23 NOV 1999

STUDY OF THE EFFECT OF PHLORACETOPHENONE ON LIPID METABOLISM IN HYPERCHOLESTEROLEMIC HAMSTERS

PORNPIKUL SRIVORAPHAN

With compliments
of
บัณฑิตวิทยาลัย มหิดล

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (PHYSIOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
1999

ISBN 974-663-054-7

Copyright by Mahidol University
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

43209 c.2

4036391 SCPS/M : สาขาวิชา : สรีรวิทยา; วท.ม. (สรีรวิทยา)

พรพิกุล ศรีวรพรรณ์ : การศึกษาผลของฟลออะเซโตฟีโนนต่อกระบวนการเมตาบอลิซึ่มของไขมันในหนูแฮมสเตอร์ที่มีระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (STUDY OF THE EFFECT OF PHLORACETOPHENONE ON LIPID METABOLISM IN HYPERCHOLESTEROLEMIC HAMSTERS) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : ภาวิณี ปิยะจตุรวัฒน์, ปร.ด., ประหยัด โกมารทัต, Ph.D., อภิชาต สุขสำราญ, Ph.D. วิสุดา สุวิทยาวัฒน์, Ph.D. 121 หน้า. ISBN 974-663-054-7

สารฟลออะเซโตฟีโนน หรือ 2,4,6-ไตรไฮดรอกซีอะเซโตฟีโนน (2,4,6-trihydroxy-acetophenone) เป็นส่วนที่ไม่ใช่น้ำตาล (aglycone) ของ 4,6-dihydroxy-2-O-(β-D-glucopyranosyl) acetophenone ซึ่งเป็นสารประกอบที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติในว่านชักมดลูก ซึ่งเป็นพืชในตระกูล Zingiberaceae ได้มีการรายงานถึงสารประกอบนี้ว่ามีประสิทธิภาพดีเด่นในการกระตุ้นการหลั่งน้ำดี โดยการเพิ่มการขับออกของเกลือน้ำดี และส่งผลให้ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดลดต่ำลงตามมา ฤทธิ์ในการลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือดของสารนี้เป็นเรื่องที่น่าสนใจและอาจจะนำไปสู่การพัฒนาไปเป็นยาลดไขมันได้ ในการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงฤทธิ์และกลไกการออกฤทธิ์ลดไขมันของสารในสัตว์ทดลองโดยใช้หนูแฮมสเตอร์เพศผู้ ที่มีภาวะระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูงมาศึกษา การเหนี่ยวนำแฮมสเตอร์ให้มีระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูง ทำได้โดยการป้อนโคเลสเตอรอลเสริมทุกวันในปริมาณ 0.2% ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ประมาณ 3 สัปดาห์ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นมาอยู่ในระดับประมาณ 250-350 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ซึ่งจะได้นำมาใช้ในการทดลอง การป้อนสารในขนาด 300-800 ไมโครโมลต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 7 วันติดต่อกันให้แก่สัตว์ที่มีระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูง สารจะออกฤทธิ์ลดทั้งระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดได้ โดยความแรงของฤทธิ์จะขึ้นอยู่กับขนาดและระยะเวลาของการให้สารไตรไฮดรอกซีอะเซโตฟีโนนในขนาด 400 ไมโครโมลต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมจะมีประสิทธิภาพในการลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือดได้ประมาณ 48.1 เปอร์เซ็นต์ และไตรกลีเซอไรด์ 74.7 เปอร์เซ็นต์ ฤทธิ์สูงสุดในการลดไขมันในเลือดจะพบหลังจากได้รับสารไปเป็นเวลา 10 วัน จากการวิเคราะห์ไลโปโปรตีนหลักชนิดต่างๆที่มีอยู่ในเลือดแสดงให้เห็นว่า การให้สารไตรไฮดรอกซีอะเซโตฟีโนนมีฤทธิ์ในการลดความเข้มข้นของวีแอลดีแอลและแอลดีแอลได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีผลต่อระดับเอชดีแอล ยังพบว่าปริมาณไตรกลีเซอไรด์ในตับและโคเลสเตอรอลทั้งในรูปอิสระและไม่อิสระไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อได้รับสารไตรไฮดรอกซีอะเซโตฟีโนน ซึ่งชี้ให้เห็นว่าฤทธิ์การลดลงของระดับไขมันในเลือดของสารไตรไฮดรอกซีอะเซโตฟีโนนไม่ได้เป็นผลมาจากการลดการสร้างและหลั่งไขมันเข้าสู่กระแสเลือด และไม่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มการเก็บสะสมไขมันไว้ในตับ อย่างไรก็ตามสารไตรไฮดรอกซีอะเซโตฟีโนนมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์โคเลสเตอรอลเซเว่น อัลฟาไฮดรอกซีเลสได้อย่างมาก (7 เท่า) ซึ่งจะเร่งการเปลี่ยนโคเลสเตอรอลให้เป็นกรดน้ำดี การเพิ่มการทำงานของเอนไซม์นี้โดยสารไตรไฮดรอกซีอะเซโตฟีโนนจะพร้องกับฤทธิ์ของสารในการขับกรดน้ำดี และโคเลสเตอรอลออกมาในอุจจาระ จากผลดังกล่าวอาจสรุปได้ว่าสารไตรไฮดรอกซีอะเซโตฟีโนนออกฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือดโดยเร่งการเปลี่ยนรูปของโคเลสเตอรอลไปเป็นกรดน้ำดีและหลั่งออกทางน้ำดี

สารดังกล่าวอาจจะมีประโยชน์ต่อการนำไปพัฒนาเป็นยาลดไขมันในเลือดในคนไข้ต่อไปได้

4036391 SCPS/M : MAJOR: PHYSIOLOGY; M.Sc. (PHYSIOLOGY)
KEY WORD : 2,4,6-TRIHYDROXYACETOPHENONE / LIPID / CURCUMA COMOSA / METABOLISM / HYPOCHOLESTEROLEMIA

PORNPIKUL SRIVORAPHAN: STUDY OF THE EFFECT OF PHLORACETOPHENONE ON LIPID METABOLISM IN HYPERCHOLESTEROLEMIC HAMSTERS. THESIS ADVISORS: PAWINEE PIYACHATURAWAT, Ph.D., PRAYAD KOMARATAT, Ph.D., APICHART SUKSAMRARN, Ph.D. WISUDA SUVITAYAVAT, Ph.D. 121 p. ISBN 974-663-054-7

Phloracetophenone or 2,4,6-trihydroxyacetophenone (THA) is the aglycone part of 4,6-dihydroxy-2-O-(β-D-glucopyranosyl) acetophenone, a naturally occurring compound from *Curcuma comosa* Roxb. (family Zingiberaceae). This compound has been reported to effectively stimulate bile secretion by enhancing bile acid excretion which subsequently decreases plasma cholesterol. A hypocholesterolemic effect of this compound is of interest as it may have potential for development as a hypolipidemic drug. In the present study, the aim is to investigate the *in vivo* hypolipidemic activity and mechanism of THA by using hypercholesterolemic male hamsters. Hypercholesterolemia hamsters was induced by daily supplementary feeding with cholesterol at a dose of 0.2% body weight. By 3 weeks, plasma cholesterol was elevated to approximately 250-350 mg% at which time animals were randomly assigned for experimentation. Intragastric administration of THA (300-800 μmol/kg twice a day for 7 days) to the hypercholesterolemic animals decreased both plasma cholesterol and triglyceride levels in a dose-dependent manner. THA at dose of 400 μ mol/kg effectively lowered plasma cholesterol by 48.1% and plasma triglyceride by 74.7%. Maximum hypolipidemic effect of THA treatment was attained after 10 days of treatment. From analysis of all major plasma lipoprotein fractions, it is indicated that THA significantly decreased concentration of plasma VLDL and LDL-cholesterol but not HDL-cholesterol. Moreover, hepatic triglyceride and cholesterol contents of both free and bound pools were not significantly altered by THA treatment, suggesting that hypolipidemic action of THA was associated with neither a decreased synthesis of secretory lipid nor an increased uptake for accumulation in liver. However, THA markedly stimulated activity of cholesterol 7α-hydroxylase activity (7-fold) which enhanced conversion of cholesterol into bile acid. Corresponding to the increase of this enzyme activity, THA increased fecal excretion of both bile acid and cholesterol. These results suggest that THA exerts its hypolipidemic effect by stimulating hepatic conversion of cholesterol to bile acid for disposal via biliary secretion. This compound may have potential for development as a therapeutic agent for lowering lipids in patients.