

191054

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ



191054



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการกลไกการออกฤทธิ์ของสารไพเพอรีนและอนุพันธ์ในการลดปัจจัย
เสี่ยงของการเกิดโรกระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด

Mechanisms of Action of Piperine and Its Derivatives in Reducing Risk
Factor of Cardiovascular Diseases

โดย ผศ.ดร. กรองกาญจน์ ชูทิพย์ และคณะ

พฤษภาคม 2555

600255688

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ



191054



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการกลไกการออกฤทธิ์ของสารไพเพอรีนและอนุพันธ์ในการลดปัจจัย
เสี่ยงของการเกิดโรกระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด
Mechanisms of Action of Piperine and Its Derivatives in Reducing Risk
Factor of Cardiovascular Diseases



โดย ผศ.ดร. กรองกาญจน์ ชูทิพย์ และคณะ

พฤษภาคม 2555

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการกลไกการออกฤทธิ์ของสารไพเพอรีนและอนุพันธ์ในการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิด
โรคระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด

Mechanisms of Action of Piperine and Its Derivatives in Reducing Risk Factor of
Cardiovascular Diseases

คณะผู้วิจัย สังกัด

ผศ.ดร. กรองกาญจน์ ชูทิพย์¹

ผศ.ดร.นันทิทิพย์ ลิ้มเพียรชอบ²

รศ.ดร.นันทกา โกรรานา²

รศ.ดร.สุขกิจ ยะโสธรศรีกุล¹

¹ คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ² คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทคัดย่อ

191054

การ oxidation ของ LDL ทำให้เปลี่ยนสภาพไปเป็น oxidized LDL ส่งผลต่อการถูกนำเข้าสู่เซลล์ macrophage ซึ่งในที่สุดจะกลายเป็น foam cells และสะสมที่ผนังหลอดเลือด จนทำให้เกิดจากการหนาตัวของผนังหลอดเลือด และเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) มีหลายๆ การศึกษาที่พบว่า piperine มีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ จึงน่าสนใจอย่างยิ่งในการศึกษาสารที่เป็นอนุพันธ์ของ piperine นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า piperine มีผลลดไขมันในเลือด ดังนั้น โครงการวิจัยนี้จึงเป็นการทดสอบ piperin และอนุพันธ์ 11 ชนิดที่สังเคราะห์ขึ้นมา ในการยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ของ LDL ที่แยกได้มาจากเลือดของอาสาสมัคร รวมทั้งมีการศึกษาผลการลดไขมันในสัตว์ทดลอง และการศึกษาผลต่อแผนภูมิโปรตีนในตับ ผลการทดลองพบว่า จากการวัดการยับยั้ง lipid peroxidation ด้วยวิธี TBARs assay พบว่าสารหลายชนิด ได้แก่ AI3, AI4, AI5, AI9, AI0, A20 และ AI23 มีฤทธิ์ในการยับยั้งดีที่ความเข้มข้นต่ำ $1 \mu\text{M}$ สำหรับการศึกษา reducing activity ของสารตัวอย่างสามารถทำได้ด้วยวิธี FRAP assay ผลการทดลองพบว่า สารที่มี reducing activity สูง ได้แก่ AI0 และ AI1 แสดงให้เห็นว่า ฤทธิ์ยับยั้ง lipid peroxidation ไม่ได้เป็นผลมาจากฤทธิ์ reducing activity ของสารโดยตรง นอกจากนี้ สารทุกชนิดที่ระดับความเข้มข้นต่ำ ($1 \mu\text{M}$) ไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ macrophage แต่มีผลลดการมีชีวิตของเซลล์ที่ความเข้มข้นสูงขึ้น ส่วนการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ piperine พร้อมกับ cholesterol นาน 8 สัปดาห์มีผลลด weight gain ลด total cholesterol (TC) และ triglyceride (TG) ตลอดจนทำให้การคลายตัวของหลอดเลือดดีขึ้น แต่ยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในตับหนู โดยสรุปมีความเป็นไปได้ที่ piperine และสารในกลุ่มนี้อาจมีศักยภาพในการพัฒนาเป็นยาที่มีฤทธิ์ในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดได้

Abstract

191054

Oxidation of low density lipoprotein (LDL) causes the formation of oxidized LDL that can be taken by macrophage. Macrophage then transforms to foam cells that can penetrate and accumulate in the vascular epithelial layers which finally cause atherosclerosis. Several studies reported the potential of piperine as antioxidant agent. Thus, it is interesting to further investigate the potential of piperine derivatives which could be even more active than piperine itself. We therefore synthesized 11 piperine derivatives and tested for their antioxidant activity against LDL oxidation. LDL was isolated from healthy volunteers by density sequential ultracentrifugation. As an anti-hyperlipidemic, some reports show that piperine produced clear blood lipid reductions whilst others failed to show any effect. Therefore, we aimed to study anti-oxidant activity of piperine and to show whether piperine could improve vascular endothelial function in cholesterol fed rats as well as its effect on liver protein profile.

Antioxidant effect was assessed by inhibitory activity on lipid peroxidation by TBARs assay and reducing activity by FRAP assay. The result showed that compound AI3, AI4, AI5, AI9, AI0, A20 and AI23 exhibited good lipid peroxidation inhibitory activity at 1 μM . For reducing activity, AI0 and AI1 showed the highest activity among all compounds. Dose-dependent pattern was also observed by both activities. These result suggested that inhibition of lipid peroxidation was not directly related to reducing activity. In addition, these compounds were test for their effect on macrophage cell viability and found that they were not toxic to cells at 1 μM and showed some reduction on cell viability at higher concentrations.

Throughout the 8 week trial, treatment with piperine (40, 80mg/kg) reduced body weight gain and food intake per day compared with control. The HC group exhibited elevation of both TC and TG. Piperine at 80mg/kg but not low dose (40mg/kg) partially reduced TC, while both doses effectively normalised the elevated TG. HDL was decreased in all animals including controls. Hypercholesterolemic and hypertriglyceridemic rats showed significant reduction of acetylcholine-induced vasorelaxation of isolated aortae and this was prevented by treatment with piperine. There was no change in liver protein profile.

This study showed that piperine reduced body weight gain, lowered TC and fully normalised TG and endothelial-mediated vasorelaxation of aorta. Thus piperine could provide beneficial effects in weight control, antihyperlipidemia and counteracted the poor vascular endothelial function in hyperlipidemia.