成分,此外还有树脂类、糖类、甾醇类、脂肪酸、多肽类、生物碱及微量元素。其中姜黄素类(curcuminoids)是二苯基炔类成分,有酚性和非酚性成分,现已分离并鉴定出20多个姜黄素化合物。姜黄的黄色物质为略带酸性的酚性物质,是**姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的混合物,称之为姜黄色素,是姜黄发挥药理作用的主要成分,而姜黄素是最重要的活性成分,双去甲氧基姜黄素的活性最强。**

2 姜黄素的分子结构及化学性质

其分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$,分子量368.39,其主链为不饱和脂族及芳香族基团,熔点 $180\text{ }^{\circ}\text{C}\sim 183\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。姜黄素的结构特性与其多种生物活性^[1,2],甚至毒性作用都高度相关。姜黄素几乎不溶于水,易溶于乙醇、醋酸、碱、丙酮和氯仿等有机溶剂。由于姜黄素分子中含有多个双键、酚羟基及羰基等,故其化学反应较强。姜黄素有良好的耐氧化性,但耐还原性较差,应避免与还原性物质共同存放。金属离子及强光、高温等可影响姜黄素的稳定性,因此姜黄素应避免与铁器接触,同时在运输、贮存、使用过程中注意避光,保持低温。姜黄素受可见光和紫外线影响,会发生光降解。在pH值3~10,姜黄素的降解率与pH值呈正相关,在中性、碱性的条件下分解更快,分解产生香草醛、阿魏酸和阿魏酰甲烷。而降低pH值可显著增加姜黄素的稳定性。笔者认

为不宜把姜黄素制成注射液和片剂,制成胶囊姜黄素稳定性可提高,半衰期延长为7.12年,有效期为1.08年。

3 姜黄素体内吸收与代谢

姜黄素在体内其生物利用度低,在肠道吸收过程中发生转化,极少以原形吸收入血。姜黄素在人和鼠肝细胞中首先被还原成六氢姜黄素(hexahydrocurcumin, HHC),然后进一步生成六氢姜黄素醇,代谢生成HHC的速度很快,但在人肝中的代谢比鼠肝中慢;在鼠活体实验中,姜黄素在血浆中的主要代谢产物为姜黄素的葡萄糖醛酸结合物和磺酸盐,而非HHC和六氢姜黄素醇。姜黄素在鼠肝中代谢的产物很少出现在血浆中,可能直接通过胆汁而排出体外,这也表明姜黄素在肝中的代谢过程可能是体内的消除过程^[3]。Pan等^[1]发现,给小鼠腹腔内注射0.1g/kg姜黄素,可见姜黄素在肠中的浓度为肝、脾脏中的5倍,其余脏器中含量极少。由于姜黄素肠道吸收少,Ireson等^[4]用HPLC和质谱法研究了姜黄素在人和小鼠肠肝中的代谢,表明它在肠、肝的线粒体中转化为姜黄素葡萄糖苷酸,而在细胞质中代谢为硫酸化姜黄素、四氢姜黄素以及六氢姜黄素,其代谢产物的活性明显低于原形药物。比较人体与小鼠的体内代谢发现,姜黄素在肠道中的代谢人体高于小鼠,而肝脏代谢则低于小鼠,同时其在肠道组织中的代谢显著低于其他组织,故作者认为姜黄素的临床应用应注意其肠道代谢的问题。

4 高脂血症

4.1 **原因** 包括**环境因素与遗传因素**,环境因素包括**营养因素(饮食的结构);生活方式(吸烟、饮酒、运动等);药物作用如口服避孕药、肾上腺皮质激素;内分泌代谢障碍;主要见于肥胖、高尿酸血症、糖尿病^[5]等;某些疾病如骨髓病、肾脏疾病,尤其是肾病综合征**。遗传因素主要为**基因异常:脂蛋白脂酶和ApoCII基因异常;ApoE基因异常^[6]**。

4.2 **降血脂** 是一个复杂的过程,由膳食、吸收、内生、代谢等多方面组成,仅代谢这一环节又受多种因子参与调控,如相关酶活性改变、脂蛋白受体表达、基因转录水平等。

1) 为吉林省科技厅基金课题(No. 20050408)

5 姜黄的调脂功能与毒副反应

目前国内外有研究表明姜黄素具有降脂作用,且与经典的降脂药物相比较姜黄素的毒副反应小。

5.1 调脂作用 实验显示糖尿病大鼠在实验结束时亦出现了明显的脂代谢紊乱,即总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)升高,而高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)降低。姜黄素治疗组较糖尿病组上述脂代谢紊乱明显减轻,该实验提示姜黄素具有调节脂质代谢紊乱的功能。另有研究显示高脂血症的病人服用含 50% 总姜黄素的姜黄醇提取物,能显著降低血清总胆固醇和三酰甘油,姜黄醇提取物降 TG 的作用大于降 TC 的作用,因此使血清 TC/TG 比值增高。虽然姜黄醇提取物对高密度脂蛋白 HDL-C 和载脂蛋白 Apo 作用不明显,但能显著降低血清 LDL-C 和 ApoB-100 的含量,使 LDL-C/HDL-C 比值降低和 ApoA-1/ApoB-100 比值增高。提示姜黄醇提取物对 TG 和低密度脂蛋白及 ApoB-100 的影响显著。姜黄素能降低高脂模型大鼠血中总胆固醇、三酰甘油水平,提高载脂蛋白 A 水平,并降低血及肝中过氧化脂质,同时提高肝匀浆总抗氧化能力和 SOD 活性、谷胱甘肽过氧化物酶活性。高脂模型大鼠在改饲基础饲料 4 周后血脂可降至实验前基础水平,若同时给予姜黄素(5 g/kg),则在第 2 周时就能得到相同效果。结果提示姜黄素对高脂血症大鼠有降脂和抗氧化作用。说明姜黄素能降低 ApoB,进而降低 LDL-C 水平。

5.2 毒副反应 姜黄素就像许多天然的抗氧化物质,如植物多酚、维生素 C、尿酸等一样,在特定条件下也会表现出原氧化作用^[7],产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),引起氧化应激,导致 DNA 损伤和细胞凋亡。这可能与姜黄素的分子结构(尤其是 β -二酮结构)、氧和过渡金属离子的存在有关。更多的研究表明对肝脏等器官损伤具有保护作用。姜黄素在磷酸缓冲液中具有内在保护肝脏和器官功能质量,延长了保护器官质量的时间^[8]。以 CCl₄ 复制肝纤维化大鼠模型,结果表明姜黄素可显著降低肝纤维化大鼠血清谷丙转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST),减轻肝细胞脂肪变性及炎性细胞浸润,还能显著降低肝组织中羟脯氨酸(Hyp)、丙二醛(MDA)含量,抑制肝脏胶原纤维的增生。提示姜黄素具有保肝、抗肝纤维化的作用。姜黄素能显著抑制 Fe²⁺ 诱导的 Wistar 大鼠肝细胞损伤,降低 Fe²⁺ 诱导的肝匀浆和血清过氧化脂质,提示姜黄素可通过抑制脂质过氧化反应发挥其抗细胞毒的作用。Park 等研究姜黄素对 CCl₄ 造成的大鼠急性或亚急性肝损伤的保护作用时发现其能显著降低血清中丙氨酸转氨酶和天门冬氨酸转氨酶含量。姜黄素对黄曲霉毒素诱导的肝损伤具有保护作用。沃兴德等^[9]以人口服剂量的 600 倍作一次性最大耐受量试验,所观察各项指标均正常,未见 1 只小鼠死亡,证明姜黄素无明显急性毒性作用。长期毒性试验,以成年人用量的 200 倍和 100 倍给大鼠连续口服 80 d,对大鼠的进食量和生长发育(体重增长)均无影响,对肝、肾功能均无毒性作用,肉眼观察及病理学检查心、肺、脾、肝、肾、胃、肾上腺、甲状腺、胸腺、睾丸(卵巢)和子宫(前列腺)等器官均未发现损伤性改变。姜黄素是蛋白激酶 C 的抑制因子核转录因子 κ B(NF- κ B)活化抑制因子,在肾缺血再灌注损伤模型中,姜黄显著降低血浆 creatinine(肾缺血损伤标志)和显著降低化学因子 MCP-1 和 RANTES(炎症标志)表达^[10]。姜黄醇提取物对血糖、肌酐、尿素、血清碱性磷酸酶和血清谷氨酰转移酶活性

以及对血清球蛋白均无显著影响,说明姜黄醇提取物在降脂的同时对肝、肾均无毒性作用,从姜黄醇提取物能使血清丙氨酸氨基转移酶活性显著降低来看,可能姜黄醇提取物对肝功能还有一定的保护作用。实验认为姜黄醇提取物是一味安全有效的以降 TG 为主的降脂药^[11]。

6 姜黄的降脂作用机制

6.1 减少外源性脂质的吸收 姜黄素在促进脂质(CH)分解为胆酸的同时,亦刺激其合成,干涉外源 CH 的吸收可能是姜黄发挥降脂作用的主要机制。

6.2 减少内源性脂质的合成 以前的实验研究表明,姜黄素有影响低密度脂蛋白代谢并上调细胞低密度脂蛋白受体(LDL-R)的表达的作用,致使血浆 LDL-C 降低,继而导致 LDL-C 代谢加快,肝脏合成及释放 LDL-C 减少,相应下降 LDL。

6.3 促进脂质转运和排泄 姜黄素可能通过促进肝和肾上腺对 LDL-C 和脂蛋白(a)的代谢,增加胆囊对 LDL 排泄,抑制脾脏对 LDL-C 的摄取,使血中 LDL-C 和脂蛋白(a)的含量降低从而起到降脂和预防动脉粥样硬化作用。

6.4 调节脂质代谢

6.4.1 脂蛋白受体表达 Fan 等^[12]研究初步认为姜黄素降胆固醇作用的分子机制在于激活了 SCAP/SREBP 途径,通过 SRE-1 的作用上调 LDL-R 的表达。姜黄素能增加爪蟾卵母细胞对外源导入的 LDL-R 基因的表达,因此,姜黄素可能通过促进 LDL-R 基因表达这一途径降低血清 TC, LDL-C 和 ApoB-100 含量,起到降血脂和抗动脉粥样硬化作用。

6.4.2 相关酶活性改变 姜黄素可使糖尿病大鼠代谢状况明显改善,明显增加肝 CH 分解代谢限速酶胆固醇-7 α -脱氢酶活性,认为其降脂作用可能与胆固醇分解代谢增强有关。治疗后胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶活性有所增加,由于肝 LDL 受体数目与 HMG-CoA 还原酶活性呈正比例,而胆固醇的清除依赖 LDL 受体,故姜黄素引起该酶活性增加可能意味着肝 LDL 受体的增加,从而清除组织中的胆固醇引起降脂作用^[13]。Asai 等^[14]发现姜黄素在降低高脂血症小鼠血脂的同时,可使肝酰基辅酶 A 还原酶活性明显增高,姜黄素在体内的降脂作用也可能是改变了脂肪酸的代谢。姜黄素能增加 ApoA 含量,促进 DHL 的代谢,可见姜黄素降血脂机制可能是增加 ApoA 含量,促进 DHL 的代谢和降低 ApoB,进而抑制 LDL 代谢。沃兴德等^[11]研究双脱甲氧基姜黄素能显著提高血浆脂解酶 PHLA 活性,对提高脂蛋白脂酶 LPL 和肝脂酶活性 HL 的活性作用也较明显。双脱甲氧基姜黄素具有降低肝脏和血清脂质,特别是有显著的降 TG 和提高 TG 代谢相关酶活性的作用。

姜黄提取物降脂可能是通过以下途径起综合作用,减少外源性脂质的吸收,减少内源性脂质的合成,促进脂质的转运和排泄,调节脂质代谢。

7 姜黄在高脂血症中的应用前景

血脂异常可增加冠心病的发病危险。血脂异常是指血中 TC, LDL-C 和 TG 高于正常范围以及 HDL-C 水平低于正常范围。经过大量的流行病学和实验研究证明,TC, TG, LDL 的升高和 HDL 的降低分别是冠心病发病的独立危险因子。因此,开发副反应小且具有明显降血脂作用的中药有着十分广泛的应用前景。

姜黄在降脂治疗中作用极为重要,其研究也日益受到重视。

姜黄素的毒性低、副反应小、药源广、价廉、服用方便,因此在临床上具有广阔的应用价值及发展前景。姜黄素和双脱甲氧基姜黄素在降脂过程中作用机制值得进一步研究,高脂血症的预防及治疗将进入新纪元。

参考文献:

- [1] Pan MH, Huang TM, Lin JK. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice[J]. Drug Metab Dispos, 1999, 27: 486-494.
- [2] Tonnesen HH, Karlens J, Henegouwen GB. Studies on curcumin and curcuminoids VIII photochemical stability of curcumin[J]. Z Lebensm Unters Forsch, 1986, 183(2): 116-122.
- [3] Ireson C, Orr S, Jones DJ, et al. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E₂ production[J]. Cancer Res, 2001, 61(3): 1058.
- [4] Ireson CR, Jones DJ, Orr S, et al. Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(1): 105.
- [5] Save V, Patil N, Moulik N, et al. Effect of atorvastatin on type 2 diabetic dyslipidemia[J]. Cardiovasc Pharmacol Ther, 2006, 11(4): 262-270.
- [6] Wang J, Xian X, Huang W, et al. Expression of LPL in endothelial-intact artery results in lipid deposition and vascular cell adhesion molecule-1 upregulation in both LPL and ApoE-deficient mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(1): 197-203.

- [7] Decker EA. Phenolics: Prooxidants or antioxidants[J]. Nutrition Res, 1997, 55: 396-407.
- [8] Chen Changguo, Johnston Thomas D. Curcumin has potent liver preservation properties in an isolated perfusion model[J]. Transplantation, 2006, 82(7): 931-937.
- [9] 沃兴德, 洪行球, 高承贤. 姜黄素最大耐受量试验[J]. 浙江中医学院学报, 2000, 24(2): 55.
- [10] Shoskes DA. Effect of bioflavonoids quercetin and curcumin on ischemic renal injury: A new class of renoprotective agents[J]. Transplantation, 1998, 66: 147.
- [11] 沃兴德, 洪行球, 魏佳萍, 等. 姜黄醇提取物对高脂血症病人脂代谢及肾功能的影响[J]. 浙江中医学院学报, 1999, 23(1): 20-22.
- [12] Fan C, Wo X, Dou X, et al. Regulation of LDL receptor expression by the effect of curcumin on sterol regulatory element pathway[J]. Pharmacol Rep, 2006, 58(4): 577-581.
- [13] Peschel D, Koerting R, Nass N. Curcumin induces changes in expression of genes involved in cholesterol homeostasis[J]. J Nutr Biochem, 2007, 18(2): 113-119.
- [14] Asai A, Miyazawa T. Dietary curcuminoids prevent high-fat diet-induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue[J]. Nutr, 2001, 131(11): 2932-2935.

作者简介: 肖东琼(1982-), 女, 现为吉林大学基础医学院临床医学七年制2001级学生(邮编: 130021); 秦玲(通讯作者), 现工作于吉林大学第一医院(邮编: 130021)。

(收稿日期: 2007-05-30)

(本文编辑 王雅洁)

心肾疾病相关性临床研究进展

杜金行, 曹迎

中图分类号: R541 R256.2

文献标识码: A

文章编号: 1672-1349(2007)09-0856-03

心脑血管病常常并称,说明两者之间关系密切,如高血压,其引起脑血管病的几率远高于冠心病,因而有学者认为卒中的一、二级预防心脏科医生大有作为^[1]。对于心肾疾病之间的关系,近年来也引起了人们的广泛关注,比如微量白蛋白尿是冠心病的独立预测因子和危险因素,减少蛋白尿可以保护心脏和肾脏,冠心病合并肾损害死亡率增高等等,甚至有学者提出治疗肾脏可治疗心脏,治疗心脏则又可治疗肾脏^[2]。因此加强心肾两学科协作,对心肾相关性进行深入研究具有重要意义。

1 慢性肾脏病与心血管疾病

1.1 慢性肾脏病是心血管不良事件的独立危险因素 在多重危险因素干预实验(multiple risk factor intervention trial, MRFIT)成人研究中,发现血肌酐浓度仅仅轻度升高对于冠心病和全因死亡也是一个独立危险因素^[3]。在心脏预后预防评估研究(heart outcomes prevention evaluation, HOPE)中发现轻度慢性肾功能不全独立于其他因素,与心血管事件风险增加有关;而且血清肌酐清除率 $< 70 \text{ mL/min}$ 是ST段抬高性心肌梗死(MI)和非ST段抬高性MI病人死亡的一个独立预测因素,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)每降低 10 mL/min ,心血管病(CVD)危险性增加19%^[4]。而且慢性肾脏病(CKD)程度越重,心血管事件后发生不良后果的几率也越高,美国心脏病协会

(AHA) 2001年年会对最具有价值的几项研究进行了总结,认为CKD是急性冠状动脉综合征病人发生心源性死亡、不良心血管事件的危险因素^[5],其中利用链激酶和组织型纤溶酶原激活物(t-PA)治疗冠状动脉堵塞实验(GUSTO)研究的多变量分析结果提示,CKD与其他危险因素(既往冠心病史、中风、心力衰竭、MI病史等)相比,其与死亡、心肌梗死的发生更具独立相关关系^[6]。因此2003年K/DOQI临床应用指南指出,所有CKD病人都应作为CVD的高危人群或等危症,对所有CKD病人都应进行CVD危险因素的评价,在防治或纠正各种危险因素时,均应考虑到CKD的存在。

1.2 蛋白尿与冠心病 蛋白尿包括显性蛋白尿、微量白蛋白尿。微量白蛋白尿最初是在糖尿病发生肾脏早期损害时被发现的,随后发现在高血压病人,甚至非高血压、非糖尿病的一般人群中普遍存在^[7]。

1.2.1 微量白蛋白尿是心血管病的独立预测因子 Yudkin^[8]就发现微量白蛋白尿的出现增加了冠心病病人的死亡率。Damsgaard等^[9]发现只要尿蛋白水平 $> 7.5 \text{ mg/min}$ 时,各种因素引起的死亡都会增加。Borch-Johnsen等^[10]在对2085例无冠心病、无肾脏疾病、无尿路感染、无糖尿病病人所进行的历时10年的前瞻性研究中发现,微量白蛋白尿独立于其他危险因